

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ЭНДОГЕННЫМИ ДЕПРЕССИЯМИ: ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИДЕПРЕССАНТА АГОМЕЛАТИНА

Л.И. Абрамова,

ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, Москва

Статья содержит изучение терапевтической эффективности и переносимости агомелатина при лечении больных с умеренными и тяжелыми эндогенными депрессиями непсихотического уровня.

Ключевые слова: эндогенные депрессии непсихотического уровня, агомелатин.

Депрессивные состояния, характеризующиеся высокой распространенностью не только в структуре психических заболеваний, но и в общемедицинской практике в качестве коморбидных образований, склонностью к затяжному, хронифицированному, рецидивирующему течению, сложностью терапевтического ведения страдающих депрессиями больных, побуждают исследователей к поиску механизмов возникновения данной патологии и разработке оптимальной терапевтической тактики по ее коррекции. Значимым фактором, обуславливающим необходимость решения данных проблем, является и выраженное дезадаптирующее влияние депрессивной симптоматики на социально-трудовое, семейное функционирование этого контингента больных.

Использование указанных выше знаний о механизмах возникновения депрессивных нарушений легло в основу создания разных классов антидепрессантов (трициклических, тетрациклических, СИОЗС, СИОЗСН, ИОСЗН, НаССА и др.). Однако наличие большого арсенала антидепрессивных средств не устраняет необходимости поиска их новых представителей. Они должны удовлетворять таким требованиям, как:

- более высокая эффективность, в том числе и при тяжелых депрессиях;
- более широкий спектр действия;
- более раннее начало действия, уменьшение числа побочных эффектов, в частности нейтральность в отношении веса, меньшая выраженность половых дисфункций;
- менее выраженное нарушение сна, что повышает комплаенс и снижает возможность преждевременного прекращения лечения;
- низкая вероятность фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий;
- менее выраженные симптомы отмены;
- возможность повышения качества ремиссии, что связано с риском рецидива.

К настоящему времени одной из концепций развития депрессивных расстройств является хро-

нобиологическая, основывающаяся на том, что депрессивные состояния нередко сопровождаются десинхронизацией биологических ритмов, которые представляют собой периодические колебания в функциях живых организмов. Одним из биологических ритмов организма являются циркадианные ритмы, соответствующие колебаниям в рамках примерно 24-часового периода.

Водителем ритма, или биологическими часами в организме, структурой генерирующей и поддерживающей циркадианные ритмы, контролирующей большинство физиологических, метаболических, поведенческих функций человека, является супрахиазматическое ядро (СХЯ), расположенное в переднем гипоталамусе. Активность СХЯ связана с влиянием световой стимуляции извне (свет — главный синхронизатор работы СХЯ). Световая энергия воспринимается особыми меланопсин-содержащими ретиноидными рецепторами, активирующий сигнал по ретино-гипоталамическому тракту поступает в гипоталамус и оказывает в дневное время активирующее влияние на СХЯ. Из СХЯ стимулы направляются в паравентрикулярное ядро и эпифиз, в котором происходит синтез гормона мелатонина. Хронобиотический гормон мелатонин выполняет ключевую роль в синхронизации циркадных ритмов, включая цикл сон — бодрствование [19]. Синтез гормона мелатонина осуществляется в ночную фазу суточного цикла, наибольшая концентрация мелатонина приходится на два часа ночи. Мелатонин поступает из эпифиза в СХЯ, где связывается с рецепторами MT_1 и MT_2 . Сам по себе мелатонин не определяет циркадианный ритм, оказывая лишь коррекцию циркадианных ритмов в ночное время через влияние на указанные выше рецепторы [21]. Активация MT_1 -рецепторов индуцирует смену фаз цикла сон — бодрствование, MT_2 -рецепторов — снижение нейрональной активности [3]. В утренние часы продукция мелатонина резко снижается, выработка его в эпифизе практически прекращается после пробуждения индивидуума. Таков эскиз работы циркадианной системы в норме.

Сбой в работе СХЯ и выработки мелатонина подвержен многообразному влиянию. В частности, значимую роль играет продолжительность светового времени суток, активность освещения, состояние активности сетчатки. Кроме того, СХЯ тесно связаны со стриатумом, гиппокампом, дорзальными ядрами шва (в настоящем сообщении мы не останавливаемся подробно на характере

данных связей) [4]. Дезорганизация работы любой из названных структур может путем влияния на СХЯ гипоталамуса привести к десинхронизации ритмики организма. Нарушение секреции мелатонина в сторону понижения секреции в ночные часы также может приводить к десинхронизации циркадных ритмов и развитию депрессии [1, 7]. В частности, это возможно при активации выработки кортизола, с которым он находится в реципрокных отношениях; у депрессивных больных отмечено повышенное содержание кортизола в ночное время, в то время как у здоровых лиц этого не наблюдается. Следует отметить, что циркадные нарушения тесно связаны с ежедневным профилем разнообразных гормонов (пролактин, кортикотропин, кортизол, гормон роста, тиреотропин, мелатонин и др.).

Было высказано предположение, что лечение с использованием экзогенного мелатонина (уровень которого, как отмечено выше, понижается при депрессии в ночные часы), агонистов мелатонина могло быть полезным в терапии депрессии [18, 20].

Антидепрессивные свойства мелатонина, вводимого в чистом виде, не получили подтверждения в клинических исследованиях, но послужили основой для создания препаратов, использующих свойства мелатонина, т. е. механизма его воздействия на MT_1 - и MT_2 -рецепторы.

Цель настоящего исследования — анализ клинической эффективности и переносимости агомелатина, используемого в стандартных дозах, при лечении умеренных и тяжелых эндогенных депрессий непсихотического уровня.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Открытое исследование проведено в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний НЦПЗ РАМН.

Критерии включения. В исследовании участвовали больные обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет, находившиеся на стационарном, в ряде случаев в дальнейшем — и на амбулаторном лечении. Речь шла о депрессивных состояниях у больных маниакально-депрессивным психозом с моно- (единичный депрессивный эпизод (F32.1-2) — 3 набл.; рекуррентное депрессивное расстройство (F33.2) — 10 набл.) или биполярным течением (биполярное аффективное расстройство (F31.3-4) — 8 набл.), приступообразной шизофренией (депрессивные состояния, развивающиеся у больных шизофренией после психотических приступов и отвечающие диагностическим критериям рубрики F20.4 по МКБ-10 «постшизофреническая депрессия» при отсутствии иных продуктивных расстройств, — 5 набл.). Во всех случаях депрессивная симптоматика соответствовала описанию депрессивного эпизода рубрики F32 МКБ-10. На первом визите тяжесть депрессивного состояния достигала умеренной или тяжелой степени, составляла не менее 17 баллов по первым 17 пунктам шкалы депрессии Гамильтона (HDRS-21) и не менее 4 баллов по шкале общего клинического

впечатления (CGI-S — тяжесть заболевания). От пациентов было получено добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования служили:

- высокий суицидальный риск;
- наличие психотических нарушений;
- прием ингибиторов МАО в течение 2 недель до начала исследования;
- индивидуальная непереносимость агомелатина или неудовлетворительный эффект его применения в анамнезе при назначении препарата в адекватной дозе (не менее 25 мг/сут) и адекватной длительности (не менее 4 недель);
- наличие ряда психических расстройств (алкоголизма, наркомании) в анамнезе, тяжелых декомпенсирующих заболеваний внутренних органов;
- беременность или кормление грудью.

В исследовании приняли участие 26 больных (23 женщины, 3 мужчин) в возрасте:

- на период настоящего стационарирования — от 18 до 65 лет (средний возраст $37,3 \pm 13,3$);
- на период манифестации болезненного процесса — от 6 до 48 лет (в среднем $26,1 \pm 13,3$).

Длительность заболевания от манифестных его проявлений составила от одного месяца до 32 лет (в среднем $11,2 \pm 10,4$ лет.). За этот период больные перенесли от 1 до 42 аффективных эпизодов (без учета настоящего) (в среднем $5,4 \pm 8,1$ аффективные фазы на больного). Длительность исследуемой депрессии составила от 0,5 до 30 месяцев (в среднем $7,5 \pm 9,3$ месяца).

Все больные жаловались на сниженное настроение. В существующих к настоящему времени исследованиях антидепрессивный эффект агомелатина оценивался в целом, без учета иных оттенков настроения, за исключением тревожного. Поэтому мы решили восполнить этот недостаток и разделили больных на подгруппы:

- с преобладанием выраженного чувства тревоги, нередко — неопределенной, ничем немотивированной, сопровождающейся моторным беспокойством, — 11 больных;
- в другой группе ведущим был тоскливый аффект, с локализацией щемящего чувства тоски преимущественно в загрудинной области — 4 наблюдения;
- в 3 наблюдениях превалировали жалобы на апато-адинамические и астенические нарушения;
- у 8 пациентов наблюдалось различное сочетание аффективных компонентов, например тревожного аффекта с апато-адинамическими проявлениями, тревоги, перемежающейся с чувством тоски.

Другой общей симптоматикой в депрессиях было нарушение сна (лишь трое больных не предъявляли эти жалобы), проявляющееся нарушением различных его стадий.

Соматически отягощены были 12 больных (46,2 %). Речь шла о вегетососудистой дистонии (8 набл.), заболеваниях желудочно-кишечного

тракта — язвенной болезни желудка в состоянии ремиссии (2 набл.), артериальной гипертонии (2 набл.), хроническом тонзиллите (2 набл.), в единичных наблюдениях — ишемической болезни сердца, эндокринной кардиопатии, опоясывающем лишае. В единичном наблюдении имело место сочетание соматических болезней. Состояние всех пациентов было компенсированным, в ходе исследования они продолжили прием медикаментозных средств по поводу соматического заболевания в дозах, рекомендованных до начала исследования.

Психическое состояние больных оценивалось с использованием клинического, клинико-психопатологического, психометрического методов с применением оценочных шкал: шкалы для оценки депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale — HDRS-21), шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression — CGI) с двумя подшкалами: CGI-S — для оценки тяжести заболевания и CGI-I — для оценки динамики состояния больных в сравнении с исходным уровнем (шкалы использовались для оценки тяжести и динамики депрессивных состояний), UKU (Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale) — шкалы для оценки нежелательных явлений (серьезных и несерьезных), возникающих в ходе терапии. Собственно тимолептический эффект агомелатина оценивался по динамике ССБ признаков 1–3 (депрессивное настроение, чувство вины, суицидальные намерения) шкалы Гамильтона, отражающих особенности и тяжесть тимического компонента состояния; стимулирующий — по редукции ССБ признаков 7–8 (работоспособность и активность, заторможенность) шкалы Гамильтона, регистрирующих апато-адинамические проявления депрессии; анксиолитический эффект — по редукции ССБ признаков 9–11 (ажитация, психическая тревога, соматическая тревога), отражающих тревожный компонент депрессии. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием приложения MS Excel пакета программ MS Office.

К началу лечения речь шла о депрессивных состояниях умеренной (17 набл.) и тяжелой (9 набл.) степени выраженности. Индивидуальный суммарный балл (СБ), отражающий степень тяжести депрессивного состояния по шкале Гамильтона-21, составлял от 18 до 39 баллов — в среднем 24,42 95 % ДИ (22,70–26,14). Соответственно, и по шкале CGI-S тяжесть депрессии к началу лечения была на уровне «умеренной» — у 17 и «тяжелой» — у 9 больных (при среднем уровне 4,35).

Курс лечения составил 8 недель (56 дней). Тяжесть депрессивного состояния у больных, его динамика в процессе терапии, возникающие побочные эффекты оценивались с использованием указанных выше шкал на стартовом визите (день нулевой — Д0), а затем в ходе исследования в дни Д3, Д5, Д7, Д14, Д28, Д42 и Д56 (всего 8 визитов).

Динамика состояния больных по группе в целом в ходе лечения агомелатином определялась по редукции среднего суммарного балла (ССБ) указанных выше шкал. Терапевтический эффект оценивался

как «значительный» при снижении среднего суммарного балла в сравнении с Д0 на 50 % и более (больные-респондеры), как «умеренный» — при редукции на 30–49 % и как «незначительный» или «отсутствие эффекта» — при уменьшении среднего балла до 29 %. Для оценки состояния как «ремиссия» средний балл по шкале Гамильтона у пациента не должен был превышать 6 баллов. Оценка клинического эффекта осуществлялась также с использованием коэффициента редукции R — величины, отражающей редукцию ССБ на любом из визитов по отношению к его исходной величине на визите Д0, выраженной в процентах.

Для оценки безопасности применения и переносимости агомелатина в ходе исследования в сравнительном аспекте анализировались показатели соматического состояния больного: масса тела, частота сердечных сокращений, уровень артериального давления, данные электрокардиографии, а также результаты общего и биохимического анализов крови.

Агомелатин назначался однократно в день, в вечернее время, начиная с 25 мг. Эта доза сохранялась до конца исследования у 10 пациентов, 16 больным уже в первые 2 недели при отсутствии явных признаков улучшения психического состояния и при условии хорошей переносимости препарата его доза повышалась до 50 мг.

В карте, которая заполнялась на каждого пациента, регистрировались анализируемые параметры, а именно демографические показатели, диагноз, краткий медицинский анамнез, данные клинического состояния пациента, оцениваемого по шкалам, сопутствующие заболевания и терапия последних, нежелательные явления, эффективность проводимого лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все больные, включенные в исследование, завершили его; по конечному результату у всех был отмечен терапевтический эффект. Оценка тяжести депрессивного состояния по группе в целом проводилась в динамике с использованием психометрических шкал CGI-S, CGI-I, шкалы депрессии Гамильтон-21 (см. таблицу).

Анализ индивидуальной динамики среднего балла по шкале Гамильтона в исследуемой группе больных позволил выявить 4 его варианта. В 12 наблюдениях терапевтический эффект развивался быстро, уже к 5–14-му дню терапии было характерно редуцирование среднего балла на 50 % и выше, что свидетельствовало о «значительном» улучшении состояния больных; в дальнейшем терапевтический эффект нарастал более медленными темпами. У 6 пациентов скорость наступления лечебного эффекта также была отчетливо выраженной, но 50 % редукции среднего балла они достигли на 14–21-й дни терапии. В 4 наблюдениях кривая нарастания эффекта была пологой, а значительный терапевтический эффект развивался после 28-го

Таблица. Основные статистические показатели для шкал Гамильтона-21 и CGI-S в ходе терапии агомелатином исследуемой группы больных

Дни визитов	HDRS-21				CGI-S			
	Среднее значение ССБ (абс.)	СО*	R**	95 % ДИ***	Среднее значение (абс.)	СО	R	95 % ДИ
0	24,42	4,47	—	(22,70–26,14)	4,35	0,49	—	(4,16–4,53)
3	21,42	5,99	12,28 %	(19,12–23,73)	3,92	0,69	9,73 %	(3,66–4,19)
5	19,00	6,34	22,20 %	(16,56–21,44)	3,69	0,68	15,04 %	(3,43–3,95)
7	17,38	6,23	28,82 %	(14,99–19,78)	3,50	0,91	19,47 %	(3,15–3,85)
14	12,08	7,19	50,55 %	(9,31–14,84)	3,00	0,89	30,97 %	(2,66–3,34)
21	9,00	6,20	63,15 %	(6,62–11,38)	2,54	0,90	41,59 %	(2,19–2,89)
28	7,96	5,78	67,40 %	(5,74–10,18)	2,35	1,13	46,02 %	(1,91–2,78)
42	5,58	5,01	77,17 %	(3,65–7,50)	1,85	0,92	57,52 %	(1,49–2,20)
56	3,81	3,35	84,41 %	(2,52–5,09)	1,46	0,81	66,37 %	(1,15–1,77)

*СО — стандартное отклонение; **R — коэффициент редукции; ***ДИ — доверительный интервал.

дня лечения. Вторая группа больных занимала как бы промежуточное положение между первой и третьей подгруппами больных. Что касается остальных 4 больных, то их состояние отличалось клинической нестабильностью, проявляющейся чередованием периодов улучшения — снижения глубины депрессии — и ухудшения — нарастания глубины депрессии, в то же время в итоге к периоду завершения исследования клинический эффект оказался достаточно высок и устойчив.

Из таблицы следует, что по шкале Гамильтона и по шкале CGI-S статистические различия показателей в сопоставлении с Д0 выявляются уже к 5-му дню лечения.

Следует отметить, что исследуемые эффекты имели сходную динамику, активно развивались уже с первых дней терапии, к 14-му дню коэффициент редукции R ССБ, отражающего выраженность тимических, апато-адинамических, тревожных компонентов состояния больных, составил 50,0, 49,3 и 45,28 % соответственно при сохранении тенденции к нарастанию. К завершению исследования в высокой степени реализовались все три эффекта агомелатина, коэффициент редукции R признаков, отражающих тимолептический компонент состояния больных, несколько преобладал и составил 90,83 %, коэффициенты редукции признаков апато-адинамического и тревожного компонентов были близки 84,91 и 82,39 % соответственно. Таким образом, по скорости и завершающим результатам общее антидепрессивное действие агомелатина в целом можно оценить как сбалансированное.

Согласно существующим данным, от 50 до 90 % больных с депрессивной симптоматикой жалуются на диссомнические нарушения. Расстройство сна, отражающее изменение суточного циркадного ритма, биологических часов, регулирующих суточные колебания состояния организма, может проявляться изменением всех его стадий, а именно увеличением длительности периода засыпания, беспокойным сном, неприятными по содержанию сновидениями, ранним пробуждением с невозможностью вновь погрузиться в сон. Установлено, что агомелатин в сопоставлении с другими антидепрессантами со-

кращает время засыпания и улучшает качество сна без сонливости в дневное время.

Был проведен анализ динамики среднего суммарного балла признаков 4–6 (ранняя бессонница, средняя бессонница, поздняя бессонница) шкалы депрессий Гамильтона-21 и коэффициента его редукции в ходе лечения агомелатином.

Значительное улучшение на период завершения исследования наблюдалось у всех больных с расстройством сна. Нормализация процесса сна осуществлялась довольно активно. Из всех диссомнических нарушений наиболее быстро регулировался процесс засыпания; затем больные отмечали, что сон становится спокойнее, сокращалось число ночных пробуждений, удлинялась продолжительность сна, приближаясь к привычному для пациента режиму. В наших наблюдениях отсутствовали жалобы на дневную сонливость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования убедительно показали высокую терапевтическую антидепрессивную активность агомелатина при лечении больных эндогенными депрессивными состояниями.

Список литературы
см. на сайте <http://logospress.ru/stpn>

Therapy of patients with endogenous depression: prospects antidepressant agomelatine

L.I. Abramova
FGBU «MHRC» RAMS

The purpose of the study — the study of the therapeutic efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of patients with moderate to severe nonpsychotic endogenous depression levels.

Key words: endogenous depression, nonpsychotic urovne, agomelatine.