

РАЗЛИЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ МИЛНАЦИПРАНА (ИКСЕЛ), ФЛУВОКСАМИНА И ПАРОКСЕТИНА ПРИ ДЕПРЕССИЯХ С ЗАТОРМОЖЕННОСТЬЮ И АЖИТАЦИЕЙ*

Ш. Моришита, С. Арита

Япония

Несмотря на то, что действенность обеих групп наиболее часто назначаемых антидепрессантов (СИОЗС и СИОЗСН), обладающих благоприятным профилем действия, простотой дозирования и отсутствием токсического действия при передозировке (6, 7), неоднократно подтверждалась, существует несколько клинических испытаний, где отмечалось преимущество одного из них над другим. Представляется важным сравнить свойства каждого из представителей этих групп антидепрессантов. Тщательных сравнительных исследований свойств этих препаратов не предпринималось. P.Kielholz и W.Poeldinger (3, 4), обнаружив различия в действии антидепрессантов на ажитированную депрессию и депрессию с заторможенностью, чтобы облегчить клиницистам выбор препарата, предлагали классифицировать антидепрессанты исходя из особенностей их действия (профиля активности). Это послужило поводом для клинического изучения иксела, флувоксамина и пароксетина при этих состояниях.

Был выполнен ретроспективный анализ когорты депрессивных больных, проходивших лечение в психиатрическом отделении клинической больницы, базы медицинского института Кавасаки (Kawasaki Medical School Hospital, Kurashiki, Япония), в период 2000 и 2001 гг. Таких больных, чей диагноз соответствовал критериям DSM-IV для большого депрессивного расстройства или биполярного депрессивного расстройства, оказалось 1 518. Были изучены истории болезни больных, получавших один из перечисленных препаратов. В исследование включили только тех пациентов, которые отвечали следующим критериям: состояние должно было быть оценено с помощью шкалы Гамильтона из 21 пункта (Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (1); до начала лечения они оценивались по трем симптомам HAM-D. Больные депрессией с заторможенностью должны были иметь 4 и больше баллов при оценке следующих пунктов: пониженное настроение, утрата интересов и заторможенность.

* Расширенный реферат статьи в European Psychiatry, 2004, Vol. 19, P. 450–451, представлен для публикации компанией Янссен Силаг.

Больные ажитированной депрессией должны были иметь 4 или больше баллов при оценке следующих пунктов: ажитация, психическая тревога и ипохондрические переживания. Для HAM-D наличие симптома определялось выраженностью в 4 пункта (2). Поэтому был предложен порог выраженности симптома ≥ 4 . Больные должны были иметь общую оценку по HAM-D не ниже 22.

Каждый из антидепрессантов назначался внутрь. Другие антидепрессанты не применялись. Суточные дозы, которые рекомендованы в Японии как терапевтические, составили для милнаципрана (иксел) 50–100 мг, для флувоксамина – 75–150 мг и для пароксетина – 20–40 мг.

Для оценки быстроты действия лекарств пациентов наблюдали в течение 2-х недель после назначения препарата. По оценкам до и после 2-х недель с момента начала лечения больных разделили на респондеров и нереспондеров. Респондерами считали тех, у кого произошло снижение выраженности общей оценки трех симптомов по HAM-D на 50% от исходного уровня. Остальных считали нереспондерами. Из исследования исключили больных со смешанными (ажитированно-заторможенными) депрессивными состояниями.

55 больных получали иксел (38 с заторможенностью, 17 с ажитацией), 42 – флувоксамин (31 с заторможенностью, 11 с ажитацией) и 55 лечились пароксетином (35 с заторможенностью, 20 с ажитацией). Все три группы до начала лечения не различались по полу, возрасту и общей оценке по HAM-D. Частота ответа на лечение сравнивалась с использованием χ^2 критерия.

К концу двухнедельного лечебного периода в группе, получавших иксел, 23 (60,5%) из 38 больных с заторможенностью оказались респондерами, в группе с ажитированной формой таких больных было 14 (82,4%) из 17. По χ^2 тесту ($v^2=2,542$, $df=1$; $p=0,1109$).

В группе, получавших флувоксамин, оказались респондерами 16 (51,6%) из 31 больного с заторможенностью, тогда как в группе ажитированной депрессии таких больных было 5 (45,5%) из 11. Статистически значимой разницы между группами

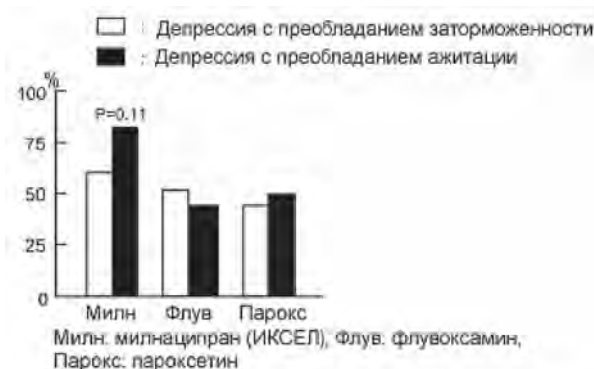
по χ^2 критерию обнаружено не было: ($v^2=0,123$; $df=1$; $p=0,7256$).

В группе, получавших пароксетин, оказались респондерами 16 (45,7%) из 35 больных с депрессивной заторможенностью и 10 (50%) из 20 больных агитированной формой депрессии. Статистически значимых различий между двумя группами не обнаружено ($v^2=0,094$; $df=1$; $p=0,7594$).

Настоящее исследование позволило оценить действие милнаципра (иксела), флувоксамина и пароксетина при депрессии с преобладанием агитации и заторможенности. Предполагалось, что различные антидепрессанты с разной степенью интенсивности воздействуют на различные симптомы депрессивного синдрома, такие как психомоторная заторможенность, печаль, подавленное настроение, тревога, агитация и ипохондрия (3, 4).

Как оказалось, флувоксамин и пароксетин одинаково действовали на сопутствующие депрессии симптомы агитации или заторможенности. Однако в группе, получавших иксел, наблюдалась тенденция к большей частоте удачных случаев лечения больных с агитированной формой депрессии, чем больных с заторможенностью (рисунок).

Существуют сведения о том, что при лечении терапевтически резистентной агитированной депрессии эффективен мапротилин (5) – препарат, чье действие похоже на действие ингибиторов обратного захвата норадреналина. Кроме того, новый избирательный ингибитор обратного захвата норадреналина, ребоксетин (9) существенно улучшает состояние при тревоге и агитации. Эти данные



Процент респондеров среди депрессивных больных с заторможенностью или агитацией

позволяют предполагать, что вещества, воздействующие на норадреналиновый обмен, способны улучшать состояние при агитации и тревоге. Существуют веские доказательства нарушения норадреналинового обмена в ЦНС многих депрессивных больных (8). Отсюда возникает предположение, что возникновение симптомов тревоги также может быть вызвано нарушением норадреналиновой нейротрансмиттерной системы. Иксел обладает сильным ингибирующим действием на обратный захват норадреналина. Это и объясняет его большую эффективность у больных с агитированной депрессией. Авторы считают, что полученные в этом исследовании данные о различном действии иксела, флувоксамина и пароксетина на различные формы депрессивного синдрома помогут клиницистам в выборе антидепрессантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hamilton M. A rating scale for depression // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.
2. Hamilton M. Frequency of symptoms in melancholia (depressive illness) // Br. J. Psychiatry. – 1989. – Vol. 154. – P. 201–206.
3. Kielholz P., Poeldinger W. Pharmacotherapy of endogenous depression // Compr. Psychiatry. – 1968. – Vol. 9. – P. 179–186.
4. Kielholz P. The classification of depressions and the activity profile of the antidepressants // Prog. Neuropsychopharmacol. – 1979. – Vol. 3. – P. 59–63.
5. Kielholz P. Treatment for therapy-resistant depression // Psychopathology. – 1986. – Vol. 19, Suppl. 2. – P. 194–200.
6. Nelson J.C.N. Safety and tolerability of the new antidepressants //

- J. Clin. Psychiatry. – 1977. – Vol. 58, Suppl. 6. – P. 26–31.
7. Puech A., Montgomery S.A., Prost J.F. et al. Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability // Int. Clin. Psychopharmacol. – 1997. – Vol. 12. – P. 99–108.
8. Schildkraut J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of the supporting evidence // Am. J. Psychiatry. – 1965. – Vol. 122. – P. 509–522.
9. Stahl S.M., Mendels J., Schwartz G.E. Effects of reboxetine on anxiety, agitation, and insomnia: results of a pooled evaluation of randomized clinical trials // J. Clin. Psychopharmacol. – 2002. – Vol. 22. – P. 388–392.

DIFFERENTIAL EFFECTS OF MILNACIPRAN, FLUVOXAMINE AND PAROXETINE FOR INHIBITED AND AGITATED DEPRESSION

Sh. Morishita, S. Arita

A retrospective cohort analysis was made of depression patients treated in the Department of Psychiatry, Kawasaki Medical School Hospital, Kurashiki, Japan, between 2000 and 2001. During this study period, 1518 patients met the DSM-IV criteria for major depressive disorder or bipolar disorder depression. The medical records of the patients receiving milnacipran, fluvoxamine, or paroxetine to treat depression were also reviewed. For inclusion in this study, patients were required to have a total HAM-D score of at least 22. Each antidepressant was administered orally without any other antidepressants or mood stabilizers. The daily dose of milnacipran was 50–100 mg, that of fluvoxamine was 75–150 mg, and that of paroxetine was 20–40 mg. These daily doses are the recommended treatment doses in Japan. Patients were observed for 2 weeks to evaluate rapid activity. At the end of a 2-week treatment period, among the patients receiving milnacipran treatment 60.5% of 38 patients with inhibited depression showed response, whereas 82.4% of 17 patients

with agitated depression responded. There was a tendency towards a higher frequency of response among agitated depression patients than among those with inhibited depression by chi-square test. Among the patients receiving fluvoxamine treatment, 51.6% of 31 patients with inhibited depression showed response, while 45.5% of 11 patients with agitated depression responded. There were no significant differences between the two groups. Among the patients receiving paroxetine treatment, 45.7% of 35 patients with inhibited depression showed response, and 50% of 20 patients with agitated depression responded. There were no significant differences between the two groups. Milnacipran appeared to be better efficacy to patients with agitated symptoms. In this study, differences in symptoms in the response to milnacipran, fluvoxamine and paroxetine were found. These results should help guide clinicians in determining the selection of these antidepressants for depression.