

УДК 616. 895.4

*И.А. Бабюк, О.Е. Шульц, Л.А. Васякина, Т.В. Арнольдова, Е.А. Ракитянская***ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ТРЕВОЖНЫХ И ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ И ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: психофармакотерапия, тревожное расстройство, депрессивное расстройство, депривокс, миртастадин

Пограничные психические расстройства в настоящее время являются одной из ведущих медико-социальных проблем, что связано с их высокой распространенностью в популяции. 10-20% всего населения в развитых странах страдает каким-либо тревожным или депрессивным расстройством, причем средний ежегодный показатель прироста в мире превышает 10% [6, 24]. Это приводит к существенному росту негативных социально-экономических последствий неврозов (расходы на лечение, оплата нетрудоспособности, снижение эффективности труда и др.), а также дезадаптации больных и снижению качества жизни.

В клинической практике тревожные и депрессивные состояния могут наблюдаться как в виде самостоятельных расстройств в рамках неврозов (неврастения, психастения), так и в качестве самостоятельных нозологических форм (генерализованное тревожное расстройство, панические атаки, социальная фобия и др.), или в сочетании с депрессивной симптоматикой.

Тревожно-депрессивные расстройства являются наиболее распространенными (до 70%) формами депрессивных состояний непсихотического генеза [3, 9], в наибольшей степени способствующими дезадаптации и десоциализации личности, а также весьма сложными в фармакотерапевтическом плане. Тревожность при неврозах значительно ухудшает психоэмоциональное состояние больных, способствует усугублению невротизации личности, усложняет социальную адаптацию и снижает качество жизни, то есть в данной ситуации тревога приобретает роль самостоятельного патогенетического фактора.

Частота клинически значимой депрессии среди стационарных терапевтических больных составляет 31,5%, депрессивные расстройства подразделяются на три группы: психогенные - 46,1%, соматогенные - 36,4%, эндогенные - 17,5%. В то же время около 35% пациентов поликлинической практики с неясными соматическими диагнозами также страдают ларвирован-

ными (соматизированными) депрессиями [5].

Депрессивное настроение и патологическая тревожность часто взаимосвязаны. Сниженное настроение нередко сочетается с тревожной напряженностью. Наиболее типичными представляются пациенты, у которых одновременно можно наблюдать признаки расстройств настроения и тревожного расстройства. В таких случаях говорят о коморбидности. При депрессии (имеется в виду депрессивное расстройство и дистимия) генерализованное тревожное расстройство и паническое расстройство диагностируют соответственно в 22% и 14% случаев. Приблизительно у 18% пациентов с паническим расстройством и у 17% - с генерализованным тревожным расстройством наблюдается депрессия [12].

Многолетнее изучение статистики и динамики этих нарушений, определяемых в соответствии с классификациями психических расстройств МКБ-10 и DSM-IV-TR, позволяет оптимизировать терапию больных психиатрических клиник и в других отраслях медицины (кардиологии, гастроэнтерологии, онкологии, дерматологии и др.) с помощью антидепрессантов нового поколения. [3].

Препаратами выбора при терапии тревожных депрессий непсихотического уровня являются антидепрессанты новых поколений, в частности из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), обладающие, помимо тимоаналептического, анксиолитическим эффектом, что позволяет воздействовать как на тревожную составляющую депрессии, так и на коморбидные тревожные расстройства. Одним из наиболее селективных препаратов СИОЗС и эффективным с клинико-фармакологической точки зрения является Депривокс (флувоксамин) [2, 4]. Отличия флувоксамина от других препаратов СИОЗС проявляются в его исключительно высокой селективности, мощности ингибирующего эффекта в отношении обратного захвата серотонина, выраженного анксиолитического действия в связи со способностью устранять гиперчувстви-

тельность постсинаптических серотониновых рецепторов 5-HT<sub>2c</sub>-типа [13], т.е. влиять на один из ведущих нейрохимических механизмов развития тревожных состояний. Особо следует подчеркнуть благоприятное влияние флувоксамина на процессы нейропластичности и нейрогенез в гиппокампе и медиофронтальной зоне коры [11].

Флувоксамин можно отнести антибепрессантам со сбалансированным действием, которые с успехом можно применять в амбулаторной общетерапевтической практике. Кроме того, в психотерапии возникла необходимость разработки новых антидепрессантов, с одной стороны, с расширенным механизмом действия, включающим влияние на различные нейромедиаторные системы, и, соответственно, с более широким спектром клинико-фармакологических эффектов, а с другой — сохраняющих выраженную селективность воздействия на отдельные звенья синаптической структурно-функциональной организации и, следовательно, с высоким уровнем безопасности.

Одним из таких препаратов является мirtазапин — четырехциклическое производное, норадренергический и селективный серотонинергический антидепрессант (NaССА), создание которого ознаменовало собой новый этап в развитии фармакологии этих средств.

Миртастадин (миртазапин) — антидепрессант с уникальным механизмом действия. В отличие от препаратов ТАД и СИОЗС он не влияет на обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина. Данный препарат избирательно блокирует альфа-2-ауто- и гетероадренорецепторы, а также серотониновые 5-HT<sub>2</sub>- и 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы. Как известно, активация альфа-2-аутоадренорецепторов, располагающихся на пресинаптических терминалях адренергических

нейронов, благодаря механизму обратной связи способствует уменьшению выделения норадреналина из синаптического нервного окончания и, соответственно, торможению реализации адренергических процессов в мозге. Блокада обоих типов упомянутых рецепторов способствует активации как серотонин-, так и адренергических процессов, т.е. обеспечивает механизм реализации антидепрессивного эффекта [8]. Кроме того, мirtазапин блокирует 5-HT<sub>2</sub>- и 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы, с активацией которых связывались нежелательные побочные эффекты ТАД и СИОЗС, в том числе серотониновый синдром, агитация, беспокойство, сексуальная дисфункция, диспептические расстройства, головная боль и др. Миртазапин стимулирует 5-HT<sub>1</sub>-рецепторы, через которые реализуется собственно антидепрессивное и анксиолитическое действие серотонина [7].

Клинико-фармакологический спектр действия мirtазапина характеризуется следующими основными особенностями:

- 1) наличие выраженного тимоаналептического и анксиолитического действия;
- 2) максимально быстрое наступление клинического эффекта (уже на 1-й неделе лечения);
- 3) наличие седативного действия и нормализация сна.

В клинической практике наиболее эффективным оказалось применение мirtазапина при тревожно-депрессивных расстройствах, в том числе у пациентов с выраженной агитацией, тревогой, нарушениями сна [1].

Целью настоящей работы было исследование эффективности препаратов Депривокс (флувоксамин) и Миртастадин (миртазапин) при амбулаторной психотерапии тревожных и депрессивных расстройств пограничного уровня.

### Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 40 пациентов с данной патологией в возрасте от 20 до 57 лет, средний возраст составил 34,8 лет. Согласно распределению по гендерному признаку было больше лиц женского пола - 17 (56,6%), и 13 мужского (43,4%).

Длительность нарушений составила от 6 до 24 мес. (в среднем 14 мес.). Из исследования исключались пациенты с психотическими расстройствами, пациенты с хроническими соматическими заболеваниями в стадии обострения, пациенты с органической церебральной патологией. В исследование были включены только находящиеся на амбулаторном лечении больные,

у которых по МКБ-10 были диагностированы: депрессивный эпизод легкой степени (F32.0) — 4 человека; депрессивный эпизод умеренной степени (F32.1) — 9 человек; генерализованное тревожное расстройство (группа F41.1) — 17 человек.

За последний год для 12 пациентов не проводилась терапия по поводу данной патологии, 8 пациентов принимало успокаивающие препараты растительного происхождения (валериана, зверобой, новопассит и др.) и антидепрессанты (амитриптилин, коаксил, флуоксетин, имипрамин, анафранил), 6 - препараты, содержащие барбитураты (волокардин, валосердин, корвал-

дин), 4 - транквилизаторы и снотворные (феназепам, реланиум, сибазон, реладорм), 3 - нейролептики (аминазин, галоперидол, сонапакс, эглонил).

Среди наиболее частых причин соматической патологии 9 пациентов страдали остеохондрозом позвоночника и 9 пациентов – синдромом вегетативной дистонии, а также дисциркуляторной энцефалопатией.

Длительность наблюдения составляла 30 дней. Пациентам с тревожно-фобической либо тревожно-депрессивной симптоматикой назначался Депривокс с первого дня терапии в дозе 50 мг вечером. При недостаточности эффекта через 2-4 недели доза повышалась до 100 мг вечером. Пациентам, у которых на первый план

выступали инсомнические либо выраженные тревожные расстройства, назначали миртастадин в дозе 30 мг на ночь.

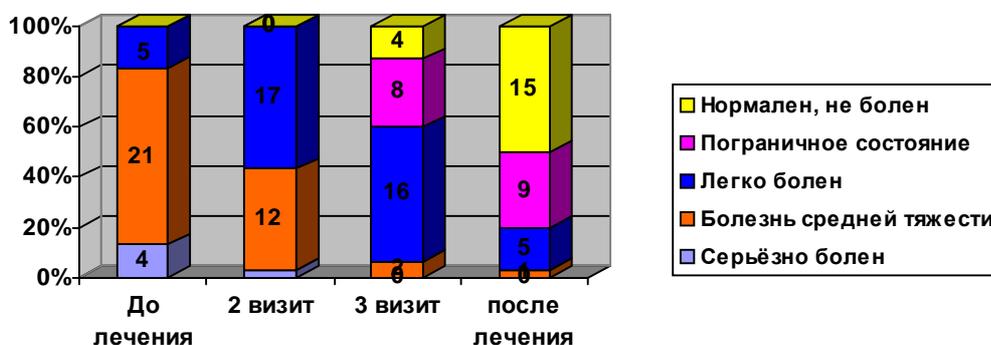
Состояние больных оценивалось на 1, 7, 14 и 30 день исследования. При этом использовались клиничко-психопатологический и экспериментально-психологический методы исследования. Для оценки структуры, выраженности расстройства и его редукции в динамике использовались стандартные психометрические шкалы: шкала депрессии и тревоги Гамильтона (HARS), шкала общего клинического впечатления (CGI - CGI-S и CGI-I). Проводилась регистрация соматических показателей (пульс, АД, лабораторные анализы).

Результаты подвергались статистической обработке.

### Результаты исследования

Исходная степень особенностей общего клинического впечатления в процессе

лечения Депривоксом представлена на рисунке 1.



**Рис. 1.** Динамика распределения всех наблюдаемых пациентов по тяжести заболевания

Динамика показателей АД и ЧСС в процессе терапии Депривоксом значительно не менялась.

Динамика показателей шкалы Гамильтона в процессе терапии Депривоксом (таблица 1).

Таблица 1

Шкалы	Баллы			
	1	2	3	4
Тревожное настроение	3,1	2,2	1,3	0,7
Напряжение	3	2,1	1,5	1,0
Страх	0,7	0,5	0,3	0,2
Бессонница	2,4	1,6	0,9	0,6
Снижение интеллектуальной продуктивности	1,1	0,8	0,6	0,3
Депрессивное настроение	2,3	1,5	0,8	0,5
Соматические симптомы (мышечные)	0,9	0,5	0,2	0,1
Общие соматические симптомы (сенсорные)	1,5	1	0,5	0,4
Кардиоваскулярные симптомы	1,6	1,1	0,8	0,4
Респираторные симптомы	1,9	0,7	0,4	0,1
Гастроинтестинальные симптомы	0,9	0,6	0,4	0,3
Урогенитальные симптомы	0,6	0,5	0,4	0,3
Нейровегетативные симптомы	1,4	1,1	0,7	0,4
Поведение при беседе	1,8	0,9	0,3	0,2
<b>Психическая тревога (п.п. 1-6,14)</b>	<b>14,6</b>	<b>9,5</b>	<b>5,7</b>	<b>3,3</b>
<b>Соматическая тревога (п.п. 7-13)</b>	<b>7,7</b>	<b>5,3</b>	<b>3,6</b>	<b>2,2</b>
<b>СУММА БАЛЛОВ</b>	<b>22,2</b>	<b>14,9</b>	<b>9,2</b>	<b>5,5</b>

Таблица 2

	Общий балл НАМА	Психическая тревога	Соматическая тревога
Начало терапии	22,2	14,6	7,7
7 день	14,9	9,5	5,3
14 день	9,2	5,7	3,6
30 день	5,5	3,3	2,2

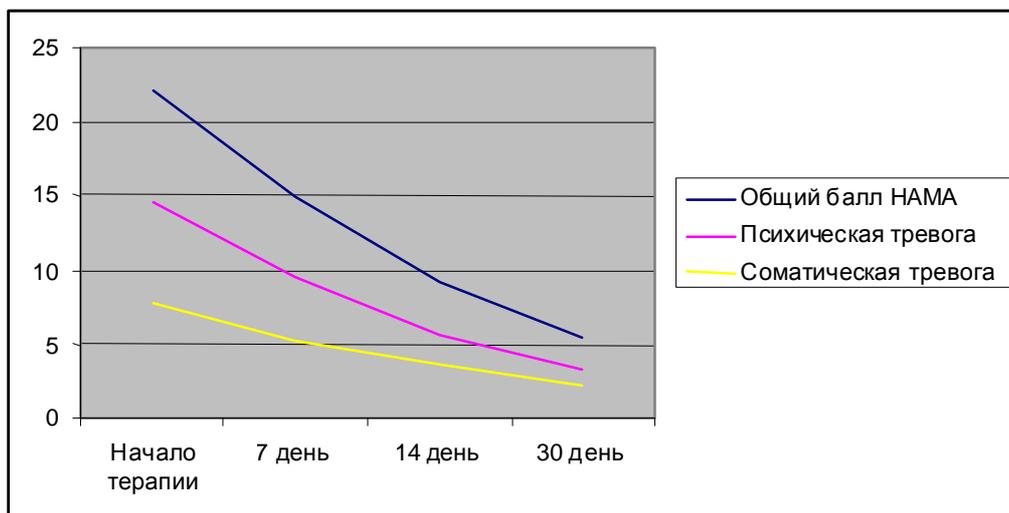


Рис. 2 Динамика уровня тревоги по шкале Гамильтона

При оценке динамики скорости наступления клинического эффекта следует отметить, что достоверный положительный ответ ( $p < 0,05$ ) на лечение наблюдался уже на 7 день применения препарата. Наиболее высокий темп редукции симптоматики отмечался с 1 по 3 недели терапии, за этот период достоверная положительная динамика определялась практически по всем пунктам HARS, включая собственно тревожное настроение, заметно снижались когнитивный, соматизированный и поведенческий компоненты тревоги. В последующем отмечалась дальнейшая редукция тревожной симптоматики и стабилизация состояния.

Результаты исследования показали, что на данной выборке больных препарат Миртастадин обладает достаточно выраженным анксиолитическим и вегетотропным действием.

К 8-му дню терапии у больных отмечалось снижение тревоги по шкале Гамильтона более чем на 50% по сравнению с исходным, а к 3-4 неделе терапии депрессивные, тревожные и вегетативные расстройства полностью исчезали. Использование шкалы общего клинического впечатления позволило подтвердить значительный терапевтический эффект препарата Миртастадин: на 14 день исследования редукция психопатологической симптоматики составила более 70% (Рис. 3).

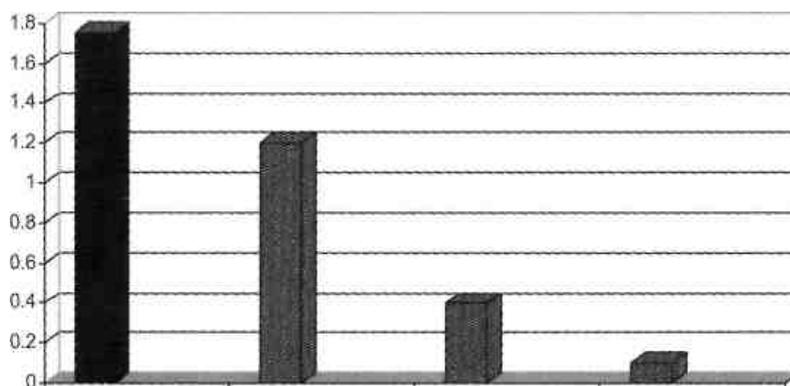


Рис. 3. Оценка действия препарата Миртастадин по шкале общего клинического впечатления

На протяжении всего периода применения Миртастадина лишь у 4 пациентов отмечались побочные явления в виде утренней слабости и сонливости; однако данная симптоматика при продолжении лечения проходила достаточно

быстро, без дополнительной медикаментозной коррекции. Каких-либо осложнений не наблюдалось. Случаев привыкания к препаратам выявлено не было. В течение 8 недель рецидивы отмечены лишь у 6 пациентов.

### Обсуждение результатов и выводы

Клинический анализ динамики психофармакотерапии психических тревожных расстройств пограничного уровня на протяжении курса лечения позволил уточнить спектр терапевтической активности препаратов Депривокс и Миртастадин. Оба препарата обладают выраженным анксиолитическим действием, которое реализуется в течение первых 5-10 дней терапии: уменьшается выраженность не только ситуационно спровоцированных тревожных опасений и сомнений, но и генерализованной тревоги во всех ее проявлениях, а также в субъективно дискомфортном для больных когнитивном компоненте. Сочетание соматорегулирующего и мягкого активирующего действия Депривокса обеспечивает эффекты в отношении вегетативной лабильности и соматоформной симптоматики, что про-

является уже на 2-3 неделях терапии в виде уменьшения жалоб на соматическое неблагополучие, в том числе на одышку, сердцебиение, головную боль, гипергидроз, раздражительную слабость и др. Выраженный седативный эффект препарата Миртастадин позволял в течение 5-7 дней значительно восстановить сон и снизить тревогу. Собственно антидепрессивные эффекты препаратов проявлялись чуть позже – с 10-14 дня терапии.

В целом оценка по всем параметрам обсуждавшихся выше психометрических шкал и клинических данных, полученная в заключительной фазе исследования (4 визит), показывала высокую эффективность и стабильность улучшения состояния пациентов при амбулаторном лечении препаратами Депривокс и Миртастадин.

*І.О. Бабюк, О.Є. Шульц, Л.О. Васякіна, Т.В. Арнольдова, Є.О. Ракітянська*

## ПСИХОФАРМАКОТЕРАПІЯ ТРИВОЖНИХ ТА ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ПСИХІАТРИЧНІЙ ТА ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНОЇ ПРАКТИЦІ

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Автори демонструють данні вивчання ефективності препаратів Депривокс та Міртастадин у 40 пацієнтів з тривожними та депресивними розладами пограничного рівня. Відзначена висока ефективність та безпека препаратів для лікування данної категорії хворих, вірогідна позитивна відповідь на лікування спостерігалася вже на 7 добу застосування препаратів, включно власно тривожний настрій, нормалізація афекту, помітне зниження когнитивного, соматизованого та поведінкового рівней тривоги. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2011. — № 1 (26). — С. 70-75).

*I.A. Babyuk, O.E. Shults, L.A. Vasyakina, T.V. Arnoldova, E.A. Rakityanskaya*

## RESEARCH OF EFFICIENCY DEPRIVOX AT THE PATIENTS BY GENERALIZED ANXIETY DISORDER

M.Gorky Donetsk national medical university

The authors submit data efficiency a preparations Deprivox and Mirtastadin at 40 patients with psychopharmacotherapy anxiety disorder and depression. The high efficiency and safety of a preparations for treatment of the given category of the patients is marked, the authentic positive answer to treatment was observed for 7 days of application of a preparations, including disturbing mood, affect normalizing, appreciable reduction of cognitive, somatic and behavior of levels of anxiety. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2011. — № 1 (26). — P. 70-75).

### Литература

1. С.Г. Бурчинский. Миртазапин — антидепрессант нового поколения. <http://neurology.mif-ua.com/archive/issue-2913/article-2922>.
2. Бурчинский С. Г. Флувоксамин и его возможности в современной психофармакотерапии. — Журнал прак.
3. Карвасарский Б.Д. Неврозы. — М.: Медицина, 1990. — 573 с.
4. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: МИА, 1995. тического врача — 2008. - №1. — С. 20-26.

5. Подкорытов В.С., Серикова О.И. Пароксетин в терапии тревожных и депрессивных расстройств у соматических больных, <http://www.nedug.ru/library>.
6. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокardiология, М., 2005.
7. Davis R., Wild M.I. Mirtazapine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of major depression // CNS Drugs. — 1996. — Vol. 5. — P. 389-402.
8. Gorman J.M. Mirtazapine: clinical overview // J. Clin. Psychiat. — 1999. — Vol. 60, Suppl. 17. — P. 9-13.
9. Marks I.E. Cure and care of neurosis. — N.Y.: J.V. Scott Med

Found, 2001. – 429 p.

10. Nutt D.J. Mirtazapine: pharmacology in relation to adverse effects // *Acta Psychiat. Scand.* — 1997. — Vol. 96, Suppl. 39. — P. 34-37.

11. Ohashi S., Matsumoto M., Otani H. et al. Changes in synaptic plasticity in the rat hippocampo-medial pre-frontal cortex pathway induced by repeated treatments with fluvoxamine // *Brain Res.* – 2002. – V. 949. – P. 131-138.

12. Sanderson WC, DiNardo PA, Rapee RM, Barlow DH. Syndrome comorbidity in patients diagnosed with a DSM-III-R anxiety disorder. *J Abnorm Psychol.* 1990 Aug;99(3):308-12.

13. Yamauchi M., Tatebayashi T., Nagase K. et al. Chronic treatment with fluvoxamine desensitizes 5-HT<sub>2C</sub> receptor-mediated hypolocomotion in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2004. – V. 78. – P. 683-689.

Поступила в редакцию 16.05.2011