

ОПЫТ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СТИМУЛОТОНА (СЕРТРАЛИНА) И СОЛИАНА (АМИСУЛЬПРИДА) ПРИ ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИЙ В РАМКАХ РЕКУРРЕНТНОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА

Е. А. Григорьева, И. В. Лобанова

Ярославская государственная медицинская академия

Проблема депрессий до настоящего времени остается актуальной во всем мире. Несмотря на большое количество антидепрессантов, не уменьшается число затяжных и хронических депрессий. По данным D.Gossen, J.M. de Suray, F.Vandenhende с соавт. (6) их количество достигает 30% и выше от общего числа зарегистрированных депрессий. Это связано со многими причинами и, прежде всего, с тем, что на настоящем уровне наших знаний невозможно предусмотреть, как поведет себя тот или иной препарат в данном конкретном случае. Среднестатистические данные, которые получены на определенных выборках в зависимости от глубины, структуры депрессии и прочее, не в состоянии учесть все индивидуальные различия, сочетание всех внутренних и внешних факторов возникновения и течения заболевания, создающих специфику каждого конкретного случая. В связи с этим при одинаковой, казалось бы, глубине и структуре депрессивных расстройств больные по-разному реагируют на один и тот же препарат. Не случайно на практике используется би- и политерапия. Однако и она требует знаний не только фармакокинетики и фармакодинамики каждого препарата в отдельности, но и их взаимодействия (в том числе на уровне метаболитов). По данным М.П. Андрусенко, М.А. Морозовой (1) при монополярных депрессиях применение сочетания антидепрессантов и нейрорептиков достигает 57,4% случаев.

Последние годы все чаще используются сочетания антидепрессантов и антипсихотиков нового поколения. Так, G.Aldurra, J.W.Crayton (2), R.Shelton, G.Tollefson, M.Tohen с соавт. (13), D.Gossen, J.M. de Suray, F.Vandenhende с соавт. (6) успешно использовали сочетание флуоксетина и оланзапина; F.Konig, C. von Hippel, T.Petersdorff с соавт. (10) – циталопрама и пароксетина с оланзапином; C.L.Alfaro, R.Nikolson, M.Lenane с соавт. (3), S.Hirose, C.R.Ashby (7) – флувоксамина с рisperидоном; F.Benazzi (5) – флуоксетина с рisperидоном; U.Knopf, P.Hubrich-Ungureami, J.Thome (9) – пароксетина с рisperидоном.

P.Rocca, L.Marchiaro, R.Rasetti с соавт. (12) провели сравнительное изучение эффективности терапии пароксетином (40 мг/сут) и сочетанием пароксетина (20 мг/сут) и амисульприда (50 мг/сут) на «дистимиях со значительным психосоциальным ухудшением», доказав значительное преимущество сочетания без значимого усиления побочных эффектов.

По литературным данным при лечении комбинацией атипичных нейрорептиков и СИОЗС могут развиваться серьезные нежелательные побочные эффекты. Так, при сочетании СИОЗС с рisperидоном описана поздняя дискинезия и другие серьезные экстрапирамидные эффекты (4, 15, 16), рisperидона с флувоксамином (8) – злокачественный нейрорептический синдром, флуоксетина и рisperидона – токсические реакции, серотониновый синдром (11, 14). F.Benazzi (1999) описана выраженная гинекомастия, связанная с повышением пролактина, при сочетании рisperидона и флуоксетина.

Целью настоящей работы являлось изучение эффективности и безопасности сочетанной терапии стимулотон и солианом (амисульпридом) депрессивных эпизодов в структуре рекуррентного депрессивного расстройства. Интерес к использованию амисульприда обусловлен уникальным фармакокинетическим профилем данного препарата, отличающим его от других атипичных антипсихотиков. Так, амисульприд – единственный атипичный антипсихотик, не метаболизирующийся системой печеночных ферментов (цитохромы Р 450), ингибиторами которых являются СИОЗС, то есть при сочетанном назначении снижается риск межлекарственного взаимодействия, выражающегося в замедлении метаболизма антипсихотика и, как следствие, в увеличении риска нейрорептических осложнений. Кроме того, селективная блокада дофаминовых рецепторов амисульпридом без воздействия на серотониновую систему позволяет надеяться на снижение риска таких осложнений, как серотониновый синдром.

Материал и методы

Обследовано 33 пациента (27 жен. и 6 муж.) в возрасте от 20 до 40 лет с рекуррентными депрессивными расстройствами (тяжелый депрессивный эпизод без психотических симптомов – 15 больных; умеренный с соматическими симптомами – 18). Давность заболевания – $4,48 \pm 1,03$. Количество приступов – $3,54 \pm 0,83$. В 10 случаях отмечалась наследственная отягощенность психическими заболеваниями: депрессивные расстройства – в пяти случаях (из них в четырех наблюдениях – завершённый суицид), шизофрения – в двух; хронический алкоголизм (сформировался до рождения больных) – в трех. Доминирующая замкнутость, необщительность в преморбиде наблюдалась у 13 человек. Данная черта характера могла сочетаться с кратковременными нестойкими колебаниями настроения в сторону снижения, которые не требовали обращения к врачу (у 7 чел.), повышенной ранимостью, впечатлительностью (у 4 чел.), тревожной мнительностью (у 6 чел.). У 10 пациентов тревожная мнительность преобладала. Она сочеталась с небольшими колебаниями настроения со слезливостью (у 4 чел.), раздражительностью (у 4 чел.), аутистическим фантазированием (у 1 чел.). Оставшиеся 10 больных не отмечали у себя каких – либо изменений в характере, считая себя спокойными, веселыми, общительными людьми.

Из исследования исключались пациенты с органическим поражением ЦНС, тяжелыми соматическими заболеваниями, злоупотребляющие алкоголем, наркотиками и другими психоактивными веществами, беременные и кормящие женщины.

Пациенты для исследования подбирались таким образом, что доминирующий аффект у всех был тоскливый. Периодически, на короткий срок, он мог сменяться эпизодами тревоги (20 чел.; 60,60%), на высоте которых у 9 пациентов возникали легкие панические атаки без формирования агорафобии. Под легкими паническими атаками понимались приступы, в которых присутствовало одновременно менее 4 (из 13) симптомов. В основном это были: чувство нехватки воздуха, боль и дискомфорт в груди, сердцебиение, ощущение комка в горле, головокружение с чувством слабости и «дурноты». В одном наблюдении констатировался своеобразный феномен «гиперэксплексии», то есть легкую («стертую», «симптоматически бедную», «лимитированную», «абортивную») паническую атаку вызывали внешние неожиданные раздражители (громкий оклик, звонок телефона, звонок в дверь и пр.). В 6 случаях имел место периодически возникающий преимущественно в утренние часы смешанный тоскливо-тревожный аффект, который переживался особенно тяжело. Он был свойственен только тяжелым депрессивным эпизодам с полиморфной структурой приступов у пациентов с количеством приступов не менее 5, при давности заболевания в среднем $3,8 \pm 2,33$. В целом, суточные колебания настроения с ухудшением в утренние часы выявлены у 20 больных, витальный

компонент, локализующийся в области сердца или за грудиной – у 16. Суицидальные мысли (вне зависимости от тяжести депрессии) высказывали 23 человека, но при данном поступлении попыток покончить с жизнью не было. Попытки суицида в прошлом совершали 3 пациента. Во всех случаях это были отравления лекарственными препаратами (реанимационные мероприятия применялись в двух случаях). Время, прошедшее после них – 1–3 года.

У 12 пациентов кроме основных, дополнительных, отмечались и факультативные симптомы, которые определяли клинику полиморфных депрессий. Имели место: гипопатическая деперсонализация (сочетание болезненно переживаемого бесчувствия с гипопатическим вариантом дереализации, отчуждением витальных чувств) – у 4, чувство болезненно переживаемого бесчувствия – у 2; отсутствие чувства сна, отчуждение вкусовых ощущений (отчуждение витальных чувств) – у 2; навязчивые мысли, сомнения, страхи (манифобия или танатофобия) – у 3; отдельные ипохондрические идеи сверхценного характера – у 7. Основа факультативных симптомов – голотимная. Депрессивная симптоматика доминировала над факультативной.

До изучаемого депрессивного эпизода больные не получали противорецидивную терапию.

Кроме клинического анализа на момент поступления в клинику изучались истории болезни предшествующих поступлений, амбулаторные карты. Клиническая диагностика депрессивных расстройств дополнялась оценкой по шкале HAM-D, а также использовалась шкала общего клинического впечатления и побочных эффектов. Шкалы заполнялись до начала лечения, на 10, 20, 40 дни активной терапии. Депрессия по шкале HAM-D оценивалась как умеренная при количестве баллов от 20 до 25; как тяжелая – при 26 и выше. К 40 дню терапии результат считался «очень хорошим», если количество баллов было 0–5, «хорошим» – 6–10 баллов; «удовлетворительным» – свыше 10, при этом сокращение количества баллов по сравнению с исходным уровнем на 50% и больше; «неудовлетворительным» – свыше 10 баллов по шкале HAM-D, но сокращение количества баллов по сравнению с исходным меньше 50%.

Результаты лечения по шкале HAM-D (до лечения, на 10, 20, 40 дни терапии), CGI подвергались статистической обработке по методу Стьюдента, кроме того, использовались стандартные статистические показатели: среднее значение, стандартная ошибка.

Все пациенты получали в зависимости от тяжести депрессии стимулотон (100–150 мг/сут) и солиан (50–150 мг/сут). Дозы наращивались постепенно в течение 7–10 дней, начиная со 100 мг стимулотона и 50 мг солиана.

Результаты и обсуждение

Исследование закончили 30 пациентов. В трех наблюдениях произведена отмена (на 20, 34 и 36 дни приема препаратов) в связи с болезненным нагрудба-

нием молочных желез, галактореей (3 балла), появлением головных болей (4 балла). У всех троих женщин наблюдалась тяжелая меланхолическая депрессия. У двоих заболевание продолжалось более 10 лет, и это были 5 и 6 приступы депрессивных расстройств. У третьей стаж болезни 5 лет, приступ третий.

Побочные эффекты, не требовавшие отмены терапии, имели место в 9 (27,27%) случаях (1–2 балла). В основном это были: невыраженная галакторея (4 чел.); повышенная сонливость и слабость днем (2 чел.); субфебрилитет (2 чел.), повышение веса (1 чел.). Галакторея появлялась на 10 (2 чел.) или после 20 дня приема препаратов и продолжалась до конца исследования, не усиливаясь и не беспокоя больных. Повышенная сонливость и слабость возникла у одного пациента к 10 дню и исчезла к концу первого месяца; у второй пациентки – в конце наблюдения (на 35 день терапии). Субфебрилитет без особых колебаний в течение суток (37,1–37,3°C) наблюдался у двух женщин, не сопровождаясь никакими другими нарушениями, и держался 5–7 дней. Повышение веса на 5 кг к концу исследования у одной пациентки произошло без заметного повышения аппетита.

Глубина депрессии в среднем до лечения составляла 26,09 балла, на 10 день терапии – 16,58; на 20-й – 12,56; на 40-й – 7,63 балла. Следовательно, в ответ на сочетанную терапию констатировалась постепенная, достоверно значимая редукция депрессивных симптомов, особенно выраженная в первые 10 дней терапии ($p < 0,001$) – (рис. 1). К концу 40 дня лечения «очень хороший результат» зарегистрирован в 30,30% случаев, «хороший» – в 42,42%; «удовлетворительный» – в 12,12%; «неудовлетворительный» – в 6,06%. Следовательно, к 40 дню терапии «очень хороший» и «хороший» результат определялись в 72,7% наблюдений.

Обращает на себя внимание, что к 10 дню терапии достоверное ослабление симптомов депрессии выявлялось в 12 пунктах (из 17) шкалы Гамильтона. Особенно уменьшалась интенсивность депрессивного аффекта, суицидальных мыслей, ранней и поздней инсомний, повысилась активность, улучшился аппетит. В дальнейшем редукция симптомов была, в основном, более замедленной. Так, к 20 дню терапии (по сравнению с 10-м) достоверно ослабевали лишь три симптома – тоскливый аффект, интрасомнические нарушения, ранние пробуждения; к 40 дню (в сравнении с 20-м) – восемь. При этом практически исчезли суицидальные мысли, средняя и поздняя бессонница, желудочно-кишечные соматические симптомы с полным восстановлением аппетита. Такие симптомы как ажитация, тревога, ипохондрические расстройства изначально не были выраженными и редуцировались постепенно, без достоверных результатов при сравнении каждого из этапов последовательно друг с другом. Достоверность различий определялась лишь между изначальной выраженностью симптома, 20-м и, естественно, 40-м днями наблюдения.

Динамика редукции депрессивных расстройств в зависимости от их тяжести показала: наибольшее ослабление симптомов, как при умеренных, так и при тяжелых депрессиях, наблюдалось в первые 10 дней терапии. Далее, при тяжелых депрессиях к 20-му дню исследования темп редукции ослабевал, становясь недостоверным, затем вновь усиливался, и к 40-му дню становился значимым. При умеренных депрессиях достоверность сохранялась на всех этапах. В целом, конечный результат при тяжелых депрессиях (10,5 баллов) хуже, чем при умеренных (5,72 балла), но различия в балльной оценке были изначальными и сохранялись при каждой регистрации (рис. 2).

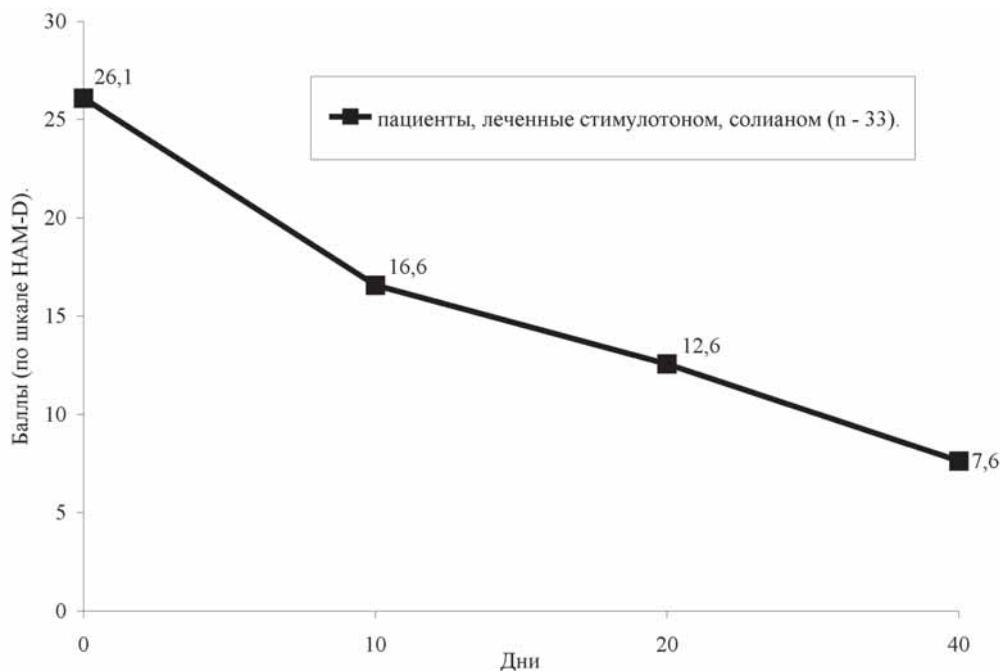


Рис. 1. Динамика редукции депрессивной симптоматики (по шкале HAM-D) у пациентов, леченных стимулотомом, солианом

К концу 40-го дня лечения «очень хороший» результат при тяжелых депрессиях констатировался в 0,0% случаев, «хороший» – в 46,67%, «удовлетворительный» – в 20,0%, «неудовлетворительный» – в 13,33%, «отмена» – в 20,0%.

При умеренных депрессиях имел место в основном «очень хороший» (55,56%) и «хороший» (38,89%) результаты. «Удовлетворительный» составлял лишь 5,56% случаев. Следовательно, сочетанная терапия стимулотоном и солианом более эффективна при умеренных депрессиях.

Пациенты с отягощенной наследственностью по психическому заболеванию имели несколько больший

(достоверность отсутствует) исходный балл по шкале Гамильтона, по сравнению с больными, где отягощенной наследственности не было выявлено. Ослабление депрессивных симптомов наиболее значимо также было в первые 10 дней в обеих группах. Затем, при отягощенной наследственности, как и у пациентов с тяжелой депрессией, к 20 дню лечения редукция симптомов значимо ослабевала, усиливаясь позднее. В группе больных с неотягощенной наследственностью уменьшение депрессивной симптоматики было более ровным и достоверным на всех этапах (рис. 3).

Анализ редукции симптомов в зависимости от структуры депрессии показал: как в группе по-

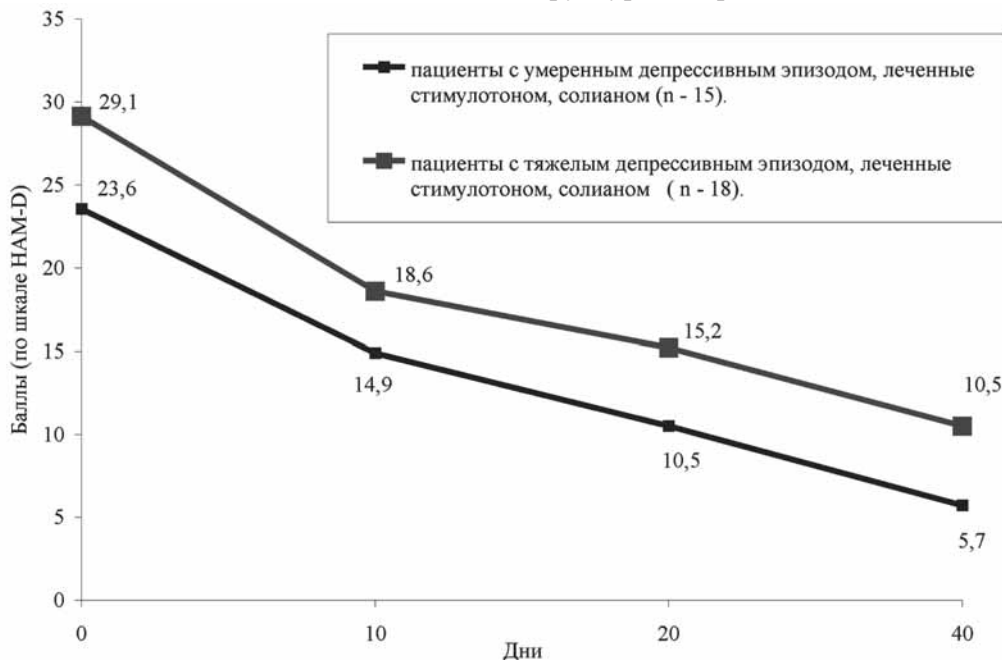


Рис. 2. Динамика редукции депрессивной симптоматики (по шкале HAM-D) у пациентов, леченных стимулотоном, солианом, в зависимости от тяжести депрессивного эпизода

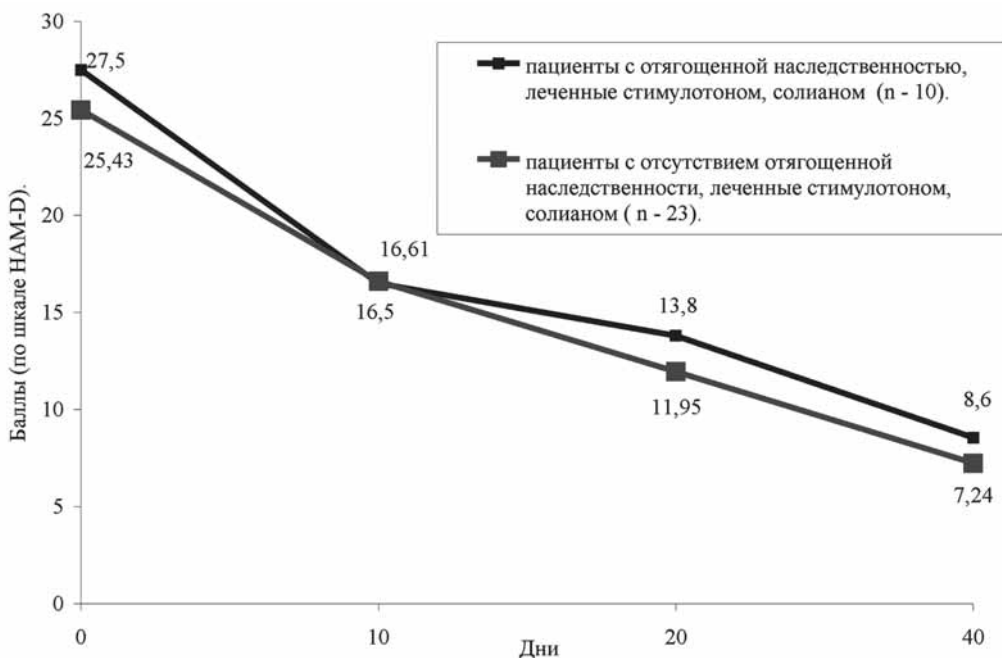


Рис. 3. Динамика редукции депрессивной симптоматики (по шкале HAM-D) у пациентов, леченных стимулотоном, солианом, в зависимости от наследственной отягощенности

лиморфных депрессий, так и в группе меланхолических происходит поэтапное значимое ослабление депрессивной симптоматики. Полиморфные депрессии в данной выборке были изначально несколько более тяжелыми (достоверность отсутствует). В процессе лечения в конечном результате это положение сохранялось, более того, к 40-му дню терапии разница становилась достоверной (рис. 4). К 40-му дню терапии «очень хороший» результат при полиморфных депрессиях имел место только в 5,00% случаев, «хороший» в 65,00%, «удовлетворительный» – в 20,00%, «неудовлетворительный» – в 10,00%,

«отмена» – в 0,00%; при меланхолических депрессиях, соответственно – в 69,23%, 7,69%, 0,00%, 0,00%, 23,08%. Следовательно, меланхолические депрессии лучше реагируют на сочетанную терапию, чем полиморфные.

Согласно шкале общего клинического впечатления, более заметное снижение количества баллов выявлялось также в первые 10 дней и между 20 и 40 днями терапии (рис. 5).

В наших наблюдениях, при комбинации стимулотона и солиана, имели место связанные с гормональным дисбалансом галакторея, болезненное нагрубание молочных желез, сочетающиеся с

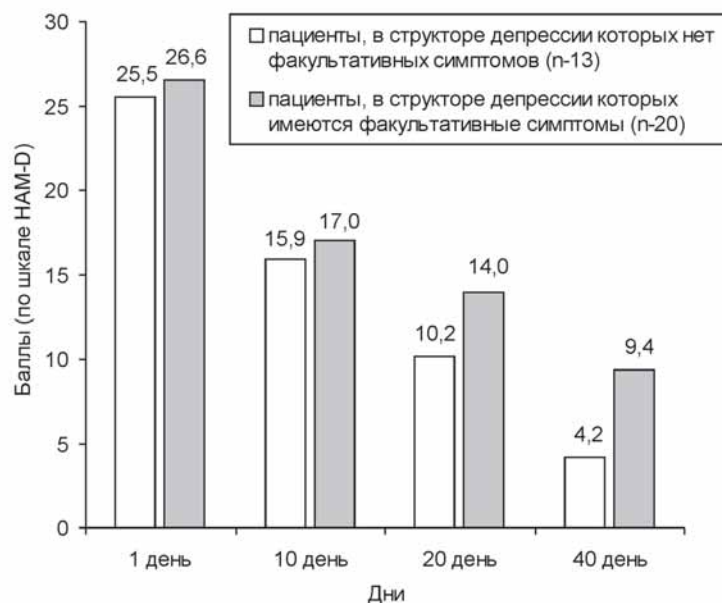


Рис. 4. Динамика редукции симптомов по шкале HAM-D в зависимости от структуры депрессии

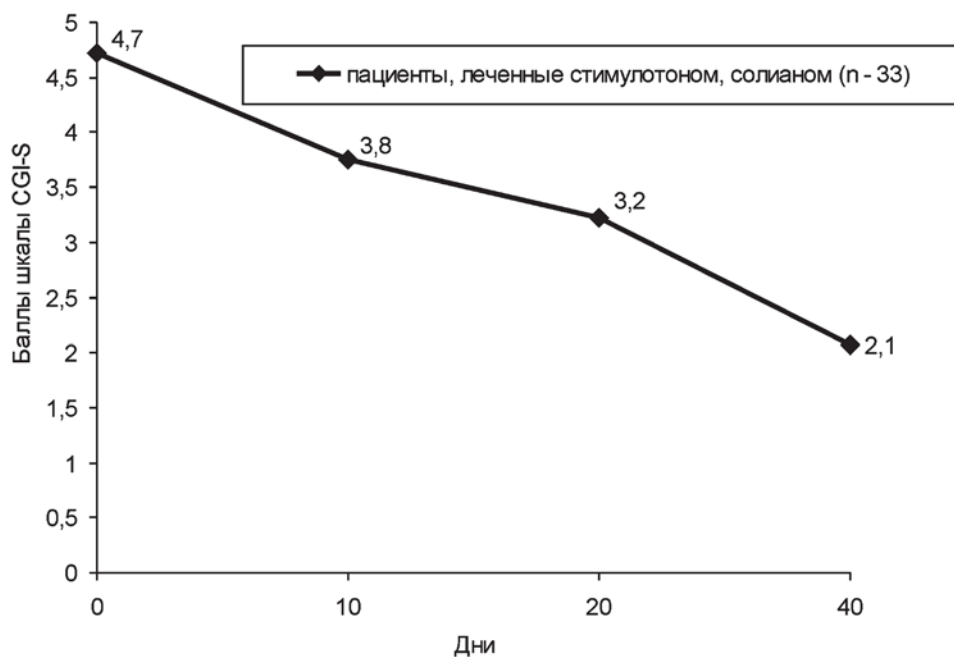


Рис. 5. Динамика редукции по шкале CGI-S при лечении стимулотон, солианом

сильными головными болями, что требовало отмены препаратов. В целом, с учетом всех наблюдений лактация составляла 15,15% случаев, но, в основном, она не была выраженной, не беспокоила больных и выявлялась при прицельном обследовании.

Выводы

Сочетанное применение стимулотона и солиана при лечении умеренных и тяжелых депрессий эффективно; количество респондеров (с учетом не только «очень хорошего», «хорошего», но и «удовлетворительного» результатов) – 84,82%.

Постепенная, достоверно значимая редукция депрессивных симптомов прослеживается на всех этапах исследования, но особенно она выражена в первые 10 дней и после 20 дня терапии. Наиболее стабильно ослабевает депрессивный аффект, суицидальные мысли, нарушения сна, аппетита.

Наибольшую эффективность сочетанная терапия продемонстрировала при умеренных депрессиях, а

также при тяжелых меланхолических (при сравнении с полиморфными) депрессиях.

При тяжелых депрессиях и депрессиях у пациентов с отягощенной наследственностью по психическим заболеваниям редукция депрессивных симптомов особенно значима в первые 10 дней, замедляясь между 10 и 20 днями терапии. По всей вероятности, в этот период требуется увеличение дозы.

Сочетанное применение стимулотона и солиана в целом хорошо переносится. Основным побочный эффект, по нашим данным, при сочетанной терапии – галакторея. В большинстве случаев она не была выраженной и не приводила к отмене препарата. При сочетании выраженной галактореи с головной болью препараты отменялись. Ни у одного пациента в нашем исследовании не наблюдалось развития серьезных экстрапирамидных эффектов (поздняя дискинезия, злокачественный нейролептический синдром), токсических реакций, серотонинового синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрусенко М.П., Морозова М.А. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 1, № 3. – С. 4–9.
2. Aldurra G., Crayton J.W. Improvement of hallucinogen persisting perception disorder by treatment with a combination of fluoxetine and olanzapine: case report // J. Clin. Psychopharmacol. – 2001. – Vol. 21, Suppl. 3. – P. 343–344.
3. Alfaro C.L., Nicolson R., Lenane M., Rapoport J.L. Carbamazepine and/or fluvoxamine drug interaction with risperidone in a patient on multiple psychotropic medications (letter) // Ann. Pharmacother. – 2000. – Vol. 34, Suppl. 1. – P. 122–123.
4. Bozikas V., Petrikis P., Karavatos A. Urinary retention caused after fluoxetine – risperidone combination // J. Psychopharmacol. – 2001. – Vol. 15, Suppl. 2. – P. 142–143.
5. Benazzi F. Gynecomastia with risperidone – fluoxetine combination // Pharmacopsychiatry. – 1999. – Vol. 32, Suppl. 1. – P. 41.
6. Gossen D., de Suray J.M., Vandenhende F. et al. Influence of fluoxetine on olanzapine pharmacokinetics // AAPS Pharmsci. – 2002. – Vol. 4, Suppl. 2. – P. E11.
7. Hirose S., Ashby C.R. An open pilot study combining risperidone and a selective serotonin reuptake inhibitor as initial antidepressant therapy // J. Clin. Psychiatry. – 2002. – Vol. 63, Suppl. 8. – P. 733–736.
8. Isbister G.K., Dawson A.H., Whyte J.M. Comment: neuroleptic malignant syndrome associated with risperidone and fluvoxamine // Ann. Pharmacother. – 2002. – Vol. 36, Suppl. 7. – P. 1294.
9. Knopf U., Hubrich-Ungureami P., Thome J. Paroxetine augmentation with risperidone in therapy-resistant depression. Original: (Paroxetin – augmentation mit risperidone bei therapie resistenter Depression) // Psychiatr. Prax. – 2001. – Vol. 28, Suppl. 8. – P. 405–406.
10. Konig F., von Hippel C., Petersdorff T. et al. First experiences in combination therapy using olanzapine with SSRIs (citalopram, paroxetine) in delusional depression // Neuropsychobiology. – 2001. – Vol. 43, Suppl. 3. – P. 170–174.
11. Reeves R.R., Mack J.E., Beddingfield J.J. Neurotoxic syndrome associated with risperidone and fluvoxamine // Ann. Pharmacother. – 2002. – Vol. 36, Suppl. 3. – P. 440–443.
12. Rocca P., Marchiaro L., Rasetti R. et al. // Psychiatry Res. – Ireland, 2002. – Vol. 112, Suppl. 2. – P. 145–152.
13. Shelton R.C., Tollefson G.D., Tohen M. et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression // Am. J. Psychiatry. – 2001. – Vol. 158, N 1. – P. 131–134.
14. Spina E., Avenoso A., Scordo M.G. et al. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction // J. Clin. Psychopharmacol. – 2002. – Vol. 22, Suppl. 4. – P. 419–423.
15. Vieta E., Goikolea I.M., Corbella B. et al. Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-month, multicenter, open study // J. Clin. Psychiatry. – 2001. – Vol. 62, Suppl. 10. – P. 818–825.
16. Yatham L.N. The role of novel antipsychotics in bipolar disorders // J. Clin. Psychiatry. – 2002. – Vol. 63, Suppl. 3. – P. 10–14.

COMBINED USE OF STIMULOTON (SERTRALINE) AND SOLIAN (AMISULPRIDE) IN THE TREATMENT OF DEPRESSIVE EPISODE IN RECURRENT DEPRESSIVE DISORDER

E. A. Grigoryeva, I. V. Lobanova

This paper deals with the efficacy and safety of combined use of Stimuloton and Solian in the treatment of depression. Subjects: 33 patients diagnosed as recurrent depressive disorder with prevalent sad affect. Combined use of the mentioned drugs brought about gradual significant reduction of depressive symptoms, which was especially obvious in the

first decade and after day 20 of treatment. This treatment was especially effective in moderate depression and also in severe melancholic (in comparison with polymorphic) depression. This treatment was well tolerated. There were no prominent extrapyramidal effects, the principal side effect was galactorrhea.