

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ АФФЕКТИВНЫХ



17 сентября 2008 года в РОНЦ им. Н.Н. Блохина состоялся I Всероссийский конгресс «Психические расстройства в онкологии», в работе которого приняли участие ведущие ученые и врачи – онкологи и психиатры – из многих регионов России.

На конгрессе обсуждались важнейшие вопросы психоонкологии. В рамках конгресса прошел симпозиум «Возможности применения новейших антидепрессантов двойного действия в психофармакотерапии аффективных расстройств в онкологической практике», организованный фирмой «Актавис».



ПСИХОПАТОЛОГИЯ И КЛИНИКА ПСИХИЧЕСКИХ

На сегодняшней конференции речь пойдет о достаточно разнообразных проявлениях психической патологии при онкологических заболеваниях. Мне хотелось бы в нескольких словах предварить эти сообщения и сказать несколько слов о том, каковы же современные взгляды и современные позиции в

отношении группы так называемых симптоматических психозов, а именно, психозов, которые возникают при соматических заболеваниях, инфекциях и интоксикации. Прежде всего, я должен сказать о том, что современное состояние проблемы симптоматических психозов является исторически преемственным. В настоящее время, несмотря на современное прочтение этих вопросов, мы не можем обойтись без этапов становления учения о симптоматических психозах, которые начались еще в позапрошлом столетии, развивались в прошлом столетии, ну и в какой-то степени продолжают исследоваться и поныне.

Как известно, К. Бонгеффер (K. Bonhoeffer) определял определенные виды неспецифических типов реагирования, среди которых основное место занимали картины с синдромом помрачения сознания. Это оглушение, делирий, аменция, эпилептиформное возбуждение, также явления острого вербального галлюциноза. В настоящее время эту группу дополнили картины амерические, которые некоторыми психиатрами относятся к группе экзогенных типов реакции, у других же имеется совершенно иная точка зрения по поводу характера этих нарушений.

Факторы, которые, бесспорно, обуславливают структуру психопатологического синдрома: предпочительность, интенсивность и длительность действия вредности, возраст, генетическая обусловленность.

Мы очень хорошо знаем, что в раннем детском возрасте психопатологические нарушения практически отсутствуют – речь идет о судорожном синдроме в младенческом возрасте. По мере формирования организма возникают все более и более сложные и более разнообразные формы реакции на те или иные вредности, на те или иные соматические заболевания.

Важная роль принадлежит генетической обусловленности, ибо у одних больных, несмотря на тяжелые соматические заболевания, вообще отсутствуют какие бы то ни было признаки психических нарушений, у других же они возникают при первых признаках соматического неблагополучия.

Распространенность расстройств среди больных соматического стационара, обратившихся за психиатрической помощью, представлена на рисунке. Когда мы говорим о психических нарушениях при соматических заболеваниях, мы фактически говорим о трех возможностях. Это симптоматические психозы,



А.С. Тиганов,

академик РАМН, д.м.н., профессор,
директор Научного центра психического здоровья РАМН

РАССТРОЙСТВ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

которые действительно связаны с соматическими заболеваниями как таковыми. Это эндогенные заболевания, которые провоцируются экзогенными факторами. И, наконец, это промежуточные синдромы.

Классификация симптоматических психозов, которая долгие годы существовала и которая до настоящего времени продолжает фигурировать во многих национальных руководствах. Имеется в виду подразделение симптоматических психозов на острые, я имею в виду те экзогенные и специфические типы

состояния, которые требуют дифференцирования с органическими заболеваниями головного мозга. Это псевдо-паралитический синдром, транзиторный Корсаковский синдром и конфабулез.

Дело заключается в том, что промежуточный симптоматический психоз, в понимании немецких психиатров, которые изучали эти состояния, занимает промежуточное место между острыми симптоматическими психозами и между органическими психосиндромами. Это одна позиция. Другая позиция,

Распространенность психических расстройств среди больных соматического стационара, обратившихся за психиатрической помощью



РАССТРОЙСТВ ПРИ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ


реакций, которые были описаны К. Бонгеффером, и симптоматические психозы протрагированные – промежуточные, транзиторные и шизофреноподобные. О второй группе мне хотелось сказать несколько слов более подробно.

Картина симптоматических психозов, которые развиваются в этих случаях, – это картины, которые действительно напоминают эндогенное заболевание. Это депрессии, депрессии с бредом, галлюцинаторно-параноидные состояния, состояния апатического и кататонического ступора. А также

что эти психозы занимают промежуточное место между истинно экзогенными типами реакции и заболеваниями эндогенного круга. Отсюда же и термин «шизофреноподобный», хотя, как вы видите, он относится только к части этих случаев. Что касается термина «транзиторные симптоматически психозы», то подчеркивается, что истинные симптоматические психозы – это одна из позиций и одна из точек зрения – обязательно проходят бесследно, и органический психосиндром в этом случае у больных никогда не наблюдается. Каждое из

этих понятий требует своего подтверждения, расшифровки и диагностического уточнения.

Вопрос о возможности развития органического психосиндрома при симптоматических психозах достаточно широко дискутируется. В этом отношении американская психиатрия поступила, наверное, проще. Там говорят об экзогенных органических поражениях головного мозга. Но в связи с тем, что речь идет все-таки об отграничении группы собственных симптоматических психозов от органического психосиндрома, как стойкого синдрома, свидетельствующего об определенных признаках деструкции, наверное, этот вопрос опять-таки остается открытым.

Я понимаю, что в своем сообщении я поставил больше вопросов, чем ответил на них. Это реальность, это те концепции, которые существуют в настоящее время и которые продолжают достаточно широко обсуждаться психиатрической общественностью. Я думаю, что дальнейшие доклады, которые будут представлены, уточнят эту проблему и помогут более адекватно оценить те или иные виды, те или иные состояния психопатологических синдромов, свойственных симптоматическим психозам. 



ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА



А.Б. Смелевич,
академик РАМН, д.м.н., профессор,
Научный центр психического здоровья РАМН

В настоящее время мы проводим довольно широкое клинико-эпидемиологическое исследование «Синтез». Для этого специально организована лаборатория по изучению психосоматических эпидемиологий, психосоматических расстройств. Объем выборки – около 3000 больных. Сегодня я хотел бы

Рисунок 1. Распространенность психических расстройств в онкологии

Собственные данные, 2008

N = 452

рак желудка, поджелудочной железы, молочной железы, легкого, лимфобластоzy и др.

Психически здоровые лица с адекватными ситуациями (не патологическими) реакциями в пределах ресурсов личности



представить данные об эпидемиологическом обследовании только онкологических больных – это 452 пациента РОНЦ им. И.Н. Блохина и ГНЦ РАМН.

По нашим собственным данным (рисунок 1), психические расстройства среди онкологических больных встречаются больше, чем в половине случаев – 58,6%. Остальные 41% – это психически здоровые люди с адекватными ситуациями (не патологическими) реакциями в пределах ресурсов личности.

Большая часть онкологических больных, страдающих психическими расстройствами (62%), – это нозогенные реакции, то есть это реактивные состояния, связанные с соматической болезнью, в данном случае с онкологической. Остальные 38% – это другие расстройства (посттравматическое стрессовое расстройство, тревожно-фобическое расстройство, соматоформное расстройство, шизофрения, энцефалопатия и некоторые другие). Но дело в том, что все эти расстройства также пересекаются и с нозогенными реакциями.

Нозогении (реакции развития) – психогенные психопатологические расстройства, манифестирующие в связи с обстоятельствами соматического заболевания. В онкологии это прежде всего деморализация. Это широко известный термин, который применяется на Западе. Это когда человек, который ощущает себя здоровым, который владеет ситуацией во всех ее проявлениях, и социальной, и семейной, вдруг внезапно оказывается на больничной койке, в реанимации и оказывается беспомощным. Он сам себя не может обслужить, он теряет веру в социальные возможности и т.д. Второй фактор – это семантика диагноза (представления об опасности болезни). Диагноз онкологического заболевания является большим стрессом и большой травмой. Третье – это ситуации необычной (больничной) обстановки. Четвер-

тое – это сами факторы соматической болезни. Ну и последнее, что гнетет таких больных, – это социальные последствия заболевания, возможность инвалидности, изменения семейной ситуации.

Необходимо сказать и о стрессе на фоне наличия онкологического заболевания. У 41% больных – реакция адекватная в пределах ресурсов личности. В 52% случаев наблюдаются патологическая реакция, т.е. психические расстройства. И интересно, что в 6% – патологическое отсутствие реакции.

О типологии нозогенных реакций, которая универсальна для разных соматических заболеваний. Прежде всего, это тревожно-фобические реакции. Затем тревожно-диссоциативные реакции, которые чаще всего наблюдаются в онкологической клинике. Аффективная патология. Далее – реакции с выявлением сверхценных идей и эндоформная реакция. Десятилетний опыт работы в психосоматике позволяет сделать нам такое предположение, что соматические болезни могут вызвать эндоформные симптомы, по целому ряду параметров сопоставимые с синдромами, которые наблюдаются при эндогенных заболеваниях. Но подчеркиваю, это не значит, что это провокация эндогенного заболевания. Эндоформные реакции складываются из шизофренических реакций и маниакальных.

В онкологии распределение нозогенных реакций складывается следующим образом (рисунок 2). Тревожно-ассоциативные и тревожно-диссоциативные реакции (легкие и тяжелые) в онкологии составляют уже почти 40%. Довольно большая группа эндоформных и маниакальных реакций – 10%. Депрессии – 22,7%.

Распределение эндоформных нозогенных реакций онкологии представлено на рисунке 3. Чаще всего встречаются депрессии эндоформного типа – 50%. Кроме того, 6% – это больные с аберрантной ипохондрией, это чаще всего боль-

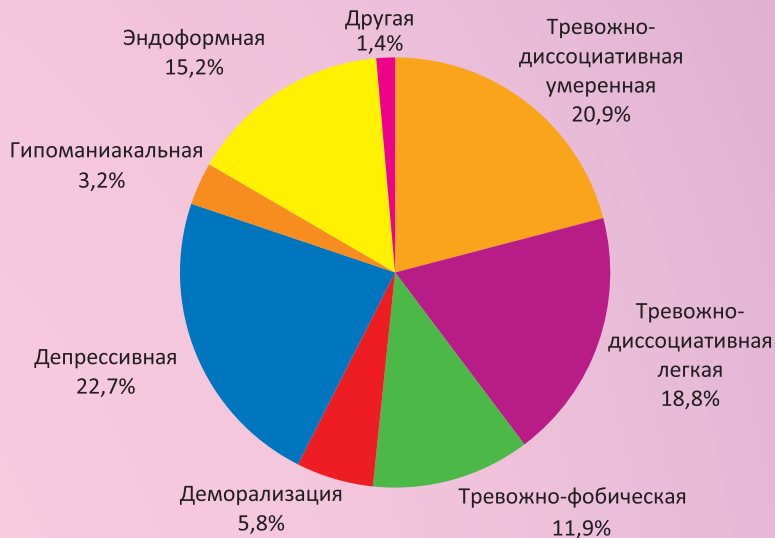
В ОНКОЛОГИИ

Рисунок 3. Эндормные нозогенные реакции в онкологии

Доли (%) пациентов с разными подтипами эндормных нозогений (n=25)

Рисунок 2. Спектр нозогенных реакций в онкологии

Доли (%) пациентов с разными типами нозогенных реакций (n=164)



ные эндогенными заболеваниями, у которых нет сознания собственной телесности, соответственно нет летального страха по поводу заболевания, что обуславливает особенности их поведения. Во время прогрессирования болезни они считают, что врачи в сговоре с их врагами и поэтому просто приписывают им болезнь. А в других случаях они считают, что все преувеличено. Есть еще и такой вариант, когда больной говорит, что это не у него рак легкого, а у его сына или какого-то родственника.

Эндормные нозогенные реакции наблюдаются при раке разной локализации, с разной частотой. Меньше всего они наблюдаются при раке легких (1%), чаще – при саркоме (4%), еще чаще – при раке молочной железы (6%), при остром лейкозе (18%). При раке поджелудочной железы эндормная реакция, особенно эндормные депрессии, наблюдаются в 55% случаев. И тут возникает один принципиальный вопрос. Эти реакции являются следствием того, что поджелудочная железа продуцирует такие реакции в отличие от других локализаций? У нас по


этому поводу есть несколько другие соображения. Если посмотреть наследственность этих больных, то обнаруживается, что у больных раком поджелудочной железы она приведет к шизоидной психопатии, к параноидальной психопатии круга эндогенных расстройств личности, которые ближе стоят к эндогенному кругу психопатологической тенденции. И тогда возникает следующее предположение, которое мы, конечно, не можем решить, это дело генетиков, о том, что заболевания поджелудочной железы каким-то образом генетически сопряжены с такого рода личностным предрасположением.

Существует два типа терапии нозогенных реакций в онкологии. Все пациенты с онкологической патологией нуждаются в психотерапевтической поддержке или в комплексном специализированном психотерапевтическом и психофармакотерапевтическом лечении. Мишенью психотерапии является, с одной стороны, снятие стрессовых явлений, тревоги, страха, депрессии, а с другой стороны – повышение комплаентности к соматотропному и психотропному лечению.

Мишени психофармакотерапии определяются конкретным синдромом в соответствии со стандартными показаниями к применению психотропных средств.

По нашим данным, объективно получают психофармакотерапию 33% больных, а по заключению экспертов – имеют показания для назначения психофармакотерапии 58% онкологических больных.

В обычной же больнице эти цифры другие: 10% онкологических больных лечатся, а 45% – нуждаются в лечении.

Потребность в психотропных средствах у онкологических пациентов в реальной клинической практике и в соответствии с экспертной оценкой. Прежде всего, как и всюду, чаще всего применяются анксиолитики, т.е. транквилизаторы (62%). К сожалению, очень мало используются антидепрессанты (23%) и антипсихотики (14%). Но тут возникает серьезная проблема, которую сложно решить, потому что нет законодательства, которое бы позволяло применять не психиатрам психотропные средства. Более того, в онкоцентре здешняя аптека не имеет лицензию на психотропные средства, и, соответственно, возникают большие сложности в этом отношении. 

ЭФЕВЕЛОН - АНТИДЕПРЕССАНТ ПЕРВОГО ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ



М.Р. Шафигуллин,
Научный центр психического здоровья РАМН

Депрессия развивается у 15-25% онкологических пациентов, при этом обнаруживается примерно равное распределение по полу. Депрессия сопряжена с серьезными негативными последствиями, включая снижение качества жизни, ухудшение клинического прогноза онкологического заболевания и в конечном итоге сокращение длительности жизни.

Изучение результатов терапии психических расстройств у онкологических пациентов показало эффективность применения психотропных средств.

Контингент больных, обнаруживающих потребность в терапии психотропными средствами, варьирует, по разным оценкам, от 15% до 62%. При этом более половины больных нуждается в назначении транквилизаторов. На втором и третьем месте, по частоте проявления, находятся антидепрессанты и нейролептики, которые используются, согласно данным отечественных и зарубежных исследований, примерно от 10% до 30% случаев.

Эфевелон (венлафаксин) – это антидепрессант нового поколения с двойным механизмом действия, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (рисунок 1). Препарат не обладает сродством к мускариновым, холинергическим, гистаминовым (H1), α_1 -адренергическим, опиатным, бензодиазепиновым и фенциклидиновым или M-метил-d-аспартатным (NMDA) рецепторам головного мозга, чем объясняется благоприятный профиль переносимости и безопасности препарата с минимальным количеством побочных эффектов. Механизм действия Эфевелона дозозависимый в дозе от 75 до 125 мг проявляет серотонинергическое действие, при повышении дозы до 125 мг включается норадренергическое, а в дальнейшем увеличение дозы до 375 мг приводит к появлению дофаминергического эффекта. В ряде исследований установлена высокая эффективность, хорошая переносимость и высокая безопасность Эфевелона в терапии депрессивных и тревожных расстройств у пациентов, страдающих хронической патологией.

В настоящее время венлафаксин находит все более широкое применение в онкологии в качестве средства купирования приливов, развивающихся в качестве побочных эффектов при терапии раковых опухолей, как у женщин (рак молочной железы), так и у мужчин (рак предстательной железы). Также опубликованы положительные результаты использования венлафаксина для коррекции неврологических осложнений химиотерапии, включая нейропатическую боль, нейросенсорную токсичность, постмастэктомический болевой синдром и стойкую нейропатию. Наряду с высокой эффективностью венлафаксина в отношении указанных побочных эффектов в исследованиях отмечается минимальный риск развития нежелательных явлений, что определяет хорошую переносимость и безопасность препарата для пациентов со злока-

чественными новообразованиями. Вашему вниманию будут представлены результаты исследования, основной задачей которого явилось изучение терапевтической эффективности, переносимости и безопасности Эфевелона в терапии депрессивных расстройств, диагностированных у пациентов онкологического стационара.

В исследование включено 30 больных со злокачественными новообразованиями и депрессивными расстройствами в соответствии с критериями в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра – МКБ-10. Одним из важных критериев включения пациента в исследование являлось стабильность соматического состояния и доз соматотропной терапии, установленных минимум за 2 недели до начала исследования.

Критерии исключения были стандартными для всех психоонкологических исследований: коморбидность депрессивного эпизода с расстройствами галлюцинаторно-бредового регистра, хроническим алкоголизмом, наркоманиями; сопутствующие органические заболевания ЦНС и общее тяжелое соматическое состояние в фазе декомпенсации; наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций на Эфевелон (венлафаксин).

В исследовании участвовали пациенты с разными формами онко-



ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

логической патологии (рисунок 2), методы лечения злокачественных новообразований включали хирургическое вмешательство на пораженных органах, химиотерапию, лучевую терапию, в ряде случаев использовались различные сочетания указанных методов.

У большинства пациентов квалифицирована замедленная тревожная депрессия, протекающая по типу депрессивного эпизода, или дистимии (рисунок 3). В пяти наблюдениях выявлено рекуррентное депрессивное расстройство, в связи с выявленными отчетно-депрессивными эпизодами в анамнезе. В этих случаях речь идет о нозогенно спровоцированной эндогенной депрессии, развивающейся по механизмам эндореактивной дистимии.

Эфевелон назначали после отмены предшествующей психофармакотерапии (если таковая проводилась, минимум 7 дней) в стартовой дозе 75 мг/сут (двукратный суточный прием). С 10-го дня терапии при неудовлетворительном терапевтическом эффекте допускалось повышение суточной дозы Эфевелона до максимальной (225 мг, 3-кратный суточный прием). При стойких инсомнических расстройствах предусматривалось назначение гипнотиков (производных бензодиазепина короткого действия) с длительностью регулярного еже-

дневного приема не более 7 дней. Лечение Эфевелоном проводилось в течение 8 недель.

В 80% случаев не было необходимости увеличения в начальной дозировке в связи с быстрой редуцией депрессивных расстройств, что сопровождалось снижением амплитуды колебаний фона настроения и улучшением сна. В двух случаях из-за испытываемого депрессивного эпизода тяжелой степени имела необходимость увеличения дозы, начиная с 10-го дня терапии до 225 миллиграмм в сутки. Средняя доза Эфевелона составила 88,8 мг в сутки. В течение 8 недель терапии полной ремиссии (клинически значимое улучшение и снижение балла тяжести тревоги и депрессии по шкале HADS до J8) удалось достигнуть у 22 (81,4%) пациентов. Из числа 5 пациентов, не достигших ремиссии, у 3 имела место тяжелая эндогенная (нозогенно спровоцированная) депрессия в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (включая указанных выше 2 пациентов без значимого эффекта), еще в 2 случаях – тяжелый депрессивный эпизод и дистимическое расстройство. Также следует отметить тяжелое соматическое состояние во всех 5 наблюдениях без ремиссии, определяющееся распространенными метастазами (костная ткань, печень, легкие, яичники), что, по-видимому, является дополнитель-

Рисунок 1. Эфевелон (венлафаксин): механизм действия



Рисунок 2. Эфевелон: распределение больных в зависимости от локализации онкологического заболевания (n=30)



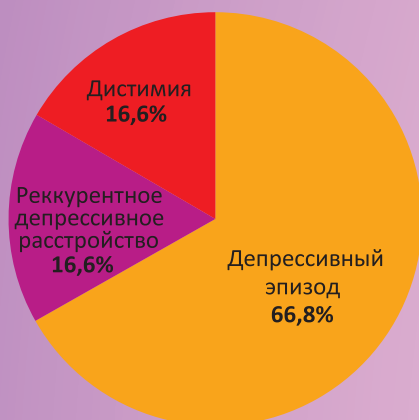
ным фактором ретенции депрессивной симптоматики.

Эфевелон хорошо переносился пациентами. Побочные эффекты, зафиксированные в 7 случаях (тошнота, рвота – 4, дневная сонливость – 1, снижение АД – 1, запор – 1 случай), были преимущественно легкой степени и редуцировались без изменения схемы терапии. Из исследования преждевременно выбыли 3 пациента (10%) из-за нежелательных явлений в связи с обострением рвоты. Во всех случаях на фоне текущей химиотерапии,



Рисунок 3. Эфевелон: распределение больных в соответствии с диагнозом аффективной патологии (МКБ-10)

Пациенты онкологического стационара (n=30)



сопровождавшейся тошнотой и эпизодами рвоты и до начала приема Эфевелона, что не позволяет вынести окончательное суждение о причинной связи данного побочного эффекта с Эфевелоном.

Клинически значимых признаков неблагоприятных лекарственных взаимодействий Эфевелона (венлафаксин) с препаратами химиотерапии и другими лекарственными средствами, использовавшимися при лечении пациентов изученной выборки, не зафиксировано. Относительно препаратов химиотерапии эти данные подтверждаются сведениями об особенностях метаболизма венлафаксина и цитотоксических средств.

Эфевелон (венлафаксин) является относительно слабым ингибитором изоферментов CYP2D6 и не подавляет активность изоферментов CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4. Учитывая данные по метаболизму цитостатиков, использовавшихся при терапии больных изученной выборки, риск взаимодействия венлафаксина с этими лекарственными средствами можно считать минимальным.


Венлафаксин не влияет на метаболизм таких препаратов, как 5-фторурацил, циклофосфан, флорморубин, сандостатин, альфаинтерферон, кселода, так как не изменяет активности изоферментов, участвующих в их метаболизме. При комбинированном применении с элоксатином, фазлодексом, тамоксифеном, в метаболизме которых

участвуют изоферменты CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, также не следует ожидать значимых взаимодействий, поскольку, как уже отмечалось выше, Эфевелон является относительно слабым ингибитором изоферментов CYP2D6.

Эфевелон является эффективным антидепрессантом с отчетливым анксиолитическим действием при терапии тревожно-депрессивных расстройств у пациентов со злокачественными новообразованиями. Определенные ограничения в уровне терапевтического эффекта препарата предположительно связаны с сочетанным участием двух факторов: тяжестью депрессивных расстройств (тяжелая повторная эндогенная депрессия) и неблагоприятным течением онкологического заболевания (полиорганное метастатическое поражение, определяющее множественную сопутствующую соматическую патологию).

В целом препарат обладает благоприятным профилем переносимости, высоким уровнем безопасности и отсутствием клинически значимого взаимодействия с препаратами, применявшимися для химиотерапии онкологических заболеваний. Однако следует отметить, что у 3 из 30 пациентов изученной выборки развились нежелательные диспепсические явления (тошнота, рвота), из них у 2 больных – на фоне химиотерапии цитостатиком кселодой, у 1 – на фоне лучевой терапии. В связи с

тем что указанные нежелательные явления являются типичными побочными эффектами как цитостатиков и лучевой терапии, так и моноаминергических антидепрессантов двойного действия, к которым относится Эфевелон, представляется целесообразным назначать Эфевелон таким пациентам в минимальной стартовой дозе и с определенной предосторожностью в течение первых 2 недель приема.

Учитывая высокую распространенность депрессивных расстройств среди онкологических пациентов и результаты проведенного исследования, **Эфевелон можно рассматривать в качестве антидепрессанта первого выбора для лечения депрессивных расстройств как в амбулаторной, так и госпитальной системе специализированной онкологической помощи пациентам со злокачественными новообразованиями.** При этом следует учитывать условия хронического стресса с непрекращающимся влиянием нозогенных (а также, по-видимому, и соматогенных) факторов, сопряженных с онкологической патологией, что не позволяет ограничивать длительность применения Эфевелона установленным в данном исследовании сроком 8 недель и определяет целесообразность непрерывного приема препарата даже в случае полной ремиссии депрессивного расстройства в качестве поддерживающей и профилактической терапии. 



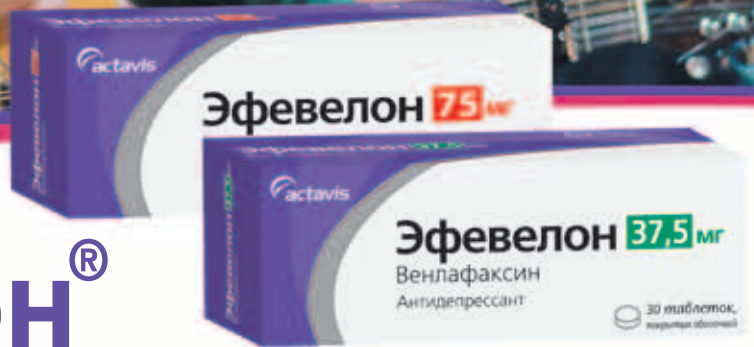
Избавься
от депрессии.
Слушай музыку
ЖИЗНИ.



Эфевелон®

(венлафаксин)

- Дозозависимое влияние на обмен серотонина, норадреналина и дофамина
- Широкий спектр антидепрессивной активности, включая тяжелые и резистентные депрессии
- Эффективен при широком спектре тревожно-фобических расстройств
- Сбалансированное действие
- Низкий риск возникновения побочных эффектов



Включен
в программу
ДЛО

ООО Актавис, Москва, Сущевский Вал, 18
Тел. (495) 644-44-14; факс (495) 644-44-24
e-mail: marketing@actavis.ru
www.actavis.ru

actavis

creating value in pharmaceuticals