



Современные подходы к терапии депрессии

Проблема депрессивных расстройств в изучении психических и поведенческих нарушений к началу XXI вв. стала занимать все более значимое место. Депрессия оказывает негативное влияние на качество жизни и адаптационные возможности пациентов, наносит огромный экономический ущерб обществу. Именно это определило чрезвычайную важность сателлитного симпозиума «Современные подходы к терапии депрессии», прошедшего в рамках XV Съезда психиатров России. На нем обсуждались методы лечения депрессивных расстройств, основным из которых является длительная психофармакотерапия с применением антидепрессантов. Хорошо зарекомендовали себя в клинической практике селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), и в частности Паксил (пароксетин), выпускаемый компанией ГлаксоСмитКляйн.

Открыла симпозиум руководитель отделения новых средств и методов терапии ГНЦССП им. В.П. Сербского, д. м. н., профессор **А. С. Аведисова** докладом «Длительная терапия антидепрессантами».

По мнению А. С. Аведисовой, длительной терапии требуют большинство психических расстройств (депрессивные расстройства, генерализованное тревожное расстройство, шизофрения). Поддерживающая, или стабилизирующая, терапия предотвращает обострение симптомов, а профилактическая предупреждает рецидивы заболевания. Эффективность длительной терапии определяется референтными точками. Это могут быть рецидив, суицидальность, отказ от терапии.

Известно, что риск рецидива депрессии возрастает в зависимости от числа прошлых эпизодов. Можно с успехом руководствоваться следующими данными: при единственном эпизоде депрессии вероятность рецидива составляет 50%, при втором – 70%, а при третьем – 90%. Несмотря на то что депрессии являются хроническим, циклическим заболеванием, многие клиницисты по-прежнему удовлетворяются достижением «респонса», а не ремиссии. Понятие «респонс» получило новое понимание и ограниченное применение: этот термин указывает лишь на улучшение состояния пациента и не является результатом терапии. Терапевтической целью при депрессивных и тревожных расстройствах является достижение ремиссии.

Длительность терапии определяют такие приоритетные факторы, как число эпизодов депрессии,





Сателлитный симпозиум компании «ГлаксоСмитКляйн»

тяжесть этих эпизодов, наличие или отсутствие резидуальной симптоматики и предпочтения пациента. Важная роль резидуальной симптоматики, наблюдающейся в структуре ремиссии, подчеркивалась многими авторами. Риск возникновения обострений или рецидивов у пациентов с резидуальными симптомами в структуре ремиссии даже выше, чем у пациентов, перенесших три депрессивных эпизода.

А. С. Аведисова привела результаты исследования, направленного на оценку прогностической значимости клинически дифференцированной резидуальной симптоматики (в связи с чем антидепрессанты отменялись после завершения активного курса лечения): «У 34,1% пациентов при наблюдении в течение одного года после завершения терапии депрессивного эпизода возникают обострения или рецидивы заболевания. При этом на уровень обострений влияли факторы полной или неполной ремиссии, рекуррентности и функционального улучшения».

При симптоматическом подходе к резидуальным симптомам лечить их можно совершенно различными препаратами: гипнотиками – расстройства сна, анксиолитиками – тревогу, и т. д. Клинический подход подразумевает анализ течения аффективных расстройств. Таким образом, возникает необходимость в препарате, который не только лечит депрессию, но и воздействует на отдельные симптомы, встречающиеся в структуре ремиссии.

Следует сказать, что исследований, посвященных длительной терапии депрессивных состояний, немного. Было проведено 15 плацебо-контролируемых исследований профилактической монотерапии антидепрессантами. Длительность этих исследований – от 1–6 мес. до 3 лет. Практически во всех этих исследованиях доказано преимущество препарата-антидепрессанта по сравнению

с плацебо. Например, риск возникновения обострений на пароксетине – 15%, на плацебо – 25%; также были продемонстрированы результаты 14% и 23%, 14% и 30% соответственно, и т. д. Обобщая эти исследования, можно сказать, что терапия антидепрессантами уменьшает риск рецидивов обострения на 70%. При этом на плацебо риск обострения – 41%, а на антидепрессантах – 18%.

Ниже приведены результаты исследования С. Н. Мосолова, который установил высокую эффективность Паксила (пароксетина) в профилактике рекуррентных депрессий и его преимущество перед амитриптилином в противорецидивных свойствах и переносимости. При терапии пароксетином в сравнении с амитриптилином уменьшается число депрессивных эпизодов и их длительность, частота госпитализаций. Препарат лучше переносится, возможен однократный прием, отсутствуют тяжелые побочные явления, что делает пароксетин более предпочтительным при проведении длительной терапии больных с частыми рецидивами.

Были исследования, посвященные купированию отдельных резидуальных симптомов. В исследованиях использовался препарат Паксил. Паксил (пароксетин) – антидепрессант нового поколения, по числу зарегистрированных показаний к медицинскому применению является лидером среди других антидепрессантов. Его действие направлено не только на лечение депрессий различной этиологии и профилактику рекуррентного депрессивного расстройства, но также практически на весь спектр тревожных расстройств. Так, Паксил обладает обезболивающим эффектом. Есть исследования в отношении редукции резидуальных симптомов инсомнии при терапии Паксилом, в которых было доказано повышение качества сна, настроения. Было продемонстрировано достоверное преимуще-



А. С. Аведисова

ство Паксила по сравнению с плацебо при длительной терапии (до 12 месяцев) всех тревожно-фобических расстройств (это единственный препарат, который зарегистрирован при всех тревожно-фобических расстройствах). Отдельно А. С. Аведисова остановилась на риске летального исхода при передозировке, который возможен при длительной терапии. У Паксила данный риск на порядок ниже, чем у амитриптилина.

Завершая свое выступление, А. С. Аведисова еще раз подчеркнула, что «в настоящее время акцент переносится с активной терапии на длительную, причем рассматривать ее нужно не просто как лечение острых расстройств, а как стабилизацию течения болезни».

Продолжила симпозиум д. м. н., профессор кафедры психиатрии и медицинской психологии Первого МГМУ им. И. С. Сеченова **М. А. Кинкулькина** докладом «Депрессивное расстройство у больных шизофренией».

Депрессивная симптоматика нередко занимает ведущее место в клинической картине различных психических заболеваний неаффективной природы – шизофрении, болезней зависимости, неврозов и др., и на определенных этапах

*М. А. Кинкулькина**Н. Н. Иванец*

заболевания в наибольшей степени определяет тяжесть состояния больного. Существуют разные точки зрения на природу депрессивной симптоматики у больных шизофренией: ее рассматривают как одно из проявлений шизофренического процесса, как отдельное от шизофрении заболевание, как результат побочного действия антипсихотической терапии, как психологическую реакцию пациента на перенесенный психотический эпизод. Несмотря на разницу

во взглядах, исследователи едины в вопросах распространенности депрессивных расстройств при шизофрении: по данным различных исследований, до 80% больных шизофренией обнаруживают депрессивную симптоматику.

М. А. Кинкулькина привела результаты собственного исследования, в котором была осуществлена попытка изучить клинику и динамику депрессивных расстройств у больных шизофренией и на этой основе разработать дифференцированные терапевтические подходы. Отбор пациентов для исследования проводился в период с 1997 по 2006 г. на базе клиники психиатрии им. С. С. Корсакова Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (директор клиники – чл.-корр. РАМН, проф. Н. Н. Иванец). В исследование вошло 346 больных, в том числе 190 больных с депрессивной симптоматикой в рамках обострения шизофрении и 148 больных с выраженной депрессивной симптоматикой после купирования обострения.

Проведен анализ психофармакотерапии пациентов с выраженной депрессивной симптоматикой в рамках обострения шизофрении. Все больные получали терапию антипсихотиками – типичными или атипичными, наряду с антипсихотиками получали антидепрессанты. При необходимости проводилась коррекция нежелательных неврологических побочных эффектов терапии. Больные были разделены на группы в зависимости от препаратов, применявшихся для купирования обострения шизофренического процесса. Группы больных, получавших различное психофармакологическое лечение, были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (полу, возрасту, возрасту начала заболевания, длительности болезни, типам течения шизофрении, количеству предшествовавших обострений, длительности текущего психотического эпизода, распределению депрессивных синдромов).

При изучении особенностей терапевтического воздействия на собственно депрессивную симптоматику в структуре обострения шизофрении была выявлена отчетливая разница в динамике состояния больных, получавших различное лечение. Суммарный балл по шкале CDS быстрее снижался в группах больных, получавших монотерапию антипсихотиками – как атипичными, так и типичными, но в группах атипичных антипсихотиков редукция суммарного балла проходила быстрее. Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами замедляла улучшение состояния больных и препятствовала полной редукции симптомов депрессии в рамках обострения шизофрении.

Была изучена эффективность терапии в группах больных с преобладанием различных депрессивных синдромов в структуре обострения. Определяли число респондеров (больных с отчетливым улучшением состояния, сопровождавшимся не менее чем 25% редукцией суммарного балла по шкале PANSS и снижением суммарного балла по шкале CDS ниже порогового значения «6»), и нон-респондеров, их процентное соотношение (отдельно для каждого из ведущих синдромов). К концу 8-й недели терапии в группе с ведущей депрессивной симптоматикой доля больных с хорошим и неудовлетворительным ответом на терапию составляла 64 и 36% соответственно; в группах с ведущей депрессивно-параноидной симптоматикой и сложной депрессивно-бредовой симптоматикой с галлюцинаторными и кататоническими расстройствами доля респондеров и нон-респондеров была примерно одинаковой – 80 и 76% соответственно. Различия между группами не достигали степени статистической достоверности. Таким образом, эффективность терапии больных шизофренией с депрессивной симптоматикой в рамках острого психотического

КАК ПОМОЧЬ ПАЦИЕНТУ ПРИ ТРЕВОГЕ И ДЕПРЕССИИ

Снижение настроения
Социальная дезадаптация

Утрата интересов

Тревога

Страх



ПАКСИЛ™
пароксетина гидрохлорид

Освободиться от тревоги и депрессии просто

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПАКСИЛ

Паксил™: (пароксетина гидрохлорид): Мощный, высокоселективный ингибитор обратного захвата серотонина. **Показания:** Депрессия всех типов, обсессивно-компульсивное расстройство, паническое расстройство, социальная фобия, генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство.

Режим дозирования: Препарат принимают 1 раз в день утром во время еды. Дозу повышают постепенно на 10 мг/сут в течение 2–3 недель до достижения адекватного клинического эффекта.

Депрессия: Рекомендованная доза — 20 мг/сут. Максимальная доза — 50 мг/сут. **Обсессивнокомпульсивное расстройство:** Начальная доза — 20 мг/сут. Рекомендованная доза — 40 мг/сут.

Паническое расстройство: Начальная доза — 10 мг/сут. Рекомендованная доза — 40 мг/сут. Максимальная доза — 60 мг/сут.

Социальная фобия: Рекомендованная доза — 20 мг/сут. Максимальная доза — 50 мг/сут.

Посттравматическое стрессовое расстройство: Рекомендованная доза — 20 мг/сут. Максимальная доза — 50 мг/сут. Для пожилых пациентов максимальная доза — 40 мг/сут.

Противопоказания: Не следует применять с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), в течение 2 недель после их отмены, а также не следует назначать ингибиторы МАО в течение 2 недель после отмены пароксетина. Нельзя назначать вместе с тиоридазином и с препаратами, содержащими триптофан. Сочетанное применение с пимозидом. Применение у детей и подростков младше 18 лет. Повышенная чувствительность к пароксетину и другим компонентам препарата.

Предостережения: С осторожностью следует применять при печеночной, почечной недостаточности, закрытоугольной глаукоме, гиперплазии простаты, патологии сердца, эпилепсии, при повышенном риске кровотечения. **Побочные эффекты:** Побочные эффекты при приеме пароксетина, как правило, умеренно выражены, не влияют на образ жизни пациентов и не требуют отмены препарата. Выраженность и частота побочных эффектов обычно уменьшается с течением времени. К частым побочным эффектам относятся тошнота, сонливость, потливость, тремор, астения, сухость во рту, бессонница, ажитация, сексуальные нарушения, головокружения, головная боль, запор, диарея, рвота, сухость во рту. Как и другие СИОЗС, вызывает транзиторное изменение артериального давления, обычно у пациентов с гипертензией и тревогой. Очень редко отмечают повышение уровня печеночных ферментов. Если повышение сохраняется длительно, следует прекратить прием пароксетина. При резкой отмене препарата возможно развитие головокружения, сенсорных нарушений, нарушений сна, возбуждения, тревоги.

Рег. свидетельство: ПН№016238/01 от 02.04.2010.

Пожалуйста, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению!

Более подробную информацию о препаратах можно получить в ЗАО «ГлаксoСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5. Бизнес-Парк «Крылатские Холмы». Тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01



эпизода не зависела от ведущего психопатологического синдрома.

Результаты анализа изменений состояния респондеров и нон-респондеров позволили выявить прогностически значимые варианты динамической взаимосвязи депрессивной и галлюцинаторно-бредовой симптоматики в рамках обострения шизофрении. При благоприятном варианте редукция галлюцинаторно-бредовых нарушений сопровождалась редукцией депрессивной симптоматики.

Было проведено катамнестическое прослеживание больных шизофренией с депрессивной



В. И. Бородин

симптоматикой в структуре острого психотического состояния. Регистрировали изменения психического состояния, проводимую на момент очередного осмотра терапию, выраженность побочных эффектов лечения, удовлетворенность больного своим состоянием. Было оценено состояние больных по шкале CGI-I через 6 и 12 мес. после начала лечения. При оценке проводилось сравнение актуального состояния больного с состоянием на момент включения в исследование; таким образом, оценке могла подвергаться как обратная динамика приступа, так и новое обострение симптоматики. У 135 больных (68%) спустя 6 мес. после начала лечения отмечалось «выраженное» или «значительное» улучшение состояния. Таким образом, полученные данные позволили установить, что депрессивная симптоматика в структуре острого психотического состояния не являлась предиктором неблагоприятного прогноза.

Выделено три основных варианта развития депрессивных нарушений у больных шизофренией после купирования острого психотического состояния. При первом варианте по мере редукции бреда и галлюцинаций появлялась и выходила в клинической картине на первый план депрессивная симптоматика. При втором – депрессивная симптоматика развивалась вскоре после полной редукции психотических переживаний (в течение 2–8 недель). При третьем – депрессивная симптоматика становилась заметной через несколько месяцев после редукции психоза. Большая часть депрессивных нарушений (около 80%) возникала у больных шизофренией в раннем постприступном периоде (т. е. при первом и втором вариантах развития депрессивных нарушений). М. А. Кинкулькина привела данные, что больные шизофренией после купирования психоза, как правило, получают антидепрессанты, и среднее

число антидепрессантов составляет 1,7 на одного больного, что является достаточно высоким показателем.

Таким образом, основным методом лечения депрессивных расстройств является длительная психофармакотерапия с применением антидепрессантов: от 35% до 85% больных шизофренией получают антидепрессанты различных классов. В связи с этим особые требования предъявляются к переносимости и безопасности препаратов. Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) сочетают высокую эффективность с минимальным количеством побочных эффектов.

М. А. Кинкулькиной было проведено еще одно исследование. В группу наблюдения вошли 28 больных шизофренией, у которых после редукции психоза развивалась депрессивная симптоматика. Исследование показало эффективность коррекции депрессивных нарушений с помощью препарата Паксил (пароксетин). К окончанию исследования у 71% пациентов отмечена выраженная редукция депрессивной симптоматики. Пароксетин не вызывал нежелательных явлений, не приводил к усилению психопатологической симптоматики, хорошо переносился в составе комплексной (совместно с антипсихотиками) терапии. Установлена также эффективность пароксетина при депрессиях различной синдромальной структуры.

Последним прозвучал доклад «Сравнение эффективности и переносимости антидепрессантов разных групп при нейропсихотических расстройствах» д. м. н. **В. И. Бородина**.

В выборе того или иного препарата для лечения депрессивных расстройств следует руководствоваться эффективностью, безопасностью и переносимостью препарата, подчеркнул В. И. Бородин. Он отметил, что «оценка переносимости должна быть ком-



Сателлитный симпозиум компании «ГлаксоСмитКляйн»

плексной, дифференцированной, мы должны учитывать все количественные и качественные характеристики». При этом должно учитываться мнение не только врача, но и пациента. Это обусловлено во многом тем, что больные с неглубоким уровнем аффективного расстройства и достаточным уровнем критики к своему состоянию особенно чувствительны к побочным эффектам, негативно влияющим на их повседневную жизнь и затрудняющим социальное функционирование.

Цель проведенного В.И. Бородиным исследования состояла в сравнении эффективности и переносимости наиболее известных представителей различных по механизму нейрохимического действия тимоаналептических препаратов: амитриптилина – группа трициклических антидепрессантов (ТЦА), пароксетина – группа селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и тианептина – группа селективных стимуляторов обратного захвата серотонина (ССОЗС) больными с легкой и умеренно выраженной депрессией.

Дизайн исследования был достаточно прост. Пациентов разделили на 3 терапевтические группы по 20 больных. Группы были сопоставимы по основным характеристикам. Терапия проводилась соответственно амитриптилином, Паксил (пароксетином) и тианептином. Препараты использовались в начальных терапевтических дозировках. В каждой группе проводилась монотерапия в течение 6 недель. Оценка состояния больных осуществлялась до лечения (фон) и затем на 7, 14, 21, 28, 35 и 42-й день терапии. Для этого использовались шкала депрессии Гамильтона (НАМ-D), шкала самооценки депрессии Бека (DBI), шкала общего клинического впечатления (CGI-S), шкала побочных эффектов терапии (УКУ).

Редукция общего балла по НАМ-D была выраженной. Это особенно касалось больных,

получавших пароксетин и амитриптилин, итоговое соотношение составляло 86,6 и 86,9%. В группе больных, принимавших тианептин, редукция общего балла по НАМ-D составила 76%. И хотя статистически значимые изменения основного показателя ($p < 0,05$) во всех группах отмечались уже к концу 1-й недели лечения, у больных, получавших тианептин, указанные изменения развивались в процессе лечения более медленно. Самой быстрой была динамика по НАМ-D при терапии пароксетином. Уже к концу 1-й недели она значимо превосходила динамику в группах и амитриптилина, и тианептина.

Оценка эффективности антидепрессивной терапии по CGI-S также показала неуклонное снижение тяжести состояния во всех группах вплоть до 6-й недели лечения. Наиболее быстрый эффект оказывал Паксил, среднее положение занимал амитриптилин, к концу 2-й недели темпы редукции среднего балла по CGI-S на фоне приема амитриптилина и пароксетина статистически значимо ($p < 0,05$) превосходили соответствующую динамику на фоне терапии тианептином. Однако на 5-й и 6-й неделях лечения наблюдалось постепенное выравнивание темпов редукции среднего балла по CGI-S во всех терапевтических группах.

Сходную динамику показывал и результат по шкале самооценки депрессии. При этом с конца 1-й недели терапии и далее на всем протяжении исследования самооценка своего состояния больными, получавшими Паксил (пароксетин), характеризовалась наиболее быстрой положительной динамикой и в целом была значительно выше по сравнению с получавшими тианептин. Кроме того, на протяжении первых 4 недель лечения самооценка депрессии больными, получавшими пароксетин, превосходила самооценку и пациентов, принимавших амитриптилин.

Более существенное различие между препаратами выявил показатель переносимости терапии. Нежелательные явления, регистрировавшиеся по шкале УКУ (данные объективной оценки), выявлялись у 100% больных, принимавших амитриптилин, у 65% больных, принимавших пароксетин, и у 35% больных, принимавших тианептин. По количеству нежелательных явлений на одного больного та же самая ситуация: в группе получавших амитриптилин их было 5,45% случаев, пароксетин – 2,7%, тианептин – 0,85%.

Был проведен также качественный анализ спектра нежелательных явлений с позиции дифференциации его на интенсивный и экстенсивный типы. В процессе проведения тимоаналептической терапии выявились различия в соотношении основных типов этого спектра для каждого из изучаемых препаратов. При лечении амитриптилином это соотношение было смещено в сторону так называемого экстенсивного типа, характеризующегося большим разнообразием соматовегетативных и неврологических нарушений и оцениваемого как наименее благоприятный. С другой стороны, при терапии пароксетином и тианептином выявлялось гораздо более сбалансированное соотношение интенсивного и экстен-





сивного типов в структуре общего спектра нежелательных проявлений, что свидетельствовало о более благоприятном характере последнего. С точки зрения общего качественного разнообразия возникавших нежелательных явлений изучаемые препараты существенно не различались.

В процессе терапии несколько больных по той или иной причине отказались от лечения. От приема амитриптилина и тианептина всего отказались по 7 пациентов в каждой группе, а от приема пароксетина – 4.

Все отказы от терапии амитриптилином, имевшие место в первые 2 недели, были связаны с субъективно наиболее плохо переносимыми нежелательными явлениями – симптомами так называемой поведенческой

токсичности – (нарушение концентрации внимания, моторная заторможенность, дневная сонливость, чувство слабости и пр.). Все отказы от терапии тианептином, напротив, были обусловлены отсутствием значимого терапевтического эффекта и приходились на этап окончания курса лечения. Отказы от лечения пароксетином в двух случаях мотивировались субъективно неприятными проявлениями в виде умеренно выраженных тошноты и диспепсических расстройств, в двух других – выраженным улучшением самочувствия, трактованным пациентами как полное выздоровление. Мотивировка отказов от лечения в этих случаях прямо коррелировала с исходно негативным отношением больных к любой психотропной терапии.

Анализ показателей по шкале SF-36 продемонстрировал в большинстве случаев улучшение качества жизни по показателям физического и психического функционирования во всех терапевтических группах без статистически достоверных различий между ними.

В конце В.И. Бородин сделал несколько важных выводов: «Выбор антидепрессантов при терапии легких выраженных депрессий очевиден. Антидепрессанты разных групп, с разным спектром действия сопоставимы по эффективности, поэтому при выборе препарата внимание, на наш взгляд, стоит уделять переносимости лечения, которую необходимо оценивать дифференцированно, принимая во внимание и субъективную, и объективную точки зрения».

Более быстрая редукция нежелательных явлений в процессе терапии Паксилем и весьма благоприятная субъективная оценка, определяющая окончательную характеристику переносимости лечения, свидетельствуют о его явном превосходстве в этом отношении над амитриптилином и близости по показателям переносимости с тианептином. Итак, основанный на одновременной оценке эффективности и переносимости выбор лекарственных препаратов для терапии легких и умеренно выраженных депрессивных расстройств дает основание для предпочтения наиболее современных классов антидепрессантов. ✨

А. Зименкова

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн.