

А.Б. ДАНИЛОВ,

Д.М.Н.

ММА им. И.М. Сеченова

Феварин®: депрессия и боль

Хорошо известна взаимосвязь между депрессией и болью. У пациентов, страдающих депрессией, значительно чаще развиваются какие-либо болевые синдромы по сравнению с пациентами без депрессии. С другой стороны, персистирующая боль, которая приводит к функциональным и социальным ограничениям пациента, часто способствует развитию депрессии.

Депрессия и боль подпитывают друг друга, формируя порочный круг. Накапливается все больше свидетельств того, что хронические болевые синдромы и депрессивные расстройства имеют общий нейробиохимический субстрат (моноаминергическая, главным образом серотонинергическая и норадренергическая недостаточность). Это может объяснять эффективность лекарств, разработанных для лечения депрессии (антидепрессантов) как в отношении аффективных, так и болевых симптомов. В ряде исследований было показано, что назначение антидепрессантов пациентам с

депрессией и сопутствующими болевыми синдромами приводило к снижению депрессии и уменьшению боли (2, 5, 11). Однако противоболевой эффект антидепрессантов может быть реализован не только через редуцирование депрессии, но и через собственный антиноцицептивный механизм антидепрессантов, не связанный с депрессией. Исследования показывают, что назначение антидепрессантов пациентам без депрессии также приводит к уменьшению боли (12, 15).

Эффективность различных антидепрессантов в лечении боли широко варьируется. Это связано с патофизиологической разнородностью болевых синдромов, с различиями в механизмах действия разных антидепрессантов даже среди препаратов одной группы. В связи с этим при назначении тех или иных антидепрессантов для лечения боли следует опираться на имеющиеся исследования. Впервые эффективность в лечении болевых синдромов, как связанных, так и не связанных с депрессивными расстройствами, была продемонстрирована при

применении amitриптилина, препарата из группы трициклических антидепрессантов. К сожалению, применение amitриптилина при болевых синдромах ограничено из-за многочисленных побочных эффектов, таких как седация, когнитивные нарушения, ортостатическая гипотензия, нарушения сердечного ритма, сухость во рту, запоры, что связано со сродством трициклических антидепрессантов к мускариновым, холинергическим, гистаминовым и α_1 -адренорецепторам.

В 80-х, 90-х годах прошлого столетия в клиническую практику были введены новые классы антидепрессантов – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Благодаря более благоприятному профилю безопасности эти препараты во многих ситуациях заменили более старые антидепрессанты. Было показано, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (СИОЗСН) оказывают анальгетическое влияние при различных болевых синдромах. При этом в ряде исследований было показано, что СИОЗСН оказались более эффективными по сравнению с СИОЗС, в других исследованиях препараты из обеих групп продемонстрировали одинаковую эффективность (3, 5, 7, 8).

Феварин® (флувоксамин) в средних терапевтических дозах хорошо переносился большинством больных с хронической головной болью, что позволило отказаться от приема анальгетиков 75% больных с абзусной головной болью. Таким образом, Феварин® в дозе 50-100 мг/сут. можно рекомендовать в качестве высокоэффективного адьювантного средства для лечения хронической ежедневной головной боли и абзусной головной боли.

В настоящем обзоре представлены исследования, где изучалась эффективность применения флувоксамина при различных болевых синдромах.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФЛУВОКСАМИНА

Антидепрессанты могут отличаться по своей анальгетической активности даже среди препаратов одного класса. Среди препаратов из группы СИОЗС наибольшей анальгетической активностью обладает флувоксамин. В исследовании Schreiber (2005), в котором проводилось сравнение анальгетической активности различных антидепрессантов из класса СИОЗС (флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам) на мышах, был показан четкий антиноцицептивный эффект флувоксамина, в то время как флуоксетин и циталопрам продемонстрировали значительно более слабый анальгетический эффект. Эсциталопрам в стандартных дозах оказался совершенно не эффективным, а при значительном повышении дозы (при котором 20% мышей погибало) проявил слабый анальгетический эффект. Эти данные могут указывать на то, что эффект флувоксамина при клиническом применении реализуется через собственно анальгетический эффект (возможно, через активацию нисходящих антиноцицептивных систем), а также через редукцию депрессии. В то время как эффективность флуоксетина, циталопрама при болевых синдромах, скорее всего, реализуется только через влияние на аффективный компонент боли. Таким образом, противоболевой клинический эффект флувоксамина является более выраженным, чем эффективность других препаратов из группы СИОЗС. В связи с этим из препаратов группы СИОЗС для лечения болевых синдромов наиболее предпочтительным является выбор флувоксамина.

В другом исследовании Schreiber (2006) было показано, что анальгетический эффект флувоксамина

на не был устранен с помощью налоксона. Таким образом, механизм действия флувоксамина реализуется через неопиатные механизмы. Вместе с тем в этом исследовании было показано, что флувоксамин потенцирует действие опиоидных анальгетиков, действуя главным образом на *кappa*-опиоидные рецепторы.

В другом исследовании с применением ПЭТ было показано, что прием флувоксамина снижает активацию участков мозга, задействованных в аффективной и интегративной оценке боли (передней цингулярной борозды и контралатеральной вторичной соматосенсорной коры) (10). Это указывает на то, что эффект флувоксамина отчасти может быть обусловлен снижением болевого восприятия.

ФЛУВОКСАМИН В ЛЕЧЕНИИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

Имеется несколько исследований, которые продемонстрировали эффективность флувоксамина в лечении хронической головной боли (хроническая мигрень, хроническая головная боль напряжения, абзусная головная боль) (2, 4, 5, 9). Частые приступы головной боли нередко приводят к чрезмерному употреблению анальгетиков. В результате у больных, злоупотребляющих анальгетиками, нарушается центральная регуляция болевой чувствительности, истощаются запасы серотонина в ЦНС. Возникающее в ответ увеличение числа постсинаптических серотониновых рецепторов в мозге, сосудистой стенке и повышение их чувствительности к эндогенным и экзогенным триггерным факторам приводит к учащению приступов головной боли. Тактика лечения этой категории больных предполагает полную отмену препарата, являющегося абзусным фактором и назначение антидепрессантов, антиконвульсантов или бета-блокаторов. В работе Скоромец и соавт. (2008) было проведено сравнение при-

менения Феварина (флувоксамина) и amitриптилина при хронической ежедневной головной боли. Была выявлена высокая эффективность обоих препаратов у пациентов, закончивших курс лечения. Однако завершить лечение в группе принимавших amitриптилин смогли только 55% больных (эффективность amitриптилина проявлялась только в дозе выше 50 мг, которая переносилась тяжело, в результате многие пациенты не смогли закончить курс лечения). В то время как Феварин® (флувоксамин) в средних терапевтических дозах хорошо переносился большинством больных с хронической головной

Прием флувоксамина снижает активацию участков мозга, задействованных в аффективной и интегративной оценке боли (передней цингулярной борозды и контралатеральной вторичной соматосенсорной коры). Это указывает на то, что эффект флувоксамина отчасти может быть обусловлен снижением болевого восприятия.

болью, что позволило отказаться от приема анальгетиков 75% больных с абзусной головной болью. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что Феварин® в дозе 50-100 мг/сут. можно рекомендовать в качестве высокоэффективного адьювантного средства для лечения хронической ежедневной головной боли и абзусной головной боли (2).

Ранее в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Bank (1994) показал, что amitриптилин и флувоксамин способны снижать количество и интенсивность приступов мигрени. При этом авторы исследования отметили, что лечение флувоксамином является более предпочтительным в связи с меньшей



выраженностью побочных эффектов (4).

В работе Маппа и соавт. (1994) была выявлена эффективность флувоксамина в лечении головной боли напряжения, причем эффект был более выраженным у пациентов с сильной болью, но у которых не было депрессии, на основании чего авторы сделали вывод, что в патогенезе ГБН важную роль играет недостаточность антиноцицептивный серотонинергической нисходящей системы.

В исследовании Hardianto-Putra (2007) было показано, что у пациентов с хронической болью (главным образом с мигренью), одновременно страдающих депрессией, лечение оказалось более эффективным в группе принимавших флувоксамин по сравнению с группой принимавшей amitриптилин. Авторы полагают, что эффект флувоксамина может быть связан с активацией зон мозга, ответственных за аффективную оценку боли, а также активацией антиноцицептивной нисходящей серотонинергической системы (5).

ФЛУВОКСАМИН В ЛЕЧЕНИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Исследования показывают, что до 80% пациентов, страдающих депрессией, среди обращающихся к врачу общей практики, предъявляют жалобы исключительно соматического характера, например, на головную боль, боль в области живота, мышечные боли в спине, суставах, а также в области шеи (6). Такие пациенты представляют проблему для практического врача, так как отсутствие психологических жалоб маскирует

депрессию (маскированная депрессия), заставляя врача искать соматическую причину имеющихся алгических проявлений. Однако упорный поиск соматической патологии не приносит результатов, а применение анальгетиков оказывается безуспешным.

Предполагается, что подобного рода соматические проявления (иногда для их обозначения используется термин неспецифическая боль) могут быть обусловлены недостаточностью антиноцицептивных нисходящих систем, в результате чего обычные сенсорные стимулы от внутренних органов могут восприниматься как болезненные. В этой ситуации наиболее целесообразным является применение антидепрессантов, в том числе флувоксамина (1).

ФЛУВОКСАМИН В ЛЕЧЕНИИ ДРУГИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Флувоксамин продемонстрировал свою эффективность при боли, связанной с артритом тазобедренного и коленного сустава, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (12). Не было выявлено статистически достоверных различий между группой принимавшей флувоксамин и группой плацебо по уровню боли. В то же время было показано улучшение функциональной активности на 70% в группе пациентов, принимавших флувоксамин, в то время как в группе, принимавшей плацебо, эффективность составила 44%. Во время исследования не было выявлено тяжелых побочных эффектов в связи с приемом флувоксамина. Учитывая хороший эффект при применении флувок-

самина в сочетании с низким количеством побочных эффектов, авторы предлагают использовать флувоксамин в качестве фармако-эффективного средства у пациентов с хронической болью в связи с артритом тазобедренного и коленного сустава.

ФЛУВОКСАМИН ПРИ СОМАТОФОРМНОМ БОЛЕВОМ РАССТРОЙСТВЕ

Имеются исследования, в которых была показана эффективность флувоксамина при идеопатической генитальной боли (простатодинии) (16, 17). В соответствии с классификацией DSM-IV простатодиния относится к соматоформным болевым расстройствам. Это заболевание характеризуется хроническим течением и плохо поддается лечению (традиционные подходы к лечению, назначение НПВП и антибиотиков, оказываются неэффективными), что заставляет пациентов прибегать к орхидектомии или даже простатэктомии. Но эти меры часто только усугубляют ситуацию. Пилотное исследование Turkington (1992) продемонстрировало эффективность флувоксамина в устранении как болевых, так и урологических проявлений заболевания. Это заставило авторов провести двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое продемонстрировало отчетливый эффект флувоксамина у пациентов с простатодинией, прошедших курс терапии (17). Авторы обращают внимание на высокий процент досрочного прерывания лечения у этой категории больных. Однако, отмечают исследователи, в случае если удастся убедить пациентов перетерпеть ранние побочные эффекты, применение флувоксамина компенсируется хорошим клиническим эффектом.

ФЛУВОКСАМИН ПРИ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ БОЛИ

Центральная постинсультная боль является редким, но труднокурабельным заболеванием. 

Исследования показывают, что до 80% пациентов, страдающих депрессией, среди обращающихся к врачу общей практики предъявляют жалобы исключительно соматического характера, например, на головную боль, боль в области живота, мышечные боли в спине, суставах, а также в области шеи. В этой ситуации наиболее целесообразным является применение антидепрессантов, в том числе флувоксамина.



антидепрессант
ФЕВАРИН®
Первый среди Селективных Ингибиторов
Обратного Захвата Серотонина

Верни жизни краски, чувствам – контроль!



119334, Москва,
ул. Вавилова, 24, 5 этаж
Тел. (495) 411 69 11, факс (495) 411 69 10
E-mail: info@solvay-pharma.ru
www.solvay-pharma.ru

- Лечение и профилактика депрессий, тревожных состояний и обсессивно-компульсивных расстройств
- Препарат выбора у пациентов: с соматической патологией, пожилых, детей и подростков

Флувоксамин относится к антидепрессантам – селективным ингибиторам обратного захвата серотонина. Несмотря на селективность в клинических исследованиях, при ряде болевых синдромов была показана эффективность флувоксамина, сопоставимая или даже превосходящая эффект amitриптилина.

Применение флувоксамина позволило достоверно снизить интенсивность боли с 7,7 до 6,0 баллов по шкале ВАШ у пациентов с постинсультной центральной болью давностью до 1 года, у пациентов с длительностью инсульта более 1 года не было обнаружено снижения интенсивности боли (в исследовании проведенном Shimodozono, 2002). При этом у пациентов также отмечалось снижение уровня депрессии. Однако снижение уровня депрессии не коррелировало со снижением уровня боли. Авторы сделали вывод, что флувоксамин может применяться для контроля постинсультной центральной боли, по крайней мере, у пациентов с невысокой давностью инсульта.

ФЛУВОКСАМИН ПРИ ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ

Описаны 2 случая эффективного купирования боли при постгер-

петической невралгии при применении флувоксамина (11). В первом случае эффект был выявлен на 14 день применения Феварина в дозе 50 мг/сут., во втором случае купировать боль удалось при применении флувоксамина на 10 день (во втором случае доза препарата постепенно повышалась от 25 мг до 75 мг/сут.). В обоих случаях снижение боли сопровождалось уменьшением депрессии.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Селективность флувоксамина обуславливает его лучший профиль безопасности по сравнению с трициклическими антидепрессантами.

Следует соблюдать осторожность при применении флувоксамина с другими препаратами. Помимо особенностей взаимодействия, описанных в инструкции по применению, следует обратить внимание на опасность сочета-

ния флувоксамина с тизанидином (Сирдалуд).

Финские ученые обнаружили, что флувоксамин серьезно увеличивает концентрацию тизанидина в крови, в связи с чем совместное применение флувоксамина с тизанидином может привести к тяжелому и продолжительному снижению артериального давления и сильно потенцирует эффекты на ЦНС. Это ранее неизвестное взаимодействие может быть опасным, особенно среди пожилых пациентов. В связи с этим сочетанного назначения флувоксамина и тизанидина следует избегать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Флувоксамин относится к антидепрессантам – селективным ингибиторам обратного захвата серотонина. Несмотря на селективность в клинических исследованиях, при ряде болевых синдромов была показана эффективность флувоксамина, сопоставимая или даже превосходящая эффект amitриптилина (при более благоприятном профиле безопасности флувоксамина). Необходимы дальнейшие исследования для уточнения эффективности, способов дозирования и безопасности флувоксамина при различных болевых синдромах. 

Литература

1. Дробижев М.Ю. Депрессия как общемедицинская проблема. Справочник поликлинического врача. Том 4, № 2, 2006.
2. Скоромец А.А., Амелин А.В., Тарасова С.В. Лечение хронической ежедневной головной боли Феварином, amitриптилином и транскраниальной электростимуляцией мозга // Журнал неврологии и психиатр. 2008; (108) 6; 43-6.
3. Ansari A. The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature // Harvard Rev Psychiatry. 2000. Vol. 7. P. 257-277.
4. Bank J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis // Headache. 1994; 34: 476 – 8.
5. Hardianto-Putra. Use of fluvoxamine and amitriptyline for the management of chronic pain in depressed patients. Primary Care and Community Psychiatry, Volume 12, № 1. 2007; Jan, pp. 17-22 (6).
6. Kirmayer L.J., Robbinson J.M., Dworkind M. et al. Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care // Am J Psychiatry. 1993; 150: 734-41.
7. Lynch M.E. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials // J Psychiatry Neurosci. 2001. Vol. 26. P. 30-36.
8. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of the current evidence // Drugs. 1991. Vol. 42. P. 730-748.
9. Manna V., Bolino F., Di Cicco L. Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine // Headache. 1994; Jan, 34(1): 44-9.
10. Nemoto H., Toda H., Nakajima T. et al. Fluvoxamine modulates pain sensation and affective processing of pain in human brain // Neuroreport. 2003; May 6; 14 (6): 791-7.
11. Ohyama S., Kuniyoshi M., Nishi S., Inanaga K. Postherpetic neuralgia alleviated by an SSRI fluvoxamine: two cases of PHN accompanied with depression were treated with fluvoxamine // Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. 2004; Apr, 24 (2): 79-81.
12. Riesner H.J., Zeitler C., Schreiber H., Wild A. Additional treatment in chronic pain syndrome due to hip and knee arthritis with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine Fevarin // Z Orthop Unfall. 2008; Nov-Dec, 146 (6): 742-6. Epub. 2008; Dec, 12.
13. Shimodozono M., Kawahira K., Kamishita T., Ogata A., Tohgo S., Tanaka N. Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine // Int J Neurosci. 2002; Oct, 112(10): 1173-81.
14. Schreiber S., Backer M.M., Yanai J., Pick C.G. The antinociceptive effect of fluvoxamine // Eur Neuropsychopharmacol. 1996; Nov, 6 (4): 281-4.
15. Schreiber S., Pick C.G. From selective to highly selective SSRIs: a comparison of the antinociceptive properties of fluoxetine, fluvoxamine, citalopram and escitalopram // Eur Neuropsychopharmacol. 2006; Aug, 16 (6): 464-8. Epub 2006; Jan: 18.
16. Turkington D., Smith P.P., Grant J. Idiopathic genital pain and fluvoxamine // Br J Psychiatry. 1992; Jun, 160: 871.
17. Turkington D., Grant J.B., Ferrier I.N., Rao N.S., Linsley K.R., Young A.H. A randomized controlled trial of fluvoxamine in prostatodynia, a male somatoform pain disorder // J Clin Psychiatry. 2002; Sep, 63(9): 778-81.