

О.В. Петрунко

РЕМИССИЯ КАК СОВРЕМЕННАЯ ЦЕЛЬ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (Иркутск)

В ходе анализа эффективности вальдоксана (агомелатина) при терапии депрессивного расстройства (количество пациентов – 50 человек) выделены клинические предикторы наиболее полного ответа на препарат до степени достижения ремиссии. Среди закончивших исследование (40 человек) респондерами являлись 36 (90 %) больных. В 27 наблюдениях из 40 состояние больных соответствовало ремиссии. Первичный ответ (респонс) через 1–2 недели терапии определен в качестве прогностического фактора формирования ремиссии.

Ключевые слова: депрессивное расстройство, антидепрессивная терапия, ремиссия, первичный ответ, вальдоксан

ACHIEVEMENT OF REMISSION AS A MODERN PURPOSE OF ANTIDEPRESSANT THERAPY

O.V. Petrunko

Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

During the analysis of valdoxan (agomelatine) effectiveness in the treatment of depressive disorders (50 patients) clinical predictors of the most complete response to the point of remission are marked. Among patients who completed the study (40 patients), 36 were responders (90 %). The remission was seen in 27 patients of 40. Primary response after 1–2 weeks of therapy was defined as a prognostic factor of remission.

Key words: depressive disorder, antidepressant therapy, remission, primary response, valdoxan

Современные взгляды на оценку эффективности терапевтического процесса предполагают не только дихотомическую оценку респондеров и нонреспондеров, но и учет базовой характеристики эффективности терапевтического процесса – достижение ремиссии (remissio – временное ослабление или исчезновение симптомов заболевания). Такая смена парадигмы – с преодоления негативных последствий течения (хронификации) или лечения (резистентности) психических расстройств на достижение положительных результатов (ремиссии или выздоровления) – должна восприниматься как позитивно поставленная клиническая задача [1]. Достижение полной ремиссии при фармакотерапии депрессивных расстройств обеспечивает меньший риск обострений/рецидивов и хронификации последующих состояний, увеличение длительности интермиссий, улучшение социального функционирования и прогноза [4, 11], в том числе снижение риска инвалидизации [7].

Современная оценка ремиссии при депрессивных расстройствах предполагает использование шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D), которая на протяжении нескольких десятилетий в разных модификациях является базовым инструментом для оценки динамики депрессии в процессе психофармакотерапии. Психометрическая оценка терапевтической эффективности антидепрессивной терапии представляет собой выделение клинических групп (респондеры, нонреспондеры, парциальные респондеры) на основе статистически значимых различий абсолютных значений показателей терапевтической динамики (до начала и в конце терапии). Современная трактовка терапевтического «ответа» определяет ремиссию

как редукцию баллов по шкале HAM-D до 7 баллов и менее, респондеров – на 50 % и более, парциальных респондеров – на 26–49 % и нонреспондеров – на 25 % и менее.

Согласно зарубежным данным, только 20–30 % больных с депрессивными расстройствами в результате применения антидепрессантов первого выбора достигают ремиссии, тогда как 70–80 % составляют проблемную группу, требующую проведения мероприятий, направленных на повышения эффективности терапии [9]. В ходе терапии депрессии 10–20 % лиц достигают респонса с резидуальными симптомами, 15 % – парциального респонса и 25 % – нонреспонса [8]. В клинической практике пациентов с недостаточной эффективностью терапии значительно больше в связи с высокой коморбидностью депрессивных расстройств с расстройствами личности, злоупотреблением психоактивными веществами, соматическими заболеваниями [10].

Дифференцированный подход к выбору антидепрессивной терапии предполагает уточнение индивидуальной психофармакологической реактивности [2]. В настоящее время в качестве критерия, отражающего степень реактивности центральной нервной системы, рассматривают время наступления первичного ответа (респонса). Данный показатель оценивают, как редукцию баллов по HAM-D на 25 %.

Чем раньше наступает первичный ответ, тем более вероятен положительный результат терапии с достижением ремиссии. Появление раннего первичного ответа в первые две недели фармакотерапии рассматривается как «критический» период для дальнейшей ее эффективности, в то же время является «безмолвным» в отношении выявления собственного

антидепрессивного эффекта (латентный период), отражая реактивность нейрофизиологических систем организма, в дальнейшем проявляющуюся уже под воздействием психофармакотерапии [2]. Первичный ответ можно рассматривать как предиктор формирования ремиссии, на основании которого определяется дальнейшая терапевтическая тактика, т.е. анализ динамики состояния пациента в течение 2 недель позволяет решить вопрос о необходимости проведения мероприятий, повышающих эффективность терапевтического воздействия.

Цель работы: выявление клинических предикторов наиболее полного ответа на препарат до степени достижения ремиссии при терапии вальдоксаном депрессивного расстройства, оценка первичного ответа на терапию в качестве прогностического фактора формирования ремиссии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках российского мультицентрового открытого несравнительного исследования проведена оценка эффективности и безопасности препарата вальдоксан (агомелатин) при лечении умеренной и тяжелой депрессии – РИТМ (Руководитель иркутского центра – профессор А.С. Бобров, исследование проведено совместно с А.А. Хамархановой, А.В. Швецовой) [5]. Если пациент до включения в настоящее исследование получал антидепрессивную терапию, проводилась фаза «отмывания». Длительность терапии вальдоксаном составила 42 дня (6 нед.) с получением добровольного согласия на участие в исследовании. Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет, умеренный (F32.1) или тяжелый (F32.2) депрессивный эпизод (по МКБ-10), психометрическая оценка не менее 17 баллов по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D-17) и 3 баллов по шкале общего клинического впечатления (CGI-S). Вальдоксан в дозе 25 мг в сутки назначался однократно в вечернее время, было возможно увеличение дозы препарата до 50 мг в сутки в случае недостаточной эффективности. Протоколом исследования в первых 2 недели терапии допускалось добавление гипнотика при расстройствах сна и анксиолитика (кроме алпразолама) – в случае тревоги.

Оценка эффективности терапии проводилась на 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 6-й (завершающей) неделе терапии по редукции суммарного балла шкалы HAM-D-17 и данных шкал CGI-S, CGI-I. В течение всего курса терапии регистрировались возникающие нежелательные явления.

Включены в исследование 50 больных: 41 (82 %) женщина и 9 (18 %) мужчин, средний возраст к началу исследования составил $44,5 \pm 1,5$ года. Большинство пациентов 45 (90,0 %) находились на стационарном лечении, 5 (10,0 %) человек наблюдались амбулаторно. По типу течения больные распределились следующим образом: единичный депрессивный эпизод (ДЭ) – 11 (22 %), рекуррентное депрессивное расстройство – 36 (72 %) и актуальный ДЭ в рамках биполярного аффективного расстройства – 3 (6 %); по тяжести депрессивного эпизода: ДЭ средней степени тяжести – 27 (54 %), тяжелый ДЭ без психотических

симптомов – 23 (46 %) пациента. Значительная часть больных – 20 (40 %) перенесли 4 и более ДЭ с начала болезни. На момент включения в исследование средний суммарный балл по шкале HAM-D-17 составил $22,5 \pm 0,4$, по шкале CGI-S (тяжесть состояния) – $3,5 \pm 0,07$. Около половины больных – 24 (48,0 %) до включения в исследование имели работу, инвалидами были признаны 11 (22,0 %), не работали (домохозяйки, уволенные, пенсионеры по возрасту) 15 (30,0 %) человек.

В 97,5 % случаев с 7-го дня терапии начальная доза 25 мг в сутки была увеличена до 50 мг с однократным приемом. Изменение дозы препарата обусловлено преимущественно стационарным контингентом больных, значительной степенью тяжести депрессии, рекуррентным течением у большинства пациентов, наличием суицидальных мыслей (выраженность не более 2 баллов по пункту 3 шкалы HAM-D-17) у 9 (18 %) человек.

Выделение клинических предикторов эффективности антидепрессивной терапии вальдоксаном проводилось с использованием инновационной технологии в регистрации депрессивной, тревожной и коморбидной симптоматики в структуре депрессии в виде «аффектограммы» [3]. Порядок составления «аффектограммы» включал 2 этапа. На первом этапе регистрируется симптоматика по мере ее предъявления пациентом с последующим уточнением ее полноты. Второй этап оформления «аффектограммы» содержит группировку симптоматики в диагностические блоки: депрессивный с указанием тяжести депрессии (депрессивный эпизод по МКБ-10) и оттенка сниженного настроения (гипотимии); перманентной тревоги в виде генерализованного тревожного расстройства с выделением когнитивной, психической и соматической (вегетативной) составляющей; сенсорный с указанием структуры патологических телесных ощущений (алгии, сенестопатии, алготермии), их локализаций и степени генерализации (моно-, би- и полилокальные); идеаторный (денотат депрессии, содержание навязчивых тревожных опасений); наличие/отсутствие идеаторной и/или моторной заторможенности; атипичной симптоматики, а также коморбидных расстройств, к примеру, в виде различных вариантов пароксизмальной/ пароксизмальноподобной тревоги с/без агорафобии. На основе «аффектограммы» возможна формирование наиболее полного диагноза с указанием тяжести и типа депрессии, структуры и степени генерализации патологических телесных ощущений (ПТС), идеаторных образований (не-ипохондрическое, ипохондрическое и смешанное содержание), особенностей депрессивной триады, наличия атипичной симптоматики и коморбидных расстройств.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Завершили исследование 40 (80 %) больных. Причиной выбывания из исследования у 9 человек (18,0 %) было отсутствие положительного эффекта от проводимой терапии, одна пациентка переведена в инфекционную больницу после укуса клеща.

Из закончивших исследование 36 (90 %) человек отнесены к респондерам (редукция суммарного балла по шкале HAMD-17 на 50 % и более), число нонреспондеров – 4 (10 %). Среди пациентов группы респондеров выделены 27 человек с наиболее выраженным терапевтическим ответом до достижения ремиссии (редукция суммарного балла по шкале HAMD-17 до 7 и менее баллов). Для уточнения клинических предикторов формирования ремиссии в ходе терапии вальдоксаном проведен сравнительный статистический анализ (расчет t-критерия Стьюдента) двух групп пациентов с ремиссией (27 человек) и респондеров (9 человек).

Пациенты с ремиссией отличались от респондеров меньшими показателями тяжести депрессии по шкале HAMD-17 (21,7 ± 0,5 балла против 23 ± 0,9 балла), длительности заболевания в целом (5,8 ± 1,2 года против 7,4 ± 2,1 года) и продолжительности текущего депрессивного эпизода (3,9 ± 0,5 мес. против 6,6 ± 2,8 мес.).

В зависимости от величины стартового суммарного балла шкалы HAMD-17 выявлена зависимость в сроках наступления терапевтической ремиссии (2-я неделя – 7,4 % больных, 3-я и 4-я недели – соответственно по 14,8 %; 6-я неделя – 63 %). В случае наступления ремиссии на 2-й неделе отмечается более низкий стартовый суммарный балл шкалы HAMD-17, но с возможной волнообразностью состояния в виде увеличения суммарного балла на 21-й день и последующей его редукцией более чем на 7 баллов. При наступлении ремиссии на 3-й неделе стартовый суммарный балл был выше по сравнению с наступлением ремиссии на 14-й день, но меньшим в сравнении со сроками наступления ремиссии на 28-й и 42-й дни терапии. У пациентов с формированием ремиссии на 6-й неделе выявляется наиболее высокий стартовый суммарный балл шкалы HAMD-17 с последующей плавной редукцией балльной оценки в течение всего периода терапии.

Проведен сравнительный анализ распределения больных с ремиссией и респондеров по типу депрессии (табл. 1). Определение типа депрессии происходило исходя из наличия гипотимии, в том числе с тоскливым оттенком, а также сопутствующего депрессии генерализованного тревожного расстройства (ГТР) по DSM-IV либо его субклинических проявлений [3]. В группе «респондеры» в сравнении

с группой «ремиссия» отмечена достоверно большая частота тревожной депрессии ($p < 0,03$). В группе больных с ремиссией в сравнении с респондерами отмечается большая частота витальных проявлений депрессии – достоверно чаще регистрировались такие депрессивные симптомы как сниженная самооценка и чувство уверенности в себе ($p < 0,01$); мрачное и пессимистическое видение будущего ($p < 0,04$).

Среди респондеров выявлена достоверно большая частота сочетанных расстройств сна ($p < 0,01$) (табл. 2). В группе респондеров к сочетанным расстройствам сна отнесены ранняя и средняя инсомния; реже инсомния в начале ночи, середине ночи и в ранние утренние часы; в единичных наблюдениях – перемежающиеся расстройства сна. В группе с ремиссией сочетанные расстройства сна встречались значительно реже (55,6 % и против 100 %) и выступали в виде какого-либо одного варианта. Это были затруднения засыпания с вечера либо частые пробуждения среди ночи, реже – поздняя инсомния.

Клиническим предиктором наиболее полного клинического ответа на вальдоксан в группе «ремиссия» является достоверно большая частота в сравнении с группой «респондеров» нетипичного для классической меланхолии суточного ритма (40,7 % против 11,1 %; $p < 0,05$) в форме ухудшения состояния в вечерние часы.

В общей группе больных ($n = 36$) с положительным терапевтическим ответом на вальдоксан у 26 (72,2 %) больных с различной тяжестью ДЭ диагностировалось сопутствующее депрессии генерализованное депрессивное расстройство (ГТР) по критериям DSM-IV. При выявлении в структуре ГТР вегетативных расстройств, они дифференцировались на вегетативную реактивную лабильность, вегетативные расстройства, возникающие в ответ на незначительное физическое напряжение, перманентные и периодические вегетативные расстройства, а также выделяли неспровоцированные внешними воздействиями проявления [3]. В группе «ремиссия» в отличие от «респондеров» достоверно чаще выявлялись неспровоцированное перманентное и периодическое проявления вегетативных расстройств (41,8 % против 21,4 %; $p < 0,02$).

Среди проявлений диагностически очерченного ГТР по DSM-IV, сопутствующего депрессии, в группе

Таблица 1
Зависимость полноты терапевтического ответа на терапию вальдоксаном от типа депрессии

Тип депрессии	Полнота терапевтического ответа на терапию вальдоксаном			
	Ремиссия (n = 27)		Респондер (n = 9)	
	абс.	%	абс.	%
Депрессивный эпизод (ДЭ): наличие гипотимии и сопутствующие депрессии субдиагностические проявления ГТР	7	25,9	1	11,1
Тоскливая депрессия: тоскливый оттенок гипотимии и сопутствующие депрессии субдиагностические проявления ГТР	2	7,4	0	0
Тревожная депрессия: гипотимия (без тоскливого оттенка) и сопутствующее депрессии диагностически очерченное ГТР	12	44,4	7	77,8 *
Тоскливо-тревожная: тоскливый оттенок гипотимии и сопутствующее депрессии диагностически очерченное ГТР	6	22,2	1	11,1

Примечание. * – отличия статистически значимы на уровне $p < 0,03$.

Таблица 2

Сравнительная оценка частоты (%) депрессивных симптомов среди групп «ремиссия» и «респондеры» (без дифференциации на тип депрессии)

Депрессивные симптомы по МКБ-10 (F32)	Ремиссия (n = 27)		Респондер (n = 9)	
	абс.	%	абс.	%
Гипотимия	27	100,0	9	100,0
Утрата интересов и способности получать удовольствие	27	100,0	9	100,0
Повышенная утомляемость	19	70,4	7	77,8
Снижение способности к сосредоточению внимания с/без снижения памяти	22	81,5	7	77,8
Сниженная самооценка и чувство уверенности в себе	15	55,6	9	100,0*
Идеи виновенности и самоуничижения	12	44,4	5	55,6
Мрачное и пессимистическое видение будущего	12	44,4	1	11,1**
Суицидальные мысли	6	22,2	3	33,3
Нарушенный сон, в т. ч. сочетанный вариант	26	96,3	9	100,0
Сниженный аппетит	24	88,9	9	100,0

Примечание. * – отличия статистически значимы на уровне $p < 0,01$; ** – $p < 0,04$; *** – $p < 0,01$.

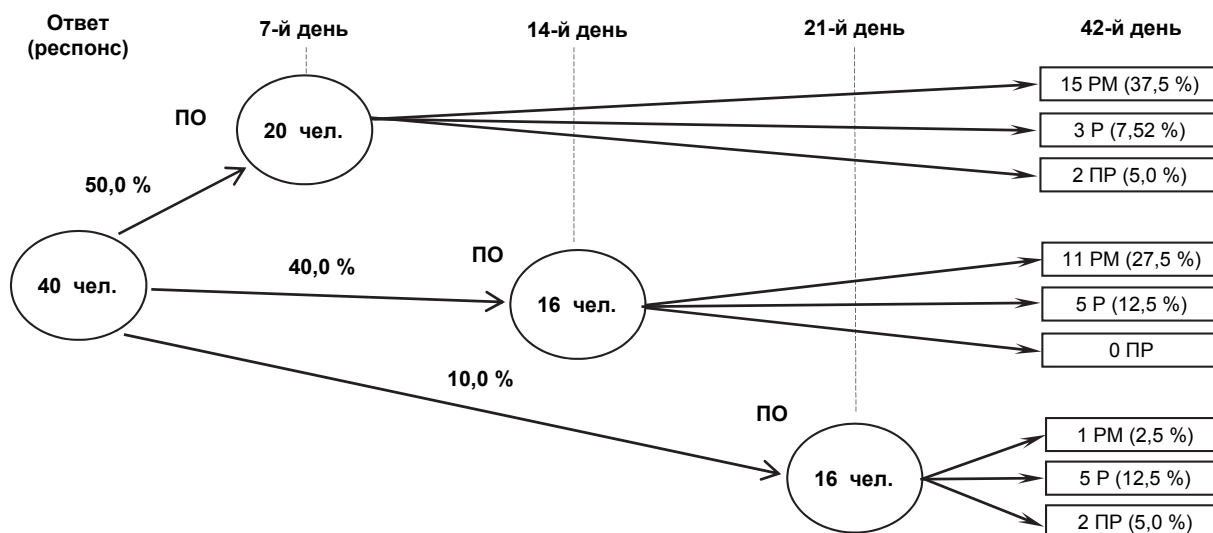


Рис. 1. Эффективность терапии в зависимости от времени первичного ответа при терапии вальдоксаном: ПО – первичный ответ; РМ – ремиссия; Р – респондеры; ПР – патреспондеры.

«ремиссия» в сравнении с «респондерами» оказалась достоверно большей частота симптома «напряжение в мышцах» (50,0 % против 12,5 %; $p < 0,04$).

В качестве коморбидных нарушений в случаях положительного терапевтического ответа на вальдоксан достаточно часто отмечалось наличие пароксизмальных расстройств – у 15 (41,7 %) человек. При этом чаще речь шла о паническом расстройстве (ПР) с разной выраженностью симптоматики; ПР с или без агорафобии имело место у 14 (51,9 %) больных с ремиссией ($p < 0,04$).

Нежелательные явления среди закончивших исследование больных ($n = 40$) были выявлены у 10 (25 %), из них у подавляющего большинства (9 человек) регистрировалось одно нежелательное явление, лишь у 1 больного – два. К нежелательным явлениям были отнесены: тошнота (у 3 человек), дневная сонливость (у 3), головная боль (у 3), головокружение

(у 1), дерматит (у 1). Ни одно нежелательное явление не было причиной прекращения терапии.

Среди 40 пациентов, завершивших прием вальдоксана в течение 42 дней, проведена оценка эффективности терапии в зависимости от времени первичного ответа. Первичный ответ при редукции баллов по шкале депрессии HAMD на 25 % и более к концу 1-й недели терапии отмечен у 50,0 % пациентов, 2-й недели – 40,0 %, 3-й недели – 10,0 %. Среди пациентов с первичным ответом в первые 2 недели терапии (36 пациентов) к концу исследования (6 нед.) терапии 26 человек (65,0 %) находились в ремиссии (7 и менее баллов по шкале депрессии HAMD), 8 пациентов (20,0 %) явились респондерами, и лишь 2 (5,0 %) оказались парциальными респондерами (патреспондерами).

При сравнительном статистическом анализе группы «респондеров» и «ремиссия» выделены кли-

нические предикторы выраженности терапевтического ответа на вальдоксан до достижения ремиссии: достоверно меньшая частота тревожной депрессии; расстройства ночного сна в виде какого-либо одного варианта; наличие нетипичного суточного ритма в форме ухудшения состояния в вечерние часы; достоверно большая частота симптома «напряжение в мышцах» в структуре генерализованного тревожного расстройства (по DSM-IV); постоянные или периодические вегетативные расстройства вне связи с реактивной лабильностью либо незначительным физическим напряжением; пароксизмальная тревога с/без агорафобии как вариант коморбидных расстройств.

Высокий терапевтический эффект препарата на все три варианта инсомнии (ранняя, средняя, поздняя) с одновременным улучшением показателей активности в дневное время при отсутствии седативного побочного эффекта свидетельствует о наличии у вальдоксана хронобиотического действия. Сочетание антидепрессивного и хронобиотического действия препарата имеет важное значение для изученной группы пациентов в связи со значительным преобладанием лиц женского пола, у которых отмечена высокая коморбидность депрессивных и инсомнических расстройств [6].

Таким образом, анализ клинических предикторов формирования ремиссии под влиянием терапии вальдоксаном значительно расширяет представление о спектре психотропной активности препарата. Оценка первичного ответа позволяет прогнозировать результативность проводимой антидепрессивной терапии пациентам с депрессивными расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Аведисова А.С. Ремиссия: новая цель терапии и новые методы ее оценки // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – № 4. – С. 156–158.

Avedisova A.S. Remission: a new target of therapy and new methods of evaluation // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. – 2004. – N 4. – P. 156–158.

2. Аведисова А.С. Новая стратегия повышения эффективности терапии депрессивных расстройств, определяемая первичным ответом // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2011. – № 1. – С. 12–17.

Avedisova A.S. A new strategy to increase the effectiveness of therapy for depressive disorders, defined primary response // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. – 2011. – N 1. – P. 12–17.

3. Бобров А.С. Эндогенная депрессия. – 2-е доп. и перераб. изд. – Иркутск, 2010. – 430 с.

Bobrov A.S. Endogenous depression. – 2nd ext. and rev. ed. – Irkutsk, 2010. – 430 p.

4. Бобров А.С., Петрунько О.В. Депрессивные расстройства: междисциплинарный подход // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. Здоровье населения Иркутской области: проблемы и пути решения: Материалы научно-практической конференции. – 2003. – № 3. – С. 26–30.

Bobrov A.S., Petrunko O.V. Depressive disorders: an interdisciplinary approach // Bulletin VSNC SO RAMN. Zdorov'e naselenija Irkutskoj oblasti: problemy i puti reshenija: Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii. – 2003. – N 3. – P. 26–30.

5. Бобров А.С., Петрунько О.В., Хамарханова А.А., Швецова А.В. Клинические предикторы реакции на терапию вальдоксаном при умеренной и тяжелой депрессии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – № 9. – С. 14–21.

Bobrov A.S., Petrunko O.V., Khamarkhanova A.A., Shvetsova A.V. Clinical predictors of response to agomelatine therapy in moderate to severe depression // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. – 2010. – N 9. – P. 14–21.

6. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Солодова Е.И., Семенова Н.В. Климактерический синдром и нарушения сна // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 2 (84), Ч. 2. – С. 173–177.

Madayeva I.M., Kolesnikova L.I., Solodova E.I., Semionova N.V. Climacteric syndrome and sleep disturbance // Bulletin VSNC SO RAMN. – 2012. – N 2 (84), Part 2. – P. 173–177.

7. Петрунько О.В., Клименко О.Г. Инвалидность вследствие аффективных нарушений в Иркутской области по обращаемости в бюро медико-социальной экспертизы // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 2 (90), Ч. 1. – С. 107–110.

Petrunko O.V., Klimenko O.G. Disability as a result of affective disorders in the Irkutsk region referral to the bureau of medical-social expertise // Bulletin VSNC SO RAMN. – 2013. – N 2 (90), Part 1. – P. 107–110.

8. Depression in Primary Care. Vol. 2. Treatment of Major Depression. Rockville M.D.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, AHCPR, 1993. (No. AHCPR Publication Nos. 93-0551).

9. Keller M.B. Issues in treatment-resistant depression // J. Clin. Psychiatry. – 2005. – Vol. 66 (suppl. 8). – P. 5–12.

10. Nemeroff C.B. Prevalence and management of treatment-resistant depression // J. Clin. Psychiatry. – 2007. – Vol. 68 (suppl. 8). – P. 17–25.

11. Thase M.E. Achieving remission and managing relapse in depression // J. Clin. Psychiatry – 2003. – Vol. 64 (suppl. 18). – P. 3–7.

Информация об авторах

Петрунько Ольга Вячеславна – кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры психиатрии и наркологии ГБОУ ДПО Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 76-38-57; e-mail: petrunko@mail.ru)

Information about the authors

Petrunko Olga Vyacheslavna – Candidate of Medical Science, Docent, Assistant Professor at the Department of Psychiatry and Addictology of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (664079, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel.: +7 (3952) 76-38-57; e-mail: petrunko@mail.ru)