

I. М. Шляхов¹, М. В. Маркова²

Особенности нарушения семейного функционирования у женщин с тревожно-депрессивными расстройствами, коморбидными с зависимостью от алкоголя та стратегия його психотерапевтичної корекції

¹Керченський міський психоневрологічний диспансер (м. Керч),
¹Український НДІ соціальної, судової психіатрії і наркології
 МОЗ України (м. Київ),
²Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)

Метою дослідження стало вивчення особливостей сімейного функціонування жінок, хворих на тривожно-депресивні розлади, коморбідні с залежністю від алкоголю. У дослідженні брали участь 160 пацієнок (75 в основній, 42 та 43 у групах порівняння). Виявлені закономірності сімейного функціонування пацієнок з даною патологією. Визначені основні психотерапевтичні стратегії роботи з даним контингентом.

I. Shlyakhov¹, M. Markova²

Peculiarity of family functioning violations of females with anxious-depression disorders comorbidity with alcohol dependents and strategy its psychotherapy

¹Kerch city psychoneurological dispensary (Kerch),
¹Ukrainian SRI of social and forensic Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Ukraine (Kyiv),
²Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education (Kharkiv)

The aim of examination was the studying family functioning peculiarity of females with anxious-depression disorders comorbidity with alcohol dependents. In the investigation took part 160 patients (75 in the main group, 42 and 43 in the simile groups). Regularity of family functioning of patients with such comorbidity were revealed. Basic psychotherapy strategies by this contingent are certain.

УДК 616.89:615.214-036.66

Е. Б. Юрьев, канд. мед. наук, областной внештатный суицидолог, зав. отделением кризисных состояний
 Клиническое объединение «Днепропетровская областная клиническая психиатрическая больница» (г. Днепропетровск)

МИРТАЗАПИН И ЦИТАГЕКСАЛ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Несмотря на значительное количество синтезированных в последние годы психотропных препаратов, включая антидепрессанты, терапевтические и диагностические трудности при депрессиях, включая прогноз, который вообще не поддается анализу, создают очень серьезные проблемы в повседневной клинической практике. Мы сталкиваемся с фактами различного, а подчас и не контролируемого ответа пациентов на используемые в лечении медикаменты. Известно, что время формирования ответа на фармакологическую интервенцию варьирует и может быть достаточно большим; и в течение всего этого периода врачи вынуждены ждать, будет ли терапия эффективной, в то время как пациенты испытывают страдания и, что особенно опасно, осуществляют суицидальные попытки. Степень их социального функционирования значительно снижена, и очень часто они нетрудоспособны. Лишь у достаточно малой части (около трети) пролеченных больных удается достигнуть полной ремиссии симптоматики под воздействием психотропных препаратов, у большей же части патологический процесс продолжает манифестировать в той или иной степени.

Почему депрессии очень часто трудны в лечении? Однозначного ответа на этот вопрос сегодня нет. Современными методами нейроморфологии и прижизненной нейровизуализации (компьютерная томография, МРТ) у больных депрессиями находят: расширение боковых желудочков, уменьшение объема гиппокампа (особенно белого вещества) и префронтальной коры, (Stoll A., et al., 2000), а также увеличение миндалины (Reiman E. et al., 1997). Выделяют следующие нейрохимические типы депрессий:

- связанные преимущественно с дефицитом серотонина;
- с избытком серотонина, при снижении чувствительности постсинаптических рецепторов;
- с истощением норадреналина и серотонина (поздние депрессии);
- с нарушением баланса этих транмиттеров (Costa e Silva J. A., et al., 1993).

Показано также, что плотность в мозге 5-НТ_{1А}-ауто-рецепторов, которые, как известно, принимают участие в ингибировании по механизму обратной связи трансмиссии серотонина, увеличивается у больных с полиморфизмом гена 5-НТ_{1А}-рецепторов (G-1019), вызывающим его избыточную экспрессию. Надо признать и тот очевидный факт, что серотониновая и норадреналиновая системы очень тесно взаимосвязаны и изменения обмена серотонина (нарушения серотониновой рецепции) на том или ином этапе могут приводить к нарушениям трансмиссии и норадреналина. Очевидно, что и препараты, изменяющие серотониновую нейротрансмиссию, в той или иной степени должны действовать и на трансмиссию норадреналина.

Некоторые антидепрессанты, например дезипрамин, мапротилин и ребоксетин, первично влияют не на серотониновую, а на норадреналиновую трансмиссию, и, повышая внеклеточный уровень норадреналина в мозге, опосредованно стимулируют адренергические рецепторы. Даже когда антидепрессант прямо не блокирует обратный захват одного из моноаминов, возникающие при его действии рецепторные изменения нейротрансмиссии могут способствовать развитию серотонинергических или норадренергических эффектов. Сильное влияние на трансмиссию норадреналина оказывают дезипрамин, нортриптилин, амитриптилин, кломипрамин, докsepин, имипрамин, пароксетин, венлафаксин, милнаципран, ребоксетин, мапротилин; слабое — циталопрам, мirtазапин.

Еще одним свойством действия антидепрессантов является усиление нейротрансмиссии дофамина путем увеличения экспрессии D₂-рецепторов и/или выделения дофамина в кортико-лимбических областях мозга (прежде всего в префронтальной коре). Сильное влияние на нейротрансмиссию дофамина оказывает велбутрин, известный как относительно селективный ингибитор его обратного захвата; менее сильное — сертралин, флуоксетин, амитриптилин, кломипрамин, нортриптилин, амоксапин, бупропион; слабое — докsepин, дезипрамин, имипрамин, мапротилин, венлафаксин,

милнаципран, циталопрам, пароксетин, тразодон, нефазадон, мirtазапін.

Остаються неясними також і основи, в том числі і генетическіе, ефекта плацебо (Berrettini W., 2002). Плацебо-контролируемих же фармакогенетических исследований в доступной литературе представлено достаточно мало. Существовало и существует мнение, что все современные антидепрессанты эффективны при лечении депрессий, а утверждение, что некоторые препараты действуют быстрее или их применение чаще коррелирует с ремиссиями, долгое время считалось недоказанным. Ни для одного из них ранее не было твердо установлено, что он имеет значительно более клинически релевантное время начала действия; кроме того, не существует и четких прогностических факторов времени начала их терапевтического действия — к 4—6 неделе эффект от amitриптилина (кломипрамина) и SSRI одинаков (Gelenberg A. J., Cheser C. I., 2000). Известно также, что для антидепрессантов характерно отсроченное терапевтическое действие в диапазоне от 2 до 10 недель. Однако, в ходе проведенного исследования, пишет А. А. Nierenberg (Гарвардский институт медицины, Бостон, США, 2004), все же были отмечены достаточно выраженные отличия между эффектами приема флуоксетина, пароксетина и мirtазапина в течение 3-х недель лечения у пациентов с тяжелой депрессией (редукция отмечена более чем по 3,5 пунктам шкалы HAM-D и — 2,3 б. по шкале Монтгомери — Асберга (MADRS) — и они были клинически релевантными), что подтверждает ранее полученные данные (H. Agren et al., 1998; D. Benkert et al., 1998; C. Kremer et al., 1998), а также (C. Thompson, 2002); С. Н. Массолов с соавт., 2002). Этот эффект был достоверен и при сравнении циталопрама и мirtазапина (по шкале HAM-D > 50 %). Аналитический метод Каплана — Мейера для оценки «время — событие» дает разницу в 1 неделю между эффектом действия селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) и мirtазапином.

Известно, что мirtазапін является специфическим антагонистом центральных α_2 -рецепторов и обладает незначительным действием на α_1 -рецепторы. Блокада пресинаптических α_2 -рецепторов вызывает увеличение высвобождения норадреналина. Последующая активация α_1 -рецепторов ведет к активации 5HT клеток, а непосредственно блокада ингибирования α_2 -гетерорецепторов, расположенных на 5HT-окончаниях, ведет к увеличению выброса серотонина. Серотонин же действует только на 5HT₁-рецепторы, в то время как, 5HT₂₋₃-рецепторы блокированы мirtазапином. Такой двойной механизм действия мirtазапина на обе трансмиттерные системы определяет его как норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант NaSSA (T. Boer et al., 1995) с достаточно широким профилем фармакологической активности, что дает право выделить его в группе психотропных медикаментов, используемых в лечении смешанных и достаточно сложных депрессивных состояний. Как мы уже отметили, целый ряд сравнительных исследований показал, что мirtазапін превосходит другие антидепрессанты (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин), именно в скорости редукции тревожной симптоматики. Важной составляющей клинического действия мirtазапина является его способность быстро нормализовать расстройство сна за счет значительного сокращения периода засыпания, увеличения длительности и улучшения качества сна (нарушения сна имеются у 83—100 %

больных с депрессиями — О. Вертоградова, А. Асанов, 2003). Мirtазапін значительно удлиняет REM-фазу сна и уменьшает число ночных пробуждений. Этот эффект связывают с блокадой 5HT₂-рецепторов (G. Ruighet et al., 1990).

Раннее улучшение состояния при лечении антидепрессантами является высокочувствительным предиктором стабильной ремиссии (A. Szeged et al., 2003). Быстрый ответ очень важен с точки зрения снижения риска суицида (сравнительный анализ между различными антидепрессантами показал различия уже после первой недели лечения мirtазапином и СИОЗС — C. Thompson, 2002). С. Н. Массолов с соавт. (2002), также отметили, что эффект терапии мirtазапином наступал достаточно быстро — уже к 7-му дню у пациентов с рекуррентной депрессией достоверно редуцировались такие симптомы, как нарушения сна, сниженное настроение, психическая и соматическая тревога (тревога наблюдается у 96 % больных с депрессиями — D. Nutt, 1999). Очень важной клинической особенностью мirtазапина является и отсутствие фармакокинетического взаимодействия с другими антидепрессантами и современными антипсихотиками (R. Zoccali et al., 2003). Мirtазапін может сочетаться с клозапином, рисперидоном, оланзапином в лечении остаточных негативных симптомов и он эффективен при так называемой постпсихотической депрессии.

Известно, что препараты групп СИОЗС и СИОЗСиН (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) могут приводить к состоянию диффузного беспокойства, тревоги и повышать суицидальный риск. Совсем недавно в США и Великобритании были проанализированы данные по целому ряду современных антидепрессантов: флуоксетину, сертралину, пароксетину, флувоксамину, циталопраму, бупропиону, венлафаксину и мirtазапино. Наиболее безопасными препаратами были признаны флуоксетин, мirtазапін и циталопрам. Как известно, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина получили свое название из-за своей большей селективности (в десять раз и более) в отношении блокирования обратного захвата серотонина, чем обратного захвата норадреналина (Feighner J. P., Boyer W. F., 1996). Они обладают, в отличие от трициклических антидепрессантов, способностью блокировать натриевые каналы, что делает их безопасными при передозировке. Этот класс антидепрессантов, например: флувоксамин, флуоксетин, пароксетин, взаимодействует, по крайней мере, с 10-ю типами рецепторов, — пишет Stahl S. M. (1996, 1998, 2000). В связи с этим СИОЗС демонстрируют различные клинические ответы и побочные эффекты у больных депрессиями.

Использование циталопрама в клинической практике, например в США, можно проследить, начиная с 1991 года (Milne R. J., Coca K. I. Citalopram: a review of its pharmacokinetic potential in depressive illness // Drugs, 1991). Сегодня уже можно говорить, что циталопрам является эффективным и наиболее селективным ИОЗС антидепрессантом с минимально выраженными побочными эффектами, безопасным и хорошо переносимым, как при краткосрочном, так и продолжительном использовании в лечении депрессий различной степени тяжести. Кроме того, он может быть назначен как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими психотропными препаратами. Период полувыведения препарата — 33 часа, время достижения устойчивой

концентрації — 7—14 днів, процент зв'язування с белками крові — 50 %, взаємодія с цитохромом Р 450, рецепторами 1A2, 2D6, 3A4 слабое.

В 2002 г. нами было проведено исследование клинического эффекта циталопрама в лечении депрессий различной степени тяжести.

В таблице 1 представлены показатели выраженности клинической симптоматики у больных с депрессивными расстройствами до начала лечения циталопрамом.

В таблице 2 представлена сравнительная оценка редукции выраженности симптоматики в исследуемых клинических группах.

Таблица 1

Кластер/Статистические показатели	Показатели, баллы				
	Явления заторможенности	Подавленное настроение	Работоспособность	Заторможенность	Половые расстройства
<i>M ± m</i>	2,18 ± 0,24	2,84 ± 0,22	2,18 ± 0,20	1,28 ± 0,14	
Нарушения мышления у больных депрессией	Чувство вины	Суицидальность	Возбуждение	Деперсонализация и дереализация	Навязчивость
<i>M ± m</i>	2,12 ± 0,24	1,12 ± 0,12	0,84 ± 0,02	1,14 ± 0,13	0,28 ± 0,13
Нарушения сна у больных с депрессией	Нарушения засыпания	Беспокойный сон	Ранние пробуждения		
<i>M ± m</i>	1,12 ± 0,12	1,22 ± 0,14	1,34 ± 0,15		
Признаки тревоги	Тревога психическая	Тревога соматическая	Нарушения аппетита	Общесоматические нарушения	Ипохондрия
<i>M ± m</i>	1,64 ± 0,18	1,34 ± 0,12	1,22 ± 0,08	1,44 ± 0,10	0,44 ± 0,11

Таблица 2

Показатели редукции, %		Периоды наблюдения		
Кластер	Группа больных	Спустя неделю после лечения	Спустя 4 недели после начала лечения	Спустя 6 недель после начала лечения
Заторможенность	Монотерапия	-24 %	-58 %	-88 %
	Комбинированная	-18 %	-36 %	-74 %
Нарушения мышления	Монотерапия	-28 %	-52 %	-86 %
	Комбинированная	-16 %	-34 %	-78 %
Нарушения сна	Монотерапия	-28 %	-50 %	-82 %
	Комбинированная	-42 %	-68 %	-88 %
Тревога и соматические нарушения	Монотерапия	-22 %	-54 %	-84 %
	Комбинированная	-38 %	-66 %	-88 %

Таблица 3

Фармакокинетическое взаимодействие некоторых антидепрессантов и нейролептиков

Нейролептики	Антидепрессанты	Результат
Фенотиазин (хлорпромазин, тиоридазин, перфенозин)	ТЦА (имипрамин, дезипрамин, нортриптилин)	Повышение концентрации ТЦА на 25—100 %
Флуфеназин-деканоат	Имипрамин	Повышение концентрации имипрамина до токсического уровня
Тиоридазин	Тразодон	Повышение концентрации тразодона
Фенотиазин (хлорпромазин, бутаперазин)	Дезипрамин (высокие дозы)	Повышение концентрации фенотиазина
Клозапин	Флувоксамин	Значительное (5—10 раз) повышение уровня клозапина
Галоперидол, флуфеназин-деканоат, клозапин, сертиндол, зотепин	Флуоксетин	Повышение концентрации нейролептиков

В проведенном исследовании было показано, что циталопрам обладает отчетливо выраженной тимоаналептической активностью у больных с депрессивными расстройствами. Он может быть использован в случаях терапевтической резистентности в комбинации с другими антидепрессантами и другими психотропными препаратами. Он достаточно хорошо переносится больными и является безопасным и эффективным антидепрессантом.

Применение МиртазапинГЕКСАЛа и ЦитаГЕКСАЛа в клинической практике в виде монотерапии у пациентов с депрессиями является патогенетически обоснованным и достаточно эффективным.

Препараты обладают достаточной безопасностью и переносимостью и могут использоваться как монотерапия, так и в комбинированной терапии.

МиртазапинГЕКСАЛ является препаратом выбора при лечении умеренных и тяжелых депрессий с выраженной тревогой и ажитацией, в т. ч. рекуррентной депрессии и депрессий с риском развития суицида. Его применение не требует присоединения транквилизаторов и снотворных препаратов. МиртазапинГЕКСАЛ способствует нормализации формулы сна и, в малых дозировках (7,5—15 мг/сутки) может использоваться при нарушении сна в комплексной терапии неврозов и психосоматических расстройств. МиртазапинГЕКСАЛ не влияет на

сексуальную сферу и поэтому может быть использован для терапии психических расстройств с нарушением сексуальной функции. Лечение МиртазапинГЕКСАЛом рекомендуется назначать в условиях стационара.

ЦитаГЕКСАЛ сегодня, на наш взгляд, является антидепрессантом первого выбора в лечении пациентов с легкими и умеренными депрессиями и психосоматическими расстройствами. Обладая гармонизирующим эффектом на эмоциональную сферу, ЦитаГЕКСАЛ не нарушает качество жизни у пациентов, продолжающих привычную деятельность. Отсутствие значительных побочных эффектов, поведенческой токсичности и лекарственных взаимодействий у ЦитаГЕКСАЛа позволяет рекомендовать его для работы с психосоматическими расстройствами врачам-интернам. Курс лечения ЦитаГЕКСАЛом может проводиться амбулаторно.

Список литературы

1. Berrettini W. Psychiatric pharmacogenetics: a developing science // *Neuropsychopharmacology*. — 2002; 26: 128—9.
2. Feighner J. P., Boyer W. F. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. — Chichester. England: John Wiley & Sons, 1996.
3. Kaplan H. I., Sadock B. J., Grebb J. A. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences and Clinical Psychiatry, 7th ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.

Є. Юр'єв

МиртазапинГЕКСАЛ та ЦитаГЕКСАЛ у клінічній практиці

Клінічне об'єднання «Дніпропетровська обласна клінічна психіатрична лікарня» (м. Дніпропетровськ)

У статті наведені особливості лікування депресій сучасними антидепресантами, ефекти та взаємодії з антипсихотиками. Особливо автором підкреслюються особливості застосування у клінічній практиці МиртазапинГЕКСАЛу та ЦитаГЕКСАЛу.

4. Milne R. J., Coca K. I. Citalopram: a review of its pharmacokinetic potential in depressive illness // *Drugs*. — 1991; 41: 45—479.

5. Murphy G. M. Jr., Hollander S. B., Rodrigues H. E. et al. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2004; 61 (11): 1163—9.

6. Mundo E., Walker M., Cate T. et al. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder // *Ibid.* — 2001; 58: 539—44.

7. Smeraldi E., Zanardi R., Benedetti F. et al. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine // *Mol. Psychiatry*. — 1998; 3: 508—11.

8. Kim D. K., Lim S. W., Lee S. et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport*. — 2000; 11: 21—29.

9. Yoshida K., Ito K., Sato K. et al. Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. — 2004.

10. Stahl Sm. Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitor Citalopram and Sertraline // *Biol. psychiatry*. — № 48. — P.894—901.

11. Юрьєва Л. Н. и др. Опыт применения ципрамила у больных депрессией / Л. Н. Юрьєва, А. И. Мамчур, Е. Б. Юрьєв, А. Д. Левченко // *Архив психиатрии*. — № 1, 2002. — С. 3—7.

Надійшла до редакції 24.02.2009 р.

E. Yuriev

MirtazapinHEXAL and CitaHEXAL in the clinic practice

Clinical association "Dnipropetrovs'k regional clinical mental Hospital" (Dnipropetrovs'k)

In this article the effects and peculiarities of antidepressants in the treatment of depressions are analyzed. The author accents on the advantages of MirtazapinHEXAL and CitaHEXAL in the clinic practice.