

Терапия гетерогенных по клинической структуре депрессивных нарушений: опыт применения кветиапина (Лаквеля)

Б.А. Волель¹, И.О. Нефедьева²

¹Научный центр психического здоровья Российской академии медицинских наук, отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, Москва

²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра психиатрии и психосоматики ФППОВ, Москва

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий наблюдается неуклонный рост данных, регистрирующих эффективность применения современного поколения атипичных антипсихотиков при лечении депрессивных нарушений, выступающих как в структуре эндогенно-процессуальных расстройств (депрессии, коморбидные шизофрении; шизоаффективные состояния) [2, 4, 10, 11], так и в рамках собственно аффективных заболеваний (биполярная/рекуррентная депрессия) [13, 14].

Однако в большинстве подобных исследований изучение эффективности психотропных средств проводится на материале больных с преимущественно манифестными формами шизофренического процесса, при этом остаются малоизученными влияние антипсихотических препаратов на позитивную симптоматику более легких психопатологических регистров. Ограничены данные об активности психофармакотерапии в отношении сложных по структуре, атипичных аффективных симптомокомплексов – депрессии с преобладанием тревоги, растерянности, психопато-подобных/неврозоподобных расстройств и пр. Лечение такого рода пациентов, сопряженное с целым рядом трудностей (высокая частота случаев резистентных состояний даже с учетом комбинированной терапии, отсутствие выраженного терапевтического влияния на негативную составляющую синдрома и пр.), приобретает особое клиническое значение.

На современном уровне знаний стратегия терапии сложных по психопатологической структуре депрессивных нарушений требует применения интегрального подхода – сочетанного использования антидепрессантов (нередко и нормотимических агентов) с атипичными антипсихотическими препаратами, обладающими в том числе и тимотропным эффектом. Возможность использования атипичных антипсихотиков в качестве основного или дополнительного средства терапии аффективных расстройств связано с рядом особенностей спектра их фармакологической активности. Как известно, эти атипичные антипсихотики обладают меньшей тропностью к D₂-рецепторам с одновременно высокой аффинностью к серотониновым рецепторам, в первую очередь 5-HT (по сравнению с традиционными нейролептиками).

При рассмотрении характера тимотропного действия непосредственно кветиапина следует подчеркнуть тот факт, что этот препарат обладает активностью, проявляющейся в действии на постсинаптическую мембрану рецепторов, расположенных в ядре шва, гиппокампе, базальных ганглиях и гипоталамусе, т. е. именно в базисных для серотонинергической

системы структурах. Высокая способность блокировать эти нейрональные образования сочетается с менее выраженной аффинностью кветиапина к дофаминовым D₂- и D₁-рецепторам постсинаптической мембраны. Данные, свидетельствующие об антидепрессивной активности кветиапина, представлены и в целом ряде клинических исследований [5, 15–17].

Целью настоящего исследования является определение спектра терапевтической активности кветиапина (Лаквеля) применительно к гетерогенным по клинической структуре депрессивным нарушениям.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось сотрудниками отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руководитель – академик РАМН, профессор А.Б. Смулевич) Научного центра психического здоровья РАМН (директор – академик РАМН, профессор А.С. Тиганов). Выборка исследования формировалась из пациентов, госпитализированных или обращавшихся амбулаторно в клинику НЦПЗ РАМН в период с января по апрель 2011 г.

Процедура клинического обследования больных состояла из анализа психического состояния, сбора субъективных и объективных анамнестических сведений и оформления медицинской документации.

Для оценки состояния больных и действия Лаквеля использовались следующие формализованные психометрические инструменты:

- CGI (Шкала общего клинического впечатления) для оценки тяжести заболевания (CGI-S) и улучшения (CGI-I);
- PANSS (шкала оценки позитивных и негативных, общих психопатологических синдромов)¹;
- MADRS (Шкала Монтгомери-Айсберг для оценки депрессии);
- UKU (Шкала оценки побочного действия).

В целях оценки безопасности регистрировались жалобы пациентов на неблагоприятные изменения в самочувствии.

Критерии включения

В исследование включались пациенты старше 18 лет, состояние которых определялось клинически выраженной депрессивной/тревожно-депрессивной симптоматикой (CGI-S ≥ 4, MADRS > 30) в рамках вялотекущей шизофрении (психопатоподобная и неврозоподобная – F21.4 и F21.3 соответственно); в структуре аффективной патологии (биполярное аффективное расстройство (F31.0); единичный депрессивный эпи-

¹ Поскольку половина пациентов выборки (15 наблюдений) удовлетворяла критериям шизотипического расстройства (вялотекущая шизофрения по МКБ-10 – F 21.0), шкала PANSS использовалась выборочно (в целях оценки негативных и общих психопатологических симптомов использовались соответствующие подшкалы – негативных и общих психопатологических симптомов).

зод (F32.0, 32.1), рекуррентное депрессивное расстройство (F33.1, 33.2); дистимия (34.1) или смешанного тревожно-депрессивного расстройства (F41.2) (табл. 1).

Критерии исключения

Из исследования исключались больные в период беременности и лактации с коморбидными депрессивному эпизоду острыми психотическими состояниями, хроническим алкоголизмом, наркоманиями, выраженными суицидальными тенденциями, с общим тяжелым соматическим состоянием в фазе декомпенсации (почечная, печеночная, сердечная недостаточность, неконтролируемая гипергликемия), а также те из них, у которых развивались делирий, деменция, амнестические и другие когнитивные расстройства (F0).

Дизайн исследования

В рамках исследования Лаквель назначался в виде моно- или комбинированной терапии (см. далее) шестинедельным (42 дня) курсом. Препарат назначался после еды.

Титрация Лаквеля начиналась с дозы 50–100 мг/сут, которая повышалась при необходимости (с учетом клинической структуры и выраженности психопатологических симптомов) вплоть до 800 мг/сут. В ряде случаев (в зависимости от выраженности психических нарушений)² Лаквель назначался в более высокой стартовой дозе – 150 мг/сут. Суточная доза Лаквеля повышалась в течение трех-пяти дней до достижения эффективной.

В ряде случаев (18 наблюдений, см. далее) в качестве сопутствующей терапии для купирования депрессивных нарушений применялись антидепрессанты – трициклические (ТЦА), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и препараты двойного действия СИОЗСиН.

В целях лечения депрессивных симптомов биполярной депрессии в качестве адъювантной терапии применялись препараты нормотимического действия (соли лития, карбамазепин).

Оценка эффективности лечения по сравнению с исходным состоянием (визит 1) проводилась на 7-й (визит 2), 14-й (визит 3), 28-й (визит 4) день терапии в стационаре, а также на 42-й (визит 6) после выписки.

Главным критерием терапевтической эффективности являлось количество респондеров (по указанному ранее психометрическим шкалам).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc, США) с привлечением параметрических и непараметрических критериев оценки достоверности различий. Для всех применявшихся критериев статистическая значимость устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

Выборка исследования

В исследование было включено 30 больных в возрасте от 21 до 66 лет (средний возраст – $36,2 \pm 7,4$), 6 мужчин и 24 женщины, госпитализированных в клинику Научного центра психического здоровья РАМН (25 наблюдений) или обратившихся за помощью амбулаторно (5 наблюдений). Гендерное распределение выборки соответствовало профилю отделения (женское) НЦПЗ РАМН.

В соответствии с критериями МКБ-10 клиническая картина депрессивных нарушений у больных изученной выборки квалифицировалась в рамках вялотекущей шизофрении (15 наблюдений): психопатоподоб-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных, получавших Лаквель

Показатель	Лаквель (n = 30)
Пол, n (%):	
женщины	24 (80)
мужчины	6 (20)
Средний возраст, лет	$36,2 \pm 7,4$
Диагноз по МКБ-10, n (%):	
шизофрения:	
вялотекущая психопатоподобная	9 (30)
вялотекущая неврозоподобная	6 (20)
Итого	15 (50)
Аффективные расстройства:	
биполярное аффективное расстройство, биполярная депрессия	4 (13,3)
Единичный депрессивный эпизод / рекуррентное депрессивное расстройство	5 (16,7)
Дистимия	3 (10)
Итого	12 (40)
Смешанное депрессивное и тревожное расстройство	3 (10)
CGI исходный средний балл	$4,9 \pm 0,8$

ной, протекающей с аффективными фазами (F21.4) – 9 наблюдений, неврозоподобной (F21.3) – 6 наблюдений; аффективных расстройств (12 наблюдений): биполярное аффективное расстройство, биполярная депрессия (F31.0) – 4 наблюдения, единичный/рекуррентный депрессивный эпизод (F32, F33) – 5 наблюдений, дистимии (F34.1) – 3 наблюдения, а также смешанного депрессивного и тревожного расстройства (F41.2) – 3 наблюдения (табл. 1).

На момент включения в исследование в статусе больничного пациента присутствовали стойкие депрессивные (21 наблюдение) и тревожно-депрессивные (9 наблюдений) нарушения различной клинической структуры.

Исходный средний суммарный балл по шкале депрессии MADRS у больных изученной выборки составил $32,4 \pm 2,1$ баллов.

Средний исходный балл у пациентов из группы шизофрении (15 наблюдений) по подшкале негативных расстройств PANSS составил $36,3 \pm 6,5$ баллов, а по подшкале общей психопатологической симптоматики PANSS был равен $47,8 \pm 5,9$. По шкале общего клинического впечатления (CGI) исходный суммарный балл в изученной выборке равнялся $4,9 \pm 0,8$.

Анализ клинической структуры депрессивных нарушений выявил преобладание (12 из 21 наблюдений)³ психопатологических нарушений, относящихся к спектру негативной аффективности [8] с характерным формированием общих для аффективных и негативных расстройств симптомокомплексов (интегрированных в структуре депрессий), наблюдающихся в пределах шизофрении. Среди феноменов негативной аффективности в клинической картине депрессий выявляются следующие психопатологические образования:

- астенические расстройства (5 наблюдений), сопряженные с изменением общих чувств тела (ощущение необычной физической тяжести, утраты мышечного тонуса) и явлениями соматопсихической хрупкости [1];
- апатические проявления (4 наблюдения), коррелирующие с псевдоорганическим дефектом (обеднение содержания мышления, интеллектуальное торможение с падением темпа психических процессов и пр.);

² Ввиду наличия в структуре депрессии выраженных симптомов тревоги, граничащих с растерянностью, в трех случаях Лаквель назначался в стартовой дозе 300 мг/сут.

³ У девяти пациентов депрессивные расстройства формировались в рамках аффективных фаз психопатоподобной шизофрении, в трех наблюдениях клинические проявления депрессии соотносились с понятием «дистимия».

- дисфорические нарушения (3 наблюдения), коморбидные расстройства самосознания, сопоставимым с явлениями «моральной ипохондрии» [12], – утрированное внимание к причиненному болезнью «психическому нездоровью», неудовлетворенность качеством мышления со стремлением восстановить прежнее интеллектуальное функционирование.

В ряду клинических проявлений депрессий, относимых к спектру аффективных заболеваний (9 наблюдений, из них биполярная депрессия – 4, депрессивный эпизод (единичный или рекуррентный) – 5), наряду с собственно гипотимической составляющей (подавленность, тоскливый аффект, лишенные vitalityности – «матовая тоска» [3], не сопровождающиеся чувством вины и идеаторным торможением), выделяются соматовегетативные (тахикардия, головокружения, дисгидроз, абдоминальный дискомфорт и пр.) и инсомнические симптомокомплексы.

Клиническая картина биполярных депрессий (4 наблюдения) отличалась стабильностью психопатологических проявлений. На первый план в ряду клинических нарушений выступали симптомы ажитированной (тревожной) депрессии [7, 9], в структуре которой тревога сопровождалась (в период наибольшей выраженности аффективных расстройств) двигательным и речевым возбуждением, тревожной вербигирацией – многократным монотонным повторением однообразных коротких выражений и фраз.

Переходя к анализу структуры тревожно-депрессивных состояний (9 наблюдений), наблюдающихся в изученной выборке, необходимо отметить, что большая часть из этих состояний (6 из 9) формировалась в рамках эндогенно-процессуальных расстройств (вялотекущая неврозоподобная шизофрения), что и определяло характер их клинической картины. Психопатологические расстройства характеризовались доминированием незавершенной тревожной органоневротической симптоматики (изолированные ипохондрические фобии, козностезиопатии) с частой сменой органа без признаков избегающего поведения, субсиндромальными паническими атаками. Такого рода псевдосоматические проявления, имеющие сходство с жалобами больных на тот или иной телесный недуг, сопровождались явлениями гипотимии, нарушениями сна и аппетита, а также негативными расстройствами (явлениями астенического дефекта).

В трех из девяти случаев симптомы тревоги и депрессии были расценены как проявления вне процессуального – невротического – смешанного тревожно-депрессивного расстройства (F41.2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 30 больных, включенных в исследование, полностью завершили шестинедельный курс терапии 27 пациентов⁴ (90 %), что является высоким показателем эффективности и переносимости препарата. Средняя суточная доза Лаквеля оказалась равной 436,8 ± 167,4 мг/сут (табл. 2). Максимальная суточная доза составляла 800 мг. Доля пациентов, получавших максимальную терапевтическую дозировку препарата (800 мг/сут), составила 6,7 % (2 наблюдения).

Количество пациентов, получавших Лаквель в качестве монотерапии, составило 12. Положительная динамика (количество респондеров по основным психометрическим шкалам) на монотерапии Лаквелем при финальной оценке к шестой неделе лечения составила: в группе тревожно-депрессивных наруше-

Таблица 2. Средняя суточная доза Лаквеля у пациентов изученной выборки (n = 30)

Показатель	Лаквель, мг
Средняя суточная доза	436,8 ± 167,4
Количество больных получавших препарат, n (%):	
3 (10)	100
6 (20)	200
6 (20)	300
9 (30)	400
4 (13,3)	600
2 (6,7)	800

ний, коморбидных проявлениям неврозоподобной шизофрении, 83,3 %, в группе смешанных тревожно-депрессивных состояний – 33,3 %.

Терапия депрессивных нарушений, формирующихся в рамках аффективных фаз, коморбидных проявлениям психопатоподобной шизофрении или формирующихся в структуре аффективного заболевания (18 наблюдений), основывается на представлении об ассоциации определяющих клиническую картину психопатологических расстройств с патологическим процессом. Соответственно терапия такого рода сложных по структуре, атипичных – аффективных симптомокомплексов состояния (предпочтительных для шизофрении или аффективного расстройства) строилась с учётом коморбидных с эндогенным заболеванием соотношений и носила комбинированный характер. В этих случаях Лаквель назначался в сочетании с тимоаналептиками и/или препаратами нормотимического действия.

Положительная динамика на комбинированной терапии к шестой неделе лечения составила для депрессий, коморбидных проявлениям психопатоподобной шизофрении (6 наблюдений), – 77,7 %, для аффективных расстройств – 75 %.

Высокая общая эффективность терапии (21 из 27 пациентов, завершивших полностью исследование, – 77,8 %) отражается в результатах оценки по шкалам общего клинического впечатления – CGI-улучшение, MADRS, подшкалам PANSS. При этом клинический эффект Лаквеля характеризовался отчетливым положительным эффектом в отношении как собственно депрессивных нарушений (редукция тревоги, гипотимии, соматовегетативных симптомокомплексов, нормализация сна и аппетита), так и коморбидных негативных расстройств.

Необходимо отметить, что у всех шести больных, не вошедших в число полных респондеров (включая одного пациента, прервавшего лечение из-за возникновения нежелательных явлений), к 42-му дню терапии регистрировалось по крайней мере 30 %-ное снижение суммы баллов по двум психометрическим шкалам: –8,2 по MADRS (p < 0,05) и –9,4 по PANSS (p < 0,05), что позволяло отнести их к частичным респондерам и соответствовало динамике в пределах «улучшения» по подшкале CGI-I. Анализ психопатологических проявлений, оказавшихся наиболее устойчивыми к проводимой комбинированной и/или монотерапии Лаквелем (пациенты, отнесенные к частичным респондерам), обнаруживает накопление депрессивных нарушений, прежде всего апатического и астенического полюса (3 наблюдения), коморбидных негативным изменением (нарушениям самосознания с явлениями «моральной ипохондрии», признаками псевдоорганического дефекта⁵).

В результате проведенного исследования к концу курса терапии Лаквелем отмечалось снижение сред-

⁴ У одного пациента в процессе терапии были зарегистрированы нежелательные явления (см. далее). В двух других случаях монотерапия Лаквелем была прекращена к концу третьей недели из-за недостаточной выраженности клинического эффекта препарата (пациентов, не обнаруживших положительной терапевтической динамики при амбулаторном приеме Лаквеля, относили к группе смешанного тревожно-депрессивного расстройства).

⁵ На низкую эффективность современной психофармакотерапии при лечении такого контингента пациентов указывают и другие авторы [6].

него суммарного показателя по подшкалам PANSS в группе пациентов, обнаруживающих признаки аффективных проявлений, коморбидных вялотекущей шизофрении, – с 70,6 до 52,8 баллов ($p < 0,05$). В группе пациентов с аффективными заболеваниями наблюдалось уменьшение среднего суммарного балла по MADRS с 32,4 до 15,4 баллов ($p < 0,05$), что соответствует уровню терапевтической ремиссии. Тяжесть общего состояния при приеме Лаквеля, оцениваемая по шкале CGI, за шесть недель терапии уменьшилась в среднем с 4,9 до 3,3 ($p < 0,05$).

Переходя к оценке переносимости Лаквеля в целом в изученной выборке, следует отметить, что большинство зарегистрированных в процессе исследования нежелательных явлений носило транзиторный характер и не достигало степени выраженности, требующей прерывания терапии.

Среди завершивших исследование неблагоприятные лекарственные эффекты зафиксированы в восьми случаях. Причинами исключения из исследования (один пациент) были зарегистрированное повышение печеночных трансаминаз (АлТ, АсТ) к концу третьей недели терапии⁶. В остальных семи случаях отмечались экстрапирамидные расстройства, такие как тремор кистей рук, неусидчивость, легко корректировавшиеся назначением небольших доз антихолинэргических препаратов – циклодола, акинетона до 4 мг (3 наблюдения); явления ортостатической гипотензии – в этих случаях требовалась коррекция титрации доз Лаквеля, проводимой при ежедневном мониторинговании показателей артериального давления (3 наблюдения); сонливость (5 наблюдений), тахикардия (4 наблюдения), сухость во рту (3 наблюдения).

Применение Лаквеля в клинической практике не было связано с какими-либо значимыми проблемами в аспекте безопасности лечения. Токсических эффектов или аллергических реакций, связанных с приемом Лаквеля, не зафиксировано, каких-либо признаков взаимодействия с препаратами сопутствующей терапии не отмечалось.

Результаты шестинедельного исследования, проведенного на валидной выборке пациентов (30 наблюдений), страдающих депрессивными нарушениями гетерогенной клинической структуры (формирующихся как в рамках вялотекущей шизофрении, так и аффективных заболеваний), служат доказательством того, что атипичный антипсихотик Лаквель (в монотерапии или в сочетании с тимоаналептиками/нормотимиками) является эффективным в отношении широкого круга непсихотических депрессив-

ных (легких и умеренной степени тяжести) коморбидных психопатологических расстройств.

Литература

1. Внук В.А. О дефекте при шизофреническом процессе / Труды II Всесоюзного съезда психиатров и невропатологов. М., 1937. С. 466–470.
2. Ильина Н.А. Терапия шизофрении и шизоаффективных расстройств: опыты применения кветиапина (Сероквеля) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. № 7 (1). С. 276–282.
3. Колодцкая Е.В. К проблеме дистимии // Социальная и клиническая психиатрия. 1994. № 1. С. 13–18.
4. Мазо Г.Э. Влияние терапии Сероквелем на депрессивную симптоматику в структуре шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. № 5 (6). С. 259–262.
5. Мосолов С.Н., Кузовкова М.В., Ерёмин А.В. Материалы Российской конференции «Аффективные и шизоаффективные расстройства». М., 2003. С. 150–151.
6. Павлова Л.К. Ипохондрические ремиссии при шизофрении (клиника, типологическая дифференциация, терапия) / Автореф. дисс.... канд. мед. наук. М., 2009.
7. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М., 2003.
8. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б. Аффективные заболевания непсихотического уровня – циклотимия, дистимия: рук-во по психиатрии / под ред. А.С. Тиганова. М., 1999. С. 28–53.
9. Akiskal H. S., Fuller M.A., Hirschfeld R.M. et al. Reassessing carbamazepine in the treatment of bipolar disorder: clinical implications of new data // CNS Spectr. 2005. 10(6): suppl 1–11; discuss 12–3; quiz 14–5.
10. Riedel M., Müller N., Strassnig M., Spellmann I., Severus E., Möller H-U. Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders // Neuropsychiatr Dis Treat. 2007. 3(2): 219–235.
11. Daly E.J., Trivedi M.H. A review of quetiapine in combination with antidepressant therapy in patients with depression // Neuropsychiatr Dis Treat. 2007. 3(6): 855–867.
12. Falret J. Societe medico-psychologique. Paris, 1866. P. 410–413.
13. Lydiard R. B., Culppepper L., Schibler H., Gustafsson U., Paulsson B. Quetiapine Monotherapy as Treatment for Anxiety Symptoms in Patients With Bipolar Depression: A Pooled Analysis of Results From 2 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Studies // Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2009. 11(5): 215–225.
14. Thase M.E. Quetiapine monotherapy for bipolar depression // Neuropsychiatr Dis Treat. 2008. 4(1): 21–31.
15. Baune B.T. New developments in the management of major depressive disorder and generalized anxiety disorder: role of quetiapine // Neuropsychiatr Dis Treat. 2008. 4(6): 1181–1191.
16. Felmet K., Zisook S., Kasckow J.W. Elderly Patients with Schizophrenia and Depression: Diagnosis and Treatment // Clin Schizophr Relat Psychoses. 2011. 4(4): 239–250.
17. Kasper S. Treatment of depressive symptoms with quetiapine // Expert Review of Neurotherapeutics. 2003. 3 (4): 417–423.

⁶ Повышение печеночных трансаминаз, ставшее по решению исследователей причиной отмены препарата, хотя и отражало значительный сдвиг в биохимических показателях, носило преходящий характер. Указанные показатели восстановили свои исходные значения после прекращения проводимой терапии.