

А. П. Петрюк¹, П. Т. Петрюк²

¹ ГУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України»,

¹ Харківська обласна клінічна психіатрична лікарня № 3 (Сабурова дача),

² Харківський міський благодійний фонд психосоціальної реабілітації осіб з проблемами психіки (г. Харків)

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МИРТАСТАДИНА В ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Рассмотрены классификация аффективных психозов и социальное значение депрессивных расстройств. Изучена эффективность миртастадина при лечении 38 больных депрессивной фазой маниакально-депрессивного психоза (тоскливый и тревожный варианты), сопровождающейся симпатикотоническим синдромом. Показана высокая эффективность препарата при терапии упомянутых вариантов депрессивной фазы психоза и подтверждена переносимость и безопасность препарата, а также отсутствие побочных эффектов при дозе до 45 мг в сутки. Доказано отсутствие достоверных различий в эффективности, переносимости и безопасности препаратов ремерона и миртастадина в лечении упомянутых расстройств.

Ключевые слова: миртастадин, депрессивные расстройства, терапия, эффективность.

Ведущим методом лечения депрессивных состояний является длительная психофармакотерапия с использованием антидепрессантов. В современной ситуации депрессивные расстройства (ДР) привлекают к себе особое внимание как клинический и социальный феномен, так и как объект терапевтических поисков. При этом имеющиеся современные терапевтические средства для лечения депрессий используются явно недостаточно либо не вполне адекватно [1].

В более раннем нашем исследовании [2] мы уже отмечали, что понятие «аффективные психозы» возникло в связи с установлением генетической гетерогенности маниакально-депрессивного психоза (МДП) и выделения И. А. Полищуком (1978) клинически и генетически обоснованных групп следующих аффективных психозов: 1) МДП — классические биполярные формы; 2) МДП — атипичные, смешанные состояния; 3) ДП — депрессивный психоз (периодическая витальная депрессия); 4) циклоидный психоз с монополярной (фазофренией) и биполярной формами; 5) периодические психозы, возникающие под влиянием экзогенных факторов на основе резидуально-органических поражений мозга диэнцефальной локализации [3].

Следует подчеркнуть, что данная классификация аффективных психозов является актуальной до настоящего времени и никем еще не оспорена [4]. Однако, в соответствии с МКБ-10 аффективные расстройства настроения диагностическим модулем F 30—F 39 разделены на следующие нозологические группы: F 30 — маниакальный эпизод; F 31 — биполярное аффективное расстройство; F 32 — депрессивный эпизод; F 33 — рекуррентное депрессивное расстройство; F 34 — хроническое (аффективное) расстройство настроения; F 38 — другие (аффективные) расстройства настроения; F 39 — неуточненные (аффективные) расстройства настроения. Каждая нозологическая группа в зависимости от формы и течения заболевания имеет свои подгруппы [5].

Одной из основных проблем современной мировой психиатрии является проблема депрессивных

состояний, что обусловлено неуклонным повышением удельного веса ДР среди психических нарушений и утяжелением их психопатологической картины [6]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) депрессиями страдает 3—5 % населения земного шара, т. е. примерно до 200 млн человек. При этом риск развития большого депрессивного эпизода составляет 15—20 % [1, 7, 8]. Проблема ДР в изучении психических и поведенческих нарушений стала ключевой во всем мире. Так, за 10-летний период (1980—1990) в мире наблюдался 25-кратный рост аффективных (тревожно-депрессивных) расстройств — с 0,4 до 10 %. По данным ВОЗ в настоящее время депрессия занимает 12 % в структуре всех причин инвалидности в мире, а к 2020 году это число вырастет до 20 % (WHO, 1995). При этом необходимо отметить, что правильный диагноз устанавливается лишь у 10—15 % пациентов, а адекватное лечение получают 13 % из них [9]. Исследования показывают, что 1 из 7 взрослых в США страдает нарушениями настроения в течение одного года, 7 % населения — в Бразилии, почти 10 % — в Германии и 4,2 % — в Турции [10]. Существуют свидетельства, что при определенном характере семейного наследования женщины страдают ДР в 3—4 раза чаще, а у мужчин чаще развивается алкоголизм [11].

Наиболее тяжелым последствием депрессии является проблема самоубийств. ДР являются одной из серьезнейших проблем охраны здоровья, поскольку являются причиной 70 % всех совершаемых самоубийств (вследствие самоубийств уровень смертности среди больных ДР составляет 15 %), а к 2020 году именно депрессия может стать «убийцей № 1» во всем мире. Суициды занимают девятое место среди основных причин смертности в США, а среди подросткового и юношеского населения — третье место. Приблизительно до 40,0—50,0 тыс. американцев ежегодно кончают жизнь самоубийством. Таким образом, самоубийства в США забирают больше жизней, чем лейкемия и болезни почек, а также тяжело отражаются на состоянии родственников, друзей и коллег жертвы самоубийства [12].

Подобная ситуация наблюдается и в Украине. В настоящее время Украина вошла в группу стран с высоким уровнем суицидальной активности (свыше 20 самоубийств на 100 тыс. населения). При этом данный показатель повысился с 19,0 самоубийств на 100 тыс. населения в 1988 году до 28,7 в 2000 году (в юго-восточных регионах уровень самоубийств в 2001 году достигал 45,1 на 100 тыс. населения). Характерно, что суицидальные попытки чаще всего совершают молодые люди в возрасте от 18 до 29 лет, что повышает риск рецидивирования суицидальных действий [13].

К. В. Wells, А. Stewart, R. D. Hays с соавт. (1989) доказали, что степень нетрудоспособности в результате депрессии была одинаковой или тяжелее, чем при таких хронических соматических заболеваниях как

гипертоническая болезнь, диабет, артрит [14]. Другие авторы отмечали, что 3000 больных ДР были отнесены к категории больных с очень плохим состоянием здоровья и высокой обращаемостью в учреждения охраны здоровья, они имели в пять раз больше дней нетрудоспособности, чем в общей популяции за аналогичный период [15].

Экономические потери общества, подсчитанные на основании этих данных, составили только в 1997 году в США 45 млрд долларов [16]. Даже эти цифры не в полной мере отражают экономические потери общества, следует учитывать ещё утрату рабочих мест, прекращение профессионального роста и получения образования, снижение семейного функционирования. Данные пятнадцатилетнего катанестического наблюдения свидетельствуют, что у 80 % нелеченных депрессивных больных длительное время сохраняется низкий уровень социального функционирования [17].

ДР находятся на первом месте в мире среди причин неявки на работу, на втором — среди болезней, приводящих к потере трудоспособности. Согласно прогнозам экспертов ВОЗ, если не будут приняты эффективные меры, то к 2020 году депрессия парализует экономическую жизнь как развитых, так и развивающихся стран. Данные ВОЗ свидетельствуют также о том, что в семьях, где хотя бы один супруг страдает депрессией, разводы происходят в 10 раз чаще, чем в обычных семьях (WHO, 2006).

С. Н. Мосолов [8] утверждает, что прямые затраты на лечение ДР в США в 1998 году уже составили 5,8 млрд долларов, а непрямые затраты — 39,8 млрд долларов (из них от потери трудоспособности — 28,0 млрд, от смертности вследствие суицидов — 11,8 млрд).

Таким образом, общая сумма затрат в упомянутом году достигла 45,6 млрд долларов, при этом стоимость медикаментов составила не более 3 %. Понятно, что правильно проведенная терапия позволила бы не только сохранить жизни людей [10].

Несмотря на наличие путей для решения этой проблемы, большинство людей, страдающих ДР, не получают адекватного лечения. Это значит, что в мире живут миллионы людей, страдающих в настоящее время от болезней, и их страдания и нетрудоспособность продолжают, потому что их состояние остаётся незамеченным или часто пациент не получает правильного лечения. Причиной этого может быть нежелание говорить о своих чувствах или низкий уровень подготовки медицинского персонала и, следовательно, незнание новых технологий антидепрессивной терапии. К счастью, сегодня существует чёткое руководство по лечению расстройств настроения, которое включает как применение антидепрессантов, в том числе нового поколения, так и психологические вмешательства, такие как эмоциональная психотерапия и общественная помощь [10].

За последние 40 лет появилось много препаратов для лечения ДР. К самым старым препаратам первого поколения относятся трициклические антидепрессанты (ТЦА) и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), более новое, второе поколение, включает в себя селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), обратимые ингибиторы МАО и миансерин (леривон). К третьему поколению антидепрессантов относятся препараты, воздействующие как на серотониновую, так и на норадренергическую нейротрансмиттерные системы, например, мirtазапин [18].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности, переносимости и безопасности мirtастадина (мirtазапина) при лечении депрессивной фазы МДП (тоскливый и тревожный варианты), сопровождающейся симпатикотоническим синдромом, и сравнение полученных результатов с более ранними данными, полученными при использовании для этой цели ремерона [2].

Мirtазапин является новым антидепрессантом, который появился в Голландии в 1994 году, и сегодня практически используется во всех развитых странах мира как высокоэффективное средство для лечения депрессий. В Украину мirtазапин ранее поступал под торговым названием ремерон (в таблетированной форме по 30 мг № 10 и № 30), который выпускается голландской фармацевтической компанией «Органон». В настоящее время этот препарат немецкой компании «Stada Arzneimittel AG» в Украине зарегистрирован под названием мirtастадин (выпускается также в таблетированной форме по 30 мг № 20).

Мirtастадин относится к новому классу психотропных препаратов — норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (NaSSA) с оригинальным профилем фармакологической активности [19, 20]. По химическому строению он относится к четырёхциклическим субстанциям. Его механизм действия заключается в улучшении проведения нервного импульса, как уже отмечалось, в двух нейротрансмиттерных системах: норадренергической (Na) и серотонинергической (5-HT), без ингибиции обратного захвата, как норадреналина, так и серотонина. При этом мirtастадин является антагонистом пресинаптических α_2 -рецепторов и усиливает центральную норадренергическую и серотонинергическую передачу нервных импульсов. Усиление серотонинергической передачи реализуется только через HT_1 -рецепторы, поскольку мirtастадин блокирует HT_2 - и HT_3 -рецепторы. В проявлении антидепрессивной активности участвуют оба пространственных энантиомера мirtастадина, причём (S+)-энантиомер блокирует α_2 - и HT_2 -рецепторы, а (R-)-энантиомер блокирует HT_3 -рецепторы. Кроме этого, мirtастадин блокирует H_1 -рецепторы, что обуславливает его некоторое седативное действие [19—24]. Являясь антагонистом HT_2 - и HT_3 -рецепторов, препарат обладает анксиолитическим эффектом, улучшает сон, предотвращает типичные побочные эффекты, присущие СИОЗС, такие как ажитация, беспокойство, сексуальные дисфункции, тошнота, рвота и головная боль [25]. В терапевтических дозах мirtастадин практически не оказывает антихолинергического действия и не влияет на функцию сердечно-сосудистой системы, вследствие чего препарат, как правило, хорошо переносится больными. Мirtастадин относится к антидепрессантам с седативным действием.

После перорального приёма мirtастадин быстро всасывается (биодоступность составляет примерно 50 %), достигая максимальной концентрации в плазме крови примерно через 2 часа. Около 85 % мirtастадина связывается с белками плазмы. Средний период полувыведения препарата колеблется между 20—40 часами; иногда отмечается и более длительный период полувыведения (до 65 часов), а у молодых — более краткий, чем у лиц пожилого возраста. Длительный период полувыведения мirtастадина позволяет принимать препарат один раз в день (лучше на ночь). При использовании 15,0—45,0 мг мirtастадина в сутки

стабильная концентрация вещества в плазме достигается примерно к пятому дню. В терапевтических дозах фармакокинетические показатели миртастадина имеют линейную зависимость от введенной дозы препарата. Препарат активно метаболизируется и выводится с мочой и калом в течение нескольких дней. Основными путями его метаболизма в организме являются деметилирование и окисление с последующей конъюгацией. Клиренс миртастадина может уменьшаться при почечной или печёночной недостаточности, в связи с этим больным с тяжёлыми заболеваниями печени и почек следует избегать применения высоких доз препарата.

Исследованиями *in vitro* и *in vivo* доказано, что миртастадин имеет низкий потенциал лекарственного взаимодействия с ТЦА, антипсихотиками и некоторыми СИОЗС, что позволяет с успехом использовать препарат в сочетанной и комбинированной терапии пациентов с резистентной депрессией. Благодаря уникальному механизму действия, миртастадин может идеально потенцировать клинический эффект при сочетании с другими антидепрессантами. Препарат способен снимать экстрапирамидные побочные эффекты антипсихотиков в опытах на животных, что позволяет использовать миртастадин у пациентов, требующих одновременной антидепрессивной и антипсихотической терапии.

Исследование проведено у 38 больных депрессивной фазой МДП (тоскливый и тревожный варианты), сопровождающейся симпатикотоническим синдромом, в возрасте от 18 до 65 лет в психиатрических отделениях Сабуровой дачи, состояние которых соответствовало критериям МКБ-10 для текущего депрессивного эпизода умеренного (F 31.31) и тяжёлого (F 31.41) без психотической симптоматики с соматическими симптомами. Суточная доза миртастадина составляла 10—30 мг. В редких случаях при недостаточном терапевтическом эффекте доза повышалась до максимальной — 45 мг/сут. В рамках открытого неконтролируемого исследования всех изученных больных мы распределили, в соответствии с характером преобладающего типа аффекта, на две группы: тоскливая и тревожная депрессия, выделяемые О. П. Вертоградской, Н. Ф. Дементьевой, В. Ф. Войцех с соавт. [26]. Больные с другими формами депрессивной фазы психоза в группу обследованных не были включены в связи с тем, что они не сопровождались симпатикотоническим синдромом.

В определении тоскливой депрессии мы исходили из понимания её как состояния, характеризующегося подавленным настроением с ощущением душевной боли, снижением витального тонуса и концентрацией переживаний на собственном «Я». Тревожная депрессия определялась как состояние внутреннего напряжения и беспокойства с предчувствием надвигающейся опасности, направленной на больного и его близких [26].

Больные обследованной группы относились к классическим биполярным формам МДП, представляющим собой самостоятельную конституционную болезнь (болезнь предрасположения) с поражением всей соматовегетативной сферы и нарушением метаболизма в направлении изменения энергетического (углеводно-фосфорного) обмена [3]. Аффективные расстройства у всех обследованных больных сочетались с симпатикотоническим синдромом, который характеризовался сухостью слизистых, мидриазом, тахикардией, запорами, задержкой менструаций, понижением либидо, симпатикотонической направленностью пробы

Ашнера — Даньини, положительным вегетативным индексом Кердо.

Длительность заболевания варьировала от 1 месяца до 29 лет. Биполярное течение психоза отмечено у всех больных. В 42,1 % случаев депрессивные расстройства были диагностированы впервые. Все больные и здоровые лица контрольной группы (20 человек) были правшами.

В работе применены следующие методы исследования: углублённое клинико-психопатологическое исследование с применением разработанной нами специальной шкалы для оценки упомянутой депрессивной фазы психоза с использованием клинических проб (вегетативного индекса Кердо и глазо-сердечного рефлекса Ашнера — Даньини) [27], определение самооценки с помощью семантического дифференциала (СДФ) С. D. Osgood (1952) в модификации D. Feldes (1976) [28], определение показателя относительной редукции психопатологической симптоматики (РС), который использовался ранее в других исследованиях С. Г. Зайцевым, И. С. Прохоровой, Н. Г. Микшиной и соавт. [20], определение критерия Стьюдента и использование цепей Маркова [30, 31].

В соответствии с клинической картиной, полом и возрастом все больные были разделены на следующие группы:

Таблица 1

Распределение больных по возрасту

Возраст	Тоскливая депрессия n = 10	Тревожная депрессия n = 28	Итого n = 38
18—35 лет	4	9	13
36—50 лет	6	19	25

Таблица 2

Распределение больных по полу

Пол	Тоскливая депрессия n = 10	Тревожная депрессия n = 28	Итого n = 38
мужской	2	5	7
женский	8	23	31

Преобладание в обследованной группе женщин объясняется тем, что изучение больных проводилось преимущественно в женских психиатрических стационарах.

Исследование больных проведено до лечения на фоне депрессивной фазы, степень выраженности которой по модифицированной нами шкале составляла не менее 222 баллов (психотический вариант депрессии по Е. А. Григорьевой), и в конце курса лечения, когда степень выраженности фазы не превышала 63 баллов (гипопсихотический вариант депрессии по Е. А. Григорьевой) [32].

Углублённое клиническое исследование показало, что у больных тоскливой депрессией до лечения чаще, чем у больных тревожной депрессией, встречались такие психопатологические феномены модифицированной шкалы, как тоска (100,0 ± 5,6 % против 25,0 ± 5,3 %), моторная (80,0 ± 4,3 % против 39,3 ± 6,5 %) и идеаторная заторможенность (80,0 ± 4,7 % против 46,4 ± 6,1 %), явления депрессивной деперсонализации (70,0 ± 4,4 % против 71,4 ± 5,4 %), сексуальные нарушения (40,0 ± 5,6 % против 32,1 ± 6,4 %) и нарушения аппетита (90,0 ± 3,3 %

против $78,6 \pm 5,8$ %). При тревожной депрессии чаще, чем у больных тоскливой депрессией, наблюдались тревога ($100,0 \pm 6,4$ % против $30,0 \pm 5,1$ %), суицидальные тенденции ($17,6 \pm 3,7$ % против $10,0 \pm 3,2$ %), ипохондрические расстройства ($64,3 \pm 6,7$ % против $20,0 \pm 4,2$ %), идеи виновности ($89,3 \pm 4,6$ % против $70,0 \pm 5,4$ %), нарушения сна ($92,9 \pm 4,2$ % против $80,0 \pm 4,7$ %), сухость слизистых ($78,6 \pm 6,7$ % против $40,0 \pm 5,8$ %), запоры ($67,9 \pm 6,3$ % против $50,0 \pm 5,6$ %), симпатикотоническая направленность пробы Ашнера — Даньини ($92,9 \pm 3,8$ % против $60,0 \pm 5,9$ %), вегетативного индекса Кердо ($89,2 \pm 4,5$ % против $70,0 \pm 5,3$ %) и нарушения осознания своего болезненного состояния ($57,1 \pm 6,1$ % против $50,0 \pm 6,2$ %). Такие признаки как понижение настроения и снижение интересов встречались приблизительно с одинаковой частотой у больных тоскливой и тревожной депрессиями. При этом необходимо отметить, что при тоскливой депрессии в $30,0 \pm 5,2$ % случаев встречалась тревога наряду с тоской, а при тревожной депрессии — в $28,6 \pm 6,0$ % случаев тоска наряду с тревогой. Кроме этого у больных преимущественно тревожной депрессией ($14,3 \pm 4,9$ % из 28 больных) наблюдался симптом проекции депрессии, выделенный В. М. Блейхером, И. В. Крук [33], при различных степенях её выраженности. В случаях умеренной ($222 \pm 1,9$ баллов) и глубокой ($298 \pm 1,7$ баллов) депрессии такая проекция являлась одним из психологических факторов, способствующих появлению суицидальных тенденций.

При патопсихологическом исследовании с помощью СДФ изучено отношение больного самого к себе и социально-психологические аспекты личности. Для больных тоскливой и тревожной депрессиями до лечения характерно выраженное занижение представления о себе по всем трём факторам — «активность» (А), «валентность» (В) и «потентность» (П). При этом наблюдалось большее занижение значений у больных тоскливой депрессией. Значения указанных факторов отличались от идеального образа-Я — эталона, к которому стремится человек. Особенно наблюдалось большое расхождение в обеих группах больных идеального и реального образа-Я по фактору «потентность». Больных, в первую очередь, не удовлетворяло понижение уверенности в себе, они подчёркивали свою зависимость, нерешительность, подчиняемость, апатичность в социальном смысле. Наибольшее расхождение по всем факторам наблюдалось в группе больных тоскливой депрессией и меньшее — в группе больных тревожной депрессией.

Показатель $A_{и} - A_{р}$ (сопоставление идеального и реального образа-Я по фактору А) у больных тревожной депрессией имел отрицательное значение, что свидетельствовало о стремлении больных к более спокойному, уравновешенному состоянию, т. е. уменьшению беспрестанных нецеленаправленных движений, обусловленных тревогой, внутренним беспокойством.

Наряду с этим, при анализе степени расхождения подструктур в структуре самооценки тоскливой и тревожной депрессиями по показателю $(B - A) + (B - П)$ выявлена следующая особенность: у больных тоскливой депрессией «дистанция» между подструктурами реальной самооценки выражена наиболее — ($14,9 \pm 0,3$), а между подструктурами идеальной самооценки — наименее ($4,5 \pm 0,7$), в то время как у больных тревожной депрессией, наоборот, — «дистанция» между подструктурами реальной самооценки выражена менее ($7,5 \pm 0,6$), а идеальной самооценки — более ($10,9 \pm 0,8$).

Эти данные дали нам право ранее выделить *патопсихологический симптом ножниц в структуре самооценки больных тоскливой и тревожной депрессиями* [34].

Самооценка больных оставалась, как правило, внутренне согласованной: «низкая оценка себя как ценности сочеталась с низкой степенью удовлетворённости своими возможностями». Это отражало спаянность и слабую дифференцированность подструктур в самооценке данного контингента больных. Подобные патопсихологические изменения, по мнению О. П. Росина [35], всегда предшествуют психопатологическим образованиям в патогенезе болезни.

Лечение миртастадином проводили в виде монотерапии у 16 (42,1 %) свежезаболевших больных и 22 (57,9 %) больных, госпитализированных повторно. У последней группы больных началу активной терапии предшествовал период отмены лекарств не менее 7 дней. Длительность активной терапии составила 7 недель. Начальная суточная доза равнялась 15 мг/сут, на второй неделе при отсутствии или недостаточности эффекта дозу миртастадина увеличивали до 45 мг/сут у больных, резистентных к терапии. В двух случаях, в связи с наличием идей виновности, греховности, больным наряду с миртастадином 45 мг/сут назначали перорально галоперидол 4,5 мг/сут. Полный курс лечения миртастадином прошли все 38 пациентов.



Рис. 1. Состав пролеченных больных, (%)

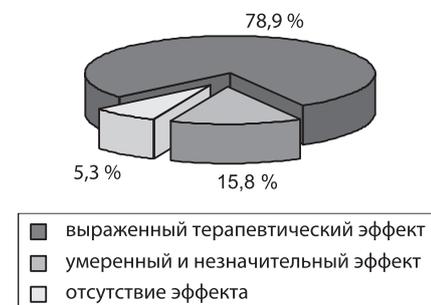


Рис. 2. Эффективность лечения миртастадином

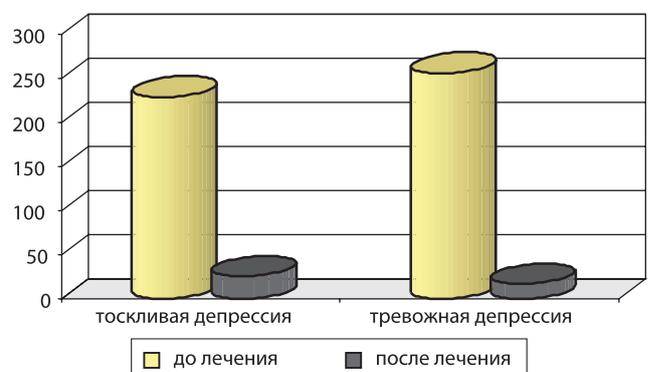


Рис. 3. Динамика проявления симптомов по специальной шкале

Выраженный терапевтический эффект отмечен у 30 (78,9 %) больных, умеренный эффект и незначительное улучшение — у 6 (15,8 %) больных и отсутствие эффекта — у 2 (5,3 %) больных. При этом отмечался более выраженный терапевтический эффект у больных с тревожным вариантом депрессивной фазы МДП, чем у больных с тоскливым вариантом данной нозологии, что подтверждалось как на клинико-психопатологическом уровне с применением углубленного клинического исследования с использованием специально разработанной нами шкалы и показателей РС, так и на патопсихологическом уровне с использованием СДФ, что доказывалось критериями Стьюдента и исследованием цепей Маркова. Сравнительный анализ эффективности, переносимости и безопасности препаратов ремерона и миртастадина в лечении упомянутых ДР указывает на отсутствие достоверных различий.

Вместе с этим, миртастадин с осторожностью следует применять больным с эпилепсией или органическими поражениями мозга; печеночной или почечной недостаточностью; пороками сердца, нарушением проводимости, при стенокардии или после недавно перенесенного инфаркта миокарда (необходимо соблюдение обычных мероприятий безопасности при применении других лекарственных препаратов); гипотензией; нарушением мочевого выведения, таким как гиперплазия простаты (миртастадин оказывает незначительное антихолинергическое действие); острой закрытоугольной глаукомой и повышенным внутриглазным давлением; сахарным диабетом; при появлении симптомов желтухи терапию миртастадином следует немедленно прекратить.

Необходимо принимать во внимание следующее: обострение психосоматических симптомов может возникнуть на фоне лечения антидепрессантами больных с шизофренией или другими психозами; могут усилиться параноидные идеи; при лечении депрессивной фазы биполярных нарушений может возникнуть состояние маниакальной фазы; в связи с риском суицида пациентам необходимо давать, особенно в начале лечения, только строго ограниченное количество таблеток миртастадина; хотя антидепрессанты не вызывают зависимости, внезапное прекращение длительного лечения служит причиной головной боли, недомогания, скуки; пациенты в возрасте старше 65 лет более восприимчивы к миртастадину, особенно к побочным действиям антидепрессантов. В клинических испытаниях миртастадина процент побочных действий у пациентов старше 65 лет был не выше, чем у пациентов других возрастных групп. Однако практика лечения этим препаратом пациентов старше 65 лет до сих пор ограничена. Миртастадин не назначают пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, лактазной недостаточности или мальабсорбции глюкозо-галактозы. Не следует применять миртастадин в педиатрической практике, поскольку безопасность и эффективность препарата не исследовали в детских и подростковых возрастных группах.

В связи с недостаточностью информации не следует назначать препарат в период беременности и кормления грудью. Миртастадин вызывает снижение внимания, особенно в начале лечения. Это следует учитывать при управлении транспортными средствами или работе со сложными механизмами. Миртастадин увеличивает выраженность угнетающего действия алкоголя на ЦНС, поэтому при приеме препарата следует воздерживаться от употребления алкоголя.

В. Н. Краснов справедливо отмечает [1], что *переносимость и безопасность* антидепрессантов имеют особое значение в современной терапии. Переносимость включает в себя отсутствие выраженных побочных явлений, как очевидных для пациента (например, сухости во рту, головных болей, нарушений зрения, что может служить почвой для субъективной непереносимости), так и не всегда очевидных изменений сердечного ритма, артериального давления, явлений поведенческой токсичности (таких как нарушение тонкой координации движений, снижение уровня бодрствования), когнитивных нарушений — концентрации внимания, оперативной памяти, скорости выполнения логических операций, пространственной ориентировки. Когнитивные функции особенно важны для человека, имеющего дело с постоянной интеллектуальной составляющей своих профессиональных функций. Современная интеллектуализация труда, использование технических, в частности компьютерных, посредников деятельности, частое выполнение операторских действий, требующих постоянного переключения и перераспределения внимания, коммуникационная деятельность — все это требует от современной терапии щадящих и поддерживающих (во всяком случае, не угнетающих) когнитивные функции свойств.

В последнее время при терапии антидепрессантами оправданно уделяется все большее внимание сохранности сексуальных функций, отсутствию у антидепрессантов таких побочных явлений как ослабление эрекции, задержка эякуляции, подавление оргазма. При этом необходимо учитывать, что сексуальные функции (особенно либидо) сами по себе страдают при депрессии и закономерным образом восстанавливаются при адекватной терапии антидепрессантами.

Безопасность — более широкая категория, перекрывающая переносимость. Она включает в себя и отсутствие отрицательного влияния на метаболические процессы, функции отдельных органов и систем, что особенно значимо при длительной терапии.

Помимо биологической непереносимости (особой выраженности холинолитических или иных побочных явлений) необходимо учитывать возможную психологическую непереносимость — повышенную чувствительность, невыносимость пациента к тем или иным, даже вполне умеренным, побочным явлениям. Иногда это имеет оправдание в особом и закономерном внимании пациента к сохранности и поддержанию некоторых актуальных для повседневной деятельности функций: неприемлемость даже легкого тремора пальцев рук у музыкантов, сухости во рту для преподавателей и т. п. Но нередко психологическая непереносимость связана с повышенной чувствительностью к боли, физическому дискомфорту, сенситивностью как характерологической особенностью [1].

Признавая монотерапию важнейшим принципом современной терапии ДР, можно считать оправданным некоторые виды дополняющей, сопутствующей терапии: терапии прикрытия, которая обычно предшествует назначению основного антидепрессанта; адьювантной терапии, присоединяемой к основной для усиления или стабилизации действия основного антидепрессанта.

В. Н. Краснов уместно подчеркивает, что практически во всех случаях целесообразна комбинированная терапия, сочетающая в себе психофармакотерапию или иные методы биологической терапии (например, транскраниальную магнито стимуляцию, в отдельных

случаях — ЭСТ) с методами психологического и психосоциального воздействия, включая специальные психотерапевтические методики, организацию благоприятной социальной среды [1]. К иным методам биологической терапии, как нам представляется, следует относить и такие методы физико-психофармакологического воздействия, как трансцеребральная гальванизация, трансорбитальный электрофорез психотропных средств, центральная электроаналгезия, электросон и другие, которые проводятся в комплексной терапии ДР.

Таким образом, полученные данные указывают на высокую эффективность лечения при терапии миртастадином депрессивной фазы МДП (тоскливый и тревожный варианты), сопровождающейся симпатикотоническим синдромом. Во время лечения не наблюдалось серьезных побочных реакций и осложнений, что указывает на хорошую переносимость и безопасность препарата при лечении указанного контингента больных. Сравнительный анализ эффективности, переносимости и безопасности препаратов ремерона и миртастадина в лечении упомянутых ДР указывает на отсутствие достоверных различий.

Список литературы

1. Краснов, В. Н. Современные принципы терапии депрессий / В. Н. Краснов // Новая аптека / [Электронный ресурс]. — Режим доступа : URL : <http://www.nov-ap.ru/Article/Article.asp?id=2bd8ade2811c43629db93f4e97462a0c>
2. Петрюк, П. Т. Клинические аспекты применения мirtазапина (ремерона) в психиатрической практике / П. Т. Петрюк, А. П. Петрюк // Психічне здоров'я. — 2005. — № 3 (8). — С. 54—60.
3. Полищук, И. А. Маниакально-депрессивный психоз и аффективные психозы / И. А. Полищук // VI съезд невропатологов и психиатров Украинской ССР: тезисы докл. — Х.: Б. и., 1978. — С. 339—340
4. Петрюк, П. Т. Вопросы классификации психических расстройств в научных работах профессора И. А. Полищука (К 100-летию со дня рождения) / П. Т. Петрюк, А. П. Петрюк // Укр. вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15. — Вып. 3 (52). — С. 110—112.
5. Руководство по использованию классификации психических и поведенческих расстройств в клинической практике ; [под общ. ред. проф. В. А. Абрамова]. — Донецк: КИТИС, 2000. — 346 с.
6. Петрюк, П. Т. Клинико-патогенетические особенности депрессивной фазы маниакально-депрессивного психоза (тоскливый и тревожный варианты): автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.18 «Психиатрия», 03.00.13 «Физиология человека и животных» / П. Т. Петрюк. — Л., 1988. — 17 с.
7. Kielholz, P. Depressionbehandlung in der ärztlichen Praxis / P. Kielholz. — In: Bulletin № 1. — Basel, 1976. — S. 1.
8. Мосолов, С. Н. Применение современных антидепрессантов в терапии депрессий / С. Н. Мосолов // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000. — № 1. — Приложение № 1 / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://old.consilium-medicum.com/media/psycho/00-01p/4.shtml>.
9. Маркова, М. В. Депрессивные расстройства в сети первичной медицинской помощи: из «диагностических невидимок» — на арену общемедицинской практики / М. В. Маркова // Medi/Antiaging. — 2009. — № 5 (11). — С. 18—22.
10. Bosonet, T. Депрессивные расстройства / T. Bosonet, M. Bizet // Охрана психического здоровья в мире: Откажитесь от изоляции, окажите помощь. — Женева: ВОЗ, 2000. — С. 11—12.
11. The efficacy of psychotropic drugs / [J. M. Davis, P. G. Janicak, Z. Wang et al.] // Psychopharmacol. Bull. — 1992. — № 28. — P. 151—155.
12. Принципы и практика психофармакотерапии / [Ф. Дж. Яничак, Дж. М. Дэвис, Ш. Х. Прэскорн, Ф. Дж. Айл мл.]: пер. с англ. С. А. Малярова. — Киев: Ника-Центр, 1999. — 728 с.
13. Чуприков, А. П. К вопросу о необходимости организации суицидологической службы в Украине / А. П. Чуприков, Г. Я. Пилягина // Укр. вісник психоневрології. — 2002. — Т. 10, вип. 2 (31). — С. 154—157.
14. The functioning and well-being of depressed patients / [K. B. Wells, A. Stewart, R. D. Hays et al.] // JAMA. — 1989. — № 262. — P. 914—919.
15. Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey / [W. E. Broadhead, D. G. Blazer, L. K. George, C. K. Tse] // Ibid. — 1990. — № 264. — P. 2524—2528.
16. The National Depressive and Manic Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression / [R. M. A. Hirschfield, M. D. Keller, S. Panico et al.] // Ibid. — 1997. — № 277. — P. 333—340.
17. Kiloh, L. G. The long-term outcome of depressive illness / L. G. Kiloh, G. Andrews, M. Neilson // Br. J. Psychiatry. — 1988. — № 153. — P. 752—757.
18. Паламарчук, С. А. Ремерон (миртазапин) — антидепрессант нового поколения. Использование при тяжелой депрессии (обзор литературы) / С. А. Паламарчук // Таврический журнал психиатрии. — 2000. — Т. 4. — № 1 (12). — С. 51—54.
19. Sitsen, J. M. A. Mirtazapine: clinical profile / J. M. A. Sitsen, M. Zivkov // CNS Drugs. — 1995. — № 4. — Suppl. 1. — P. 39—48.
20. Миртастадин (Mirtastadin) [Электронный ресурс]. — Режим доступа : URL : <http://www.compendium.com.ua/info/169725/print/stada/mirtastadin>
21. Differences in modulation of noradrenergic and serotonergic transmission by the alpha-2 adrenoceptor antagonists mirtazapine, mianserin and idazoxan / [T. H. De Boer, F. Nefkens, A. van Helvoirt et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1996. — May, № 277. — P. 852—860.
22. Davis, R. Mirtazapine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of major depression / R. Davis, M. I. Wild // CNS Drugs. — 1996. — May, № 5. — P. 389—402.
23. Winokur, G. The development and validity of familial subtypes in primary unipolar depression / G. Winokur // Pharmacopsychiatry. — 1982. — № 15. — P. 142—145.
24. Maris, F. A. High-performance liquid chromatographic assay with fluorescence detection for the routine monitoring of the antidepressant mirtazapine and its demethyl metabolite in human plasma / F. A. Maris, E. Dingler, S. Niehues // Journal of Chromatography B. — 1999. — № 721. — P. 309—316.
25. Pinder, R. M. The pharmacologic rationale for the clinical use of antidepressants / R. M. Pinder // J. Clin. Psychiatry. — 1997. — Nov., № 58. — P. 501—508.
26. Психопатологическая структура затяжных эндогенных депрессий / [О. П. Вертоградова, Н. Ф. Деметьева, В. Ф. Войцех и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1978. — Т. 78. — № 12. — С. 1830—1835.
27. Петрюк, П. Т. Способ оценки депрессивной фазы маниакально-депрессивного психоза, сопровождающейся симпатикотоническим синдромом, с помощью специальной шкалы / П. Т. Петрюк // Социальная и клиническая психиатрия. — 1997. — № 1. — С. 25—30.
28. Osgood, C. E. The nature and measurement of meaning / C. E. Osgood // Psychol. Bull. — 1952. — № 48. — P. 197—237.
29. Симптоматика циркулярной депрессии и предсказание эффективности лечения трициклическими антидепрессантами / [С. Г. Зайцев, И. С. Прохорова, Н. Г. Микешина, В. В. Громова] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1983. — Т. 83. — № 8. — С. 1198—1205.
30. Вентцель, Е. С. Теория вероятностей / Е. С. Вентцель. — М.: Наука, 1969. — 576 с.
31. Кемени, Дж. Конечные цепи Маркова / Дж. Кемени, Дж. Снелл. — М.: Наука, 1970. — 271 с.
32. Григорьева, Е. А. К вопросу о тяжести депрессии (клинико-статистическое исследование) / Е. А. Григорьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1979. — Т. 79. — № 4. — С. 444—449.
33. Блейхер, В. М. Патопсихологическая диагностика / В. М. Блейхер, И. В. Крук. — Киев: Здоров'я, 1986. — 280 с.
34. Петрюк, П. Т. О выделении патопсихологического симптома ножниц в самооценке больных циркулярной депрессией / П. Т. Петрюк // Актуальные вопросы невропатологии, психиатрии и нейрохирургии: тезисы обл. науч.-практ. конф. [Харьков, 20—21 октября 1987 г.]. — Х.: Б. и., 1987. — С. 108—109.
35. Росин, О. П. К предмету патопсихологии / О. П. Росин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1976. — Т. 76. — № 4. — С. 615—616.

Надійшла до редакції 20.04.2010 р.

О. П. Петрюк¹, П. Т. Петрюк²

¹ ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України»,

¹ Харківська обласна клінічна психіатрична лікарня № 3
(Сабурова дача),

² Харківський міський благодійний фонд психосоціальної
реабілітації осіб із проблемами психіки (м. Харків)

Порівняльні клінічні аспекти застосування ремерону і міртастадіну в лікуванні депресивних розладів

Розглянуті класифікація афективних психозів та соціальне значення депресивних розладів. Вивчена ефективність міртастадіну при лікуванні 38 хворих на депресивну фазу маніакально-депресивного психозу (тужний і тривожний варіанти), що супроводжується симпатикотонічним синдромом. Показана висока ефективність препарату при терапії згаданих варіантів депресивної фази психозу та підтверджена переносимість і безпека препарату, а також відсутність побічних ефектів при дозі до 45 мг на добу. Доведена відсутність достовірних відмінностей в ефективності, переносимості та безпеці препаратів ремерона і міртастадіна в лікуванні згаданих розладів.

Ключові слова: міртастадін, депресивні розлади, терапія, ефективність.

O. P. Petryuk¹, P. T. Petryuk²

¹ Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of AMS of Ukraine,

¹ Kharkiv Regional Clinical Psychiatric Hospital № 3 (Saburova dacha),

² Kharkiv city benevolent fund of psychosocial rehabilitation of persons with the problems of psyche (Kharkiv)

Comparative clinical aspects of application of remeron and mirtastadin are in treatment of the depressed disorders

The classification mood disorders and social significance of the depressive disorders are examined. The efficiency of mirtazapin in treatment of the 38 patients with depressive phase of the bipolar psychosis, accompanied by sympathocotonic syndrome (anxiety and melancholy types) is investigated. The high efficiency of this medication is demonstrated for treatment mentioned types of the depressive phase of the bipolar psychosis such well as confirmed the safety and absence the side effects of the mirtazapine in dosage to 45 mg for day. Absence of reliable distinctions is proved in efficiency, bearableness and safety of preparations of remeron and mirtastadin in treatment of the mentioned disorders.

Keywords: mirtastadin, depressive disorders, efficiency of therapy.

УДК: 616.89-008.441.44-07-036.2:614.87

В. О. Рудь, Ю. О. Фисун

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

ДОСЛІДЖЕННЯ ЦИРКАДІАННОГО ДЕСИНХРОНОЗУ У СУЇЦИДЕНТІВ

У роботі на матеріалі 123 випадків здійснення суїцидальної спроби вивчені порушення циркадіанного ритму у суїцидентів. Встановлено, що в усіх обстежених суїцидентів, в порівнянні з контрольною групою, мали місце порушення циркадіанного ритму зовнішньої і внутрішньої природи, найбільш виражені у обстежених з психотичними розладами, причому у представників вечірнього типу неузгодженість циркадіанної ритміки виявилася найбільш високою, а в осіб уранішнього — найбільш низькою. Обстежені індивідуального типу займали проміжне положення, наближаючись за своїми характеристиками до представників уранішнього типу.

Ключові слова: суїцидальна спроба, циркадіанні ритми, десинхроноз, біоритмологія

Проблема аутоагресивної поведінки залишається однією з пріоритетних задач сучасної психіатрії. На сьогоднішній день хронобіологічний аспект аутоагресії становить перспективний напрямок суїцидології, враховуючи той факт, що багато патологічних процесів в організмі супроводжуються десинхронозом, а неузгодженість ритмів, в свою чергу, є однією з причин розвитку патологічних змін [2, 5, 10]. Наукові дослідження останніх років свідчать про важливу роль порушень біологічних ритмів у виникненні та перебігу різних захворювань, в тому числі й психічних [3, 9, 12].

Поряд з цим, в доступній літературі зустрічаються лише поодинокі повідомлення про вплив порушень біологічних ритмів на виникнення суїцидальних дій, зокрема про сезонність аутодеструктивної поведінки [1, 4, 7, 8]. Проте, в них не розглядаються питання стану циркадіанних біологічних ритмів у осіб, що скоюють суїцидальні спроби.

Метою роботи стало вивчення розладів циркадіанної (колододової) ритміки суїцидентів в залежності від клініко-психопатологічної картини та індивідуального хронобіологічного типу.

Методами дослідження були клініко-психопатологічний та біоритмологічний. Циркадіанні ритми осіб з суїцидальною поведінкою вивчались шляхом індивідуального анкетування з використанням модифікованої для середньої смуги СНД анкети Естберга [11] та шляхом визначення об'єктивних показників добових ритмів (реєстрація протягом 6 діб через кожні 3 години показників температури тіла, частоти пульсу, дихання, систолічного і діастолічного артеріального тиску).

Було проведено комплексне клініко-психопатологічне та біоритмологічне обстеження 123 осіб, що здійснили спробу самогубства і були госпіталізовані до Полтавської обласної клінічної психіатричної лікарні ім. О. Ф. Мальцева протягом 2008—2010 рр. Крім того, для більш глибокого розуміння біоритмологічних порушень у суїцидентів було проведено біоритмологічне обстеження 30 здорових осіб контрольної групи, репрезентативних за статтю та віком.

Серед госпіталізованих суїцидентів осіб чоловічої статі було 59 (47,96 %), жіночої — 64 (52,03 %). Обстежені були за віком від 19 до 72 років (середній вік — 44,7 років).

За нозологічним розподілом ми поділили всіх суїцидентів на три групи. Першу групу склали 52 (42,27 %) особи, що страждали на різні психічні захворювання з наявною в клініці активною психопродуктивною симптоматикою. Другу групу обстежених склали 22 (17,88 %) пацієнти, що скоїли спробу самогубства на тлі провідної депресивної симптоматики в рамках гострих реакцій на стрес та розладів адаптації при наявній психічній патології пограничного регістру та хімічних залежностях. До третьої групи увійшло 49 (39,83 %) пацієнтів, що здійснили суїцидальну спробу в рамках гострих реакцій на стрес та розладів адаптації.

У результаті проведеного дослідження було встановлено три типи біологічних ритмів, максимуми яких припадають на ранкові, денні та вечірні години, що,