

В. С. Подкорытов, д-р мед. наук, проф., зав. отделом клинической, социальной и детской психиатрии
 ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины» (г. Харьков)

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ «ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ» ДЕПРЕССИЙ

Известно, что депрессии могут протекать как в виде острых или затяжных фаз, так и хронически. Одновременно все эти три варианта течения могут характеризоваться резистентностью по отношению к проводимой терапии. При этом важно не путать между собой понятия «резистентность» и «затяжное течение». Они отражают хотя и взаимосвязанные, но не тождественные патобиологические процессы. Если первое понятие характеризует реактивность организма, то второе — тип течения самого болезненного процесса [1]. Следует иметь в виду, что для пациентов как с затяжными, так и с фармакорезистентными депрессиями характерен высокий суицидальный риск.

Как показывает анализ литературных данных, в отличие от затяжных и хронических форм течения депрессий, количество их форм, резистентных к терапии, среди населения за последние 70—80 лет практически не возросло [1]. Так, в 30-е гг. прошлого века, по данным Быховской М. В. (1939), Гальбо Э. З. (1935), Ягодки П. Н. (1939), неудовлетворительный эффект от проводимого лечения (ЭСТ, рентгенотерапия, амиталовый сон, сульфазин, опиаты, барбамил, валериана) у депрессивных больных в среднем составлял 20—30 %. С появлением же к 60-м годам того же века первых трициклических антидепрессантов резистентные к тимоаналептической терапии депрессии составляли те же 20—30 % пролеченных больных (Авербух Е. С., 1962; Темков И., 1970). В то же время, к концу 90-х гг. этот показатель, несмотря на прогресс в фармакотерапии депрессивных расстройств, «достиг» 25—35 % (Angst J., 1993; Cowen P., 1998). При этом у 10—18 % больных резистентность имела абсолютный характер и обнаруживалась ко всем видам применявшейся терапии. У остальных же пациентов (15—17 %) ее удавалось преодолеть применением более адекватных методов терапии (Keller M., 2000; Andrews G., 2000).

С точки зрения общей патологии резистентность является частным случаем реактивности и понимается как степень устойчивости организма к тому или иному патогенному фактору. Иными словами, если реактивность — это совокупность всех возможных, присущих организму способов реагирования на изменения условий внешней или внутренней среды, то резистентность — это индивидуальный выбор организмом конкретной формы адаптивной реакции. Резистентность для целостного организма в некоторых случаях является хотя и не абсолютно, но относительно целесообразной. Однако, будучи показателем хорошей адаптивности и устойчивости к патогенным факторам на суборганизменном уровне, для организма в целом она может приводить к неблагоприятным последствиям. Так, например, резистентность к антидепрессанту как условно-патогенному фактору носит адаптивный характер по «невыгодному» для больного человека защитно-приспособительному типу. Резистентность является генетически детерминированным процессом, который сохраняется иммунологической нейрорепарацией и протекает на суборганизменном, организменном, популяционном (групповом) и видовом уровнях. С резистентностью тесно связано понятие толерантности, т. е. индукции ферментов и снижения

плотности рецепторов, которые возникают в ответ на введение лекарственных веществ. Толерантность при этом может быть как генетически детерминированной, так и приобретенной. Приобретенная толерантность у человека наиболее изучена по отношению к опиатам. Ее возникновение возможно и при приеме других лекарственных веществ (Катцунг Б., 1998; Лоуэренс Д., 1991). Так как резистентность бывает групповая и популяционная, то может быть и групповая толерантность к лекарственным веществам. Именно этим, не исключено, и обусловлено такое явление, как наблюдающееся в последнее десятилетие даже у «первичных» больных значительное снижение эффективности антипсихотического действия ряда нейролептиков, в частности аминазина.

В клинической практике, согласно общепринятым критериям, депрессия считается резистентной, если в течение двух последовательных курсов адекватной монотерапии фармакологически различными антидепрессантами (по 3—4 недели) у больного наблюдается отсутствие или недостаточность клинического эффекта. Адекватной дозой антидепрессанта считается доза, эквивалентная 200 мг имипрамина или 200—300 мг amitриптилина. Уменьшение выраженности депрессивной симптоматики на 21—40 % по шкале Монтгомери — Асберга или по первым 17 пунктам шкалы Гамильтона расценивается как недостаточный клинический эффект, а менее чем на 21 % — как незначительный (Пантелеева Г. П., 2000; Cowen P., 1998; Bollini P., 1999).

Следует различать: 1) абсолютную (истинную, первичную, генетическую) резистентность, проявляющуюся ко всем фармакологическим и немедикаментозным методам терапии; 2) псевдорезистентность (вторичную, приобретенную), формирующуюся только к определенным препаратам и их сочетаниям, 3) резистентность, связанную с какими-либо побочными эффектами.

Thase M. E., Rush A. J. (1997) выделяют пять стадий резистентности депрессий к проводимой терапии. На первой стадии неэффективно (в 35—40 % случаев) адекватное по характеру применяемого фармпрепарата и его дозе лечение одним антидепрессантом любой фармакологической группы. На второй стадии неэффективно адекватное лечение двумя антидепрессантами различных фармакологических групп. Лечебный эффект отсутствует при этом в 35—50 % случаев. Третья стадия характеризуется отсутствием в 52—72 % случаев достаточного клинического эффекта при адекватной терапии антидепрессантом в комбинации с литием или другими нормотимиками. На четвертой стадии резистентности неэффективна адекватная по характеру клинических проявлений терапия гетероциклическим антидепрессантом в необходимой дозе в комбинации с ингибитором MAO или литием и ИMAO. При этом терапевтический эффект отсутствует в 40 % случаев. На пятой стадии резистентности отсутствует достаточный клинический эффект при проведении курса ЭСТ, что наблюдается у 26—40 % больных. Наличие или отсутствие эффекта при проведении ЭСТ фактически является критерием отграничения истинной терапевтической резистентности от псевдорезистентности у депрессивных больных.

Среди различных по клинической структуре депрессивных синдромов обычно особо выраженной резистентностью отличаются депрессии, протекающие с астенической, обсессивно-фобической, сенестопихондрической, дистимической и истерической симптоматикой, среди которых резистентные формы встречаются в 50—70 % случаев. Доля же устойчивых к терапии тоскливых, тревожных, адинамических и соматизированных вариантов депрессивного синдрома составляет 20—40 % (Мишиев В. Д., 1998; Katz R., 1990; Lapierre Y., 1993).

Для преодоления резистентных к лечению депрессивных состояний в настоящее время применяются разнообразными медикаментозные (Шейфер М. С., Цыбина М. И., 2002; Montgomery S. A., Kasper S., 1998; Kirsch I., Sapirstein G., 1998; Bollini P. et al., 1999) и немедикаментозные (биологические) методы лечения. Среди последних: электросудорожная терапия, краниocereбральная гипотермия (с 1956 г. Эй А., Дешан А., Бернар Е.), разгрузочно-диетическая терапия (с 1948 г. Николаев Ю. С.), экстракорпоральная детоксикация — гемодиализ и плазмаферез (с 1977 г. Wagemaker). Успешно с этой целью также используются такие методы, как частичная депривация сна, дозированная гипоксия, люкс-терапия, микроволновая резонансная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция левой префронтальной зоны коры, парная микрополяризация головного мозга, внутрисосудистое лазерное облечение крови и другие.

Рассматривая проблему резистентных к терапии депрессий, следует признать, что это чрезвычайно сложное явление, связанное по меньшей мере с четырьмя группами различных факторов.

I. Резистентность, связанная с процессом терапевтического вмешательства. По своему генезу она может иметь несколько вариантов:

— абсолютная, генетически детерминированная резистентность ко всем медикаментозным и немедикаментозным методам терапии. По данным Altamura A. (1993), Яничак Ф. Д., с соавт. (1999), данный тип резистентности встречается у 10—18 % больных;

— генетически детерминированная толерантность к конкретным антидепрессантам, которая обусловлена индивидуальными особенностями метаболизма. По данным Keller M. (1994), Cowen P. (1998), Way K. (1999), этот тип резистентности встречается у 15—17 % больных;

— резистентность, формирующаяся вследствие конкурентного взаимодействия антидепрессантов с другими медикаментами, которые снижают их терапевтический эффект: кортикостероиды, антагонисты Ca²⁺-каналов, барбитураты, нестероидные анальгетики, препараты наперстянки (Крыжановский А. В., 1995; Мосолов С. Н., 1995);

— резистентность, обусловленная недостаточной концентрацией препарата в плазме крови. Данный тип резистентности наблюдается при неадекватном назначении антидепрессантов или при несоблюдении пациентами режима терапии. По данным Яничак Ф. Д. с соавт. (1999), не менее чем 50 % стационарных больных получают недостаточные дозы медикаментов.

II. Резистентность, связанная с патофизиологическими факторами:

— резистентность, обусловленная сопутствующими заболеваниями (сосудистыми, эндокринными, другой интеркуррентной патологией), неблагоприятными психогенными факторами, инволюционным периодом

и наличием органического церебрального фона (Hippius H., 1970; Бовин Р. Я., 1988; Жислин С. Г., 1965; Мосолов С. Н., 1995; Крыжановский А. В., 1995);

— резистентность, обусловленная гетерогенной наследственной отягощенностью и нециклоидной конституцией, а именно: шизоидными, истерическими, сензитивными, ипохондрическими, ананкастными и паранойяльными чертами личности (Бовин Р. Я., 1988; Крыжановский А. В., 1995, Мосолов С. Н., 1995). По-видимому, гетерогенная наследственность и составляет тот так называемый «дефект темперамента» (Weitbrecht H., 1967), который нам известен из «старых авторов» под названием «периодических дегенеративных психозов» (Крафт-Эбинг Р., 1890);

— резистентность, связанная с наличием неблагоприятной микро- или макросоциальной ситуации, например, при социальной запущенности, отсутствии близких лиц, низком жизненном уровне, при нахождении в иноязычной среде (Бовин Р. Я., 1988; Крыжановский А. В., 1995; Мосолов С. Н., 1995).

III. Резистентность, связанная с течением самого болезненного процесса:

— резистентность, обусловленная формированием негативной симптоматики: неспецифическим снижением энергетического потенциала (Смулевич А. Б., 1988), негативной аффектацией (Смулевич А. Б., 2001), резидуальными астеническими состояниями (Иванов М. В., 1991), нажитой реактивной лабильностью (Штернберг Э. Я., 1970), психопатоподобными или депрессивными изменениями личности (Штернберг Э. Я., 1970; Смулевич А. Б., 1988);

— резистентность, связанная с затяжным или хроническим типом течения депрессивного синдрома. Такой тип течения депрессии приводит к формированию стертых циркулярных фаз в ремиссиях и, как следствие, обуславливает возникновение стойких изменений личности по типу «депрессивного стиля жизни» (Синицкий В. Н., 1986);

— резистентность, связанная с особой устойчивостью к терапии гетерономных депрессии симптомов: обсессивного, ипохондрического и деперсонализационного. При этом остается непонятной причина этой «устойчивости» — обсессия резистентна к терапии как симптом, как регистр психической патологии или, возможно, как компенсаторный механизм.

IV. Резистентность, связанная с популяционными закономерностями:

— резистентность, связанная с глобальной фазностью в течении психической патологии.

Основным видом лечения депрессивных расстройств в настоящее время выступает фармакотерапия. И хотя в 25—35 % случаев эти расстройства оказываются резистентными к ней, в 13—17 % (Cowen P., 1998) более адекватные ее формы дают возможность преодолеть т. н. «фармакорезистентность» депрессий.

Согласно современным представлениям, в основе патогенеза депрессивных расстройств лежит функциональная недостаточность у больного ряда нейромедиаторных систем, прежде всего — серотониновой и норадреналиновой. Соответственно, одним из эффективных методов их лечения, в т. ч. и в «фармакорезистентных» случаях, является назначение больному антидепрессантов с т. н. «двойным действием» [2, 3]. То есть, одновременно улучшающих у него выработку как серотонина, так и норадреналина. При этом необходимо минимизировать побочные эффекты фармпрепаратов. Именно такой подход рекомендован [4, 5] как

Міжнародним обществом нейропсихофармакології (CINP, 2007), так і клінічeskими протоколами МОЗ України по оказанню медическoї допомоги по спеціальності «Психіатрія» (2007).

В якості сoвременного ефективного антидепресанта «двоиногo действа» може выступати і мiртазепин (ремерон, мiразеп), относящийся к группе НаССА (Норадренергические і специфические серотонинергические антидепресанты).

С целью изучения терапевтических возможностей МИРАЗЕПА у пациентов с различными клиническими формами фармакорезистентных депрессивных расстройств, нами было проведено лечение этим препаратом 45 больных со «стажем» заболевания 2—7 лет. У 17 из них был установлен диагноз «депрессивный эпизод» (F 32.0—32.1). У 28 человек имело место «Рекуррентное депрессивное расстройство» (F 33.0—33.2). Больные находились в возрасте 18—60 лет. Среди них было 29 женщин і 16 мужчин.

Для объективизации депрессивного состояния, оценки степени его тяжести і эффективности лечения нами использовалась шкала Гамильтона. Обследование пациентов с ее помощью проводилось три раза — до начала лечения, через 14 дней после его начала, через 60 дней после начала.

По степени выраженности депрессивного состояния до начала лечения больные были представлены следующим образом:

— I группа (депрессивный эпизод) — у 65 % (11 чел.) имела место депрессия средней степени тяжести; у 35 % (6 чел.) — тяжелая.

— II группа (рекуррентное депрессивное расстройство) — у 72 % (21 чел.) была депрессия средней степени тяжести; у 28 % (7 чел.) — тяжелая.

Следует отметить, что больные как с диагнозом «Депрессивный эпизод», так і в случаях «Рекуррентного депрессивного расстройства» ранее получали другие антидепресанты.

В большинстве случаев причиной «переключения» пациентов на МИРАЗЕП являлась либо недостаточная эффективность предшествующего лечения (чаще антидепресантами группы СИОЗС), либо плохая его переносимость (трициклических антидепресантов — ТЦА — амитриптилина, мелипрамина). Было отмечено, что в клинической картине заболевания пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, которые были не удовлетворены предшествующим лечением СИОЗС, наиболее часто присутствовали і не поддавались коррекции такие симптомы как апатия, заторможенность, астения, нарушения концентрации внимания і когнитивных функций, чувство постоянной усталости.

Лечение мiразепом на протяжении первых 2—5 дней проводилось в дозе 15 мг/сут. Препарат давался один раз вечером после еды. Затем доза, которую пациент также принимал вечером, повышалась до 30 мг/сут, реже — до 45 мг/сут. Доза антидепресанта подбиралась индивидуально, в зависимости, прежде всего, от выраженности депрессивной симптоматики і переносимости лечения.

В качестве контроля нами было обследовано еще 30 пациентов с фармакорезистентными депрессивными расстройствами, которые также были разбиты на две клинические группы:

I (15 чел.) — депрессивный эпизод;

II (15 чел.) — рекуррентное депрессивное расстройство.

Больные контрольных групп по своим клинико-демографическим характеристикам (выраженность депрессивной симптоматики, пол, возраст і т. п.) были сопоставимы с пациентами двух основных групп. При этом больные с депрессивным эпизодом в качестве лечебного препарата получали антидепресант из группы СИОЗС (20—40 мг/сут флюоксетина), а пациенты с рекуррентным депрессивным расстройством — амитриптилин в дозе 75—150 мг/сут. Как і больные основных групп, все контрольные пациенты на протяжении двухмесячного лечения были три раза обследованы с помощью шкалы Гамильтона.

Результаты сравнительного анализа динамики болезненных проявлений у пациентов основных і контрольных групп показали, что как время наступления клинического эффекта, его выраженность і частота, так і субъективное отношение больных к проводимому лечению имели существенные различия. В частности, у 53 % пациентов с депрессивным эпизодом, получавших мiразеп, такие проявления депрессии, как плохое настроение, чувство вины, бессонница, заторможенность, тревога, начинали улучшаться уже после 14 дней приема препарата. После 60 дней лечения 88 % таких пациентов чувствовали себя существенно лучше.

В то же время, у таких же больных контрольной группы, получавших флюоксетин, какого-либо улучшения вышеуказанных проявлений депрессии в течение первых 14 дней лечения, как правило, не наступало. А после 60 дней лечения оно отмечалось лишь у 13 % больных. При этом у 87 % больных контрольной группы положительного эффекта после двухмесячного курса лечения не было. В основном это были пациенты с жалобами на апатию, астению, заторможенность, постоянное чувство усталости. При этом субъективное отношение к получаемому лечению і его переносимость у больных как основной (принимавших мiразеп), так і контрольной (принимавших флюоксетин) групп первые 3—4 недели были сопоставимы. Однако в последующем у больных контрольной группы отмечалось все большее нарастание недовольства лечением в связи с неэффективностью препарата.

У больных с рекуррентным депрессивным расстройством как основной группы (получавших мiразеп), так і контрольной (получавших амитриптилин) время наступления положительных сдвигов в ведущих проявлениях депрессии (плохое настроение, чувство вины, суицидальные намерения, бессонница, тревога, заторможенность) было сопоставимым. Через 14 дней приема препарата их улучшение наблюдалось у 53 % больных как основной, так і контрольной групп. После 60 дней лечения 72 % пациентов основной группы чувствовали себя если еще і не здоровыми людьми, то существенно лучше. В контрольной группе это имело место в 73 % случаев.

В то же время субъективная переносимость лечения і частота появления нежелательных побочных эффектов у больных основной і контрольной групп были различны. Среди пациентов, получавших мiразеп, жалобы на сухость во рту, запор, тремор, головокружение, учащенное сердцебиение, повышение аппетита носили единичный і невыраженный характер. Как правило, они исчезали после двух недель приема препарата. У больных же, получавших амитриптилин, они имели место в 66 % случаев, были множественными, выраженными і в 17 % случаев привели к отказу от лечения. Особенно плохо амитриптилин переносили пожилые

пациенти мужского пола, у большинства из которых развивалась задержка мочеиспускания.

Таким образом, как показало наше исследование, миразеп может выступать антидепрессантом выбора у пациентов с различными клиническими формами и разной степенью выраженности «фармакорезистентных» депрессивных расстройств. В дозе 30—45 мг/сут он показал свою высокую эффективность как у больных с депрессивным эпизодом, так и у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством. При его назначении наблюдался дозозависимый эффект — при более тяжелых формах депрессивных расстройств более эффективным было назначение препарата в дозе 45 мг/сут. Особенно он был показан в случаях, когда в клинической картине заболевания одновременно присутствовали симптомы, обусловленные недостаточностью нейротрансмиссии как серотонина, так и норадреналина (апатия, заторможенность, снижение концентрации внимания, когнитивные нарушения). Ни у одного нашего больного, получавшего миразеп, не было отмечено усиления суицидальной симптоматики. В то же время у 3 пациентов с рекуррентной депрессией (10,3 %) после приема миразапа произошла инверсия фазы, развился гипоманиакальный эпизод. Диагноз у них, соответственно, был изменен на биполярное аффективное расстройство. Препарат хорошо переносился как пожилыми пациентами, так и лицами, страдающими разного рода сопутствующими соматическими заболеваниями. По своей эффективности он был сопоставим с трициклическими антидепрессантами,

а по переносимости значительно их превосходил. Назначение миразапа, как правило, способствовало установлению хорошего комплаенса, что является необходимым условием для продолжения пациентом противорецидивного лечения, т. е. проведения ему этапов не только активной, но и стабилизирующей и профилактической терапии. Миразеп может также способствовать улучшению дифференциальной диагностики между рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным аффективным расстройством.

Список литературы

1. Подкорытов В. С., Чайка Ю. Ю. Депрессии. Современная терапия: Руководство для врачей. — Харьков: Торнадо, 2003. — 352с.
2. Papakostas J. I. et al. Are Antidepressant Drugs that combine Serotonergic and Noradrenergic Mechanisms of Action more effective than the selective Serotonin Reuptake inhibitors in Treating reating Major Depressive Disorder? A Metaanalysis of studies of Newer Adents // *Biological Psychiatry*. — 2007, Jun, s. 21—29.
3. Stahl S. M. Jrady M. M. et al. SNRIS: their pharmacology, clinical efficacy and tolerability in comparison with other classes of depressants // *CNS Spectrum*. — 2005, Sep, 10(9): 732—47.
4. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence // *The international Journal of Neuropsychopharmacology*. — 2007. Dec, Y. 10. Suppl. 1: 1—207.
5. МОЗ України. Наказ від 5.02.2007 № 59 «Про Затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Психіатрія». — К.: Канцлер, 2007. — 44 с.

Надійшла до редакції 17.03.2008 р.

В. С. Підкоритов

Сучасні підходи до лікування «фармакорезистентних» депресій

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України» (м. Харків)

Висвітлено проблему сучасного стану в лікуванні депрессивних розладів. Дана характеристика понять «резистентність», «затяжний перебіг», «реактивність». Запропоновано використання в випадках «фармакорезистентних» депресій антидепрессантів з «подвійною дією», тобто таких, що позитивно впливають як на серотонінергічну, так і на норадренергічну системи хворого. Обґрунтовано можливість ефективного застосування у хворих на «фармакорезистентні» депресії антидепрессанта МІРАЗЕП, що належить до групи NaССА (норадренергічні і специфічні серотонінергічні антидепрессанти).

V. S. Pidkorytov

Modern approaches in treatment of depressions resistant to pharmacotherapy

State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine" (Kharkiv)

It was covered the problem of up-to-day state of depressive disorders' treatment. There was given a description of such notions as «resistance», «lingering clinical course», «reactivity». Also it was offered using of antidepressants with «double action» in cases of depressions resistant to pharmacotherapy: in other words — positively affected as on serotonin so on noradrenalin systems of patients. There was grounded a possibility of effective using antidepressant MIRAZEP pertained to group NaSSA (noradrenalin and specific serotonin antidepressants) at patients with depressions resistant to pharmacotherapy.

УДК: 616.895.8:612.176:616.89—(055.2)

Е. Н. Примышева

Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского (г. Симферополь, АР Крым)

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ У ЖЕНЩИН С УЧЁТОМ ВЛИЯНИЯ СТРЕССОРОВ

Стресс является неотъемлемой частью нашей повседневной жизни. Особенности жизни в современном мире таковы, что люди постоянно испытывают воздействие большого количества психотравмирующих событий, повышенную психическую нагрузку. Негативное воздействие на психику человека оказывают экстремальные события. Учитывая рост как антропогенных, так и природных катастроф на рубеже XX—XXI веков, возможность их повторения,

в психиатрии стало развиваться новое направление — психиатрия чрезвычайных ситуаций. Основные её задачи — изучение психопатологических реакций на психическую травму у пострадавших, организация психолого-психиатрической помощи во время и после стрессовых событий. По данным отечественных учёных, в Украине также имеются значительные группы населения, перенесшие экстремальные ситуации и имеющие различные психические нарушения [1—3]. Являясь