

УДК 616.89

ПАРОКСЕТИН: ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА НАЗНАЧЕНИЙ

М. Ю. Дробижев, С. В. Кикта

ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова, ГМУ УД президента РФ

Современные фармакоэпидемиологические исследования антидепрессантов (тимолептиков), используемых в России уже в течение ряда лет свидетельствуют о высокой частоте назначения пароксетина. Так при изучении терапии депрессивных расстройств и практики применения антидепрессантов в психиатрической клинической больнице №1 им. Н.А. Алексеева Департамента Здравоохранения г. Москвы [3] было обследовано 996 больных (492 муж., 504 жен., средний возраст 51,2±0,5 года). В ходе исследования установлено, что к 7–10 дню пребывания в стационаре среди чаще всего используемых препаратов оказались amitриптилин (25% наблюдений), пароксетин (12,5% наблюдений) и тианептин (12,5% наблюдений). Практика назначений антидепрессантов не претерпевала существенных изменений к 30–40 дню стационарного лечения. Среди чаще всего используемых препаратов вновь оказались amitриптилин (25%), тианептин (14,6%), пароксетин (11,5%).

За несколько лет, прошедших со времени проведения цитированного исследования, частота использования пароксетина практически не изменилась, несмотря на то, что арсенал антидепрессантов существенно расширился. Приведем данные, совсем недавно полученные авторами настоящей статьи при анализе доступных результатов программы Циркадиан-I. В частности, изучена антидепрессивная терапия у 3 262 пациентов (1 006 муж., 2 256 жен., средний возраст – 46,5±14,0 года), наблюдающихся психиатрами и страдающих депрессиями (>19 баллов по шкале CES-D) на момент включения в рассматриваемое исследование [5]. При этом установлено, что пароксетин является (наряду с amitриптилином и тианептином) самым востребованным антидепрессантом в специализированной психиатрической сети. Так, этот антидепрессант принимали 9,9% больных (amitриптилин – 25,7%, тианептин – 19,6%).

В чем причина широкого применения пароксетина? На первый взгляд, это вряд ли можно объяснить механизмом действия препарата. Действительно, этот антидепрессант входит в группу селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) – то есть, эффективен, прежде всего, при психических расстройствах,

протекающих с симптомами дефицита серотонина (табл. 1).

Между тем, как показывают данные исследования ЦИРКАДИАН-I такие нарушения отмечаются в специализированных психиатрических учреждениях реже других. Действительно, при факторном анализе шкалы Центра эпидемиологических исследований США – Center for Epidemiologic Studies – Depression (CES-D) [5], получено четыре группы симптомов (факторов), объясняющих более половины (50,2%) всей клинической картины (общей дисперсии) (табл. 2).

Очевидно, что первая из них, представленная чаще всего (16,3% от общей дисперсии) включает расстройства, обусловленные дефицитом норадреналина. Вторая группа (11,5% от общей дисперсии) объединяет симптомы, связанные с дефицитом дофамина. Третья (11,5% от общей дисперсии) – с избытком дофамина, и лишь четвертая (11,3% от общей дисперсии) – с дефицитом серотонина.

Следует, однако, указать, что современные представления о механизме действия СИОЗС, а, следовательно, о спектре их клинической активности существенно изменились. В настоящее время считается, что фармакологическая активность СИОЗС включает как общие черты, тесным образом связанные с их первичным фармакологическим свойством – ингибировать обратный захват (транспорт) серотонина, так и индивидуальные особенности – так называемые вторичные фармакологические свойства [8].

Таблица 1

Нарушения обмена нейротрансмиттеров и связанные с ними симптомы [2]

| Нарушение обмена нейротрансмиттеров | Симптомы |
|-------------------------------------|--|
| дефицит серотонина | тревога, приступы паники, фобии, obsессии и компульсии, пищевой крейвинг, булимия |
| дефицит норадреналина | трудности с концентрацией внимания, снижение объема рабочей памяти, замедление информационных процессов, моторная заторможенность |
| дефицит дофамина | ангедония, апатия, аспонтанность, уплощенный аффект, эмоциональная отгороженность, затрудненное абстрактное мышление, нарушение его плавности и содержательности |
| избыток дофамина | идеи отношения, бред, галлюцинации, мания |

Таблица 2

Содержание факторов CES-D (4-х факторное решение)

| N фактора (% общей дисперсии) | Вопросы | | |
|-------------------------------------|---------|--|-----------------------|
| | N | Формулировка | Факторные нагрузки |
| 1-й (16,3%) | 7 | Все, что я делаю, требует от меня дополнительных усилий | 0,77 |
| | 5 | Мне трудно сконцентрироваться на том, чем приходится заниматься | 0,75 |
| | 20 | У меня нет сил и желания начинать что-либо делать | 0,63 |
| | 6 | Я чувствую подавленность | 0,58 |
| | 3 | Несмотря на помощь друзей и членов моей семьи мне не удается избавиться от чувства тоски | 0,52 |
| | 13 | Кажется, что я стал меньше говорить | 0,51 |
| 2-й (11,5%) | 12 | Я чувствую себя счастливым человеком | 0,78 |
| | 16 | Жизнь доставляет мне удовольствие | 0,76 |
| | 8 | Я надеюсь на хорошее будущее | 0,69 |
| 3-й (11,1%) | 15 | Окружающие настроены недружелюбно ко мне | 0,87 |
| | 19 | Мне кажется, что люди меня недолюбливают | 0,86 |
| 4-й (11,3%) | 17 | Легко могу заплакать | 0,70 |
| | 10 | Я испытываю беспокойство, страхи | 0,66 |
| | 1 | Я нервничаю по поводу того, что раньше меня не беспокоило | 0,54 |
| | 18 | Я испытываю грусть, хандру | 0,52 |

Так, первичная психофармакологическая активность всех СИОЗС может быть дифференцирована на три последовательных этапа [9]. На первом из них происходит блокада транспорта серотонина как в ЦНС, так и периферической нервной системе. При этом возможна манифестация побочных эффектов СИОЗС. На втором этапе нарушается блокирующая функция серотониновых 1A-рецепторов, расположенных в сомато-дендритной части нейронов области шва среднего мозга. При этом отмечаются первые признаки терапевтического действия СИОЗС. Наконец, на третьем этапе серотониновые нейроны растормаживаются (дезингибируются) и серотонин начинает быстро высвобождаться из аксонов, ведущих к разным структурам головного мозга. Причем, выделяясь в префронтальной коре, этот нейромедиатор способствует становлению тимолептического (антидепрессивного) эффекта СИОЗС, в базальных ганглиях – антиобсессивного, в лимбической коре и гиппокампе – анксиолитического, в центрах, регулирующих аппетит – антибулимического.

В настоящее время уточнены особенности применения СИОЗС при различных психических расстройствах, верифицированы результаты такой терапии [9]. Так, при лечении депрессий рекомендуемая начальная доза антидепрессанта, как правило, является терапевтической. Становление тимолептического эффекта обычно приходится на 3–8 неделю. Перед улучшением состояния тяжесть

депрессии не возрастает. Наконец, применение СИОЗС чаще всего (хотя и не у всех больных) приводит к полному выздоровлению.

При лечении обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР) обычная терапевтическая доза СИОЗС может быть выше начальной. Становление антиобсессивного эффекта требует значительного временного промежутка. Перед улучшением в состоянии не наблюдается обострения симптомов ОКР. Терапевтический эффект СИОЗС при лечении ОКР может быть неполным.

Особенности применения СИОЗС и результаты терапии при паническом, посттравматическом стрессовом расстройстве, социофобии во многом сходны. Так, при лечении панического расстройства (ПР) начальная доза СИОЗС обычно ниже, чем при других показаниях. Это связано с тем, что в начале терапии из-за преходящего активирующего эффекта, свойственного всем СИОЗС, симптомы ПР могут усиливаться (например, могут участиться панические атаки)¹. Начало терапевтического действия обычно приходится на 3–8 неделю терапии, когда этот активирующий эффект редуцируется. Лечение ПР с помощью СИОЗС чаще всего приводит к выздоровлению. Однако зачастую требуется назначение поддерживающей терапии. Причем у больных ПР СИОЗС назначаются в большей дозировке, чем, например, у пациентов с депрессией.

При лечении ПТСР начальная доза СИОЗС может быть ниже той, которая используется при терапии депрессий, поскольку приходится учитывать первоначальный активизирующий эффект этих антидепрессантов, ассоциирующийся с развитием панических атак, ночных кошмаров, овладевающих воспоминаний. Однако в дальнейшем, после двух месяцев приема отмечается выраженный, хотя, зачастую и недостаточно полный эффект. При лечении социофобии, начальная доза чаще всего ниже, чем при других показаниях, а поддерживающая – выше. Хотя симптомы социофобии в начале курса терапии обычно не обостряются, может усилиться тревога, и даже манифестировать панические атаки. В дальнейшем, на 3–8 неделе, отмечается выраженное улучшение в состоянии. Однако для полного выздоровления требуется значительно большее время (нередко месяцы лечения) и, как правило, психотерапевтическое вмешательство.

Наконец, при лечении булимии начальная доза СИОЗС может быть выше, чем при всех перечисленных выше показаниях. Симптомы булимии быстро редуцируются, но также легко рецидивируют. Причем, поддерживающая терапия, по всей видимости, не может предотвратить возобновления расстройства.

Переходя теперь к характеристике побочных эффектов СИОЗС (общих для этой группы препаратов), следует отметить, что они, по большей части,

¹ Соответственно в этих случаях требуется использовать сопутствующую терапию бензодиазепинами.

обусловлены воздействием этих антидепрессантов на серотониновые рецепторы типа 2A, 2C, 3 и 4. Так, стимуляция серотониновых рецепторов типа 2A и 2C увеличивающимися концентрациями серотонина в гиппокампе и лимбической коре может привести к кратковременному учащению панических атак, усилению тревоги, развитию бессонницы, в спинном мозге – к аноргазмии, задержке эякуляции. Вследствие способности серотониновых 2A-рецепторов, расположенных в дофаминовых нейронах, блокировать высвобождение дофамина, при назначении СИОЗС возможно возникновение апатии, ангедонии, снижения либидо.

Стимуляция серотониновых 2C-рецепторов серотонином, выделяющимся под действием СИОЗС, может привести к побочным эффектам, связанным с изменением массы тела. При этом кратковременная стимуляция рассматриваемых рецепторных структур может привести к падению веса, длительная – способствует его росту. Кроме того, стимуляция серотониновых 2C-рецепторов, расположенных на вставочных ГАМК-ергических нейронах ведет к блокированию высвобождения дофамина и норадреналина в префронтальной коре. В свою очередь, это может привести к возникновению апатии, ангедонии, анергии, когнитивным симптомам.

Все СИОЗС непрямым образом стимулируют серотониновые рецепторы типа 3 и 4, расположенные в головном мозге и желудочно-кишечном тракте. При этом может понизиться аппетит, появиться тошнота. Достаточно сильная стимуляция серотониновых рецепторов типа 3, расположенных в хеморецепторах триггерной зоны ствола мозга ведет к возникновению рвоты. Стимуляция рассматриваемых рецепторных структур в стенке толстой кишки может усилить ее перистальтику, вызвать понос.

Наряду с общими («первичными») особенностями действия некоторые антидепрессанты из группы СИОЗС (за исключением, циталопрама и эсциталопрама) обладают собственными фармакологическими свойствами, которые могут быть определены как «вторичные» [8, 9]. Так, флуоксетин способен блокировать серотониновые 2C-рецепторы. В результате, их стимуляция серотонином, выделяющимся под влиянием антидепрессанта, затрудняется. Это ведет к растормаживанию норадреналиновых и дофаминовых нейронов, высвобождению норадреналина и дофамина и редукции симптомов, связанных с дефицитом этих нейротрансмиттеров. Следует, однако, иметь в виду, что выделяющийся под действием препарата серотонин и сам антидепрессант вступают в конкуренцию за одни и те же рецепторы. Возможно, это обстоятельство нивелирует то возможное преимущество, которое приобретает антидепрессант в связи с рассматриваемыми свойствами.

Сертралин является умеренно выраженным ингибитором обратного захвата дофамина. Рост концентрации дофамина может способствовать редукции симптомов, связанных с дефицитом этого нейротрансмиттера. В аспекте рассматриваемой про-

блемы важно, что рост концентрации дофамина под действием препарата достигается за счет механизма, который реализуется вне всякой связи с первичными свойствами СИОЗС. В результате вторичное фармакологическое свойство сертралина вполне реализуется и способно расширить спектр психотропной активности антидепрессанта. Таким образом, сертралин будет купировать симптомы, связанные как с дефицитом серотонина, так и дофамина. Следует, однако, иметь в виду, что это не самые частые в психиатрической практике нарушения.

Вторичные фармакологические свойства флуоксамин связаны с их взаимодействием с σ_1 -рецепторами. Физиологическая роль последних интенсивно изучается вплоть до настоящего времени (так называемая «сигма-загадка» или «сигма-энigma»). Существуют предположения, что они играют значительную роль при формировании тревоги, психозов [9]. Закономерно предположить, что препарат, обладающий способностью воздействовать на σ_1 -рецепторы, окажется предпочтителен при лечении тревожно-фобических расстройств, бредовых депрессий. Соответственно, спектр психотропной активности препарата расширится, прежде всего, за счет симптомов, связанных с избытком дофамина. Кроме того, противотревожные свойства антидепрессанта будут подкреплены за счет нового, не связанного с обменом серотонина, механизма.

Пароксетин является единственным СИОЗС с потенциально значимыми свойствами умеренно ингибировать обратный захват норадреналина и блокировать холинергические рецепторы. В результате будет отмечаться рост концентрации норадре-

Таблица 3

Депрессивные синдромы, связанные с дефицитом нейротрансмиттеров [2]

| Депрессивные синдромы, связанные с дефицитом | дофамина | норадреналина | серотонина |
|---|----------|---------------|------------|
| с заторможенностью и апатией по С.Н. Мосолову (4) | + | + | - |
| с тревогой и ажитацией [4]* | - | - | + |
| с негативной аффективностью [6] | + | + | - |
| с позитивной аффективностью [6]* | - | + | + |
| тоскливые* | - | + | + |
| соматизированные* | - | + | + |
| деперсонализационные | + | + | - |
| тревожно-апатические | + | - | + |
| дисфорические* | - | + | + |
| астено-динамические | + | + | - |
| тревожные* | - | - | + |
| астенические* | - | + | - |
| динамические* | - | + | - |
| апатические | + | - | - |
| ангедонические | + | - | - |

Примечания: * – депрессивные синдромы, связанные с дефицитом серотонина и норадреналина, которые могут рассматриваться в качестве показаний для назначения пароксетина.

Таблица 4

Отличия паксила и рексетина [1]

| Свойства | Форма пароксетина | |
|---|-------------------------------------|--|
| | паксил | рексетин |
| Период полувыведения | в среднем 16–24 ч.* | от 6 до 71 ч., но в среднем составляет 24 ч. |
| Эффективность при генерализованном тревожном расстройстве | сохраняется при длительном лечении | отсутствует |
| Начальная доза у пожилых больных | 20 мг/сут.** | 10 мг/сут |
| Побочные эффекты | | |
| судороги | в структуре серотонинового синдрома | эпилептиформные припадки |
| повышение внутричерепного давления | не характерно | характерно |
| Срок годности | 3 года | 2 года |

Примечания: * – у больных с тяжелым поражением почек или печени этот период может увеличиваться; ** – рекомендуемая стартовая доза для взрослых при всех зарегистрированных показаниях, за исключением панического расстройства, при котором эта доза снижается вдвое.

налина. Кроме того, холинолитические свойства препарата будут способствовать усилению норадренергического тона в центральной нервной системе. Важно также, что блокада холинергических рецепторов сопряжена с известным седативным эффектом, усиливающим противотревожные свойства антидепрессанта. Все указанные вторичные свойства пароксетина реализуются вне связи с его способностью ингибировать обратный захват серотонина. Соответственно спектр психотропной активности препарата существенно расширяется. Пароксетин способствует не только эффективной редукции симптомов, связанных с дефицитом серотонина, но и очень часто отмечающихся в психиатрической практике нарушений, в основе которых лежит дефицит норадреналина.

Итак, у пароксетина обнаруживается существенно более широкий спектр психотропной активности, нежели у других СИОЗС. По сути, этот антидепрессант можно назвать предшественником или даже конкурентом современным серотонин и норадренергическим антидепрессантам двойного действия (дулоксетин, венлафаксин). Действительно, если теперь обратиться к классификации депрессий, в основе которой лежат симптомы, связанные с дефицитом нейротрансмиттеров, то можно видеть следующее. Пароксетин (так же, как и соответствующие антидепрессанты двойного действия) можно использовать при широком круге депрессий (табл. 3).

В то же время выраженные противотревожные свойства пароксетина дают возможность использовать препарат при лечении всех основных вариантов тревожных расстройств (ПР, в том числе с

агорафобией; социофобией; ГТР; ПТСР), а также ОКР [7].

Не случайно, в настоящее время в России появляется все большее количество новых воспроизведенных препаратов (дженериков) этого антидепрессанта. Причем, далеко не все из них соответствуют оригинальному (брендовому) пароксетину – паксилу. Ранее уже сообщалось о существенных расхождениях основополагающих свойств паксила и рексетина, распространяющихся на их период полувыведения, эффективность, режим дозирования, переносимость, а также стабильность препаратов (табл. 4) [1].

Если эти отличия суммировать, то у любого непредвзятого читателя может сложиться впечатление, что рексетин отличает (в сравнении с оригинальным препаратом) большая вариабельность фармакокинетических показателей (период полувыведения), меньшая эффективность (среди показаний отсутствует наиболее тяжелое из тревожных расстройств – генерализованная тревога), иные побочные эффекты (эпилептиформные припадки, повышение внутричерепного давления), возможно худшая переносимость у пожилых больных (более низкая начальная доза), а также нестабильность при хранении (меньший срок годности).

Учитывая представленные данные, следует только приветствовать появление нового воспроизведенного пароксетина – актапароксетина фирмы актавис, которая известна своей линейкой антидепрессантов. Следует ожидать, что в ближайшее время появятся данные о био- и терапевтической эквивалентности этого перспективного антидепрессанта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дробижев М.Ю. Что мешает широкому распространению воспроизведенных лекарственных средств в клинической практике? // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т. 8, № 2.
2. Дробижев М.Ю., Кикта С.В. Как выбирать антидепрессант для лечения депрессий? // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, № 4. С. 82–92.
3. Козырев В.Н., Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю. и соавт. Психотропные средства, применяемые в психиатрическом стационаре (фармакоэпидемиологические аспекты) // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103, № 11. С. 25–32.
4. Мосолов С.Н. (ред.). Справочное руководство по психофармакологии. Психофармакологические и противосудорожные препараты, разрешенные к применению в России: 2-е изд. М.: БИНОМ, 2004.
5. Сердюк О.В., Овчинников А.А., Кутузова Н.А. и соавт. Программа Циркадиан // Клинические особенности депрессий в психиатрической практике. (в печати)
6. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 432 с.
7. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». www.vidal.ru

8. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств. Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных / Под ред. В.Н.Краснова. М., 2008. 215 с.

9. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 3rd ed. Cambridge University Press, 2008. 1117 p.

ПАРОКСЕТИН: ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА НАЗНАЧЕНИЙ

М. Ю. Дробижев, С. В. Кикта

Современные фармакоэпидемиологические исследования антидепрессантов (тимолептиков), используемых в России уже в течение ряда лет, свидетельствуют о высокой частоте назначения пароксетина. Между тем, этот антидепрессант обладает селективным механизмом действия, являясь ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС) – т.е. эффективен, прежде всего, при психических расстройствах, протекающих с симптомами дефицита серотонина (тревожные депрессии, тревога, приступы паники, фобии, обсессии и компульсии). Однако пароксетин обладает также способностью умеренно

ингибировать обратный захват норадреналина и блокировать холинергические рецепторы. В результате противотревожные свойства препарата усиливаются, а спектр психотропной активности препарата существенно расширяется за счет депрессий, патогенез которых связан с дефицитом норадреналина, протекающих с трудностями концентрации внимания, снижением объема рабочей памяти, замедлением информационных процессов, моторной заторможенностью.

Ключевые слова: пароксетин, фармакоэпидемиология, психофармакология, депрессия, тревога.

PAROXETINE: HIGH FREQUENCY OF PRESCRIPTIONS

M. Yu. Drobizhev, S. V. Kikta

Current pharmacoepidemiological investigations on antidepressants (thymoleptics) used in Russia show that paroxetine happens to be a drug frequently prescribed in clinical practice. This antidepressant belongs to the SSRI group and is especially effective in mental disorders associated with serotonin deficit (e.g. anxious depression, anxiety, panic attacks, phobias, obsessions and compulsions). However, paroxetine also has the property to inhibit moderately the norepinephrine reuptake and block the cho-

linergic receptors. As a result, the anti-anxiety properties of this medication increase, and the spectrum of its psychotropic activity expands and covers depression, associated with lack of norepinephrine and characterized by concentration and short-term memory problems, slowing down of information processing and motor retardation.

Key words: paroxetine, pharmacoepidemiology, psychopharmacology, depression, anxiety.

Дробижев Михаил Юрьевич – докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник НИЦ ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова; e-mail: dmyu2001@mail.ru

Кикта Сергей Викторович – канд. мед. наук, зав. отделением психоневрологической и психологической помощи Медицинского центра ГМУ УД президента РФ.