



О.Д. Остроумова

Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной (медикаментозной) депрессии



С.В. Батюкина



Е.Ю. Эбзеева



Н.А. Шаталова

О.Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней²

С.В. Батюкина, ординатор II года кафедры терапии и полиморбидной патологии¹

Е.Ю. Эбзеева, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹

Н.А. Шаталова, ординатор II года кафедры терапии и полиморбидной патологии¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Medications associated with development of drug-induced depression

O.D. Ostroumova, C.V. Batyukina, E. Yu. Ebzeeva, N.A. Shatalova

Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russia

Резюме

Более 60% всех депрессивных синдромов составляет реактивная депрессия, возникающая в ответ на внутренние и внешние воздействия. Одним из вариантов реактивной депрессии является лекарственно-индуцированная (медикаментозная) или ятрогенная депрессия, которая является возможным побочным эффектом ряда лекарственных средств (ЛС). Депрессогенный эффект описывают как у психотропных, так и у соматотропных ЛС. Депрессии, возникающие при применении психотропных средств, чаще всего связаны с длительностью приема и большими дозами препарата. В ряду соматотропных препаратов, обладающих депрессогенным эффектом, чаще всего упоминаются некоторые антигипертензивные, антиаритмические, гиполипидемические ЛС, антибиотики, гормоны, противопаркинсонические, противоопухолевые ЛС. Лекарственно-индуцированные депрессии – одна из наиболее спорных проблем, в данной статье представлена систематизация имеющихся литературных данных о депрессии, ассоциированной с приемом различных ЛС.

Ключевые слова: депрессия, лекарственно-индуцированная депрессия, нежелательные лекарственные реакции.

Summary

More than 60% of all depressive syndromes are reactive depression, which occurs in response to internal and external influences. One of the variants of reactive depression is drug-induced (drug-induced) or iatrogenic depression, which is a possible side effect of a number of medications. Depressogenic effect is described in both psychotropic and somatotropic drugs. Depressions that occur when using psychotropic drugs are most often associated with the duration of administration and large doses of the drug. Some antihypertensive, antiarrhythmic, hypolipidemic drugs, antibiotics, hormones, antiparkinsonian drugs and antineoplastic agents are most often mentioned in the series of somatotropic drugs that have a depressogenic effect. Drug-induced depression is one of the most controversial issues, this article presents a systematization of available literature data on depression associated with taking various drugs.

Key words: depression, drug-induced depression, adverse drug reaction.

Депрессия является одним из наиболее распространенных психических заболеваний: ее частота в популяции в целом составляет около 17%, а у пациентов с хроническими заболеваниями, такими как хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, онкологические заболевания, – 85% [1]. Депрессия оказывает существенное влияние на качество жизни больных, их функциональный и когнитивный статус, и главное – ее наличие в ряде случаев ассоциируется с повышением риска смерти от всех причин [1].

Одной из многих причин депрессии может являться прием

некоторых лекарственных средств (ЛС), в таком случае ее называют лекарственно-индуцированной или медикаментозной [2]. Депрессия ассоциируется с приемом многих ЛС из разных фармакологических групп, включая антибактериальные препараты, препараты, применяемые для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), сердечно-сосудистой системы, кожных заболеваний, гормональные препараты, иммунологические ЛС, препараты для химиотерапии онкологических заболеваний [2], поэтому с данной неблагоприятной побочной реакцией (НПР) может

столкнуться врач любой специальности. К сожалению, эта проблема недостаточно широко освещена в медицинской литературе, поэтому имеет место недостаточная информированность практикующих врачей о возможности появления или усугубления симптомов депрессии на фоне применения различных ЛС, методах ее диагностики, лечения и профилактики.

Целью настоящего обзора является систематизация литературных данных о лекарственно-индуцированной депрессии, ассоциированной с приемом различных ЛС.

Препараты, влияющие на центральную нервную систему

С развитием лекарственно-индуцированной депрессии ассоциируется прием нескольких групп препаратов, влияющих на ЦНС, в том числе противоэпилептические препараты, бензодиазепины, физостигмин, триптаны, варениклин и некоторые другие.

Противоэпилептические (противосудорожные) ЛС. С одной стороны, многие противоэпилептические препараты могут ассоциироваться с развитием или усугублением депрессии, но с другой – они могут быть использованы для лечения и профилактики расстройств настроения [2]: так, соответствующие показания имеют вальпроевая кислота, карбамазепин и ламотриджин.

Литературные данные о развитии на фоне лечения противосудорожными препаратами лекарственно-индуцированной депрессии противоречивы, представлены в основном данными ретроспективных либо проспективных неконтролируемых исследований, очень немногие из имеющихся исследований являются плацебо-контролируемыми.

Частота депрессии у пациентов с эпилепсией очень высока (32–48 %), так же как и смертность от суицида и распространенность суицидальных попыток (5–14 %) [3]. Возможно, такая высокая частота расстройств настроения у данной категории больных может быть хотя бы частично связана с приемом противоэпилептических препаратов. Все противоэпилептические препараты, особенно при применении в высоких дозах, могут вызывать усталость, астению, слабость, которые могут имитировать депрессию [2]. Особого внимания заслуживают данные обзора 199 плацебо-контролируемых исследований 11 противоэпилептических препаратов (карбамазепин, фелбамат, габапентин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, прегаблин, тиагабин, топирамат, вальпроат, зонисамид), свидетельствующие о том, что суицидальные идеи или суицидальное поведение выявлялись у 0,43 % пациентов, принимающих противоэпилептические препараты, по сравнению с 0,22 % больных в группе плацебо [4]. В данной работе относительный риск (ОР) появления суицидальных идей

или поведения у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты, составил 3,53 (95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: 1,28–12,1) [4].

До настоящего времени не обнаружены свидетельства того, что распространенность лекарственно-индуцированной депрессии на фоне приема противоэпилептических препаратов выше в какой-либо возрастной группе либо у лиц определенного пола [2].

Данные о том, что прием какого-то конкретного представителя противоэпилептических ЛС ассоциирован с большим риском развития лекарственно-индуцированной депрессии, противоречивы [2]. Так, в крупном исследовании типа «случай – контроль» (44300 пациентов, когда-либо принимавших противоэпилептические ЛС) выявлен повышенный риск самоповреждения или суицидального поведения (ОР = 3,08; 95 % ДИ: 1,22–7,77), ассоциированного с приемом ряда противоэпилептических препаратов (леветирацетам, топирамат, тиагабин), которые могут вызывать лекарственно-индуцированную депрессию, по сравнению с пациентами, которые в настоящее время подобных препаратов не принимают [5]. В то же время риск суицидального поведения или самоповреждений не был повышен у пациентов, получающих другие противоэпилептические ЛС, а также барбитураты. Ретроспективный анализ базы данных 2,15 млн военных ветеранов в возрасте старше 65 лет также показал, что прием противоэпилептических препаратов (габапентин, ламотриджин, леветирацетам, фенитоин, топирамат и вальпроевой кислоты) был ассоциирован с повышенным риском суицида или суицидального поведения (отношение шансов [ОШ] = 4,10, 95 % ДИ: 3,85–6,63) [6]. В другом похожем исследовании (449269 ветеранов старше 65 лет), которым были назначены противоэпилептические ЛС, не обнаружено повышенного риска суицидального поведения, ассоциированного с их приемом, однако отмечена тенденция к увеличению риска развития суицидального поведения у пациентов, которые принимали леветирацетам или ламотриджин (ОШ = 10,2; 95 % ДИ: 1–97) [7]. В то же время в крупном когортном исследовании, в котором приняли участие 8211 пациентов, по-

вышенного риска появления суицидальных идей, ассоциированных с приемом противоэпилептических ЛС, выявлено не было [8].

В проспективном исследовании 277 пациентов, получавших *тиагабин* или плацебо, которые добавляли к исходной противоэпилептической терапии, депрессия в группе тиагабина обнаружена у 3 % пациентов [2–10]. В другом исследовании лечение *топираматом* ассоциировалось с впервые возникшей депрессией у 5–10 % пациентов. Анализ объединенных данных исследований перампанела выявил один случай появления суицидальных мыслей; 2,4 % пациентов, принимающих препарат в дозе 12 мг в сутки, сообщили о депрессии по сравнению с 1,6 % пациентов, получавших плацебо (статистический анализ не проводился). Депрессия была отмечена у 4,0 % пациентов, получавших леветирацетам, по сравнению с 2,0 % больных, получавших плацебо. Прием леветирацетама был ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной депрессии в проспективных и ретроспективных исследованиях, различных сообщениях об отдельных клинических случаях или серии случаев. Вигабатрин-ассоциированная депрессия встречалась у 12,1 % пациентов, по данным двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаний (различия с плацебо статистически значимы; $p < 0,001$). В небольшом проспективном исследовании, в котором участвовали 23 пациента, страдающие психическими расстройствами, которым был назначен зонисамид, у одного развилось серьезное депрессивное расстройство. Имеется описание клинических случаев о развитии депрессии или усугублении ее симптомов на фоне приема *прегаблина* и *руфинамида* [2–10].

Также имеются публикации о развитии депрессии на фоне терапии *барбитуратами* [2–8]. Так, в одном поперечном исследовании установлено, что лечением *примидоном* было статистически значимо взаимосвязано с депрессией (ОШ = 4,089; 95 % ДИ: 2,094–7,985) [2]. В этом исследовании депрессия отмечена у 70 % пациентов, получавших примидон. В другом исследовании депрессия была выявлена

у 40%, получавших *фенобарбитал* [4]. Имеются сообщения о двух клинических случаях развития депрессии у пациентов с эпилепсией на фоне приема *фенитоина*, когда доза фенитоина была уменьшена или его прием был прекращен, симптомы самостоятельно разрешились [2–8].

В консенсусе Всемирной психиатрической ассоциации (World Psychiatric Association, WPA), секции психофармакологии, постулируется, что развитие депрессии на фоне приема противоэпилептических ЛС не является их класс-эффектом [9]. В другом консенсусном документе, представленном Международной лигой борьбы с эпилепсией (International League Against Epilepsy, ILAE), говорится о том, что развитие депрессии ассоциировано с приемом барбитуратов, тиагибина, топирамата, вигабатрина и зонисамида [10]. Эксперты также подчеркивают, что отказ от терапии противоэпилептическими препаратами для предотвращения развития депрессии недопустим и может привести к тяжелым последствиям, в том числе к смерти пациента.

Бензодиазепины. Депрессия часто упоминается как побочный эффект бензодиазепинов, как во время терапии препаратами данной группы, так и после их отмены [2, 11, 12]. Однако в рандомизированных контролируемых исследованиях депрессия на фоне лечения бензодиазепинами отмечалась весьма редко, повышенный риск депрессии, ассоциированный с приемом бензодиазепинов, выявлен в ряде обсервационных исследований, также имеются описания отдельных клинических случаев [2]. Так, в одном крупном когортном исследовании (8211 пациентов) первоначально была обнаружена взаимосвязь между приемом бензодиазепинов и появлением симптомов депрессии и суицидальных идей [8]. Но когда результаты были скорректированы на наличие психических расстройств в анамнезе, в том числе депрессии, взаимосвязь между приемом бензодиазепинов и суицидальными идеями оказалась статистически незначимой. В одном проспективном исследовании (2590 пациентов) выявлена ассоциация между депрессией и приемом бензодиазепинов на исходном визите [2, 11, 12]. В другом исследовании также обнаружен по-

вышенный риск развития депрессии у пациентов, которые принимали бензодиазепины или снотворные препараты, по сравнению с больными, которые не получали подобных ЛС (ОР = 1,66; 95% ДИ: 1,10–2,51) [2, 11, 12].

Антидепрессанты. Прием антидепрессантов ассоциирован с повышенным риском суицидального поведения у детей и лиц молодого возраста [13]. Так, анализ плацебо-контролируемых исследований антидепрессантов с коротким периодом наблюдения, в который были включены данные более чем 4400 детей и подростков с различными психическими расстройствами, показал, что эти препараты повышают риск появления суицидальных мыслей, хотя ни одного случая самоубийства зарегистрировано не было. Еще в одном анализе результатов 295 краткосрочных плацебо-контролируемых исследований по применению антидепрессантов, в которых в общей сложности участвовали более 77 тысяч пациентов в возрасте 18–24 лет с различными психическими заболеваниями, выявлено, что на фоне лечения антидепрессантами частота суицидальных идей и поведения была больше на пять случаев на каждую тысячу пациентов по сравнению с теми, кто не получал терапии антидепрессантами. У пациентов в возрасте от 25 до 64 лет повышенного риска появления суицидальных идей не выявлено, а у больных в возрасте 65 лет и старше, напротив, частота депрессии была ниже на шесть случаев на каждую тысячу пролеченных больных [2]. Практически у всех антидепрессантов в инструкции имеется предупреждение о возможности появления суицидальных намерений. Однако следует учесть и тот факт, что суицидальные идеи является неотъемлемым симптомом у пациентов с большой депрессией.

Триптаны. В литературе имеется лишь одно опубликованное эпидемиологическое исследование, в котором сообщается о наличии ассоциации между приемом ЛС против мигрени, триптанов, с повышенным риском развития депрессии [12]. Авторы анализировали частоту депрессии у пациентов, получавших любой триптан, суматриптан или более липофильные препараты этого класса (наратриптан или золмитриптан). Депрессия была диагностирована у 23,2% из 1062 пациентов, получавших какой-

либо триптан перорально, в отличие от 16,8% из 18033 пациентов, не получавших терапии триптанами ($p < 0,001$). Не обнаружено статистически значимых различий в частоте депрессии на фоне приема суматриптана (4,2%) и на фоне терапии наратриптаном или золмитриптаном (3,9%; $p = 0,870$) [12].

Варениклин. В плацебо-контролируемых исследованиях, в которых в общей сложности приняли участие 4400 пациентов, прием варениклина ассоциировался с более высоким риском развития депрессии по сравнению с плацебо [13]. При этом следует учитывать тот факт, что наличие психических заболеваний и расстройств в анамнезе в этих исследованиях было критерием исключения, поэтому такие пациенты не принимали в них участие. Постмаркетинговый анализ системы отчетности о неблагоприятных событиях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) выявил увеличение риска суицидального и самоповреждающего поведения или депрессии, ассоциированных с лечением варениклином, по сравнению с никотин-заместительной терапией (ОР = 8,4; 95% ДИ: 6,8–10,4) [2]. Хотя отказ от курения может приводить к появлению симптомов отмены никотина, включая депрессию и возбуждение, по-видимому, существует повышенный риск возникновения этих симптомов на фоне приема именно варениклина, поскольку некоторые из этих случаев произошли тогда, когда пациенты еще продолжали курить [2].

В этой связи было специально проведено несколько крупных когортных исследований, чтобы помочь прояснить риски развития нежелательных побочных реакций (НПР), ассоциированных с приемом варениклина. Так, в крупном кросс-секционном исследовании базы данных 12 159 пациентов, которым был назначен варениклин, в ходе которого врачи первичной медицинской помощи заполняли специальные опросники для определения побочных эффектов, было 103 сообщения о депрессии, возникшей во время лечения данным препаратом (1%), однако в этом исследовании отсутствовала контрольная группа [14]. В ретроспективном

когортном исследовании базы данных Military Health System (почти 36 тысяч человек) не выявлено увеличения частоты депрессии, ассоциированной с приемом варениклина, по сравнению с никотин-заместительной терапией [2]. В другом когортном исследовании, проведенном в Великобритании, также не получены данные об увеличении частоты случаев самоповреждающего поведения, суицидальных мыслей или начала антидепрессантной терапии у пациентов, принимающих варениклин [2]. В новозеландском когортном исследовании (3415 пациентов, получавших варениклин) новые случаи депрессии или увеличение степени тяжести уже имевшейся депрессии отмечены в 2,98 % случаев [15]. Еще в одном крупном ретроспективном когортном исследовании (164 766 пациентов), напротив, обнаружено снижение риска развития новых случаев депрессии на фоне терапии варениклином [2].

Было проведено два проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследования (РКИ) варениклина [2]. В одном из них у 525 курильщиков с наличием депрессии либо в анамнезе, либо на визите включения в исследование ее частота на фоне приема варениклина была сопоставима с таковой в группе плацебо. В гораздо более масштабном втором РКИ ($n = 8144$) принимали участие пациенты как с наличием, так и отсутствием ранее существовавших психических расстройств, они были рандомизированы в группу лечения никотиновым пластырем, варениклином или бупропионом. И хотя в подгруппе больных с наличием психических расстройств в анамнезе наблюдалась статистически значимо большая частота неблагоприятных побочных эффектов, в том числе депрессии, чем в подгруппе пациентов без психических расстройств в анамнезе (5,8 против 2,1 %; $p < 0,001$), статистически значимых различий между группами лечения как в целом, так и внутри каждой из подгрупп, выявлено не было [2].

В целом частота развития депрессии на фоне приема варениклина низкая (1–3 %), тем не менее FDA потребовало внести предупреждения о возможном развитии депрессии в медицинскую инструкцию по применению этого препарата [2].

Другие ЛС, влияющие на ЦНС. Внутривенное введение *физостигмина*, антихолинэстеразного ЛС, здоровым добровольцам приводило к быстрому появлению симптомов депрессии [16]. Насколько результаты этого исследования можно экстраполировать на пациентов с миастенией, которые принимают физостигмин перорально, неизвестно. Применение *натрия оксibuтирата* также ассоциируется с повышенным риском развития депрессии, суицидальных идей и самоубийств согласно результатам контролируемых и неконтролируемых клинических исследований, а также согласно публикациям отдельных клинических случаев [45–47]. Так, в одном из открытых исследований депрессия была зарегистрирована у 10 % пациентов, получавших натрия оксibuтират (период наблюдения 12 месяцев) [17]. Имеются сообщения о развитии или усугублении депрессии у 15 % пациентов, которые лечились *тетрабеназином* в связи с различными гиперкинетическими двигательными нарушениями [18].

Гормональные средства и антагонисты гормонов

Распространенность лекарственно-индуцированной депрессии, ассоциированной с приемом гормональных препаратов, колеблется от 1 до 54 % [2]. Со значительным риском развития депрессии, по-видимому, ассоциирован прием ЛС, оказывающих влияние на выработку половых стероидных гормонов – *агонистов гонадотропин-рилизинг гормона* (ГнРГ) [2]. Агонисты ГнРГ вызывают глубокое гипогэстрогенное состояние, и их прием ассоциируется с выраженными депрессивными симптомами примерно у 50 % пациентов [49–54].

В более ранних плацебо-контролируемых исследованиях на фоне лечения антиэстрогенным препаратом *тамоксифеном* не обнаружено увеличения риска развития депрессии по сравнению с плацебо [19], однако несколько опубликованных отчетов показывают, что депрессия может возникнуть у 15–20 % пациентов с раком молочной железы, получающих терапию тамоксифеном, и что она часто упускается из виду или ошибочно расценивается как свя-

занная с самим заболеванием [20]. Однако в этих отчетах отсутствовали данные о ряде факторов, которые также могут повышать риск развития депрессии у онкологических больных, таких как последствия самого заболевания или НПР химиотерапии, поэтому частота развития депрессии на фоне приема тамоксифена может быть завышена. В многоцентровом рандомизированном двойном слепо-м плацебо-контролируемом исследовании Breast Cancer Prevention (P-1) Study of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [21], в котором 11 064 женщины получали тамоксифен или плацебо в течение 5 лет, частота депрессии, согласно оценке по шкале опросника Центра эпидемиологических исследований депрессии (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D), была одинаковой в обеих группах в течение первых 36 месяцев наблюдения. Статистически значимо с наличием депрессии в обеих группах (тамоксифена и плацебо) было ассоциировано наличие факторов риска на визите включения, таких как депрессия в анамнезе, прием антидепрессантов в настоящее время или ранее, длительные периоды дисфорических расстройств (12 месяцев и более) [2].

В клинических испытаниях с депрессией был ассоциирован прием *ингибиторов ароматазы* (анастрозол, летрозол, эксеместан) [2]. В ретроспективном когортном исследовании базы данных Национального медицинского страхования на Тайване, в которой содержались данные 35 586 выживших больных с раком молочной железы, получавших адъювантную терапию, за период наблюдения в среднем 6 лет депрессия была диагностирована у 3,67 % больных [22]. Лечение тамоксифеном (скорректированное ОШ = 1,45; 95 % ДИ: 1,11–1,91) и терапия ингибиторами ароматазы (ОШ = 1,36; 95 % ДИ: 1,19–1,55) были идентифицированы как независимые факторы риска развития депрессивного расстройства.

Хотя депрессия является наиболее часто упоминаемой причиной прекращения терапии *оральными контрацептивами* (ОК), в литературе отсутствуют убедительные доказа-

тельства того факта, что прием ОК статистически значимо ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной депрессии. Так, в исследовании Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study показано, что у женщин, принимающих ОК, депрессия развивается с частотой 70 случаев на тысячу человеко-лет [2]. Это сопоставимо с частотой депрессивных расстройств у женщин, по данным эпидемиологических исследований [2]. Кроме того, частота депрессии у женщин, получавших низкие дозы эстрогенов (≤ 35 мкг), была аналогична таковой в контрольной группе, что также свидетельствует о том, что обычно используемые ОК, содержащие низкие дозы эстрогенов, не увеличивают риск развития депрессии.

Прием *финастерид*, конкурентного ингибитора 5- α -редуктазы, который ингибирует превращение тестостерона в дигидротестостерон, считается ассоциированным с развитием лекарственно-индуцированной депрессии, хотя ее распространенность окончательно не установлена [2]. В проспективном исследовании, в котором принимали участие 128 мужчин, получавших финастерид для лечения андрогенной алопеции, депрессивные симптомы были выявлены в течение первых 2 месяцев лечения согласно шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) [23]. Однако у всех участников симптомы депрессии были выражены минимально. В другом исследовании типа «случай – контроль» установлено, что 61 больной, которые ранее использовали финастерид, и при этом у них отмечались выраженные побочные эффекты в виде различных нарушений сексуальной функции, имели также и более высокую частоту депрессии и суицидальных мыслей по сравнению с пациентами контрольной группы, не получавшими терапию финастеридом [24]. Так, депрессия, выявленная по шкале депрессии Бека, имела место у 75 % больных, принимавших финастерид, против 10 % пациентов из группы контроля, суицидальные мысли присутствовали в 44 и 3 % случаев соответственно. Однако развитие

депрессии могло быть обусловлено наличием побочных эффектов финастерид – ухудшением сексуальной функции.

Прием препаратов, оказывающих влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, также ассоциирован с развитием депрессии [2]. Так, прием *глюкокортикостероидов* (ГКС) статистически значимо ассоциируется с развитием психиатрических побочных эффектов, включая депрессию, что подтверждается данными серий наблюдений, описаниями отдельных клинических случаев, результатами наблюдательных и контролируемых исследований [25–27]. Однако эти публикации не позволяют оценить распространенность лекарственно-индуцированной депрессии на фоне приема ГКС. В крупном наблюдательном исследовании Boston Collaborative Drug Surveillance Program [25] обнаружено, что тяжелые психиатрические симптомы, включая депрессию, у пациентов без психических заболеваний в анамнезе и которые принимали низкие дозы ГКС (менее 40 мг в сутки в преднизолоновом эквиваленте), были относительно редки (1,3 %). Однако частота встречаемости этих симптомов повышалась до 18 % у пациентов, принимавших ГКС в дозе более 80 мг в сутки (в преднизолоновом эквиваленте). В поперечном исследовании у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких выявлена статистически значимо более высокая частота депрессии в группе больных, принимавших ГКС, по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты [26]. А в проспективном когортном исследовании с коротким периодом наблюдения, в котором принимали участие пациенты, госпитализированные в стационар, прием ГКС был ассоциирован с трехкратным повышением риска возникновения депрессивных симптомов [27].

Иммуномодуляторы

Некоторые препараты, используемые в иммунотерапии и химиотерапии онкологических заболеваний, включая интерферон альфа (INF α), интерферон бета (INF β), ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

(ФНО- α) и интерлейкин, ассоциированы с развитием депрессии [2]. Кроме того, сообщалось, что вызывать депрессию может иммунодепрессант микофенолата мифотил [2]. В настоящее время доступны несколько рекомбинантных интерферонов альфа (рекомбинантный интерферон альфа-2а, рекомбинантный интерферон альфа-2b, интерферон альфа-n3, пегилированный интерферон альфа-2а, пэгинтерферон альфа-2b, интерферон альфакон-1 [интерферон consensus]), в литературе имеются сообщения о развитии депрессии на фоне лечения практически всеми ЛС из этой группы [28–31]. Было проведено несколько исследований, посвященных данному вопросу: взаимосвязь между развитием депрессии на фоне терапии различными интерферонами отмечена у 16–96 % больных [28–31]. И хотя ни одно из этих исследований не было плацебо-контролируемым, в большинстве из них для оценки депрессии использовались стандартизированные опросники. В одном исследовании изучался эффект интерферонов на развитие депрессии в зависимости от длительности лечения и было обнаружено уменьшение количества пациентов с депрессией после 6 месяцев терапии (8–33 %) по сравнению с первым месяцем после начала лечения (79–96 %; $p = 0,03$) [29].

В двух контролируемых исследованиях выявлен повышенный риск развития депрессии, ассоциированный с применением интерферона бета-1а, частота депрессии составила 20–33 % [2]. Однако в двух других исследованиях увеличения частоты депрессии на фоне лечения интерфероном бета-1а, по сравнению с плацебо, обнаружено не было [2]. Также не обнаружено различий в частоте развития депрессии между различными схемами назначения интерферона бета-1а [2].

В долгосрочном исследовании эффективности и безопасности терапии интерфероном бета-1b продемонстрирована более высокая частота депрессии, ассоциированной с приемом данного ЛС в дозе 8 млн МЕ по сравнению с плацебо в течение каждого

года лечения [32]. Два исследования были специально проведены с целью оценки частоты депрессии, ассоциированной с терапией интерфероном бета-1b. В одном из них депрессия выявлена у 13 % пациентов [33], а в другом отмечено снижение частоты депрессии в течение года наблюдения с 21,4 % (исходно) до 6,3 % через 12 месяцев [34]. В одном из исследований сравнивали частоту депрессии, оцениваемой по шкале Гамильтона и по шкале Бека, при двух разных схемах терапии интерфероном бета-1b (средняя продолжительность периода наблюдения – 65,6 месяца) – 30 мкг внутримышечно раз в неделю и 8 мкг подкожно через день, она составила 22 и 19 % соответственно ($p = 0,68$) [35]. В специально проведенном интернет-опросе 2457 пациентов с рассеянным склерозом риск депрессии у пациентов, принимавших интерферон бета-1b, был выше (ОР = 1,47; 95 % ДИ: 1,07–2,02) по сравнению с теми, кто не получал лечения данным препаратом [36].

Имеется ряд сообщений, что депрессию вызывают ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО). Опубликованы сообщения о новых случаях депрессии и суицидального поведения у пациентов, принимавших адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб и устекинумаб [2, 37, 38]. В одном небольшом исследовании, включавшем 16 пациентов с анкилозирующим спондилитом, число пациентов с депрессией, оцениваемой по госпитальной шкале тревоги и депрессии и шкале депрессии Бека, уменьшалось с увеличением продолжительности лечения препаратами данной группы [37]. В исследовании, в котором принимали участие 92 пациента с болезнью Крона, терапия инфликсимабом была ассоциирована со снижением частоты депрессии, оцениваемой по госпитальной шкале тревоги и депрессии [38].

Также имеются сообщения, что депрессию вызывает рекомбинантный интерлейкин-2 [2, 39, 40]. В двух исследованиях, в которых участвовали пациенты с метастатической карциномой, те больные, кому проводилась терапия рекомбинантным интерлейкином-2, имели значительно

большой риск развития депрессии по сравнению с теми, кто не получал данное лечение [39, 40].

Среди других препаратов, используемых для химиотерапии онкологических заболеваний, необходимо упомянуть винкристин, однако его взаимосвязь с лекарственно-индуцированной депрессией нуждается в уточнении [2]. В частности, имеется описание клинического случая пациента с острым миелобластным лейкозом, получавшего лечение винкристином 10 мг вместо 1 мг, который испытывал сильную депрессию с неконтролируемым плачем. Симптомы разрешились в течение 3 недель после снижения дозы до рекомендуемой [41].

Производные ретиноевой кислоты

В некоторых публикациях высказано предположение о наличии возможной связи между приемом *изотретиноина* и развитием депрессии. Опубликованы ряд сообщений, в которых была выявлена ассоциация между приемом изотретиноина и дебютом или усугублением депрессии, а также об исчезновении депрессивных симптомов после прекращения приема препарата [42, 43], однако никаких РКИ не проводилось. Результаты ретроспективных исследований противоречивы: в некоторых обнаружено увеличение риска депрессии на фоне приема изотретиноина (ОР = 2,68; 95 % ДИ: 1,10–6,48), в других подобной взаимосвязи не выявлено [44, 45]. В литературе имеются результаты нескольких проспективных исследований, в которых для выявления депрессии использовались различные шкалы, в этих исследованиях принимали участие от 33 до 126 пациентов, их результаты также противоречивы [2, 46, 47]: в некоторых выявлено ухудшение по соответствующим шкалам, в других статистически значимых изменений не отмечено, наконец в ряде исследований, напротив, продемонстрировано статистически значимое улучшение анализируемых показателей, свидетельствующих об улучшении настроения. Было проведено также четыре проспективных контролируемых исследования по сравнению

изотретиноина с другими ЛС, в них также не обнаружено статистически значимых различий в частоте развития депрессии на фоне терапии изотретиноином и при использовании альтернативных схем лечения [2].

Несмотря на отсутствие убедительных литературных данных, в инструкции к препарату изотретиноин содержится предупреждение о возможности развития депрессии и других психоневрологических симптомов.

Антибактериальные препараты

Неблагоприятные психиатрические побочные эффекты были зарегистрированы на фоне приема большинства антибиотиков, но все они считаются относительно редкими явлениями [2]. Имеются сообщения о развитии депрессии у пациентов, принимающих фторхинолоны, противотуберкулезные препараты цикloserин и этионамид, а также противомалярийный препарат мефлохин [48]. Однако эти данные получены из сообщений об отдельных клинических случаях, а общая распространенность лекарственно-индуцированной депрессии на фоне приема антибактериальных препаратов в настоящее время неизвестна.

Противовирусные ЛС

С развитием лекарственно-индуцированной депрессии ассоциируется также прием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторов протеаз [2]. Считается, что наибольший риск развития медикаментозной депрессии связан с терапией представителя ННИОТ эфавиренза. Так, у более чем тысячи пациентов, получавших эфавиренз в клинических испытаниях в среднем в течение 1,6 года, тяжелая депрессия отмечалась с частотой 1,6 %, а суицидальные мысли возникали у 0,6 % пациентов [2]. Риск депрессии и суицидальных мыслей увеличивался до 2,0 % у пациентов с психическими расстройствами в анамнезе. Однако в нескольких проспективных исследованиях повышенного риска развития депрессии, ассоциированного с лечением эфавирензом, выявлено не было. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании (пе-

риод наблюдения 48 недель), в котором пациенты получали ингибиторы протеаз или эфавирензсодержащие препараты один раз в день, не выявлено различий в риске развития депрессии в исследуемых группах [2]. В крупном когортном исследовании, в котором принимали участие пациенты с недавно выявленным вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), также не обнаружено повышенной частоты возникновения депрессии на фоне комплексной терапии, включавшей в том числе и эфавиренц [49]. Истинную частоту эфавиренц-ассоциированной депрессии установить очень сложно, поскольку пациенты принимали одновременно и другие ЛС. В литературе имеется описание клинических случаев развития депрессии на фоне лечения другими ННИОТ (в частности, абакавиром) и ингибиторами протеаз (индинавир и др.) [2, 50–52].

Препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы

β -блокаторы. Одно из самых часто обсуждаемых, но спорных утверждений касается взаимосвязи развития лекарственно-индуцированной депрессии с приемом β -адреноблокаторов (БАБ). Первое сообщение на эту тему датируется 1967 годом: из 89 пациентов, лечившихся пропранололом, у 30 % (27 человек) развилась депрессия, двое из этих 27 больных покончили с собой, еще двум другим потребовалось назначение антидепрессантов [2]. К настоящему времени опубликованы многочисленные сообщения об отдельных случаях развития депрессии на фоне приема БАБ, результаты нескольких РКИ [137–141] и эпидемиологических исследований, в которых выявлена ассоциация между развитием депрессии и приемом БАБ, однако в проспективных исследованиях подобная взаимосвязь не была обнаружена [2, 53–57].

J. J. Steffensmeier *et al.* [58] провели специальный обзор литературных источников и установили, что лекарственно-индуцированная депрессия на фоне приема БАБ проявлялась вскоре после увеличения дозы и, наоборот, симптомы депрессии исчезали, когда доза БАБ была

уменьшена. Наиболее часто с развитием лекарственно-индуцированной депрессии был ассоциирован прием высоколипофильного БАБ пропранолола; его высокая липофильность, по мнению авторов, могла способствовать проникновению препарата в ЦНС и развитию соответствующих НПР со стороны ЦНС.

Считается, что при оценке риска развития НПР на фоне приема БАБ, в том числе депрессии, необходимо учитывать степень селективности и липофильность препаратов данного класса [59]. Так, высокой липофильностью обладают пропранолол, карведилол и бундинолол [59]. Большая липофильность позволяет лучше проникать через гематоэнцефалический барьер, что, как предполагается, может обуславливать больший риск развития лекарственно-индуцированной депрессии. Пропранолол, надолол, тимолол и пиндолол – это неселективные БАБ, демонстрирующие одинаковое сродство как к $\beta 1$ -, так и к $\beta 2$ -рецепторам, тогда как, например, метопролол обладает большей селективностью в отношении $\beta 1$ -рецепторов. По сравнению с селективными БАБ у неселективных более широк спектр внекардиальных проявлений, однако в настоящее время данных контролируемых исследований недостаточно, чтобы подтвердить связь $\beta 1$ -селективности с повышенным риском развития лекарственно-индуцированной депрессии.

Следовательно, данные о взаимосвязи приема β -блокаторов с риском развития депрессии противоречивы. Тем не менее нельзя исключить, что у отдельных пациентов симптомы депрессии могут возникнуть или усугубиться на фоне лечения препаратами этой группы. Чтобы свести риск к минимуму, необходимо отдавать предпочтение современным представителям класса БАБ, обладающим умеренной липофильностью и высокой селективностью.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК). Имеются две публикации с описанием серии случаев (в общей сложности шесть пациентов), в которых прослеживается связь развития депрессии с назначением нифедипина [60, 61]. У двух пациентов (по одному в каждой публикации)

при этом оказалась неэффективна терапия антидепрессантом нортритилином, и у всех шести пациентов симптомы депрессии исчезли после прекращения терапии нифедипином. Применяя алгоритм Наранжо к этим случаям, мы получили бы суммарное количество баллов по этой шкале, равное пяти, что предполагает вероятную причинно-следственную связь. Имеются также описание случаев развития лекарственно-индуцированной депрессии на фоне терапии дилтиаземом и верапамилом [62, 63].

Кроме того, в одном исследовании, в котором изучали частоту самоубийств при применении различных сердечно-сосудистых препаратов, в котором приняли участие около 3400 больных, из которых 18,2 % принимали БКК, после статистической коррекции показателей было обнаружено, что среди различных классов ЛС, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, только БКК имели статистически значимую положительную взаимосвязь с возникновением суицидального поведения (то есть повышенный риск самоубийства) [64]. Авторы рассчитали, что при лечении БКК абсолютный риск составляет 1,1 самоубийства на тысячу человеко-лет.

В то же время N. R. Dunn *et al.* [65] в контролируемом исследовании не обнаружили никаких симптомов депрессии у пациентов, получавших в амбулаторных условиях дилтиазем и нифедипин, по сравнению с больными, которые не получали эти препараты, срок наблюдения в этом исследовании составил 5 лет.

Следовательно, учитывая различия в методологии и противоречивые результаты имеющихся литературных данных, доказательства того, что БКК вызывают лекарственно-индуцированную депрессию, весьма ограничены.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В настоящее время существуют лишь единичные исследования о возможной взаимосвязи депрессии с приемом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Так, J. Hallas [65] обнаружил статистически значимую связь между использованием иАПФ и назначением антидепрессантов. В то же время в цити-

руемом выше крупном исследовании (3 400 больных) назначение иАПФ не было взаимосвязано с увеличением риска суицидального поведения [64].

В литературе имеется описание клинического случая развития депрессии и попытки самоубийства у 43-летней пациентки, лечившейся блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) валсартаном [66]. Пациентка также принимала БАБ атенолол и диуретик гидрохлортиазид, причем прием валсартана и гидрохлортиазида был начат за 4 недели до попытки самоубийства. После прекращения приема валсартана и гидрохлортиазида симптомы депрессии исчезли.

Другие антигипертензивные препараты. Хотя имеются описания отдельных клинических случаев возникновения симптомов депрессии на фоне лечения клонидином, в крупных клинических исследованиях подобная взаимосвязь не была выявлена, а их результаты свидетельствуют о том, что распространенность депрессии у пациентов, лечившихся клонидином, была такой же, что и в популяции в целом [67].

Дигоксин. Имеются литературные данные, в том числе небольшие проспективные исследования, что с развитием лекарственно-индуцированной депрессии ассоциирован прием дигоксина. Так, L. A. Palinkas *et al.* [68] сообщили, что у пожилых женщин, принимавших дигоксин, чаще выявлялись значимые симптомы депрессии, чем у пациенток, которые его не получали (10,5 и 6,5 % соответственно), хотя эти различия оказались статистически незначимыми. В другом исследовании, в котором принимали участие 335 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, терапия дигоксином была ассоциирована с повышенным риском развития депрессии через 3–4 месяца после начала приема данного препарата [69].

ЛС, применяемые для лечения заболеваний органов дыхания

Ингибиторы лейкотриенов. Имеется описание нескольких десятков случаев развития лекарственно-индуцированной депрессии на фоне терапии ингибиторами лейкотриенов. Несмотря на это, остаются определенные сомнения в том, что ЛС данного

класса могут вызывать депрессию, поскольку пациенты получали одновременно и другие ЛС, в том числе кортикостероиды.

J. T. Holbrook и R. Harik-Khan [70] проанализировали результаты трех РКИ, в которых в общей сложности приняли участие почти 1,5 тысячи пациентов с бронхиальной астмой, 536 из которых лечились антилейкотриеновым препаратом монтелукастом. В этих исследованиях по опросникам качества жизни оценивалось эмоциональное благополучие пациентов. Хотя в данном случае имеет место явное методологическое ограничение, поскольку опросники качества жизни не могут рассматриваться в качестве эквивалента специальных шкал оценки депрессии, тем не менее результаты анализа заслуживают внимания, и они свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния монтелукаста на эмоциональное благополучие больных.

Ведение пациентов с лекарственно-индуцированной депрессией

Учитывая значимое влияние депрессии на качество жизни пациентов, их приверженность к лечению и в ряде случаев на смертность, необходимо как можно более раннее выявление ее симптомов с целью их своевременной коррекции [2]. Симптомы лекарственно-индуцированной депрессии сходны с теми, которые наблюдаются у пациентов с другими типами депрессии [1, 2], поэтому ключевым моментом в постановке диагноза лекарственно-индуцированной депрессии является наличие временной связи между развитием депрессивных симптомов и применением конкретного ЛС: на фоне приема большинства ЛС симптомы лекарственно-индуцированной депрессии обычно появляются на первой неделе лечения [2].

Следует помнить, что диагноз лекарственно-индуцированной депрессии — это диагноз-исключение, поэтому для его постановки необходимо исключить другие заболевания и состояния, которые являются причиной депрессии [1, 2]: эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз и др.), инфекции, анемию, системные

заболевания соединительной ткани, эпилепсию, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, онкологические.

Больным с легкими и умеренными симптомами депрессии может быть полезна психотерапия, при более тяжелых и (или) стойких депрессивных симптомах следует рассмотреть вопрос об отмене препарата, с приемом которого ассоциируется развитие лекарственно-индуцированной депрессии, с заменой на другое ЛС, обладающее низким риском развития подобной НПР, или снижением его дозы, также представляется целесообразным инициировать терапию антидепрессантами [2]. Каких-то специальных схем терапии антидепрессантами для лечения лекарственно-индуцированной депрессии не существует, обычно их используют в стандартных дозах согласно инструкции по медицинскому применению.

Для профилактики лекарственно-индуцированной депрессии необходимо прежде всего оценить наличие у пациента депрессивных эпизодов на момент инициации фармакотерапии или в анамнезе, также следует учесть потенциальные побочные эффекты предполагаемого к назначению ЛС (известное или предполагаемое наличие депрессии как НПР), при прочих равных условиях следует выбирать препараты с минимальным риском развития расстройств настроения [2]. В некоторых случаях может оказаться полезным превентивное назначение антидепрессантов [2], однако такой подход нуждается в уточнении его эффективности и безопасности в специально спланированных РКИ.

Заключение

На основании обзора литературных данных очевидно, что развитие лекарственно-индуцированной депрессии возможно при приеме большого количества ЛС из разных групп, что требует от врача четкого представления обо всех ЛС, назначенных пациенту, и о депрессии как возможном их побочном эффекте. При возникновении депрессивного расстройства необходимо своевременно подтвердить либо исключить

диагноз медикаментозной депрессии, обращая внимание на признаки повышенной чувствительности к медикаментам в анамнезе, а также на временное соотношение между назначением лекарственных препаратов и началом депрессии. Если у врача остаются диагностические сомнения, целесообразно сменить медикамент на сходный по спектру соматотропного действия, но без предполагаемого депрессогенного эффекта. Однако нельзя считать оправданной тактику избегания назначения, вопреки клиническим показаниям, того или иного препарата, причисляемого к депрессогенным. Во всех случаях практикующий врач должен быть осведомлен о наличии подобного побочного эффекта назначаемого ЛС и оценить соотношение пользы и риска для пациента. Повышение информированности врачей разных специальностей о лекарственно-индуцированных заболеваниях и, в частности, о медикаментозной депрессии, несомненно, является одним из важных аспектов их профилактики.

Список литературы

1. Психические расстройства в клинической практике. / [А.Б. Смулевич и др.]; под ред. А.Б. Смулевича. – Москва: МЕДпресс-информ, 2011. – 719 с.: ил., табл.; 22 см.; ISBN 978-5-98322-756-9.
2. Tisdale J.E., Miller D.A. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management, 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 1399 pp.
3. Jones J.E., Hermann B.P., Barry J.J., Gilliam F.G., Kanner A.M., Meador K.J. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2003; 4 (Suppl. 3): S31-S38. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.08.019>.
4. US Food and Drug Administration. Antiepileptic drugs and suicidality. <https://doi.org/10.1177/10269881112440514>.
5. Andersohn F., Schade R., Willich SN, Garbe E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology*. 2011; 75: 335-340. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ea157e>.
6. Van Cott A.C., Cramer J.A., Copeland L.A., Zerber J.E., Steinman M.A., Dersh J.J., Glickman M.E., Mortensen E.M., Amuan M.E., Pugh M.J. Suicide-related behaviors in older patients with new anti-epileptic drug use: data from the VA hospital system. *BMC Medicine*. 2010; 8: 4. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-4>.
7. Pugh M.J., Copeland L.A., Zerber J.E., Wang C.P., Amuan M.E., Mortensen E.M., Tabares J.V., Van Cott A.C., Cooper T.L., Cramer J.A. Antiepileptic drug monotherapy exposure and suicide-related behavior in older veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60 (11): 2042-2047. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04207.x>.
8. Rissanen I., Jaaskelainen E., Isohanni M., Koponen H., Ansakorpi H., Miettinen J. Use of antiepileptic or benzodiazepine medication and suicidal ideation – The Northern Finland Birth Cohort 1966. *Epilepsy Behav*. 2015; 46: 198-204. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.001>.
9. Fountoulakis K.N., Gonda X., Baghai T.C., Baldwin D.S., Bauer M., Blier P., Gattaz W., Hasler G., Möller H.J., Tandon R., Vieta E., Kasper S. Report of the WPA section of pharmacopsychiatry on the relationship of antiepileptic drugs with suicidality in epilepsy. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2015; 19 (3): 158-167. <https://doi.org/10.3109/13651501.2014.1000930>.
10. Mula M., Kanner A.M., Schmitz B., Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia*. 2013; 54 (1): 199-203. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03688.x.
11. Hall R.C., Zisook S. Paradoxical reactions to benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol*. 1981; 11: 99S-104S. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1981.tb01844.x>.
12. Tsai M.L., Huang C.N., Lai Y.R., Chang H.R., Chiou J.Y. The effect of benzodiazepine and nonbenzodiazepine prescriptions for diabetes mellitus type 2 in elderly Taiwanese with depressive symptoms. *Psychogeriatrics*. 2016; 16 (2): 93-101. <https://doi.org/10.1111/psyg.12126>.
13. Hamad T. Relationship between psychotropic drugs and pediatric suicidality: review and evaluation of clinical data. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1-10-TAB08-Hamads-Review.pdf> (accessed 2020 Apr 19).
14. Buggy Y., Cornelius V., Fogg C., Kasliwal R., Layton D., Shakir S.A. Neuropsychiatric events with varenicline: a modified prescription-event monitoring study in general practice in England. *Drug Saf*. 2013; 36 (7): 521-531. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0046-6>.
15. Harrison-Woolrych M., Ashton J. Psychiatric adverse events associated with varenicline: an intensive postmarketing prospective cohort study in New Zealand. *Drug Saf*. 2011; 34 (9): 763-772. <https://doi.org/10.2165/11594450-000000000-00000>.
16. Risch S.C., Cohen R.M., Janowsky D.S., Kalin N.H., Sitaram N., Gillin J.C., Murphy D.L. Physostigmine induction of depressive symptomatology in normal human subjects. *Psychiatry Res*. 1981; 4 (1): 89-94. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(81\)90012-3](https://doi.org/10.1016/0165-1781(81)90012-3).
17. Xyrem Study Group. A 12-month, open-label, multicenter extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy. *Sleep*. 2003; 26: 31-5. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.1.31>.
18. Kenney C., Hunter C., Mejia N., Jankovic J. Is history of depression a contraindication to treatment with tetrabenazine? *Clin Neuropharmacol*. 2006; 29: 259-264. <https://doi.org/10.1097/01.WNF.0000228369.25593.35>.
19. 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; 339: 71-85.
20. Shariff S., Cumming C.E., Lees A., Handman M., Cumming D.C. Mood disorder in women with early breast cancer taking tamoxifen, an estradiol receptor antagonist. An expected or unexpected effect? *Ann N Y Acad Sci*. 1995; 761: 365-368. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb1394.x>.
21. Day R., Ganz P.A., Costantino J.P., Cronin W.M., Wickerham D.L., Fisher B. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Clin Oncol*. 1999; 17 (9): 2659-2669. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.9.2659>.
22. Chang C.H., Chen S.J., Liu C.Y. Adjuvant treatments of breast cancer increase the risk of depressive disorders: A population-based study. *Journal of Affective Disorders*. 2015; 182: 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.027>.
23. Rahimi-Ardabili B., Pourandarjani R., Habibollahi P., Mualalec A. Finasteride induced depression: a prospective study. *BMC Chx Pharmacol*. 2006; 6: 7. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6904-6-7>.
24. Irwig M.S. Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73 (9): 1220-2223. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m07887>.
25. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clin Pharmacol Ther*. 1972; 13: 694-698. <https://doi.org/10.1002/cpt1972135part1694>.
26. Giff A.G., Wood R.M., Cahill C.A. Depression, somatization, and steroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Srs Stud*. 1989; 26: 281-286. [https://doi.org/10.1016/0020-7489\(89\)90009-6](https://doi.org/10.1016/0020-7489(89)90009-6).
27. Patten S.B., Williams J.V., Love E.J. Self-reported depressive symptoms in association with medication exposures among medical inpatients: a cross-sectional study. *Can J Psychiatry*. 1995; 40 (5): 264-269.
28. Schaefer M., Schmidt F., Folwaczny C., Lorenz R., Martin G., Schindlbeck N., Heldwein W., Soyka M., Grunze H., Koenig A., Loeschke K. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alpha and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology*. 2003; 37 (2): 443-451. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50031>.
29. Maes M., Bonaccorso S., Marino V., Puzella A., Pasquini M., Biondi M., Arfani M., Almerighi C., Meltzer H. Treatment with interferon-alpha (IFN alpha) of hepatitis C patients induces lower serum dipeptidyl peptidase IV activity, which is related to IFN alpha-induced depressive and anxiety symptoms and immune activation. *Mol Psychiatry*. 2001; 6: 475-480. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000872>.
30. Quarantini L.C., Bressan R.A., Galvão A., Batista-Neves S., Paraná R., Miranda-Scippa A. Incidence of psychiatric side effects during pegylated interferon-a retreatment in nonresponder hepatitis C virus-infected patients. *Liver Int*. 2007; 27: 1098-1102. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01532.x>.
31. Lotrich F.E., Rabinovitz M., Gironde P., Pollock B.G. Depression following pegylated interferon-alpha: characteristics and vulnerability. *J Psychosom Res*. 2007; 63 (2): 131-135. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.05.013>.
32. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology*. 1995; 45: 1277-1285.
33. Neill LK, Goodin DS, Goodkin DE, Hauser SL. Side effect profile of interferon beta-1b in MS: results of an open label trial. *Neurology*. 1996; 46: 552-554. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.2.552>.
34. Feinstein A., O'Connor P., Feinstein K. Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression: a prospective investigation. *Neurol*. 2002; 249: 815-820. <https://doi.org/10.1007/s00415-002-0725-0>.
35. Durelli L., Verdun E., Barbero P., Bergui M., Versino E., Ghezzi A., Montanari E., Zaffaroni M.; Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002; 359: 1453-1460. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08430-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08430-1).
36. Taylor K.L., Hadgkiss E.J., Jelinek G.A., Weiland T.J., Pereira N.G., Marck C.H., van der Meer D.M. Life-style factors, demographics, and medications associated with depression risk in an international sample of people with multiple sclerosis. *BMC Psychiatry*. 2014; 14: 327. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0327-3>.
37. Ertenli I., Ozer S., Kiraz S., Apras S.B., Akdogan A., Karadag O., Calguneri M., Kalyoncu U. Infliximab, a TNF- α antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 323-330. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1616-x>.
38. Iglesias M., Barreiro de Acosta M., Vázquez I., Figueras A., Nieto L., Lorenzo A., Domínguez-Muñoz J.E. Psychological impact of Crohn's disease on patients in remission: anxiety and depression risks. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009; 101: 249-257. <https://doi.org/10.1130-0108/2009/101/4/249-257>.
39. Capuron L., Ravaut A., Dantzer R. Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alpha-2b therapy. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2143-2151. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.2143>.
40. Capuron L., Ravaut A., Gualde N., Bosmans E., Dantzer R., Maes M., Neveu P.J. Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients treated with interleukin-2-based therapy. *Psychoneuroendocrinology*. 2001; 26 (8): 797-808. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(01\)00030-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(01)00030-0).
41. Yoffe G., Rice L., Alfrey C.P. Jr., Hattig R.A. Depressive reaction to vincristine overdose. *Clin Lab Haematol*. 1986; 8 (1): 80-81.
42. Hanson N., Leachman S. Safety issues in isotretinoin therapy. *Semin Cutan Med Surg*. 2001; 20: 166-183. <https://doi.org/10.1053/sder.2001.28209>.
43. Wysowski D.K., Pitts M., Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: 515-519. <https://doi.org/10.1067/jmool.2001.117730>.
44. Azoulay L., Blais L., Koren G., LeLorier J., Bérard A. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 526-532. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0403>.

45. Jick S.S., Kremers H.M., Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol.* 2000; 136: 1231–1236. <https://doi.org/10.1001/archderm.136.10.1231>.
46. Alzoubi K.H., Khabour O.F., Hassan R.E., Qarqaz F., Al-Azzam S., Mhaidat N. The effect of genetic polymorphisms of RARA gene on the adverse effects profile of isotretinoin-treated acne patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013; 51: 631–640. <https://doi.org/10.5414/CP201874>.
47. Nevoralova Z., Dvorakova D. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. *Int J Dermatol.* 2013; 52 (2): 163–168. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05334.x>.
48. Sternbach H., State R. Antibiotics: neuropsychiatric effects and psychotropic interactions. *Harv Rev Psychiatry.* 1997; 5: 214–226. <https://doi.org/10.3109/10673229709000304>.
49. Gutiérrez F., García L., Padilla S., Alvarez D., Moreno S., Navarro G., Gómez-Sirvent J., Vidal F., Asensi V., Masía M., CoRIS. Risk of clinically significant depression in HIV-infected patients: effect of antiretroviral drugs. *HIV Med.* 2014; 15: 213–223. <https://doi.org/10.1111/hiv.12104>.
50. Clifford D.B., Evans S., Yang Y., Acosta E.P., Ribaudo H., Gulick R.M., A5097s Study Team. Long-term impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals (ACTG 5097s). *HIV Clin Trials.* 2009; 10: 343–355. <https://doi.org/10.1310/hct1006-343>.
51. Wise M.E.J., Mistry K., Reid S. Neuropsychiatric complications of nevirapine treatment. *BMJ.* 2002; 324: 879. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7342.879>.
52. Harry T.C., Matthews M., Salvary I. Indinavir use: associated reversible hair loss and mood disturbance. *Int J STD AIDS.* 2000; 11: 474–476. <https://doi.org/10.1258/0956462001916146>.
53. Thiessen B.Q., Wallace S.M., Blackburn J.L., Wilson T.W., Bergman U. Increased prescribing of antidepressants subsequent to beta-blocker therapy. *Arch Intern Med.* 1990; 150 (11): 2286–2290.
54. Hansteen V., Møinichen E., Lorentsen E., Andersen A., Strøm O., Sjøland K., Dyrbekk D., Refsum A.M., Tromsdal A., Knudsen K., Eika C., Bakken J., Smith P., Hoff P.I. One year's treatment with propranolol after myocardial infarction: preliminary report of Norwegian multicentre trial. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982; 284 (6310): 155–160. <https://doi.org/10.1136/bmj.284.6310.155>.
55. Pérez-Stable E.J., Halliday R., Gardiner P.S., Baron R.B., Hauck W.W., Acree M., Coates T.J. The effects of propranolol on cognitive function and quality of life: a randomized trial among patients with diastolic hypertension. *Am J Med.* 2000; 108 (5): 359–365. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00304](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00304).
56. Julian D., Prescott R.J., Jackson F.S., Szekely P. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet.* 1982; 1: 1142–1147. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)92255-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)92255-5).
57. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N., Colucci W.S., Fowler M.B., Gilbert E.M., Shusterman N.H. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334 (21): 1349–1355. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605233342101>.
58. Steffensmeier J.J., Ernst M.E., Kelly M., Hartz A.J. Do randomized controlled trials always trump case reports? A second look at propranolol and depression. *Pharmacotherapy.* 2006; 26 (2): 162–167. <https://doi.org/10.1592/phco.26.2.162>.
59. Rogers D., Pies R. General medical with depression drugs associated. *Psychiatry (Edgmont).* 2008; 5 (12): 28–41.
60. Hulleff F.J., Potkin S.G., Levy A.B., Ciasca R. Depression associated with nifedipine-induced calcium channel blockade. *Am J Psychiatry.* 1988; 145 (10): 1277–1279. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.10.1277>.
61. Patalia A.H., Rathod N.R., Gandhi R.R., Gohel D.R., Oza Y.K. Depression—an adverse event with nifedipine. *J Assoc Physicians India.* 2002; 50: 1432–1434.
62. Biriell C., McEwen J., Sanz E. Depression associated with diltiazem. *BMJ.* 1989; 299 (6702): 796. DOI: 10.1136/bmj.299.6702.796.
63. Dassylva B. Verapamil may cause depression. *Can J Psychiatry.* 1993; 38 (4): 299–300. <https://doi.org/10.1177/070674379303800420>.
64. Lindberg G., Bingeors K., Rånstam J., Rånstam L., Melander A. Use of calcium channel blockers and risk of suicide: ecological findings confirmed in population based cohort study. *BMJ.* 1998; 316 (7133): 741–745. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7133.741>.
65. Dunn N.R., Freemantle S.N., Mann R.D. Cohort study on calcium channel blockers, other cardiovascular agents, and the prevalence of depression. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 48 (2): 230–233. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00982.x>.
66. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology.* 1996; 7 (5): 478–484.
67. Ullrich H., Passenberg P., Agelink M.W. Episodes of depression with attempted suicide after taking valsartan with hydrochlorothiazide. *Dtsch Med Wochenschr.* 2003; 128 (48): 2534–2536. <https://doi.org/10.1055/s-2003-44949>.
68. Raffos J., Bauer G.E., Lewis R.G., Stokes G.S., Mitchell A.S., Young A.A., MacLachlan I., Chir B. Clonidine in the treatment of severe hypertension. *Med J Aust.* 1973; 1: 786–793. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1973.tb110692.x>.
69. Palinkas L.A., Wingard D.L., Barrett-Connor E. Chronic illness and depressive symptoms in the elderly: a population-based study. *J Clin Epidemiol.* 1990; 43: 1131–1141. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(90\)90014-g](https://doi.org/10.1016/0895-4356(90)90014-g).
70. Schleifer S.J., Slater W.R., Macari-Hinson M.M., Coyle D.A., Kahn M., Zucker H.D., Gorlin R. Digitalis and beta-blocking agents: effects on depression following myocardial infarction. *Am Heart J.* 1991; 121 (5): 1397–1402. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90144-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90144-7).
71. Holbrook J.T., Harik-Khan R. Montelukast and emotional well-being as a marker for depression: results from 3 randomized, double-masked clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122 (4): 828–829. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.07.012>.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Батюкина С.В., Ебзеева Е.Ю., Шаталова Н.А. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной (медикаментозной) депрессии. Медицинский алфавит. 2020 (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>.

For citation: Ostroumova O.D., Batyukina C.V., Ebzeeva E.Yu., Shatalova N.A. Medications associated with development of drug-induced depression. *Medical alphabet.* 2020 (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>.



ПЕТЕРБУРГСКИЙ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ФОРУМ ЗДОРОВЬЯ

15–17
ОКТАБРЯ 2020

ПЕРЕСТРОЙКА · МОДЕРНИЗАЦИЯ · ФОРМАТИРОВАНИЕ · ЗАГРУЗКА

ВЫСТАВКА

**МЕДИЦИНСКАЯ
ИНДУСТРИЯ**

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ

**СОВРЕМЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ ОДЕЖДА**

МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ

**ЯРМАРКА ТОВАРОВ
И УСЛУГ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ**

КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
ЭКСПОФОРУМ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64/1

**КОНГРЕССНАЯ
ПРОГРАММА**

ФЕСТИВАЛЬ ЗДОРОВЬЯ

**ЗДОРОВО БЫТЬ
ЗДОРОВЫМ!**

**КОНКУРС
ИННОВАЦИОННЫХ
РЕШЕНИЙ ДЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

PMFZ.EXPOFORUM.RU

12+