

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

УДК 616.831-006+ 615.214.32

© А. Н. Бирюков

Рязанский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова, Рязань

Ключевые слова:

опухоли мозга; послеоперационная депрессия; паксил; рексетин; феварин; амитриптилин.

Резюме:

В исследовании приняли участие 228 человек, прооперированных по поводу опухолей головного мозга. Пациенты проходили неврологическое обследование каждые 14 дней с момента начала лечения (15–20-й день после операции) в течение 8 недель. Для количественной оценки депрессии применялась Госпитальная шкала тревоги и депрессии. В ходе исследования больные принимали один из препаратов: паксил, рексетин, феварин или амитриптилин. Выявлено, что все препараты, применявшиеся в исследовании, обладают высокой эффективностью против депрессии у нейроонкологических пациентов. Это положительно влияло на реадaptацию и приверженность к лечению таких больных, а также избавляло пациентов от суицидальных мыслей. Специфика действия препаратов, такая как стимулирующий или седативный эффекты, позволяет подбирать нужный антидепрессант, исходя из преобладания той или иной симптоматики. Однако для пациентов значительную роль играет соотношение между антидепрессивным эффектом, побочными эффектами и стоимостью лечения. Это нередко заставляет больного отказываться от препарата, более «комфортного» с точки зрения антидепрессивного эффекта и побочного действия, в пользу менее «комфортного», но более дешевого.

Библиографическая ссылка:

Бирюков А. Н. Опыт применения антидепрессантов в лечении депрессивных состояний у больных с опухолями головного мозга в послеоперационном периоде // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2011. — Т. 9, № 3 — С. 71–75.

с опухолями головного мозга и имеет несколько факторов, которые приводят к ее возникновению. К эндогенным причинам относится опухолевый рост, который оказывает негативное влияние на области головного мозга, принимающие участие в формировании эмоций. К экзогенным можно отнести следующие причины. Это ухудшающееся физическое состояние, что тяжело переживается пациентом, связанные с болезнью трудности в жизни (в настоящем или ожидаемые), страх перед предстоящей операцией. Даже при бессимптомном течении (например, при небольших размерах) новообразования факт его наличия чаще всего вызывает у пациентов тревогу, уныние, чувство обреченности, подавленное состояние, что нередко длится значительное время (месяцы). Депрессия в значительной степени ухудшает качество жизни больных, снижает их приверженность к лечению и реабилитации, что, разумеется, ухудшает результаты лечения и прогноз заболевания и даже снижает выживаемость нейроонкологических больных [1–3, 6–10, 12].

Хирургическое лечение новообразований обычно не облегчает депрессию. В послеоперационном периоде депрессивная симптоматика чаще всего нарастает вследствие ухудшения неврологического статуса, необходимости повторной операции (особенно при внутримозговых опухолях), а также значительных негативных изменений в повседневной жизни и планах на будущее [4, 7–10].

Распространенность депрессий среди нейроонкологических больных, по данным разных исследователей, колеблется в пределах 15–38% [5, 7–8, 10, 13, 14]. Наши наблюдения выявили депрессию у 64% пациентов в послеоперационном периоде.

Необходимо уделять значительное внимание лечению депрессии у нейроонкологических больных в связи с тем, что от этого в большой степени зависит приверженность больного к лечению новообразования и дальнейшей реабилитации, социальная адаптация, качество жизни пациента и вероятность суицида.

Депрессия является одним из самых распространенных психических заболеваний у пациентов

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность применения антидепрессантов в лечении депрессии у больных с опухолями головного мозга в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 228 человек, прооперированных по поводу опухолей головного мозга. Возраст пациентов находился в интервале 23–62 года, средний 53,4 года.

Критерии включения пациента в исследование были следующими:

- выявленная у пациента опухоль головного мозга, по поводу которой было проведено оперативное вмешательство (удаление опухоли);
- патологогистологическая верификация диагноза;
- наличие у больного в послеоперационном периоде депрессии, диагностированной в соответствии с критериями, изложенными в МКБ-10;
- отсутствие у больного расстройств, которые не позволяют ему адекватно воспринимать вопросы тестов и отвечать на них;
- информированное согласие больного на исследование.

Критерии исключения пациента из исследования были следующими:

- отказ больного от исследования;
- прием психотропных препаратов (помимо антидепрессантов), способных в ту или иную сторону изменить течение депрессии;
- эпилепсия любого генеза;
- прием ингибиторов МАО или окончание такого приема менее чем за 14 дней до предполагаемого начала лечения антидепрессантами.

Степень выраженности депрессии оценивали с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрес-

сии (ГШТД). Оценку производили на 15–20-й день после операции (начало лечения) и далее каждые 2 недели (всего 4 исследования). Для лечения депрессии назначали следующие препараты: паксил, рексетин, феварин, amitриптилин. Дозировка препаратов была следующая: паксил — 20–30 мг/сут; рексетин — 20–30 мг/сут; феварин — 100–200 мг/сут; amitриптилин — 100–200 мг/сут.

Группа контроля сформирована из пациентов, отказавшихся от приема антидепрессантов, но согласившихся на обследование. Характеристики групп больных представлены в таблице 1.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью непараметрических методов. Для сравнения двух независимых друг от друга выборок использовался критерий Манна-Уитни. Для сравнения одной группы больных в разные периоды времени применялся критерий Уилкоксона. Для сравнения одной выборки с несколькими использовался критерий Краскела–Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Объективно заметный эффект немного опережал субъективно заметный в группах, принимавших паксил и рексетин. Больные этих групп уже через 10–14 дней становились активнее, больше времени проводили, занимаясь делами, общаясь с окружающими людьми. Однако сами больные замечали эффект лишь к концу 1-го месяца лечения. Они отмечали улучшение качества сна, ослабление головной боли, указывали на то, что их повседневная деятельность (чтение книг, просмотр фильмов, общение и т. д.) приносит им большее удовлетворение, чем раньше. Большинство часть пациентов (73,3 % в группе паксила и 68,6 % в группе рексетина) указывали на значительное ослабление вялости, разбитости, сонливости днем. Заметно снижение сосредоточенности пациентов на

■ **Таблица 1.** Характеристики групп больных, принимавших участие в исследовании

Получаемый препарат	Количество больных	Средний возраст пациентов	Половая структура группы	Средний балл по ГШТД в начале лечения
Паксил	30	50,7	40,0 % мужчин (12) 60,0 % женщин (18)	11,8
Рексетин	51	51,7	43,1 % мужчин (22) 56,9 % женщин (29)	12,3
Феварин	46	53,2	43,5 % мужчин (20) 56,5 % женщин (26)	11,8
Амитриптилин	53	54,4	37,7 % мужчин (20) 62,3 % женщин (33)	12,6
Не принимавшие антидепрессанты	48	55,5	56,3 % мужчин (27) 43,7 % женщин (21)	12,4
Всего	228	53,4	44,3 % мужчин (101) 55,7 % женщин (127)	12,2

собственной болезни и исчезновение суицидальных мыслей. У четверти больных, принимавших паксил, и у пятой части пациентов, лечившихся рексетином, наблюдалось быстрое, драматическое наступление ремиссии со значительной активизацией больных и социальной реадaptацией, а также повышением приверженности к лечению новообразования (лучевая терапия, химиотерапия, повторные операции) и восстановительному лечению. Оба препарата показали хороший стимулирующий эффект. Однако это вызвало проблемы у пациентов с тревогой, поскольку последняя в ряде случаев начинала возрастать к концу 1-го месяца и заметно возрастала к концу 2-го месяца лечения.

Большая часть пациентов была удовлетворена лечением. Больные отмечали субъективное улучшение качества жизни и незначительную выраженность побочных эффектов. Среди последних заметны следующие явления. Легкий тремор нижней челюсти и рук (при отсутствии такового до лечения, определяемый субъективно и не заметный объективно) был замечен 26,7% больных, принимавших паксил и 31,4% больных, принимавших рексетин. На усиление потливости жаловались 20% пациентов, лечившихся паксилом и 31,4% больных, принимавших рексетин. Появление или усиление головокружения после снижения дозы препарата (постепенная отмена) отметили 80% пациентов из группы паксила и 86,3% больных из группы рексетина. В целом побочные эффекты при приеме рексетина отметили достоверно большее количество больных, чем при приеме паксила.

Выраженный эффект и хорошая переносимость препаратов влияли на удовлетворенность лечением, которое было высказано 90% больных, получавших паксил и 88,2% пациентов, принимавших рексетин. Однако высокая цена препаратов часто была препятствием для продолжения лечения (свыше 8 недель). 80% пациентов, принимавших паксил, и 72,5% больных, лечившихся рексетином, выразили желание продолжать терапию этими препаратами в случае, если их цена будет ниже. Исходя из сложившейся цены только 20% больных продолжили лечение паксилом, 33,3% — рексетином и 16,6% больных, принимавших паксил, перешли на более дешевый рексетин, несмотря на то, что были довольны эффектом паксила. Вопрос стоимости лечения при приеме относительно дорогих препаратов весьма важен для нейроонкологических пациентов, т. е. людей, уровень жизни которых в значительной степени снижается не только вследствие инвалидности и невозможности работать, но и в результате того, что нередко они требуют ухода или присмотра со стороны другого лица (супруга, родителя, сына или дочери), что приводит к частичной потере дохода последнего.

Феварин не давал столь быстрого и выраженного эффекта. И субъективный, и объективный регресс депрессивных симптомов выявлялся только в конце 1-го месяца лечения. Больные отмечали нормализацию сна (длительность сна обычно увеличивалась при приеме феварина), ослабление болей, положительную динамику в отношении суицидальных мыслей, однако активизация пациентов и их социальная реадaptация не была такой заметной, как при приеме пароксетина. Отмечен седативный эффект. Инициативность больных повышалась незначительно. Степень регресса симптомов депрессии на протяжении второго месяца лечения достоверно не отличалась от таковой при приеме рексетина, но отличалась от таковой при лечении паксилом. Феварин хорошо переносился пациентами с тревогой, которая также частично регрессировала. Положительную динамику в отношении дневной вялости, сонливости отметили 37% больных, столько же пациентов отметили усиление этих симптомов. Среди побочных эффектов также отмечались тремор нижней челюсти и рук (объективно не выявляемый) — 45,7% больных, повышенная потливость — 67,4% пациентов. Частота вышеперечисленных побочных эффектов, отмеченных при приеме феварина, достоверно выше, чем таковая при использовании паксила и рексетина. Удовлетворены лечением были 69,6% больных. Выразили желание продолжать лечение феварином 34,8% пациентов. 19,7% больных сменили антидепрессант.

Амитриптилин к концу первого месяца лечения достоверно снижал выраженность депрессии, улучшал сон. Динамика в отношении суицидальных мыслей сравнима с таковой при лечении паксилом, рексетином и феварином. К концу 4-й недели лечения Амитриптилин вызывал снижение депрессивной симптоматики, достоверно не отличающееся от таковой при лечении другими препаратами. Седативный эффект выражен значительно, что очень хорошо повлияло на лечение тревожных больных, но отрицательно сказалась на реадaptации. 47,2% пациентов отметили сохранение, а 21,4% — усиление вялости, сонливости, заторможенности. Запор в качестве побочного эффекта отмечен у 26,4% больных. Низкая цена препарата и его выраженный эффект в отношении депрессии хорошо сказались на приверженности к лечению, однако сохранение и усиление слабости, утомляемости, вялости, сонливости привели к тому, что лишь 64,2% пациентов были удовлетворены результатом лечения. Продолжать лечение амитриптилином выразили желание 36,2% больных и 20,8% пациентов сменили антидепрессант.

Обследование больных с помощью ГШТД позволило количественно оценить динамику депрессии

■ **Таблица 2.** Динамика среднего балла по ГШТД при лечении различными антидепрессантами

Название препарата	Начало лечения	14-й день лечения	28-й день лечения	42-й день лечения	56-й день лечения
Паксил	11,8	7,4	6,3	6,5	5,5
Рексетин	12,3	8,1	6,8	6,6	5,7
Феварин	11,8	9,0	7,0	6,5	6,2
Амитриптилин	12,6	9,4	6,4	6,0	6,3
Не принимавшие анти-депрессанты	12,4	12,7	12,8	13,3	13,3

при лечении антидепрессантами. Уже на 14-й день лечения средний балл по ГШТД каждой группы больных, принимавших антидепрессанты, достоверно отличался от такового в группе пациентов, отказавшихся от приема препарата. Достоверные различия между группами пациентов, принимавших препарат, выявлены только на 14-й день лечения. Средний балл в группе пациентов, принимавших паксил, был ниже, чем в группах больных, принимавших феварин и амитриптилин. Однако уже к 28-му дню лечения все различия стираются. Динамика среднего балла по ГШТД при лечении различными антидепрессантами показана в таблице 2.

Таким образом, все препараты, применявшиеся в исследовании, обладают высокой эффективностью против депрессии у нейроонкологических больных. Препараты пароксетина приводят к наступлению эффекта несколько быстрее, чем феварин и амитриптилин, однако к концу первого месяца лечения степень снижения депрессивной симптоматики сравнивалась во всех группах. Препараты пароксетина обладали также наименее выраженными побочными эффектами, однако вследствие своего стимулирующего действия переставали быть оптимальными при лечении тревожных пациентов. С другой стороны, стимулирующий эффект помогал пациентам в социальной реадaptации и повышал приверженность к лечению опухоли (лучевой терапии, химиотерапии, повторным операциям) и восстановительному лечению. Седативное действие феварина и амитриптилина способствовало борьбе с суицидальными мыслями и тревогой, что, в свою очередь, также способствовало повышению приверженности к лечению новообразований и восстановительной терапии. Побочные эффекты в ряде случаев снижали удовлетворенность пациента лечением и заставляли пациентов менять препарат.

Однако кроме самого эффекта препарата, для пациентов значительную роль играет соотношение между антидепрессивным действием, побочными эффектами и стоимостью лечения. Высокая цена рексетина и в особенности паксила, даже при очень хорошем эффекте и минимальных побочных эффектах, сыграла негативную роль в выборе их в качестве оптимального антидепрессанта, который

мог бы применяться у большинства пациентов. Нейроонкологические больные, испытывающие чаще всего финансовые трудности, нередко склоняются в сторону препаратов с более выраженными побочными эффектами и меньшей эффективностью, но с более низкой стоимостью. С другой стороны, напротив, пациенты, не удовлетворенные побочным действием лекарства и имеющие возможность приобрести более дорогой препарат, выбирают антидепрессант с менее выраженными побочными эффектами.

ВЫВОДЫ

Все препараты, применявшиеся в исследовании, обладают высокой эффективностью против депрессии у нейроонкологических больных. Это положительно влияет на реадaptацию и приверженность к лечению таких больных, а также избавляет пациентов от суицидальных мыслей. Специфика действия препаратов, такая как стимулирующий или седативный эффекты, позволяет подбирать нужный антидепрессант, исходя из преобладания той или иной симптоматики. Однако для пациентов значительную роль играет соотношение между антидепрессивным эффектом, побочными эффектами и стоимостью лечения. Это нередко заставляет больного отказываться от препарата, более «комфортного» с точки зрения антидепрессивного эффекта и побочного действия, в пользу менее «комфортного», но более дешевого.

Литература

1. Anderson S., R. Taylor, I. Whittle Mood disorders in patients after treatment for primary intracranial tumours / S. Anderson, // Brit. J. Neurosurg. — 1999. — Vol. 13. — P.480–485.
2. Armstrong C. [et al.] Clinical predictors of depression in patients with low-grade brain tumours: consideration of a neurologic versus psychogenic model // J. Clin. Psychol. Med. Settings. — 2002. — Vol. 9 (2). — P.97–107.
3. Arnold S. [et al.] Evaluation and characterization of generalized anxiety and depression in patients with primary brain tumours // J. Neuro-Oncology. — 2008. — Vol. 10. — P.171–181.

4. *Irlle E. [et al.]* Mood changes after surgery for tumors of the cerebral cortex // Arch. Neurol. — 1994. — Vol. 51. — P. 164–174.
5. *Fox S., Lyon D. Farace E.* Symptom clusters in patients with high-grade glioma // J. Clin. Scholarship. — 2007. — Vol. 39 (1). — P. 61–67.
6. *Keir S. [et al.]* Screening for distress in patients with brain cancer using the NCCN's rapid screening measure // J. Psycho — Oncology. — 2008. — Vol. 17. — P. 621–625.
7. *Litofsky N. [et al.]* Depression in patients with high-grade glioma: results of the Glioma Outcomes Project // J. Neurosurgery. — 2004. — Vol. 54 (2). — P. 358–367.
8. *Litofsky N. [et al.]* Glioma Outcomes Project Investigators. Depression in patients with high-grade glioma: results of the Glioma Outcomes Project // Neurosurgery. — 2004. — Vol. 54. — P. 358–366.
9. *Mainio A. [et al.]* Gender differences in relation to depression and quality of life among patients with a primary brain tumor // J. Eur. Psychiatry. — 2006. — Vol. 21 (3). — P. 194–199.
10. *Mainio A. [et al.]* Depression in relation to survival among neurosurgical patients with a primary brain tumor: a 5-year follow-up study // Neurosurgery. — 2005. — Vol. 56. — P. 1234–1241.
11. *Mainio A. [et al.]* Decreased quality of life and depression as predictors for shorter survival among brain tumor patients with low — grade gliomas: a follow up from 1990 to 2003 // J. Eur. Arch. Psychiat. Clin. Neurosci. — 2006. — Vol. 256. — P. 516–521.
12. *Pelletier G. [et al.]* Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of fatigue, emotional distress, and existential issues // Journal of Neuro- Oncology. — 2002. — Vol. 57. — P. 41–49.
13. *Wellisch D. [et al.]* Predicting major depression in brain tumor patients // J. Psycho-Oncology. — 2002. — Vol. 11. — P. 230–238.
14. *Pangilinan P. B. Kelly, J. Pangilinan* Depression in the patient with brain cancer // Community Oncology. — 2007. — Vol. 4 (9) — P. 533–537.

EXPERIENCE OF ANTIDEPRESSANTS USE IN THE TREATMENT OF DEPRESSION STATES IN PATIENTS WITH BRAIN TUMORS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Biryukov A. N.

◆ **Summary:** 228 people after brain tumor resection were included into the study. Neurological state of these patients was defined every 14 days since the treatment has begun (15–20 day after operation) for 8 weeks. We used Hospital Anxiety and Depression Scale for a quantitative assessment of depression. Patients were treated with one of these drugs: paxil, rextine, fevarine or amitriptyline. It was found that all drugs used in the study were high effective against depression in neurooncologic patients. These drugs have positive influence on rehabilitation and adherence to treatment of patients and also saved patients from suicidal thoughts. Specificity of drugs effect such as stimulating or sedative effects gave us the possibility to select the right antidepressant. However, the ratio between the antidepressant effect, side effects and cost of treatment played a significant role for patients.

◆ **Key words:** brain tumor; postoperative depression; paxil; rextine; fevarine; amitriptyline; efficacy.

◆ Информация об авторах

Бирюков А.Н. — Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова.
390026 г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9.
E-mail: rzgmu@rzgmu.ru

Biryukov A. N. — Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 390026, Ryazan, Vysokovoltynaya str., 9.
E-mail: rzgmu@rzgmu.ru