

Выводы

Разработаны методики качественного и количественного определения флавоноидов цветков ромашки аптечной. Подобраны оптимальные условия разделения флавоноидов, и разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в цветках ромашки аптечной спектрофотометрическим методом.

Установлено, что содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в цветках ромашки аптечной колеблется от 1,54% до 2,11%.

Разработанные методики могут быть использованы для стандартизации сырья ромашки аптечной по содержанию флавоноидов.

Поступила 14.11.2006

ЛИТЕРАТУРА

1. Беликов В. В. Методы анализа флавоноидных соединений // Беликов В. В., Шрайбер М. С. Фармация. 1970. № 1. С. 68–72.
2. Беликов В. В. Реакции комплексообразования в анализе флавоноидов // Беликов В. В., Точкова Т. В. Фенольные соединения и их физиологические свойства. Алма-Ата, 1973. С. 168–172.
3. Государственная фармакопея СССР: 11-е изд., доп. Вып. 1. Общие методы анализа. МЗ СССР. М.: Медицина, 1987. 336 с.
4. Государственная фармакопея СССР: 11-е изд., доп. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. МЗ СССР. М.: Медицина, 1989. 400 с.

5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Asteraceae (Compositae) / Ответственный редактор П. Д. Соколов. Российская акад. наук, Ботанич. ин-т им. В. Л. Комарова. СПб: Наука, 1993. С. 145–148.

V. N. BUBENCHICOVA, Y. A. KONDRATOVA

DEVELOPMENT OF QUALITATIVE AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN THE RAW MATERIAL OF MATRICARIA RECUTITA L.

Purpose of investigation: development of qualitative and quantitative determination of flavonoids in the raw material of Matricaria recutita L.

The investigations determine the optimal conditions for chromatography analysis and for spectrophotometric analysis and determination of flavonoids in Matricaria recutita L.

Conclusion: The methods of qualitative and determination of flavonoids of Matricaria recutita L. have been worked out. It employ the standardization of flavonoids content by flavonoid rutin. The content of flavonoids in Matricaria recutita L. flowers ranges from 1,54% to 2,11%.

Т. И. ГЛАЗУНОВА, К. Д. ТОПАЛОВА, Т. Ю. РЕЗНИКОВА

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАМИТОРА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ДЕПРЕССИИ ПРИ БИПОЛЯРНЫХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

СКПБ № 1, г. Краснодар

В последние годы во всем мире депрессия является одной из наиболее обсуждаемых медицинских проблем. К 2020 году депрессия выйдет на второе место среди причин нетрудоспособности (Kupfer D., 1999). Раньше лечение таких состояний практически всегда было сопряжено с необходимостью госпитализации в психиатрическую больницу, теперь не только значительно расширены возможности амбулаторной психиатрической помощи, но и широко внедряется возможность ее оказания на уровне первичного звена – врача общей практики. Специалисты различных отраслей медицины с успехом диагностируют депрессию и нередко самостоятельно назначают антидепрессанты, что во многом связано с внедрением в широкую практику антидепрессантов нового поколения, обеспечивающих практически полное отсутствие побочных эффектов и высокую безопасность терапии даже у соматически ослабленных больных.

В рубрике «Аффективные расстройства настроения» МКБ-10 депрессия рассматривается в рамках различных диагностических категорий, как единичный эпизод, имеющий континуум регистра тяжести симптоматики, в рамках рекуррентного депрессивного расстройства, в рамках биполярного расстройства и в рамках хронических расстройств настроения. Успешное купирование депрессивной симптоматики не всегда является залогом будущего благополучия пациента. Депрессивная симптоматика в рамках каждой из этих рубрик требует собственной терапевтической такти-

ки, которая и определяет дальнейшее течение заболевания (Костюкова Е. Г., Мосолов С. Н., 2003). Существует огромное число работ, посвященных купированию актуальной депрессивной симптоматики, лечению хронических расстройств настроения и рекуррентного депрессивного расстройства, однако крайне не скупно освещены вопросы диагностики и терапии депрессии в рамках биполярного расстройства. Диагноз биполярного расстройства ставится в тех случаях, когда в анамнезе имеется маниакальный, гипоманиакальный или смешанный эпизод или предшествующий диагноз циклотимии. При биполярной депрессии риск суицида и развития психотической симптоматики выше в сравнении с униполярной. Большинство суицидальных попыток при биполярном расстройстве происходит в период депрессивной фазы (Sach G. S., Koslov C. L., Ghaemi S. N., 2000). Клинически более чем в 50% случаев биполярного расстройства именно депрессия знаменует манифестацию заболевания (Roy-Byrne P., Post R. M., Uhde T. W. и соавт., 1985), сразу же создавая дилемму дифференциальной диагностики рекуррентной депрессии и биполярного расстройства. Ориентиром для ее разрешения могут быть клинические особенности биполярной депрессии: психомоторная заторможенность, такие атипичные симптомы, как гиперфагия, гиперсомния и психотические включения, одинаковая встречаемость у мужчин и женщин, начало в более раннем возрасте (Mitchell P. B. и соавт., 2001).

Кроме того, биполярная депрессия имеет тенденцию к более быстрому развитию и формированию симптоматики, большую частоту и меньшую длительность в сравнении с рекуррентной (Compton M. T. и соавт., 2000; Coryell W. и соавт., 1993; Perris C. A., 1966). Такие больные более склонны к формированию зависимости от психоактивных веществ. Биполярная депрессия часто имеет черты смешанности, то есть элементы маниакальной симптоматики. В то же время в случаях отсутствия отчетливого маниакального эпизода в анамнезе однозначная дифференциальная диагностика биполярной или униполярной депрессии крайне затруднительна (Malhi G. S., Vieta E., 2001). Тактика применения антидепрессантов при биполярном расстройстве имеет свои особенности и ограничения по сравнению с правилами их назначения при депрессиях в рамках других нозологических категорий. Применение антидепрессантов связано с высоким риском инверсии аффекта. Инверсия аффекта считается неблагоприятным фактором. Число предшествующих эпизодов может быть связано с большим риском последующих обострений (Ehnlvall A., Agren H., 2002; Post R. M. и соавт., 1992, 2002), то есть «приступ провоцирует приступ». Трициклические антидепрессанты (ТЦА) провоцируют инверсию фазы при биполярном расстройстве в 11–74% случаев (Prien R. F. и соавт., 1973; Goodwin F. K. и соавт., 1990). Частота инверсий имеет дозозависимый характер. Риск развития инверсии аффекта при назначении антидепрессантов нового поколения значительно ниже (Montgomery S. A., 1992; Sach G. S. и соавт., 1994). При лечении биполярной депрессии рекомендуется ограничивать длительность назначения тимоаналептиков минимальными сроками и применять их в сочетании с препаратами нормотимического действия. Применение антипсихотиков также имеет свои особенности. Больные биполярным расстройством более подвержены риску развития поздней дискинезии, в связи с чем предпочтение должно отдаваться атипичным нейролептикам (Mitchell P. B. и соавт., 2001). Как и в случаях неадекватного назначения антидепрессантов при биполярном расстройстве, длительное, не обоснованное необходимостью контроля психотической симптоматики применение нейролептиков, особенно классических, обладающих помимо негативного соматотропного действия собственным депрессогенным эффектом (Goodwin F. и Jamison K., 1990), ведет к хронификации аффективно-бредовых расстройств и быстрой инвалидизации пациентов.

Биполярное расстройство является хроническим состоянием, характеризующимся маниакальными, депрессивными и смешанными эпизодами, которые часто сопровождаются расстройствами поведения, познавательной сферы и сферы восприятия (Kukopulos A. и соавт., 1980). Эти расстройства, как правило, полностью редуцируются в периоды ремиссий, и степень социальной дезадаптации пациентов определяется прежде всего частотой, длительностью и степенью тяжести развивающихся у них обострений. Больные биполярным расстройством относятся к контингенту наиболее «сохранных» психиатрических больных. При этом ошибочная диагностика не только лишает их необходимой лечебной помощи, но и влечет за собой назначение неадекватных курсов терапии с длительным использованием нейролептиков и антидепрессантов, отягощающих течение основного заболевания и лишь ускоряющих социальную дезадаптацию и инвалидизацию паци-

ентов. Развитие маниакального состояния однозначно определяет диагностику биполярного расстройства, которое считается более тяжелым, чем рекуррентная депрессия, и более склонным к рецидивированию. С клинической точки зрения разделение биполярного расстройства и рекуррентной депрессии имеет колоссальное значение для выбора терапевтической тактики, так как для пациентов, перенесших хотя бы один маниакальный эпизод, терапия последующих депрессивных состояний должна проводиться с учетом существующего риска развития очередной мании. В DSM-IV официально закреплена такая дифференцировка: биполярное расстройство-I (пациенты с наличием развернутых маниакальных эпизодов) и биполярное расстройство-II (пациенты с наличием гипоманиакальных состояний, не требующих госпитализации). Пациенты с биполярным расстройством-I и биполярным расстройством-II типа относятся к разным диагностическим категориям, каждая из которых имеет четкие критерии. Для диагностики биполярного расстройства-I необходимо наличие хотя бы одного эпизода развернутой мании или смешанного состояния и депрессии. Биполярное расстройство-II предполагает наличие повторных депрессивных эпизодов и хотя бы одного гипоманиакального (но не развернутой мании или смешанного состояния). Униполярная мания, встречающаяся лишь в 5–10% случаев биполярного расстройства, включена в рубрику «Биполярное расстройство-I».

В соответствии с МКБ-10 биполярное аффективное расстройство определяется единой рубрикой F31. Для биполярного расстройства-II не указываются даже диагностические критерии, оно лишь включено в подрубрику «Другие биполярные аффективные нарушения» (F31.8) наряду с рекуррентными маниакальными эпизодами (Костюкова Е. Г., Мосолов С. Н., 2003).

В настоящий момент не существует лекарственного средства, которое в условиях монотерапии могло бы обеспечить все необходимые при биполярном расстройстве психотропные эффекты, а именно антидепрессивный при лечении очередной депрессивной фазы, антиманиакальный при лечении мании и профилактический в отношении фаз того и другого полюсов. В то же время правильно подобранная фармакотерапия может существенно уменьшить выраженность симптоматики, свойственной этому заболеванию (Keck Jr. P. E. и соавт., 1995). Специфической группой препаратов для лечения биполярного расстройства являются нормотимики. К этой группе относятся карбонат лития (Костюкова Е. Г., 1989; Кузавкова М. В., 2001; Мосолов С. Н., 1991), вальпроат натрия (Кузавкова М. В., 2001; Мосолов С. Н., 1983, 1991; Мосолов С. Н. и соавт. 1994; Bowden C. L. и соавт., 2000) и карбамазепин (Вовин Р. Я. и соавт. 1984; Костюкова Е. Г., 1989; Кузавкова М. В., 2001; Мосолов С. Н., 1991, 1994). Исследования подтверждают, что антидепрессивное действие этих препаратов выражено в меньшей степени (Malhi G. S. и соавт. 2003; Ballenger J. C., Post R. M., 1980). В настоящее время существует нормотимик с купирующим, профилактическим действием в отношении депрессивных фаз – ламотриджин. Улучшение настроения и антидепрессивный эффект ламотриджина подтверждены в многочисленных исследованиях (Kalogjera-Sackeldies D., 2002; Edwards K. и соавт., 2001; Cramer J. и соавт., 2004), также он оказался эффективным при наиболее злокачественном варианте течения биполярного

Схема назначения ламитора в сочетании с антидепрессантами, атипичными нейролептиками и при монотерапии

1–2-я недели	25 мг/сут.
3–4-я недели	50 мг/сут. в 1–2 приема
5-я неделя	100 мг/сут. в 1–2 приема
6-я неделя (стабилизирующая доза)	200–400 мг/сут. в 1–2 приема

расстройства с быстрой сменой фаз (Calabrese J. R. и соавт., 2000; Goldsmith D. R. и соавт., 2003). Исследования профилактической эффективности ламотриджина показали, что он существенно увеличивает время до развития очередной аффективной фазы и эффективен в отношении фаз обоих полюсов, хотя в отношении депрессий профилактическое действие более выражено, чем в отношении маний (Костюкова Е. Г., Мосолов С. Н., 2003). Купирующее действие ламотриджина на аффективные фазы разного полюса также изучено достаточно детально. По результатам рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего 195 больных биполярным расстройством I типа, антидепрессивное действие ламотриджина было очевидным. Исследования показали, что ламотриджин обладает дозозависимым эффектом при биполярной депрессии, который развивается достаточно быстро (в течение первых 3 недель терапии). При этом он не вызывал инверсии аффекта (Calabrese J. R. и соавт., 1999; Bowden C. L., 2001).

Цель исследования, проводившегося на базе специализированной клинической психиатрической больницы № 1 г. Краснодара, состояла в оценке клинической эффективности, переносимости и безопасности ламитора при лечении пациентов, страдающих биполярными расстройствами. Как известно, при лечении этих расстройств нормотимики обязательно должны назначаться уже на начальных этапах заболевания с последующим непрерывным приемом на протяжении жизни. Нормотимики обеспечивают прежде всего профилактическое действие и позволяют продлевать эутимный период. Успех именно профилактической терапии определяет глобальную эффективность лечения биполярного расстройства и позволяет предотвратить социальную дезадаптацию пациентов, связанную с частым развитием обострений. Они также препятствуют развитию инверсии фазы, вызванной назначением антидепрессантов, часто неизбежным в периоды депрессивных состояний. Часто побочные эффекты этих препаратов, а также риск развития лекарственных взаимодействий в ряде случаев препятствуют проведению длительной терапии.

Ламотриджин (ламитор) – современный антиконвульсант, применяющийся при лечении эпилепсии, также успешно себя зарекомендовал в качестве профилактического, купирующего средства повторных аффективных эпизодов при биполярном расстройстве.

Хорошая переносимость ламотриджина как при кратковременном, так и при длительном использовании является его существенным преимуществом перед другими препаратами этой группы.

Мы наблюдали 72 пациента с депрессией при биполярном аффективном расстройстве (F31.30 – 19; F31.31 – 26; F31.4 – 5; F31.53 – 2; F31.54 – 1; F31.6 – 7; F31.8 – 12), из них 35 женщин, 37 мужчин, в возрасте от 18 до 56 лет, в течение 18 месяцев. Изучали

купирующее, профилактическое действие ламотриджина (ламитора).

При целостном подходе к лечению депрессии при биполярном расстройстве, можно выделить 3 основных этапа терапии.

Купирующая терапия (начинается от момента начала лечения депрессивной фазы и заканчивается установлением клинической ремиссии) – ее продолжительность от 6 до 12 недель. Мы применяли сочетание антидепрессантов, атипичных нейролептиков и ламитора.

Долечивающая, или стабилизирующая, терапия заключается в продолжении приема эффективного антидепрессанта с момента достижения клинической ремиссии до предполагаемого спонтанного окончания фазы – продолжительность этой стадии широко варьирует и зависит от эндогенно запрограммированных характеристик течения заболевания: при биполярном течении – 3–4 месяца. На этом этапе в большинстве случаев были снижены дозы атипичных нейролептиков, или они отменялись полностью, а доза ламитора была увеличена до 200–400 мг/сут.

Профилактическая (поддерживающая) терапия направлена на предотвращение развития новых эпизодов болезни фазового характера. Профилактическая терапия проводилась нами не менее 1 года, применялась монотерапия ламитором в дозировке от 100 до 400 мг.

У 57 пациентов ламитор назначался в сочетании с антидепрессантами и атипичными нейролептиками; у 11 пациентов купирующая терапия была представлена антидепрессантами и ламитором, у 4 пациентов депрессия купировалась ламитором.

Таким образом, ламотриджин (ламитор) обладает хорошей переносимостью и был эффективен для лечения биполярного расстройства, особенно для предотвращения депрессии. У наблюдаемых нами пациентов в течение 18 месяцев была достигнута стойкая ремиссия, ни в одном случае не наблюдалось инверсии аффекта. Более того, хотя ламотриджин не обладал эффективностью при лечении смешанных или маниакальных расстройств, наши данные позволяют предположить, что он предотвращает развитие депрессии после мании.

Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что расширение арсенала нормотимических препаратов, обладающих различным спектром действия, в современных условиях позволяет проводить дифференцированную профилактическую терапию рецидивов биполярного расстройства. Препарат должен выбираться прежде всего с учетом особенностей течения заболевания, а именно преобладающей полярности фаз. Другим немаловажным аспектом при выборе препарата для многолетней, практически пожизненной терапии являются соматоневрологический статус пациента и учет спектра побочных эффектов назначаемого средства. В этом аспекте ламотриджин (ламитор), видимо, имеет преимущества перед остальными нормотимиками.

Назначение антидепрессантов и нейролептиков должно быть обоснованным и ограничиваться периодом купирующей терапии. Вопросы дифференциальной диагностики биполярной и рекуррентной депрессии, своевременное выявление гипоманиакальных состояний в анамнезе и установление диагноза биполярного расстройства являются залогом правильного выбора терапевтической тактики и существенной нивелировки возможных негативных последствий заболевания в будущем.

Поступила 07.11.2006

ЛИТЕРАТУРА

1. Вовин Р. Я., Дигилов А. Г., Скорик А. И. Профилактическое лечение аффективных психозов финлепсином // Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. 1984. № 8. С. 1226–1230.
2. Костюкова Е. Г. Карбамазепин как средство профилактики аффективных и шизоаффективных психозов: Дис. канд. мед. наук. М., 1989.
3. Кузавкова М. В. Клинико-фармакокинетический прогноз эффективности нормотимиков при вторичной профилактике фазнопротекающих эндогенных психозов: Дис. канд. мед. наук. М., 2001.
4. Мосолов С. Н. Дифференцированная терапия маниакальных, маниакально-бредовых и маниакально-гепефренных состояний при эндогенных психозах: Дис. канд. мед. наук. М., 1983. 239 с.
5. Мосолов С. Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина и вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах // Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. 1991. № 4. С. 78–83.
6. Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г., Кузавкова М. В. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазнопротекающих эндогенных психозах (сравнительное изучение карбамазепина, вальпроата натрия и солей лития) // Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике / Под ред. А. М. Вейна, С. Н. Мосолова. СПб: Медицинское информационное агентство, 1994. С. 72–128.
7. Ballenger J. C., Post R. M. Carbamazepine in manic-depressive illness: A new treatment // Am. J. Psychiatry. 1980. Vol. 137. P. 782–790.
8. Bowden C. L. Novel treatments for bipolar disorder // Exp. Opin. Invest. Drugs. 2001. Vol. 10, № 4. P. 661–671.
9. Bowden C. L., Calabrese J. R., McIroy S. I. et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder // Arch. Gen. Psychiatry. 2000. Vol. 57. P. 481–489.
10. Calabrese J. R., Bowden C. L., Sachs G. S. et al. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression // J Clin Psychiatry. 1999. Vol. 60. P. 79–88.
11. Calabrese J. R., Suppes T., Bowden C. L. et al. A double-blind, placebo-controlled prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder // J. Clin. Psychiatry. 2000. Vol. 61. P. 841–850.
12. Compton M. T., Nemeroff C. B. The treatment of bipolar depression // J. Clin. Psychiatry. 2000. Vol. 61, № 9. P. 57–67.
13. Coryell W., Scheftner W., Keller M. et al. The enduring psychosocial consequences of mania and depression // Am. J. Psychiatry. 1993. Vol. 150. P. 720–727.
14. Ehnavall A., Agren H. Patterns of sensitization in the course of affective illness. A life-charting study of treatment-refractory depressed patients // J Affect Disord. 2002. Vol. 70. P. 67–75.
15. Goldsmith D. R., Wagstaff A. J., Ibbotson T., Perry C. M. Lamotrigine. A review of its use in bipolar disorder // Drugs. 2003. Vol. 63, № 19. P. 2029–2050.
16. Goodwin F. K., Jamison K. Manic-Depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990.
17. Keck Jr. P. E., Wilson D. R., Strakowski S. M. et al. Clinical predictors of acute risperidone response in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic mood disorders // J. Clin. Psychiatry. 1995. Vol. 56. P. 466–470.
18. Kukopulos A., Reginaldi D., Laddomada G. et al. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments // Pharmacopsychiatr. 1980. Vol. 13. P. 156–167.
19. Keller M. B., Lavori P. W., Coryell W. et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness // JAMA. 1986. Vol. 255. P. 3138–3142.
20. Kupfer D. Depression: a major contributor to world-wide disease burden // International Medical News. 1999. № 99/2, Sept. P. 1–2.
21. Malhi G. S., Vieta E. Topics in contemporary psychiatric practice diagnosing bipolar disorder // Int. J. Psych. Clin. Pract. 2001. Vol. 5, № 3. P. 223–224.
22. Malhi G. S., Mitchell P. B., Salim S. Bipolar Depression. Management Options // CNS Drugs. 2003. Vol. 17, № 1. P. 9–25.
23. Mitchell P. B., Wilhelm K., Parker G. et al. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients // J.Clin. Psychiatry. 2001. Vol. 62. P. 212–216.
24. Montgomery S. A. The advantages of paroxetine in different subgroups of depression // Int. Clin. Psychopharmacol. 1992. Vol. 6, Suppl. 4. P. 91–100.
25. Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses // Acta Psychiatr. Scand. 1966. Vol. 42. P. 1–188.
26. Post R. M. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder // Am. J. Psychiatry. 1992. Vol. 149. P. 999–1010.
27. Post R. M., Denicoff K. D., Leverich G. S. et al. Presentations of depression in bipolar illness. Clinical Neuroscience Research 2. 2002. P. 142–157.
28. Prien R. F., Klett C. J., Caffey E. M. Lithium carbonate and imipramine in the prevention of affective episodes // Arch. Gen. Psychiatry. 1973. Vol. 29. P. 420–425.
29. Roy-byrne P., Post R. M., Uhde T. W. et al. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH // Acta Psychiatr. Scand. 1985. Vol. 317. P. 1–34.
30. Sach G. S., Koslov C. L., Ghaemi S. N. The treatment of bipolar depression // Bipolar Disord. Munksgaard, 2000. Vol. 2. P. 256–260.
31. Sach G. S., Lafer B., Stoll A. L. et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression // J. Clin. Psychiatry. 1994. Vol. 55. P. 391–393.

**T. I. GLAZUNOVA,
K. D. TOPALOVA, T. U. REZNIKOVA**

THE EXPERIENCE OF USING THE LAMITOR IN TREATING AND PROPHYLAXIS OF DEPRESSION IN BIPOLAR TEMPORARY INSANITY NERVOUS DISORDER

Our research was directed to the studying of the action of lamitor in treating and prophylaxis of depression in bipolar temporary insanity nervous disorder. 72 patients were observed including 35 women and 37 men at the age from 18 till 56 during 18 months. It has been studied the cutting prophylactic effect of the lamitor. In that way, the results of the research show that lamitor is effective and safe remedy in treating the depression of bipolar patients. Lamitor does not cause the affect inversion. It is considerably effective in regarding preventive measures against depression during the year, it is well-endurable and it provides high-level of safety.

Key words: lamitor, lamotridigine, bipolar, temporary insanity.