

УДК 616.895.4–085:615.214

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ДЕПРЕССИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИМБАЛТОЙ

О. П. Вертоградова, О. В. Моисейчева

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»

Современные подходы к терапии депрессий строятся на соблюдении баланса терапевтической активности применяемых средств и их безопасности. Все более увеличивается набор антидепрессантов с различным фармакологическим профилем действия. Широкое применение и по настоящее время имеют трициклические антидепрессанты (ТЦА). Оказывая положительный терапевтический эффект, который основан на подавлении обратного захвата серотонина и норадреналина, ТЦА обладают сродством к большому количеству рецепторов (включая мускариновые, холинергические, адренергические, гистаминергические), что обуславливает развитие побочных эффектов. С одной стороны влияние ТЦА на метаболизм почти всех нейротрансмиттеров расширяет диапазон их активности, но с другой – ограничивает их применение из-за развития ряда нежелательных эффектов (сухость во рту, сердечно-сосудистые нарушения, задержка мочеиспускания, головокружение, тремор, нарушение аккомодации и т.д.). Необходимым условием применения ТЦА является строго индивидуальный постепенный подбор доз при многократном суточном приеме препарата. Антидепрессанты второго поколения, в настоящее время относящиеся к наиболее часто назначаемым психотропным препаратам при лечении депрессий, ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) обладают более благоприятным профилем переносимости и нетоксичны при передозировке. Однако, по мнению некоторых авторов [4, 7, 10], избирательность действия СИОЗС приводит к снижению антидепрессивной активности по сравнению с ТЦА.

Целью создания антидепрессантов третьего поколения, препаратов «двойного действия», воздействующих и на серотинергическую и на норадренергическую системы, стало получение антидепрессантов, не уступающих по эффективности трициклическим антидепрессантам (ТЦА), но не приводящих к развитию широко известных побочных явлений [2, 16, 19].

Одним из представителей нового поколения антидепрессантов является симбалта (дулоксетин). Дулоксетин гидрохлорид (симбалта) – селектив-

ный, мощный и сбалансированный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, не обнаруживающий значимого аффинитета к мускариновым, гистаминовым, адренергическим, дофаминергическим, серотонинергическим 5-HT-1A, 1B, 1D, 2A и 2C, а также опиоидным рецепторам [6, 8, 9, 17]. Результаты, полученные в ряде исследований, свидетельствуют о более широком спектре действия по сравнению с СИОЗС, который может быть обусловлен ингибированием обратного захвата как серотонина, так и норадреналина [8, 12, 19].

К несомненным достоинствам этого типа антидепрессантов следует отнести их воздействие на тревожные компоненты депрессивных расстройств [4, 11, 13, 15].

Заслуживает внимания действие симбалты на болевые симптомы, ассоциированные с депрессией [1, 3, 6, 9, 12, 13]. У значительной части пациентов, страдающих депрессией, отмечаются жалобы именно на различные болевые проявления. Данный аспект следует учитывать и в свете современных обзоров о сохранении в ремиссиях у больных депрессией соматических симптомов.

Существенно и быстрое начало положительного действия препарата [4, 6, 10, 14], благоприятствующее восстановлению социального функционирования. Ввиду широкого спектра действия антидепрессантов с двойным нейромедиаторным обратным захватом можно ожидать относительно более быстрого клинически значимого ответа на терапию. Следует отметить и удобство в применении, как правило, однократный прием в течение суток.

Задачей настоящего исследования явилось выделение особенностей терапевтического действия симбалты, с учетом безопасности применения и времени наступления клинически значимого терапевтического эффекта, а также воздействия на сопутствующие соматические симптомы.

Дизайн исследования

Применялся препарат симбалта в виде капсул, содержащих 60 мг дулоксетина. Основные методы исследования – клинико-психопатологический, а также психометрический с использованием шкалы

депрессии Гамильтона (HDRS-21). Оценивалась структура депрессивного синдрома до начала терапии симбалтой и в динамике с выделением 5 визитов с недельным интервалом. Длительность исследования составила 4 недели (28 дней).

Материалы и методы исследования

В исследование были включены больные депрессией, соответствующие критериям МКБ-10 аффективных расстройств, проходившие стационарное лечение в клиническом отделении ФГУ «МНИИ психиатрии Росздрава».

Обследовано 35 пациентов, 26 (74%) женщин и 9 (26%) мужчин, в возрасте от 18 до 67 лет. Средний возраст составил $43,14 \pm 2,7$ года.

Преобладали клинические признаки депрессивного расстройства легкой и умеренной степени выраженности.

Не включались больные с острыми и тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации, злоупотребляющие алкоголем и наркотиками.

Препарат назначался в дозе 60 мг/сут (однократно утром после еды). В процессе терапии в зависимости от клинического эффекта доза изменялась от 60 до 120 мг/сут. У больных с нарушениями сна допускалось назначение небольших доз транквилизаторов на ночь.

Для статистической обработки данных использовался программный пакет Statistica 6.0 для Windows. Для проверки гипотез о значимости различий применялись непараметрические критерии. Из числовых характеристик выборок определялись среднее арифметическое, стандартная ошибка среднего, стандартное отклонение, уровень значимости p . Клинически значимое улучшение состояния оценивалось применительно к различным симптомам депрессии, соответствующим различным пунктам шкалы Гамильтона (HDRS-21).

Результаты

Количество пациентов в исследовании составило 35 человек. Средняя оценка по шкале Гамильтона (HDRS-21) на начало исследования составила $21,37 \pm 6,3$ балла.

В соответствии с критериями МКБ-10, больные были распределены следующим образом (таблица).

Полностью закончили исследование (получая симбалту 60–120 мг однократно не менее четырех

Распределение пациентов (по МКБ-10)

Диагноз	Число больных
Умеренный депрессивный эпизод	4
Рекуррентное депрессивное расстройство текущий эпизод умеренной тяжести	14
текущий эпизод тяжелой степени	2
Биполярное аффективное расстройство текущий эпизод умеренной депрессии	10
текущий эпизод смешанный	2
Дистимия	2
Циклотимия	1

недель) 26 человек. На начало исследования средний суммарный показатель по шкалам Гамильтона в данной группе больных составлял $19,77 \pm 3,65$ баллов, то есть соответствовал умеренно выраженной депрессии. Показатель менялся еженедельно: в конце первой недели составлял 16,81, к концу второй – 12,0, третьей – 9,12, четвертой – 7,5 баллов (рис. 1). На основании показателей редуции суммарного рейтинга баллов шкалы Гамильтона к окончанию обследования выделены группы респондеров ($n=23$) – 88,5%, и нонреспондеров ($n=3$) – 11,5%. В группу респондеров были включены пациенты, у которых редуция суммарного рейтинга баллов по шкале Гамильтона составляла 50% и более. К концу исследования у одиннадцати пациентов (42%) наблюдалась ремиссия (уровень по шкале Гамильтона < 7).

На рис. 2 представлены показатели динамики различных клинических проявлений депрессии (в соответствии с пунктами шкалы HDRS-21) на фоне проводимой терапии. По ряду симптомов клинически значимое улучшение состояния выявлено уже на первой неделе терапии. В первую очередь уменьшались чувство подавленности, легкая заторможенность, беспокойство, напряжение, суицидальные мысли.

В дальнейшем терапевтический эффект продолжал нарастать в течение всего периода исследования. Начиная со второй недели, отмечено клинически значимое снижение выраженности чувства вины, ранней бессонницы, увеличение активности и деятельности. На протяжении третьей недели отмечена редуция ипохондрических симптомов, тенденция к нормализации либидо, общих соматических симптомов и соматической тревоги.

На второй неделе эффективность симбалты в отношении основных проявлений депрессии стала статистически достоверна ($p < 0,001$).

Анализ динамики терапии симбалтой выявил значительное уменьшение показателей по шкале Гамильтона, отражающих проявления психической и соматической тревоги. Суммарный показатель по психической тревоге к концу исследования составлял 0,65 баллов, что соответствовало 39% от исходного уровня, а по пункту соматическая трево-

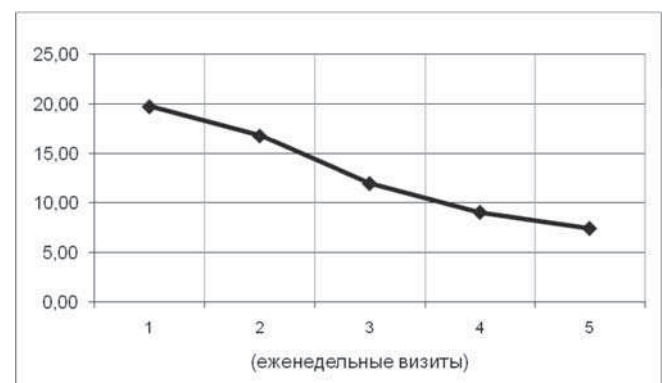


Рис. 1. Динамика суммарного балла шкалы Гамильтона (HDRS-21) на фоне терапии симбалтой

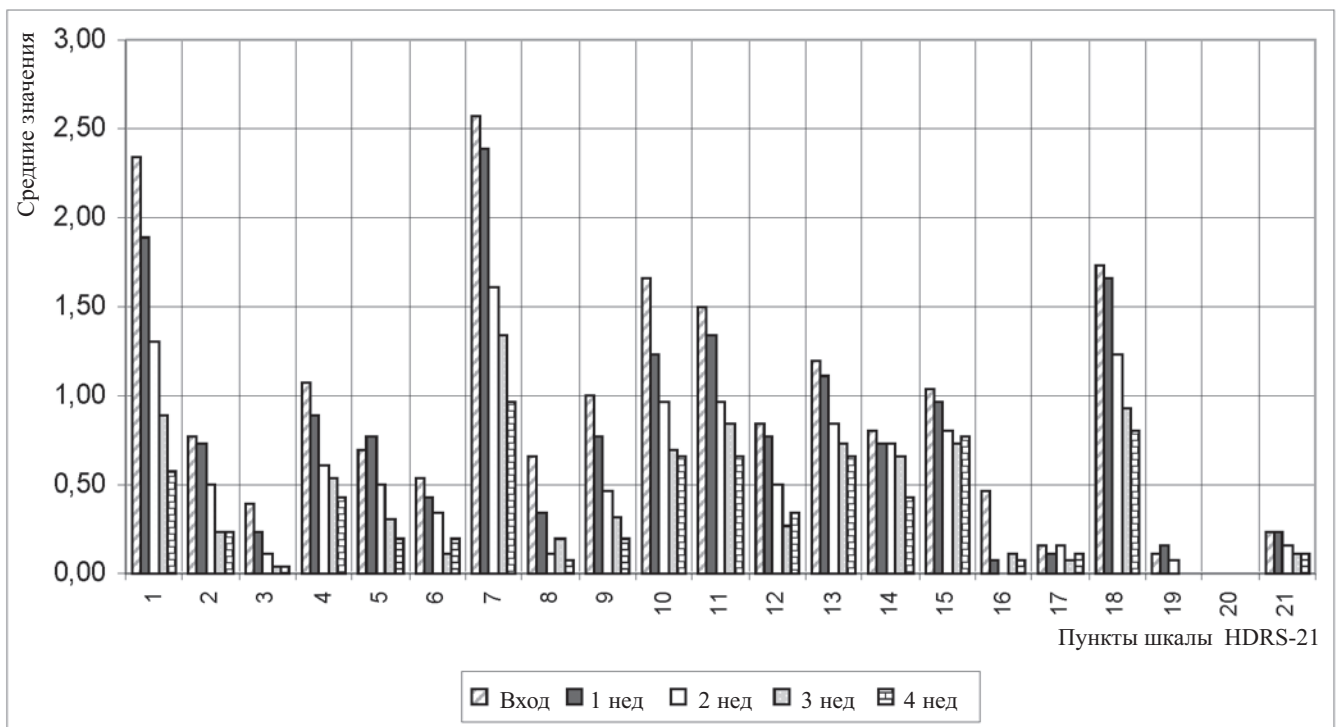


Рис. 2. Усредненные показатели динамики редукции депрессии (по шкале Гамильтона HDRS-21) у пациентов, закончивших исследование (n=26)

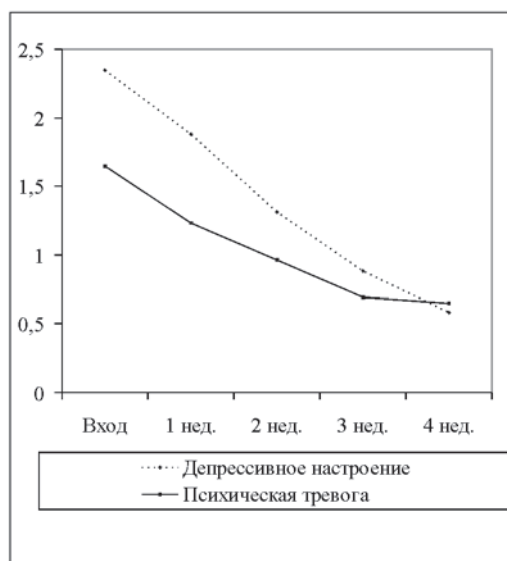


Рис. 3. Динамика показателей депрессивное настроение и психическая тревога по шкале Гамильтона (HDRS-21)

га – 0,65, то есть 43%. Редукция показателей по пункту депрессивное настроение, подавленность, чувство собственной малоценности достигла к концу исследования 25%, чувство вины – 30%, замедление мышления – 12%, снижение моторной активности – 35%. Представляется важным выделить опережающую редукцию подавленности, тоски, угнетенности.

Отдельно следует отметить выявленную редукцию болевой симптоматики. В начале обследования 14 человек (54%) предъявляли жалобы на головные боли, 3 человека (11,5%) – на боли в спине, 6 (23%)

– на боль в суставах, чувство «ломоты в теле». Уже на второй неделе отмечалось уменьшение болевых симптомов: в первую очередь, болей в спине, затем, начиная с третьей недели, головных болей. Наиболее стойкими оказались неприятные болезненные ощущения в теле и суставах.

Двум пациентам препарат был отменен сразу после окончания исследования. У одного из них, с быстроциклическим континуальным биполярным типом течения, в результате терапии улучшилось настроение, снизился уровень тревожности, уменьшилось чувство собственной вины, в значительной мере редуцировались жалобы соматического характера на неприятные ощущения в теле с чувством «жара, ломки, выкручиваний», вегетативные проявления (потливость, сердцебиения), но появились повышенная общительность, говорливость, желание деятельности и укорочение времени сна. Другой пациент, со смешанным состоянием в рамках биполярного расстройства, также перестал получать препарат в связи с изменением структуры болезненного состояния, с некоторым снижением выраженности депрессивных элементов и более отчетливым проявлением активности и раздражительности.

Семь пациентов досрочно прекратили лечение, отказавшись от дальнейшего приема на третьей неделе терапии из-за недостаточного терапевтического эффекта. Средний суммарный балл по шкале Гамильтона (HDRS-21) в этой группе перед началом терапии составлял 26,43, что свидетельствовало о депрессии тяжелой степени. К окончанию второй недели средний суммарный балл по шкале

Гамильтона (HDRS-21) составлял 26,41 баллов. В анамнезе этих больных были неоднократные госпитализации в психиатрические стационары с диагнозом аффективного расстройства. Перед данным стационарированием эти пациенты находились на поддерживающей терапии без заметной положительной динамики. У 4-х больных наблюдалось отсутствие ответа на терапию текущего депрессивного эпизода при использовании 2-х и более курсов адекватной терапии антидепрессантами.

Нежелательные явления

Побочные эффекты отмечались у 11 больных, проявлялись в жалобах на легкую тошноту и слабость, носили кратковременный характер и редуцировались самостоятельно к концу первой недели. Из первоначально вошедших в исследование 35 больных, двое пациентов (5,7%) были исключены из исследования на ранних стадиях (в первые дни терапии) в связи с нежелательными явлениями. Основной причиной отказа от лечения являлось субъективное ухудшение самочувствия, сопряженное с комплексом психологических и фармакологических обусловленных реакций – желудочно-кишечный дискомфорт, инициальная тревога, установочное поведение. Основными жалобами были тошнота, головокружение с чувством слабости и «дурноты», сердцебиение, колебания артериального давления. Пациенты, которым препарат был отменен, отличались повышенной тревожностью, мнительностью, установкой на эффективное лечение определенными известными им препаратами, стремлением получать повышенное внимание, особенно со стороны врача и медперсонала.

Двое больных старше 50 лет с артериальной гипертензией в анамнезе, при увеличении дозы до 120 мг/сут отмечали незначительные колебания артериального давления и нарушения сердечного ритма (брадикардия). Состояние нормализовалось при возвращении к первоначальной дозе 60 мг/сут. У остальных больных, включая имеющих сопутствующие соматические заболевания, отмечена хорошая переносимость симбалты в дозе 60–120 мг/сут.

Заключение

Проведенное клиническое исследование показало, что симбалта (дулоксетин), относящаяся к препаратам двойного действия, ингибиторам обратно-

го захвата серотонина и норадреналина может успешно применяться в терапии депрессий. Из 35 больных, включенных в исследование, полностью завершили курс терапии 26 (74%), что является показателем хорошей тимолептической активности и переносимости.

Важно отметить быстрое начало действия симбалты. Терапевтический эффект характеризуется стойкостью и непрерывно нарастает на фоне дальнейшего приема препарата. В первую очередь, это касается сниженного настроения, суицидальных мыслей, заторможенности, а также психопатологических проявлений тревоги. В течение 2–3 недели лечения происходит отчетливое уменьшение чувства вины, снижения продуктивности и активности. Несколько позднее (к концу 4-й недели) отмечается нормализация сна и редукция соматовегетативных симптомов.

Анализ динамики выявил наличие устойчивого уменьшения выраженности тревоги в течение всего курса терапии, в первую очередь, за счет психического, а в дальнейшем и соматического компонентов.

Полученные данные указывают на хорошую переносимость дулоксетина, так как лишь в 5,7% случаев возникавшие побочные эффекты требовали отмены терапии. Характерны жалобы на тошноту и слабость, которые возникают в первые дни приема и редуцируются к концу первой недели. Также следует отметить повышение АД в ответ на увеличение дозы.

При лечении симбалтой происходила не только редукция психопатологических проявлений (депрессивных, тревожных) заболевания, но и уменьшение болевых ощущений.

Таким образом, симбалта воздействует на весь спектр симптомов, включая тревожные и тоскливые компоненты, легкой и умеренной депрессии. Быстрое начало терапевтического действия препарата, заметное для пациента, повышает комплаенс и способствует восстановлению социального функционирования.

Симбалта является эффективным антидепрессантом с отчетливым анксиолитическим действием, обеспечивающим положительные результаты лечения депрессивных расстройств. Препарат обладает благоприятным профилем переносимости и высоким уровнем безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. 3-е издание. М., 2007. 198 с.
2. Вертоградова О.П., Асанов А.О. Ремерон (миртазапин) в лечении депрессий с нарушением сна // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. Т. 5, № 1. С. 17–20.
3. Вознесенская Т.Г., Леонова А.Р., Каверина И.В. Опыт применения антидепрессанта симбалта при хронических болях в спине // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. Т. 107, № 7. С. 20–24.
4. Дробижев М.Ю. Дулоксетин: новый антидепрессант и традиционная система координат (эффективность, терапевтический спектр, безопасность и переносимость) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. Т. 7, № 2. С. 84–85.
5. Дробижев М.Ю. Синдромы дефицита моноаминов и выбор антидепрессантов (на модели дулоксетина) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2008. Т. 10, № 1. С. 41–43.
6. Иванов С.В. Симбалта (дулоксетин) в терапии депрессивных расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. 2007. Т. 9, № 1. С. 36–39.
7. Козырев В.Н., Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю. и соавт. Психотропные средства, применяемые в психиатрическом стационаре (фармакоэпидемиологические аспекты) // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103, № 11. С. 25–32.
8. Bymaster F.P., Dreshfield-Ahmad L.J., Threlkeld P.G. et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro, human serotonin receptor subtypes, and

other neuronal receptors // *Neuropsychopharmacology*. 2001. Vol. 25. P. 871–880.

9. David J., Goldstein M.J., Yili Lu. et al. Effects of Duloxetine on painful physical symptoms associated with depression // *Psychosomatics*. 2004. Vol. 45, N 1. P. 17–28.

10. Detke M.J. et al. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression // *J. Psychiatry Res*. 2002. Vol. 36. P. 383–390.

11. Dunner D.L., Goldstein D.J., Mallinckrodt C. et al. Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression // *Depression and Anxiety*. 2003. Vol. 18. P. 53–61.

12. Goldstein D.J., Mallinckrodt C., Lu Y., Demitrack M.A. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: A double blind clinical trial // *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 63. P. 225–231.

13. Goldstein D.J., Lu Y., Detke M. et al. Duloxetine in the treatment of depression: A double blind placebo-controlled comparison with Paroxetine // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2004. Vol. 24. P. 389–399.

14. Nemeroff C.B., Schatzberg A.F., Goldstein D.J. et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder // *Psychopharmacol. Bull*.

2002. Vol. 36. P. 105–132.

15. Raskin J., Goldstein D.J., Mallinckrodt C.H., Ferguson M.B. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2003. Vol. 64. P. 10.

16. Saiz-Ruiz J., Ibanez A., Diaz-Marsa M. et al. Efficacy of venlafaxine in major depression resistant to selective serotonin reuptake inhibitors // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2002. Vol. 26, N 6. P. 1129–1134.

17. Sharma A., Goldberg M.J., Cerimele B.J. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor // *J. Clin. Pharmacol*. 2000. Vol. 40. P. 161–167.

18. Silverstone P.H., Entsuah R., Hackett D. Two items on the Hamilton Depression Rating Scale are effective predictors of remission: comparison of selective serotonin reuptake inhibitors with the combined serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor, venlafaxine // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2002. Vol. 17, N 6. P. 273–280.

19. Wong D.T., Bymaster F.P. Dual serotonin and noradrenaline uptake inhibitor class of antidepressants – potential for greater efficacy or just hype // *Progress Drug Res*. 2002. Vol. 58. P. 169–222.

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ДЕПРЕССИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИМБАЛТОЙ

О. П. Вертоградова, О. В. Моисейчева

Исследование направлено на установление терапевтической эффективности препарата симбалта (дулоксетин) при лечении депрессий в условиях психиатрического стационара. Клинико-психопатологическим методом с использованием шкалы Гамильтона HDRS-21 обследовано 35 больных депрессией, соответствующих критериям МКБ-10 аффективных расстройств настроения, 26 (74%) женщин и 9 (26%) мужчин, в возрасте от 18 до 67 лет, получавших симбалту в дозе 60–120 мг/сут. Обнаружено положительное действие препарата на тревожные и тоскливые компоненты депрессии, преимущественно у больных при легкой и умеренной депрессиях.

Нежелательные явления (тошнота, слабость) были слабовыраженными и самостоятельно редуцировались на 1–2 неделе. Терапевтический эффект проявлялся на первой неделе, характеризовался стойкостью и непрерывно нарастал на фоне дальнейшего приема препарата. Результаты исследования свидетельствуют о хорошей тимоаналептической и анксиолитической активности препарата, сочетающейся с отчетливыми анальгетическими свойствами.

Ключевые слова: депрессия, симбалта (дулоксетин), антидепрессанты «двойного действия», анальгетические свойства антидепрессанта.

THE COURSE OF DEPRESSION ON SIMBALTA TREATMENT

O. P. Vertogradova, O. V. Moisejcheva

This research deals with determining therapeutic efficacy of Simbalta (duloxetine) in the treatment in psychiatric in-patients with depression. Material: 35 depressive patients meeting the ICD-10 criteria for affective mood disorders, 26 (74%) female and 9 (26%) male, aged 18 to 67 years. They were treated with Simbalta and received it in dose 60–120 mg per day. Instruments: clinical assessment, HDRS-21 (Hamilton Scale). The authors report positive effect of Simbalta on anxious and sad components of depression, predominantly in mild and moderate depression.

Side effects like nausea and weakness were present, but rather mild, and disappeared in the 1–2 weeks of medication. Therapeutic effect was noticeable already in the first week of medication; it was stable and increased in the course of further medication. The results point to good thymoanaleptic and anxiolytic properties of the drug, which seem to be combined with obvious analgetic qualities.

Key words: depression, simbalta (duloxetine), double-effect antidepressants, analgetic properties of antidepressant.

Вертоградова Ольга Петровна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы исследования депрессий отделения расстройств аффективного спектра, ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»; тел.: (495) 963-7696

Моисейчева Ольга Викторовна – младший научный сотрудник отделения расстройств аффективного спектра с группой исследования депрессий, ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»; e-mail: moisej-olga@yandex.ru