

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ ПАЦИЕНТОВ С ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ

Депрессивные расстройства в постабстинентном периоде встречаются у большинства больных опийной наркоманией. Больные опийной наркоманией в постабстинентном периоде демонстрируют высокий уровень ситуативной и личностной тревожности. Выбор антидепрессанта должен осуществляться в зависимости от варианта депрессивного расстройства и уровня тревожности, а также от соотношения «эффективность — безопасность».

Ключевые слова: депрессивное расстройство, антидепрессант, опийная наркомания, постабстинентный синдром.

Наличие депрессивных расстройств в структуре постабстинентного синдрома значительно усложняет терапию и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, приводя к ряду негативных последствий: возрастанию риска рецидивов употребления наркотиков и других психоактивных веществ, увеличению частоты и длительности госпитализаций, усугублению нарушений социальной и семейной адаптации [1]. Депрессивные расстройства тесно связаны с основным клиническим синдромом — патологическим влечением к наркотику [2–3].

Цель исследования — разработка критериев дифференцированной фармакокоррекции депрессии у пациентов с опийной наркоманией.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические варианты, степень выраженности депрессивных расстройств у пациентов с опийной наркоманией.
2. Определить индивидуально-психологические особенности пациентов.
3. Установить корреляционные связи между вариантами течения депрессивных расстройств и индивидуально-психологическими особенностями пациентов.
4. На основании знаний фармакодинамики антидепрессантов разработать критерии индивидуализации фармакотерапии депрессий в зависимости от индивидуально-психологических особенностей пациентов.

Материал и методы исследования

Исследование проведено в период с 2006 по 2009 годы на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Наркологический диспансер».

Критерии включения:

1. Диагноз «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов», установленный врачом, психиатром-наркологом по критериям МКБ-10.

2. Наличие депрессивных расстройств в структуре постабстинентного синдрома.

3. Информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

4. Возраст пациентов от 18 лет.

Критерии исключения:

1. Текущая зависимость от других психоактивных веществ (кроме никотина).

2. Расстройства психотического спектра.

3. Тяжелое органическое поражение ЦНС с выраженными проявлениями психоорганического синдрома.

4. Острые или хронические соматические заболевания в стадии обострения, требующие полифармакотерапии.

5. Беременность и кормление грудью.

В соответствии с критериями включения в исследовании приняли участие 136 пациентов с опийной наркоманией: 94 мужчины (69,1 %) и 42 женщины (30,9 %), рандомизированные в 4 группы. Возраст больных — от 20 до 43 лет, средний возраст 29,11 лет. Исследование начиналось на 5–7 день абстинентного синдрома на фоне стандартизированной терапии. Все пациенты являлись инъекционными потребителями героина, средняя продолжительность употребления опиоидов 10,35 лет. Средние суточные дозы героина у 70 % пациентов составляли 1,0–2,0 грамма.

Для выявления и оценки тяжести депрессии использовались шкала депрессий Центра эпидемиологических исследований (CES-D), шкала Гамильтона (HDRS-17), тест Спилбергера-Ханина для определения уровня тревожности, опросник Басса-Дарки для диагностики состояния агрессии. Пациенты на протяже-

нии 6 недель получали один из четырех оригинальных антидепрессантов: тианептин (коаксил), эсциталопрам (ципралекс), пипофезин (азафен), дулоксетин (симбалта). Назначенные антидепрессанты были использованы в следующих суточных дозах: тианептин — 0,0375 в 3 приема, эсциталопрам 0,01 в 1 прием, пипофезин 0,075 в 3 приема, дулоксетин 0,06 в 1 прием. Оценка тимоаналептического эффекта проводилась через 1, 2, 3, 4, 5, 6 недель терапии. Критериями эффективности были редукция стартовых баллов тяжести депрессии не менее чем на 50 % или суммарный балл менее 7 по шкале Гамильтона. Изменение показателей тревожности и агрессии регистрировалось через 2, 4, 6 недель исследования. Для оценки безопасности антидепрессантов была использована шкала оценки побочного действия UKU (UKU Side-Effect Rating Scale).

Результаты и их обсуждение

У больных опийной наркоманией, включенных в исследование, были выделены следующие клинические варианты депрессивных расстройств: тревожный, тревожно-дисфорический и астенический. Наиболее часто встречающимся клиническим вариантом депрессии был тревожный (55 больных, 40,4 %). Далее следовали тревожно-дисфорический (44 пациента, 32,4 %) и астенический (37 больных, 27,2 %) варианты. Депрессивные расстройства легкой степени составили 70,6 % (96 случаев), среднетяжелые — 29,4 % (40 случаев). Вариант и степень тяжести депрессивного расстройства зависели от длительности и интенсивности наркотизации (табл. 1). Чем меньше стаж употребления наркотических средств и суточная доза героина, тем чаще встречался астенический вариант и легкое течение депрессивного расстройства. По мере увеличения продолжительности наркотизации и суточной дозы нарастали доли тревожно-дисфорической депрессии и среднетяжелого варианта течения.

С помощью шкалы Спилбергера-Ханина была проведена оценка показателей ситуативной (реактивной) и личностной тревожности, которые у боль-

шинства больных превышали нормальные значения. У пациентов с высокими показателями ситуативной и личностной тревожности преобладали тревожный и тревожно-дисфорический варианты депрессивных расстройств (рис. 1). Большая часть больных имела длительный стаж употребления опиоидов. У пациентов с исходно низкой и умеренной тревожностью наиболее часто отмечался астенический вариант депрессии. Доли пациентов с высокими показателями ситуативной и личностной тревожности составили 67,6 и 84,6 % соответственно.

На фоне лечения отмечалась редукция депрессивной симптоматики во всех группах наблюдения. При этом тяжесть депрессивной симптоматики до начала терапии не играла решающей роли в терапевтической эффективности. Эффект терапии наступал достаточно быстро. Значение суммарного балла по шкале Гамильтона достоверно уменьшалось уже на 14-й день лечения в каждой группе (рис. 2).

Положительная динамика астенической депрессии проявлялась более выражено, что может быть связано с незначительными нарушениями обмена катехоламинов и серотонина при этом варианте депрессивных расстройств [4, 5]. Прирост числа пациентов с положительным эффектом терапии наблюдался вплоть до 6-й недели лечения.

Доля респондеров составила в среднем по группам 71 % (тианептин 77,4 %, эсциталопрам 71,4 %, пипофезин 68,6 %, дулоксетин 66,7 %). В целом все антидепрессанты продемонстрировали сопоставимую эффективность по степени редукции суммарного балла по шкале Гамильтона (рис. 3).

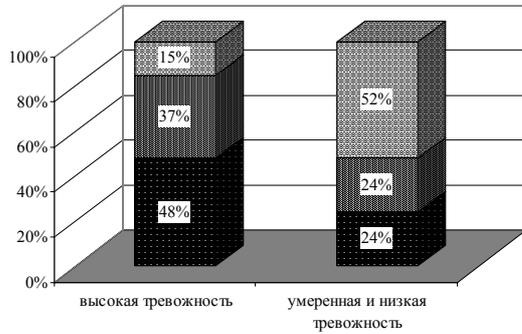
Индекс враждебности до начала терапии превышал нормальные значения и к концу исследования оставался на высоком уровне. Это проявлялось конфликтностью, подозрительностью, недоверием к окружающим. Во всех группах этот показатель фактически не претерпел изменений к окончанию лечения.

На фоне лечения отмечалось снижение уровня ситуативной (реактивной) тревожности, причем у пациентов, получавших пипофезин, это происходило несколько раньше, чем в других группах (рис. 4). Личностная тревожность оставалась на высоком уровне во всех группах до конца исследования.

Таблица 1

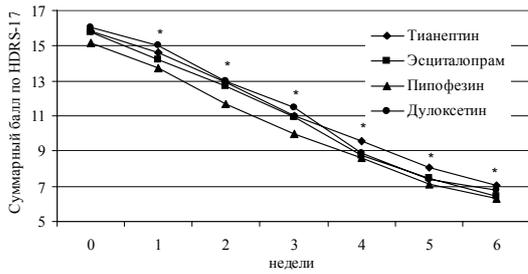
Взаимосвязь варианта, степени тяжести депрессивного расстройства и характера наркотизации

Признаки		Вариант депрессивного расстройства					
		Тревожный		Тревожно-дисфорический		Астенический	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Количество пациентов		55	100,0	44	100,0	37	100,0
Стаж наркотизации, лет	1–5	3	5,5	1	2,2	6	16,2
	6–10	32	58,2	12	27,3	19	51,4
	11–15	19	34,5	23	52,3	10	27,0
	Более 15	1	1,8	8	18,2	2	5,4
Суточная доза героина, граммы	До 1,0	2	3,6	0	0,0	3	8,1
	1,0–2,0	40	72,7	25	56,8	31	83,8
	2,5–3,0	12	21,8	16	36,4	3	8,1
	Более 3,0	1	1,8	3	6,8	0	0,0
Степень тяжести	Легкая	40	72,7	27	61,4	29	78,4
	Средне-тяжелая	15	27,3	17	38,6	8	21,6



■ тревожный вариант ■ тревожно-дисфорический вариант ■ астенический вариант

Рис. 1. Структура депрессивных расстройств у лиц с различными уровнями тревожности



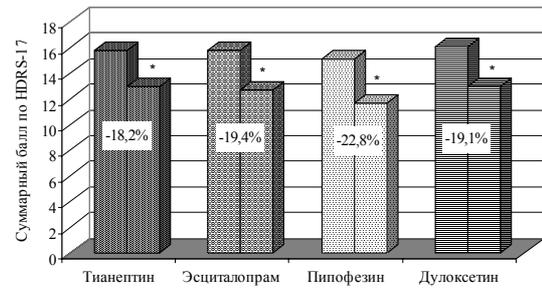
* - $p < 0,05$ для всех препаратов по сравнению с исходным

Рис. 3. Динамика выраженности депрессивных расстройств на фоне фармакотерапии тианептином, эсциталопрамом, пипофезином и дулоксетин

Из 136 пациентов, включенных в исследование, окончили его 97. Отказ в большинстве случаев был связан с нежеланием продолжать участие в исследовании. Наибольшая приверженность лечению отмечалась в группе тианептина. Можно предположить, что это связано с наличием аддиктивного потенциала у этого антидепрессанта, что исключает его применение у больных опийной наркоманией [6–7]. В группе дулоксетина зафиксирована наибольшая частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, что послужило поводом для отказа от лечения. Эсциталопрам и пипофезин продемонстрировали сопоставимый профиль эффективности и безопасности, хотя на фоне применения пипофезина отмечалась тенденция к более быстрой редукции депрессивной симптоматики и уровня реактивной тревожности у пациентов с тревожным и тревожно-депрессивным вариантами депрессии, что может быть объяснено уникальным путем биотрансформации с минимальным риском лекарственных взаимодействий [8].

Выводы

1. Депрессивные расстройства в постабстинентном периоде встречаются у большинства больных опийной наркоманией. Преобладают депрессии легкой степени. Основные клинические варианты: тревожный, тревожно-дисфорический, астенический.
2. Больные опийной наркоманией в постабстинентном периоде демонстрируют высокие уровни реактивной и личностной тревожности, высокий индекс враждебности.
3. У пациентов с высокими показателями реактивной и личностной тревожности преобладают тревожный и тревожно-дисфорический варианты депрессивных расстройств. У пациентов с исходно низкой



* - $p < 0,05$

Рис. 2. Динамика выраженности депрессивных расстройств к 14-му дню терапии

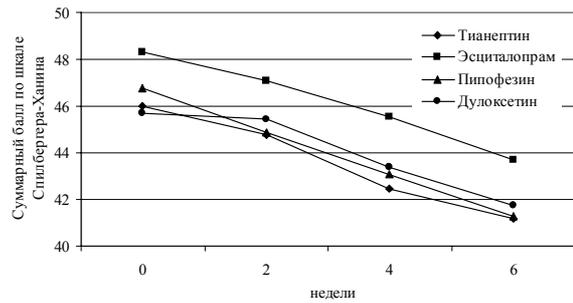


Рис. 4. Динамика показателей ситуативной тревожности на фоне фармакотерапии тианептином, эсциталопрамом, пипофезином и дулоксетин

и умеренной тревожностью наиболее часто отмечается астенический вариант депрессии.

4. Выбор антидепрессанта должен осуществляться в зависимости от варианта депрессивного расстройства и уровня тревожности, а также от соотношения «эффективность – безопасность»:

- 4.1. при выраженной тревожности оптимальным является выбор эсциталопрама и пипофезина. При этом скорость наступления редукции симптомов тревожности выше при применении пипофезина;
- 4.2. самую высокую частоту побочных эффектов демонстрировал дулоксетин, что в большинстве случаев приводило к отказу от лечения;
- 4.3. тианептин не может рассматриваться как препарат выбора для лечения депрессии у опийных наркоманов в связи с наличием аддиктивного потенциала.

Библиографический список

1. Синдром последствий хронической наркотизации / Пятницкая И. Н. Общая и частная наркология : рук. для врачей // И. Н. Пятницкая. – М.: Медицина, 2008. – Гл. 4.5. – С. 104–151.
2. Клиническая наркология. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов // Наркология. Национальное руководство / ред.: Н. Н. Иванец, И. П. Анохина, М. А. Винникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Гл. 6.2. – С. 227–237.
3. Рохлина, М. Л. Аффективные расстройства при героинной наркомании на разных этапах заболевания / М. Л. Рохлина // Наркология. – 2005. – № 12. – С. 36–39.
4. Кардашян, Р. А. Обмен катехоламинов при героинном синдроме отмены: клинко-биологические корреляции / Р. А. Кардашян, А. З. Дроздов, Б. М. Коган // Наркология. – 2005. – № 2. – С. 48–53.
5. Кардашян, Р. А. Метаболизм серотонина при синдроме отмены у больных с зависимостью от героина / Р. А. Кардашян,

А. З. Дроздов, Б. М. Коган // Наркология. — 2005. — № 6. — С. 38–41.

6. Крупицкий, Е. М. Зависимость от коаксила: сообщение о случае / Е. М. Крупицкий, А. М. Бураков // Наркология. — 2007. — № 1. — С. 73–75.

7. Шевцова, Ю. Б. Синдром зависимости от тианептина (коаксила) / Ю. Б. Шевцова // Наркология. — 2008. — № 2. — С. 56–59.

8. Особенности биотрансформации антидепрессантов: клиническое значение для персонализированного выбора / В. Г. Кукуес [и др.] // Врач. — 2007. — № 11. — С. 2–5.

РОСКОШНАЯ Дина Вадимовна, ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Омской государственной медицинской академии.

СКАЛЬСКИЙ Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Омской государственной медицинской академии.

ТИТОВ Дмитрий Сергеевич, заместитель главного врача по лечебной работе наркологического диспансера.

Адрес для переписки: e-mail: dina_roskoshnaya@mail.ru

Статья поступила в редакцию 18.08.2010 г.

© Д. В. Роскошная, С. В. Скальский, Д. С. Титов

УДК 616.24-002-022.91-07:612.017.1

**О. Н. САБИТОВА
В. И. СОВАЛКИН**

Омская государственная
медицинская академия

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ РАЗЛИЧНОГО ТЕЧЕНИЯ

Изучено содержание ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови 73-х пациентов с внебольничной пневмонией нетяжелого и тяжелого течения. Выявлено, что повышение уровня ИЛ-8 ассоциируется с тяжелым течением пневмонии и обширным повреждением легочной ткани. Исходно более высокий уровень ИЛ-10 в сыворотке крови соответствовал тяжелому течению заболевания. Полученные данные могут быть использованы для оценки прогноза и степени тяжести пневмонии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, цитокины.

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее распространенным острым инфекционным заболеваниям. Общее число ежегодно болеющих ВП в России превышает 1 500 000 человек [1, с. 479].

Несмотря на успехи в изучении патогенеза и терапии пневмоний, до настоящего времени не удалось достигнуть существенных изменений в уровнях заболеваемости и смертности. Пневмонии занимают первое место среди причин летальности от инфекционных болезней человека и 6-е место среди всех причин летальности. В зависимости от тяжести течения летальность при ВП составляет от 1–5 до 40 % [2].

Главная роль в развитии воспалительной реакции в респираторных отделах легких принадлежит иммунной системе. В сложных иммунных механизмах основную регуляторную функцию выполняют цитокины — медиаторы межклеточного взаимодействия. Нарушение секреции и дисбаланс соотношения оппозиционных пулов может играть важную роль в развитии цитокинопосредованного повреждения легочной ткани [3].

Цель исследования: изучить содержание уровня интерлейкина-8 (ИЛ-8) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови у пациентов с различным вариантом течения ВП.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 73 пациента с ВП (44 мужчины и 29 женщин) в возрасте $47,7 \pm 14$ лет, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении ГУЗОО ОКБ в 2009 г. Для подтверждения диагноза пневмонии использовались стандартные клинико-рентгенологические и лабораторные критерии (остролихорадочное начало, продуктивный кашель, фокус крепитации или мелкопузырчатые хрипы, лейкоцитоз $> 10 \times 10^9 / \text{л}$ и (или) палочкоядерного сдвига ($> 10\%$), рентгенологически — свежие инфильтративные изменения).

Из исследования были исключены пациенты с сахарным диабетом, застойной сердечной и почечной недостаточностью, новообразованиями, подтвержденной ВИЧ-инфекцией, больные, получавшие терапию иммунодепрессантами, беременные женщины.

По степени тяжести все пациенты были распределены на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты с нетяжелой ВП ($n = 46$), 2-ю группу — с тяжелой ВП ($n = 27$). В соответствии с критериями Российского респираторного общества пневмонию относили к тяжелой, если она соответствовала одному из нижеперечисленных критериев: частота дыхания > 30 в минуту,