

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СОЧЕТАНИЯ ПРОЗАКА И ЗИПРЕКСЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Е. А. Григорьева, А. Л. Дьяконов

Ярославская государственная медицинская академия

Актуальность проблемы терапии депрессий обусловлена не только ростом числа пациентов с депрессивными расстройствами, но и видоизменениями клинической картины депрессий и расширяющимися возможностями психофармакологии. По данным Всемирной организации здравоохранения к началу XXI века удельный вес депрессивных и ассоциированных с ними тревожных расстройств составил около 40% в общей структуре зарегистрированной во всем мире психической патологии (WHO, 2001). Предсказанное O.Hagnell и соавт. (10) наступление «века меланхолии» становится реальностью. По распространенности депрессиям отводится третье место после гипертонической болезни и гриппа.

Депрессия влечет за собой отрицательные последствия не только медицинского, но и социального характера. Растет удельный вес затяжных и хронических расстройств, часты рецидивы аффективных приступов, между которыми наблюдаются не интермиссии, а ремиссии, нередко с сохраняющимся сниженным фоном настроения. В 40% случаев депрессия и через год может отвечать критериям депрессии (6).

Депрессия оказывает отрицательное влияние на качество жизни пациента, его адаптационные возможности, может приводить к инвалидизации. Согласно данным анализа ВОЗ с использованием современных статистических приемов установлено, что к 2020 году депрессия займет второе место после ишемической болезни сердца из десяти ведущих причин инвалидности.

Тенденция к увеличению распространенности атипичных, а также стертых, неглубоких форм депрессии приводит к расплывчатости их синдромальных и нозологических границ, к усложнению диагностики, противоречивости прогностических критериев. Вместе с тем, развивающаяся психофармакология требует более тщательного анализа и дифференцированного подхода к оценке депрессий, поскольку постоянно растет количество психотропных препаратов узкого, целенаправленного спектра действия, и каждому анти-

депрессанту присущ свой спектр психотропной активности (9). Однако многообразие антидепрессантов позволяет не только проводить индивидуальную и адекватную терапию, расширяя возможности врача в выборе лечения, но и свидетельствует о сохраняющейся проблеме в плане его эффективности (3).

Прозак (флуоксетин) – селективный ингибитор обратного захвата серотонина с минимальным воздействием на другие нейротрансмиттеры (8, 9, 12). Он эффективен при депрессии любой тяжести (15), но все же считается, что препарат более рационально применять при депрессиях легкой и средней тяжести (5, 7, 14).

Зипрекса (оланзапин), являясь атипичным нейролептиком, используется в основном для купирования продуктивной и негативной симптоматики при шизофрении, шизофреноподобных и шизоаффективных расстройствах. Однако есть работы, указывающие на эффективность зипрексы при депрессиях (2, 11, 13, 19).

Цель данного исследования – сравнительная оценка эффективности прозака и сочетания прозака и зипрексы при лечении депрессивных расстройств.

Материал и методы исследования

Обследовано 62 пациента (49 жен., 13 муж.) в возрасте от 20 до 42 лет с умеренными и тяжелыми (без психотических симптомов) депрессивными эпизодами (32 в структуре рекуррентного депрессивного расстройства).

Из исследования исключались больные с органическими поражениями ЦНС, тяжелыми соматическими заболеваниями, злоупотребляющие алкоголем, наркотиками, другими психоактивными веществами, беременные и кормящие женщины. Отбирались пациенты, которые при изучаемом депрессивном расстройстве не принимали никакого лечения.

Структурная характеристика была представлена полиморфными (43,6% – 27 чел.), простыми меланхолическими (30,6% – 19 чел.), деперсона-

лизационными (21,0% – 13 чел.), ларвированными (4,8% – 3 чел.) депрессиями. Полиморфные депрессии, кроме выраженных основных, дополнительных симптомов, имели полиморфные факультативные: деперсонализацию, obsессии, фобии, сенсоипохондрию (по Леонгарду). У ряда больных (9,7%) имели место редкие легкие или средней тяжести панические атаки без агорафобии. Основа факультативных симптомов – галитимная. Деперсонализационные депрессии включали в себя болезненно переживаемое бесчувствие (анестетическая депрессия – 12,9%), болезненно переживаемое бесчувствие в сочетании с гипопатическим вариантом дереализации и отчуждением витальных чувств (гипопатическая деперсонализация – 4,8%), гипопатическая деперсонализация в сочетании с аутопсихической по типу измененности собственного «Я» (3,2%). Ларвированные депрессии были представлены сенестопатически-алгическими вариантами: абдоминальный (3,2%), кардиальный (1,6%). Вне зависимости от структуры депрессии доминирующий аффект был тоскливым, сочетающимся (в основном при полиморфных депрессиях) с тосливо-тревожным, тревожным аффектами.

Клинический анализ дополнялся оценкой глубины депрессии по шкале HAM-D. Кроме того, была использована шкала общего клинического впечатления (CGI) и шкала побочных эффектов. Все шкалы заполнялись до момента лечения, на 10, 20, 40 дни активного лечения. К 40 дню лечения результат оценивался как «очень хороший» (0–5 баллов по шкале HAM-D – 17 пунктов), «хороший» (6–10 баллов), «удовлетворительный» (свыше 10 баллов, но сокращение количества баллов, по сравнению с исходным, на 50% и выше), «неудовлетворительный» (свыше 10 баллов, но сокращение количества баллов, по сравнению с исходным, ниже 50%). Шкала побочных эффектов содержала 19 симптомов, оцениваемых по 5 балльной системе (0–4) в зависимости от тяжести. Она включала: сухость во рту, запоры, головокружения, тремор, нарушение аккомодации, тревогу, сонливость, инсомнии, тошноту, диспепсию, головную боль, гипотензию, в том числе ортостатическую, нарушения мочеиспускания, тахикардию, потливость, обмороки, кожный зуд, сыпь, мышечную боль.

Результаты лечения подвергались статистической обработке по методу Стьюдента. Использовались стандартные статистические показатели: среднее значение и стандартная ошибка.

Все пациенты разделены на 2 группы: лечившиеся прозаком – 32 человека и получавшие прозак в сочетании с зипрексой – 30 человек. В каждой группе распределение пациентов в зависимости от структуры депрессивного симптомокомплекса было равноценным, среднее количество баллов по шкале HAM-D примерно одинаковое (без статистически значимых различий).

Прозак назначался в дозе 40–60 мг/сут. Доза наращивалась в течение 4–6 дней. Сочетанная терапия осуществлялась также с постепенным увеличением доз обоих препаратов: прозак до 40 мг/сут, зипрекса до 10–15 мг/сут.

Результаты и обсуждение

В результате проведенной работы было получено, что из 32 пациентов, принимавших прозак, 30 полностью завершили исследование. В 6,2% случаев полиморфных депрессий препарат был отменен из-за появления на 10–11 день терапии выраженной тревоги, суетливости, внутреннего волнения, диспепсии. Кроме того, побочные эффекты имели место у 13 больных (40,0%) в первые дни приема препарата. Они были незначительными (1–2 балла), не требовали отмены и выявлялись часто при прицельном расспросе. Больные отмечали внутреннее волнение, напряжение, небольшую головную боль, «чувство напряжения», «тяжесть в голове», чувство «подташнивания».

При использовании сочетания препаратов из 30 обследованных из-за побочных эффектов выбыло трое (10,0%). Один пациент (анестетическая депрессия) отказался от приема препаратов в связи с появлением выраженной вялости, сонливости, головокружения, снижения АД до 100/70 мм рт. ст. (6 день приема – 40 мг прозака и 10 мг зипрексы). У двух других, напротив, имело место усиление тревоги, внутреннего волнения, напряжения, появилось умеренное психомоторное возбуждение, бессонница (на 5–6 дни приема – 40 мг прозака и 10 мг зипрексы). У обоих пациентов регистрировалась полиморфная депрессия; у одного из них – 3-й приступ рекуррентного депрессивного расстройства (приступы утяжелялись и усложнялись). В целом побочные эффекты, не требовавшие отмены препаратов, констатировались в первые дни приема у 17 пациентов (56,7%). Они не были выраженными и стойкими, выявлялись, в основном, при целенаправленном расспросе, проходили самостоятельно и характеризовались сонливостью на фоне «общего успокоения», что больными оценивалось положительно (20,0% – 6 чел.); небольшим усилением тревоги и внутреннего напряжения (16,7% – 5 чел.), которое могло сочетаться с головной болью (10,0% – 3 чел.), усилением нарушений сна (13,3% – 4 чел.) (в основном пресомническими по типу плохого засыпания, постсомнические расстройства в виде ранних пробуждений сохранялись на прежнем уровне); головной болью (10,0% – 3 чел.) как самостоятельной, так и с чувством тошноты (3,3% – 1 чел.); тошнотой и диспепсией (10,0% – 3 чел.).

Глубина депрессии в группе обследованных, получавших прозак, составила в среднем до лечения 29,1 балла; на 10 день терапии – 26,3; на 20 – 20,7, на 40 день – 13,7 балла. У пациентов,

лечившихся прозаком и зипрексой, соответственно – 31,7; 22,2; 15,8; 9,3 (рис. 1).

Эффект от сочетанной терапии наступал быстрее и был статистически значим ($p < 0,01$) к 10 дню активной терапии, в то время как при лечении прозаком – к концу 3-ей недели. К 40 дню терапии эффективность прозака в сочетании с зипрексой также выше ($p < 0,05$). В обеих группах в целом наблюдалось постепенное (по средним показателям) послабление депрессивных расстройств.

На 40 день терапии прозаком «очень хороший» результат выявлен в 36,7% случаев (11 чел. из 30), «хороший» – в 30,0% (9 чел.), «удовлетворительный» – в 20,0% (6 чел.), «неудовлетворительный» – в 13,3% (4 чел.); при применении прозака и зипрексы, соответственно, в 40,7% случаев (11 чел.), в 40,7% (11 чел.), в 14,8% (4 чел.), в 3,7% (1 чел.) (рис. 2).

Следовательно, к 40 дню терапии «очень хороший» и «хороший» результат выявлен в 66,7% случаев приема пациентами прозака и в 81,4% случаев – сочетания препаратов. Неудовлетворительный результат при лечении прозаком и зипрексой определен у пациентки с полиморфной структурой депрессии (рекуррентное депрессивное расстройство, 3-й приступ).

К 10 дню лечения прозаком достоверно уменьшались отклонения в ассоциативной сфере ($p < 0,05$), снижение веса тела ($p < 0,03$), интрасоматические расстройства в виде ночных пробужде-

ний с повторным засыпанием ($p < 0,05$). При сочетанной терапии с большей степенью достоверности ослабевали те же симптомы депрессии, а также улучшалось настроение ($p < 0,01$), устранялись витальный компонент депрессии ($p < 0,03$), суицидные мысли ($p < 0,05$), идеи самообвинения, греховности ($p < 0,03$), пресомнические расстройства ($p < 0,03$). Последние при монотерапии прозаком достоверно ослабевали к 20 дню наблюдения. При обоих видах терапии слабее редуцировались ангедония, страх перед рецидивом заболевания при повышенном внимании к своему состоянию. Улучшение аппетита происходило в обеих группах параллельно ослаблению депрессии, но обращал на себя внимание тот факт, что при сочетанной терапии не констатировалось достоверно значимого нарастания массы тела (прозак $1,75 \pm 0,13$; прозак и зипрекса $1,93 \pm 0,21$; $p < 0,05$).

Факультативные симптомы ослабевали также по мере устранения депрессии, но явления деперсонализации при обоих видах терапии подвергались обратному развитию более медленными темпами, чем большинство депрессивных. Ипохондрические сверхценные идеи в структуре полиморфных депрессий достоверно хуже устранялись при лечении прозаком ($p < 0,05$).

Выбор данного сочетания препаратов не был случайным. Еще в 1999 году R.Shelton, T.Tohen и соавт.(18) опубликовали работу, свидетельствующую об эффективности комбинации оланзапина с флуоксетином в лечении тяжелых затяжных депрессий без психотических симптомов.

Другие исследователи (1, 16), изучая сочетанное влияние на депрессию оланзапина и антидепрессантов – селективных ингибиторов реаптейка серотонина, находили это направление «весьма перспективным».

Несмотря на подчеркиваемый несомненный первичный антидепрессивный эффект монотерапии оланзапином, некоторые авторы (17, 20) наблюдали усиление депрессивной симптоматики при эпизодах тяжелой депрессии без психотических симптомов, расценивая его как побочный эффект. В связи с этим параллельное назначение антидепрессанта обосновано.

В то же время использование оланзапина при тяжелых депрессивных эпизодах с психотическими симптомами и аффектодоминантом (2) типе шизоаффективного расстройства не сопровождалось усилением депрессии.

Выводы

Таким образом, сравнительный анализ эффективности использования прозака и сочетания прозака и зипрексы в лечении больных с депрессивными расстройствами показал: сочетание прозака и зипрексы приводит к более быстрой и эффективной редукции депрессивных симптомов без существенного увеличения количества серьезных побочных эффектов.

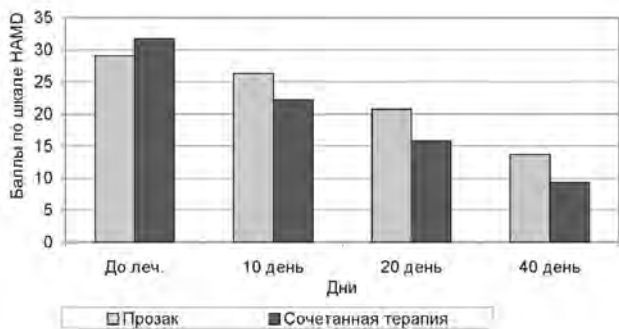


Рис. 1. Сравнительная оценка эффективности прозака и сочетания прозака и зипрексы при лечении депрессивных расстройств

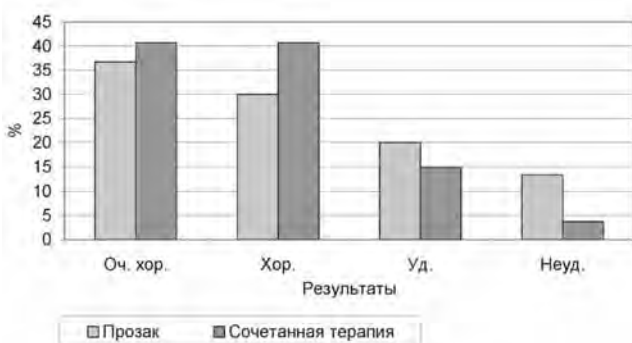


Рис. 2. Результаты терапии прозаком и сочетанной терапией прозаком и зипрексой к 40 дню исследования

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрусенко М.П., Морозова М.А. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 4–9.
2. Григорьева Е.А., Рицков А.С. Применение оланзапина при лечении депрессивно-бредовых расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 3, № 6. – С. 204–207.
3. Краснов В.Н. Закономерности динамики депрессий: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты // Депрессии и коморбидные расстройства. – М., 1997. – С. 80–98.
4. Мосолов С.Н. Современные тенденции развития психофармакотерапии // Журн. неврол. и психиатрии. – 1998. – № 5. – С. 12–19.
5. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Костюкова Е.Г. и соавт. Избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина при лечении больных эндогенными депрессиями. Сравнительное изучение сертралина и флуоксетина // Социальная и клиническая психиатрия. – 1994. – Т. 4, № 2. – С. 94–98.
6. Смулевич А.Б. Лечение резистентных затяжных эндогенных депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 128–132.
7. Beasley C.M., Sagler M.E., Cunningham D. et al. Fluoxetine in tricyclic refractory major depressive disorder // J. Affect. Disord. – 1990. – Vol. 20. – P. 193–200.
8. Beasley C.M., Tollefson T., Tran P. et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol // Neuropsychopharmacology. – 1996. – Vol. 14. – P. 111–123.
9. Cohen L.J., Vane C.L. Clinical implications of antidepressant pharmacogenetics and pharmacogenetics // Ann. Pharmacother. – 1996. – Vol. 3. – P. 1471–1480.
10. Hagnell O. et al. (1982). Цитировано по А.Б. Смулевичу «Депрессии при соматических и психических заболеваниях». – М., 2003. – С. 14.
11. Ghaemi S.N., Cherry E.L., Kazow J.A., Goodwin F.K. Does olanzapine have antidepressant properties? A retrospective preliminary study // Bipolar Disorders. – 2000. – Vol. 2, N 3. – P. 196–199.
12. Guse B.H., Gitlin M. New antidepressants and the treatment of depression // J. Fam. Pract. – 1994. – Vol. 38. – P. 49–57.
13. Keck P.E., McElroy S.L., Strakowski S.M. et al. Factors, associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorders // J. Clin. Psychiatry. – 2000. – Vol. 57, N 4. – P. 147–151.
14. Lader M. Fluoxetine efficacy in comparative drugs: An overview // Br. J. Psychiatry. – 1988. – Vol. 153, Suppl. 3. – P. 51–59.
15. Levine S., Deo R., Mahadevan K. A comparative trial of a new antidepressant fluoxetine // Br. J. Psychiatry. – 1987. – Vol. 150. – P. 653–655.
16. Rothshild A.I., Bates K.S., Boehringer K.L., Syed A. Olanzapine response in psychotic depression // J. Clin. Psychiatry. – 1999. – Vol. 60, N 2.
17. Sanger T.M., Tollefson G.D., Liberman J.A. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of first-episode psychosis. Presented at the 35th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Dec. 13, 1996, San Juan P.R.
18. Shelton R., Tollefson T., Tohen M. et al. The study of olanzapine plus fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder without psychotic features. Presented at the 39th annual meeting of New Clinical Drug Evaluation Unit, Boca Raton FL.
19. Tollefson G.D., Sanger T.M., Beasley C.M., Tran P.V. A double-blind, controlled comparison of the novel antipsychotic olanzapine versus haloperidol or placebo on anxious and depressive symptoms accompanying schizophrenia // Biol. Psychiatry. – 1998. – Vol. 43, N 11. – P. 803–810.
20. Tran P.V., Hamilton S.H., Kuntz A.I. et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders // J. Clin. Psychopharmacol. – 1999. – Vol. 17. – P. 407–418.

COMBINED USE OF PROZAC AND ZYPREXA IN THE TREATMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS

E. A. Grigoryeva, A. L. Dyakonov

Objective: Comparative evaluation of using Prozac vs. combined Prozac and Zyprexa in the treatment of depressive disorders. Material: 62 patients (49 female and 13 male) aged from 20 to 42 years with moderate and severe (free of psychotic symptoms) depressive episodes (32 of them a part of recurrent depressive disorder). Method and instruments: Clinical analysis and evaluation of severity of depression on HAM-D Scale; CGI and side effects scale. All the scales were filled out before treatment and on day 10, 20 and 40 of active treatment. All patients were divided into two groups: those treated with Prozac (N=32) and those treated with combination of Prozac and Zyprexa

(N=30). Prozac was prescribed in the dose 40–60 mg a day. This initial dose would be increased during 4 to 6 days. Combined treatment was also characterized by gradual increase of the dose of both drugs: Prozac up to 40 mg a day and Zyprexa up to 10–15 mg a day.

Comparative analysis of the efficacy of Prozac vs. Prozac plus Zyprexa in the treatment of patients with depressive disorders shows that combined use of Prozac and Zyprexa happen to bring about faster and effective reduction of depressive symptoms without significant increase of the rate of serious side-effects.