

АУГМЕНТАЦІЯ АТИПОВИМИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ ЯК НОВА СТРАТЕГІЯ В ЛІКУВАННІ ТЕРАПЕВТИЧНО РЕЗИСТЕНТНИХ ДЕПРЕСІЙ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Визначено ефективність атипичних нейролептиків у комплексному лікуванні терапевтично резистентних депресій. З позицій системного підходу було проведено комплексне обстеження та лікування 60 пацієнтів. 24-тижневий період спостереження та лікування засвідчив достовірно вищу ефективність аугментації кветіапіном схеми лікування терапевтично резистентних депресій порівняно з лікуванням антидепресантами групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну.

Ключові слова: терапевтично резистентні депресії, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, атипичні нейролептики, лікування.

Зростання питомої ваги депресивних розладів в Україні зокрема та в усьому світі в цілому є актуальною проблемою сучасного суспільства. Попри великий інтерес науковців до вивчення цієї патології, застосування сучасних методів терапії, дані літератури свідчать про те, що більше третини пацієнтів із депресивними розладами демонструють відсутність або ж низьку ефективність ініціальної антидепресивної терапії. При хронічних і затяжних депресіях ця величина сягає 40%. Оскільки на депресію хворіють в основному люди працездатного віку, ця медична проблема набуває серйозного соціально-економічного аспекту [1]. Зазвичай, якщо при лікуванні депресивних розладів упродовж двох послідовних курсів (по 3–4 тиж) адекватної монотерапії фармакологічно відмінними препаратами зазначається відсутність або недостатність клінічної ефективності (редукція симптоматики за шкалою Гамільтона становить менше 50%), то таку депресію кваліфікують як терапевтично резистентну [2–4]. Сучасна концепція надання психіатричної допомоги пацієнтам із терапевтично резистентними депресіями (ТРД) полягає не лише в досягненні ефективності проведеної терапії, а і в її результативності. Результативність лікування є доволі широким поняттям, яке включає в себе власне ефективність — ступінь і швидкість редукції депресивної симптоматики, частоту загострень; переносимість — характеристика побічних дій, безпеки та зручності прийому лікування; функціонування — рівень щоденної активності, якість життя; прийнятність — ставлення хворого до методу лікування, умов лікування та до всіх учасників терапевтичного процесу (комплаєнс) [5–7]. У лікуванні ТРД на теперішній час провідну роль відіграє психофармакотерапія. Існує багато рекомендацій щодо ведення пацієнтів із ТРД. Сьогодні найбільш опрацьованими

в науковому й практичному аспектах є такі: при констатації резистентності до проведеного лікування перехід на антидепресанти іншої фармакологічної групи, комбінування антидепресантів, посилення схеми лікування тимостабілізаторами, потенціювання схеми препаратами з гормональною активністю (в основному використовуються тиреоїдні гормони), атипичними антипсихотиками, ноотропами, β -адреноблокаторами. Базові принципи лікування ТРД — своєчасність, етапність, комплексність, послідовність та відносна агресивність терапевтичної тактики (щонайменше середньотерапевтичні дози медикаментів, раннє використання стратегій потенціювання схеми лікування і комбінування препаратів, обов'язкове підключення немедикаментозних методів (психотерапія, електроконвульсивна терапія)) [3, 8, 9]. Методика застосування атипичних нейролептиків у комбінованому лікуванні ТРД на сьогоднішній день набуває дедалі більшого поширення. Такий підхід зумовлений тим, що ці препарати мають більш виражену фармакологічну гетерогенність, поєднану із топічною селективністю (властивість вибіркового зв'язування з окремими підвидами рецепторів). Завдяки цьому зазначений клас медикаментів впливає на негативну симптоматику (при ТРД — симптоми негативної афективності), когнітивні функції, вони активні безпосередньо щодо афективних порушень. Водночас цим препаратам властивий кращий профіль переносимості порівняно з конвенційними нейролептиками, що сприяє кращому ставленню пацієнтів до лікування (комплаєнс) [10, 11].

Мета нашого дослідження — визначення ефективності атипичних нейролептиків у комплексному лікуванні ТРД.

Як атипичний нейролептик нами обрано кветіапін, оскільки багато авторів при вивченні даного

препарату звертають увагу на його антидепресивний ефект. При розгляді безпосередньо тимотропного ефекту кветіапіну слід зазначити, що препарат має активну дію на постсинаптичні мембрани рецепторів, розташованих в ядрі шва, гіпокампі, базальних гангліях, гіпоталамусі, тобто в базових для серотонінергічної системи структурах. Висока здатність блокувати ці нейрональні утворення поєднується з менш вираженою афінністю кветіапіну до дофамінових D₂- і D₁-рецепторів постсинаптичної мембрани. Цей препарат сприяє покращанню вербального і вербально-логічного мислення, праксису, нейродинаміки, довільної регуляції діяльності, що є надзвичайно актуальним у плані купірування проявів нейрокогнітивного дефіциту при ТРД [12].

Для виконання поставленої мети за умови усвідомленої добровільної згоди проведено обстеження та лікування 60 хворих із ТРД. Вибірка пацієнтів характеризувалася відносною однорідністю за соціодемографічними показниками. Нозологічна характеристика обстежених пацієнтів базувалася на критеріях МКХ-10 (таблиця).

На початку обстеження всі хворі перебували на лікуванні в КЗ «Львівська обласна клінічна психіатрична лікарня» та виявляли ознаки резистентності до проведеної терапії. Тривалість госпіталізації до початку дослідження становила у середньому 6–8 тиж. Хворі попередньо отримували лікування у вигляді монотерапії циталопрамом у дозі 40±10 мг на добу, трициклічними антидепресантами (амітриптилін) у середній добовій дозі 250±25 мг або докsepіном у середній добовій дозі 150±50 мг. У період скринінгу було проведено оцінку психосоматичного стану пацієнтів, потім ті, хто відповідав критеріям включення, проходили відмивочний етап із поступовою відміною антидепресантів протягом 14 дн. Критеріями виключення із дослідження були наявність в анамнезі або ж на момент обстеження неврологічних розладів, органічного ураження головного мозку, розумової відсталості. Після цього шляхом рандомізації пацієнтів було розділено на дві групи відповідно до призначеного лікування. Термін спостереження становив 24 тиж. Упродовж перших 6–8 тиж пацієнти із ТРД перебували

в психіатричному стаціонарі, згодом продовжували обстеження та лікування в амбулаторних умовах. Обстеження проводилося на початку лікування, на 6-му тижні (виписка із стаціонару), на 12-му тижні (амбулаторне лікування), на 24-му тижні (закінчення програми дослідження).

У першу групу увійшло 30 хворих, із них 12 чоловіків та 18 жінок. Лікування полягало у призначенні антидепресантів групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) (пароксетину в добовій дозі 40–50 мг) та застосуванні когнітивно-поведінкової терапії. Повністю завершили програму дослідження 24 (80%) пацієнти, із 6 пацієнтів, які вибули, один відкликав інформовану згоду, 3 — припинили участь через низьку клінічну ефективність лікування, 2 — через побічну дію препаратів.

Друга група нараховувала також 30 пацієнтів, із них — 17 чоловіків та 13 жінок. Для лікування ТРД застосовувалися антидепресанти групи СІЗЗС (пароксетин у добовій дозі 40–50 мг) із потенціюванням схеми шляхом призначення атипичного нейролептика кветіапіну в добовій дозі 150–300 мг та застосуванням когнітивно-поведінкової терапії. Повністю завершили 24-тижневий курс лікування та пройшли всі планові процедури 28 (93,3%) хворих, у 2 пацієнтів припинення участі в дослідженні було зумовлено побічною дією препаратів.

Із метою стандартизованої оцінки клінічних проявів депресивного розладу і ступеня його вираженості використовували шкалу Гамільтона — HAMD-21 (М. Hamilton, 1960). За допомогою 21 пункту шкали було проведено оцінку ТРД за ступенем тяжкості, при цьому показник 7–16 балів розцінювався як легкий, 17–27 балів — як середньої тяжкості, тяжкі депресії кваліфікувалися при показнику понад 27 балів.

Для оцінки та порівняння терапевтичного ефекту в досліджуваних групах нами застосовувалася шкала загального клінічного ураження (CGI). Оцінка є рейтингом категорій за ступенем вираженості від 1 до 7 балів (1 — нормальний стан (відсутність симптомів, не хворий), 2 — стан, що межує з психічним захворюванням (мінімальні симптоми, постійне ефективне виконання функцій), 3 — легка форма захворювання (слабовиражені симптоми,

Нозологічна характеристика обстежених пацієнтів із терапевтично резистентними депресіями

| Нозологічна форма | Абс. ч. | % | Чоловіки | | Жінки | |
|--|---------|------|----------|------|---------|------|
| | | | абс. ч. | % | абс. ч. | % |
| Біполярний афективний розлад, депресивний епізод (F31.3–F31.5) | 18 | 30,0 | 9 | 15,0 | 9 | 15,0 |
| Рекурентний депресивний розлад (F33.0–F33.3) | 42 | 70,0 | 20 | 33,3 | 22 | 36,7 |
| Всього | 60 | 100 | 29 | 48,3 | 31 | 51,7 |

суб'єктивні переживання, функція збережена або мінімально порушена), 4 — помірна форма захворювання (декілька виражених симптомів, помірне порушення функції), 5 — виражена форма захворювання (значні симптоми, суттєве порушення функції), 6 — тяжке захворювання (дуже виражені симптоми, неможливість виконувати більшість функцій), 7 — один із найтяжчих випадків (українською виражені симптоми, повна інвалідизація, необхідність сторонньої допомоги). Шкала оцінки змін симптоматики порівняно з початковим станом (CGI-I) полягає у виявленні стабільності, погіршення, покращання або невизначеної динаміки захворювання. Оцінювання проводиться за 4 категоріями симптомів, кожний із яких градіюється за ступенем динаміки від 0 до 7 балів (0 — невизначена динаміка, 1 — дуже суттєве покращання симптоматики, 2 — значне покращання симптоматики, 3 — мінімальне покращання симптоматики, 4 — відсутність змін, 5 — мінімальне погіршення, 6 — значне погіршення, 7 — дуже суттєве погіршення) із підсумовуванням даних за рейтингуванням симптоматики, визначенням рівня функціонування пацієнта з виставленням загального бала за даною шкалою.

Оцінювання якості життя хворих відбувалося за допомогою визначення інтегративного показника якості життя (методика Mezzich, Cohen, Ruirerez, Liu & Yoon, 1999).

У процесі лікування в обох групах відзначався позитивний ефект. Виходячи із аналізу показників клінічних проявів депресивного розладу і ступеня його вираженості за шкалою HAMD-21 у пацієнтів першої групи покращання становило 57,3% на 24-му тижні лікування, у хворих другої групи — 71,7% на 24-му тижні лікування. Динаміку показників депресивних симптомів проілюстровано на рис. 1.

Відповідно до оцінки за шкалою CGI стан більшості пацієнтів першої групи був визначений як виражена форма захворювання (значні симптоми, суттєве порушення функції) — показник 5, загальний бал у даній групі становив $5,74 \pm 0,18$. На 24-му тижні спостерігалось клінічне покращання, стан визначався як помірна форма захворювання (декілька виражених симптомів, помірне порушення функції) — бал 4, загальний бал становив $4,12 \pm 0,26$. У другій групі на початку обстеження за шкалою CGI стан пацієнтів оцінювався як виражена форма захворювання (5 балів), що було рівноцінно першій групі, середній бал становив $5,66 \pm 0,23$. Після проведеного лікування пацієнти зазначали покращання стану, що відображалось на показниках шкали CGI. Так, стан у середньому визначався як легка форма захворювання (слабовиражені симптоми, суб'єктивні переживання,

функція збережена або мінімально порушена) — 3 бали, із середнім значенням показника $3,06 \pm 0,21$. Динаміку за показниками шкали CGI у періоді обстеження проілюстровано на рис. 2.

Ефективність лікування ТРД повинна оцінюватися не лише за критерієм редукції депресивної симптоматики, але і враховувати оцінку якості життя пацієнта, яка нерозривно пов'язана з можливостями його психологічної взаємодії з мікро- і макросоціальним середовищем, власним ставленням до себе та до оточуючих, можливостями особистісної реалізації та повноцінним соціальним функціонуванням. Саме оцінювання якості життя відображає результативність лікування. Динаміку показників якості життя у процесі лікування у групах дослідження відображено на рис. 3 і 4.

До початку терапії найбільш низькими показниками відзначалися шкали, що відображають психологічне благополуччя (3,37 бала у пацієнтів першої групи і 3,25 бала у хворих другої групи). Достатньо низькими виявилися показники шкал «Особистісна реалізація» — 3,75 та 3,62 бала відповідно в першій та другій групах; «Фізичне благополуччя» — 4,12 і 3,62 бала; «Працевдатність» — 4,04 і 3,88 бала; «Суспільна і службова підтримка» — 4,41 і 4,17 бала; «Духовна реалізація» — 4,92 і 5,07 бала. Загалом у хворих із ТРД до початку лікування були низькі показники загального сприйняття якості життя — 3,68 бала в першій групі та 3,74 бала — в другій. Після проведеного лікування в досліджених групах результати інтегративного показника якості життя достовірно покращилися, пацієнти значно вище оцінювали показник «Загальне сприйняття якості життя» — 8,44 і 8,74 бала відповідно в першій та другій групах. Позитивна динаміка спостерігалася практично за всіма шкалами. Найбільш значущими порівняно з показниками до початку лікування були зміни за шкалами «Психологічне благополуччя» — 8,52 бала у хворих першої групи та 8,27 бала у пацієнтів другої групи; «Особистісна реалізація» — 8,47 і 8,73 бала відповідно в першій і другій групах; «Фізичне благополуччя» — 7,24 і 8,12 бала відповідно в першій і другій групах. При цьому в групі пацієнтів, що отримували кветіапін, спостерігалися достовірно вищі показники та краща динаміка практично за всіма шкалами.

Таким чином, підсумовуючи отримані результати, з високим ступенем достовірності можна засвідчити, що застосування атипичних антипсихотиків у комбінованому лікуванні хворих на ТРД є виправданим. Потенціювання схеми лікування ТРД атипичним антипсихотиком приводить до швидкої та якісної редукції афективних, когнітивних, ангедонічних та вітальних компонентів депресії. При цьому такий підхід до лікування

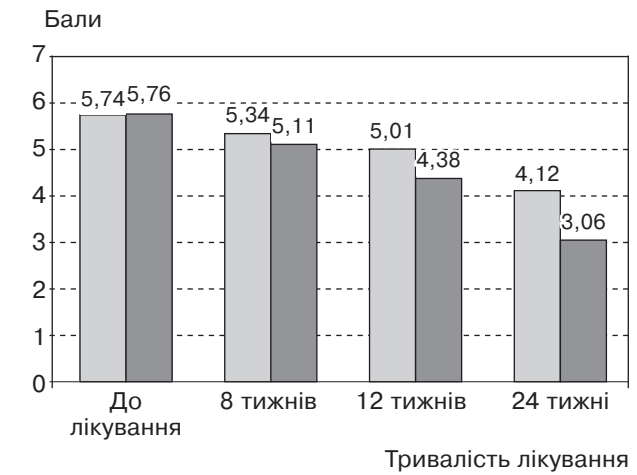
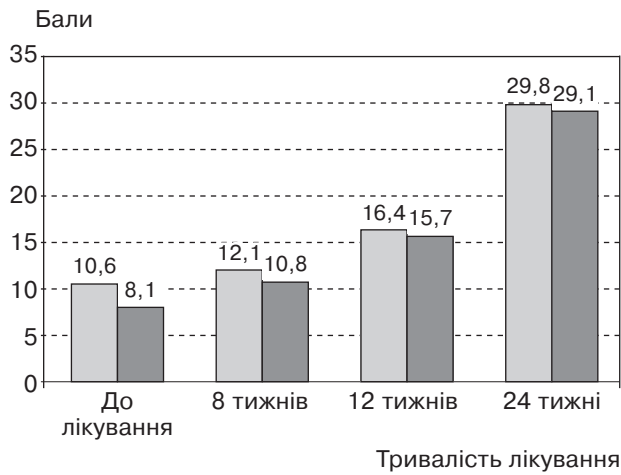


Рис. 1. Динаміка показників за шкалою Гамільтона у процесі лікування: □ — перша група; ■ — друга група

Рис. 2. Динаміка показників за шкалою CGI у процесі лікування: □ — перша група; ■ — друга група

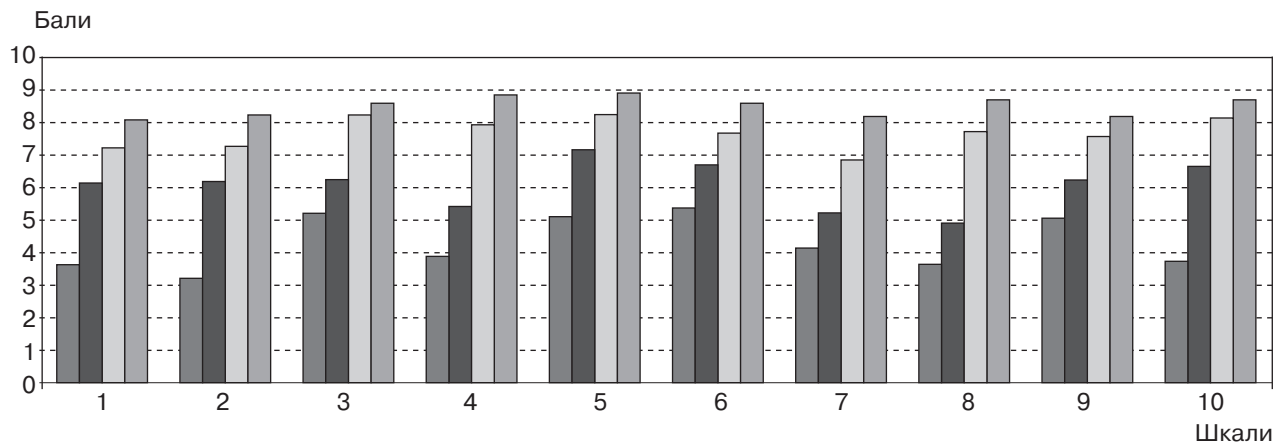


Рис. 3. Динаміка показників якості життя у процесі лікування пацієнтів першої групи: ■ — до лікування; ■ — 8 тижнів; □ — 12 тижнів; ■ — 24 тижні.

Умовні позначення: 1 — фізичне благополуччя; 2 — психологічне благополуччя; 3 — самообслуговування і незалежність у діях; 4 — працездатність; 5 — міжособистісна взаємодія; 6 — соціоемоційна підтримка; 7 — суспільна і службова підтримка; 8 — особистісна реалізація; 9 — духовна реалізація; 10 — загальне сприйняття якості життя. Те саме на рис. 4

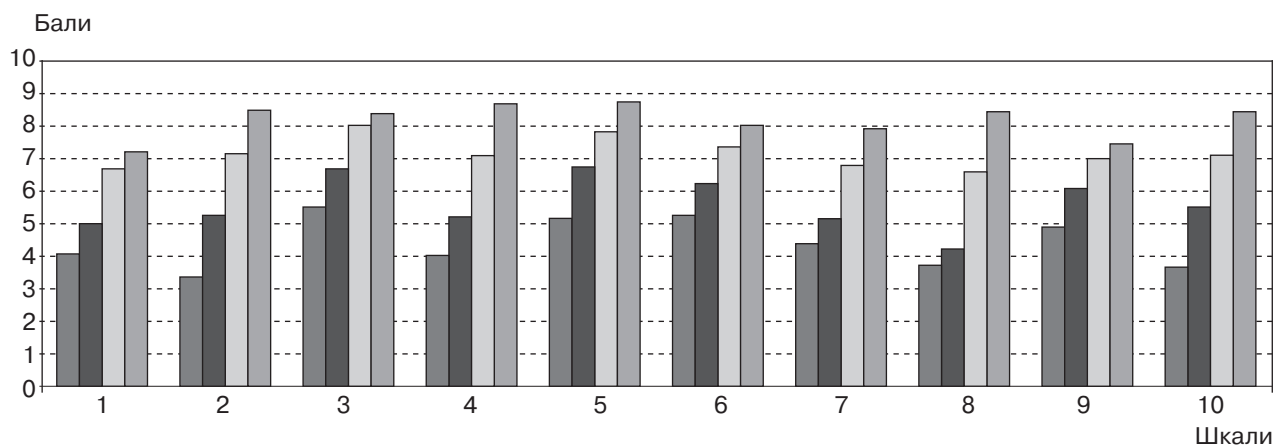


Рис. 4. Динаміка показників якості життя у процесі лікування пацієнтів другої групи: ■ — до лікування; ■ — 8 тижнів; □ — 12 тижнів; ■ — 24 тижні

ТРД не супроводжувався труднощами в плані переносимості рекомендованої терапії в обстеженій категорії хворих із ТРД.

Список літератури

1. Нециркулярні депресії: моногр.; за ред. О. К. Напрєєнка.— К.: Софія-А, 2013.— 624 с.
2. *Al-Harbi K. S.* Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions / K. S. Al-Harbi // Patient Prefer Adherence.— 2012.— Vol. 6.— P. 369–388.
3. *Быков Ю. В.* Резистентные к терапии депрессии / Ю. В. Быков.— Ставрополь, 2009.— 77 с.
4. *Мазо Г. Э.* Терапевтические резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению / Г. Э. Мазо, С. Е. Горбачев, Н. Н. Петрова // Вестн. Санкт-Петербургского университета.— 2008.— Вып. 2.— С. 87–96.
5. *Fava C. A.* The concept of recovery in major depression / C. A. Fava, C. Ruini, C. Belaise // Psychol. Med.— 2007.— Vol. 48.— P. 103–111.
6. *Кожина А. М.* Современные подходы к терапии депрессивных расстройств / А. М. Кожина, Л. М. Гайчук // Укр. вісн. психоневрології.— 2010.— Т. 18, вип. 3 (64).— С. 129.
7. *Підкоритов В. С.* Сучасні підходи до лікування «фармакорезистентних» депресій / В. С. Підкоритов // Укр. вісн. психоневрології.— 2010.— Т. 18, вип. 2 (63).— С. 55–57.
8. *Maalouf F. T.* Treatment-resistant depression in adolescents: review and updates on clinical management / F. T. Maalouf, M. Atwi, D. A. Brent // Depress Anxiety.— 2011.— Vol. 28.— P. 946–954.
9. *Кутько И. И.* Резистентные состояния при психофармакотерапии аффективных расстройств: предпосылки формирования, квалификация, терапия / И. И. Кутько, В. Д. Мишиев, К. Т. Згурская // Арх. психиатрии.— 2004.— Т. 10, № 1.— С. 196–199.
10. *Голоденко О. Н.* Социально-психологическая адаптация больных рекуррентными депрессивными расстройствами / О. Н. Голоденко // Арх. психиатрии.— 2010.— Т. 16, № 1 (60).— С. 33–36.
11. *Вертоградова О. П.* Затяжные депрессии (закономерности формирования, прогноз, терапия) / О. П. Вертоградова, В. В. Петухов // Соц. и клин. психиатрия.— 2005.— № 4 (15).— С. 18–23.
12. *Nelson J. C.* Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials / J. C. Nelson, G. I. Papakostas // Am. J. Psychiatry.— 2009.— Vol. 166.— P. 980–991.

АУГМЕНТАЦИЯ АТИПИЧНЫМИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ КАК НОВАЯ СТРАТЕГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЙ

Л. В. РАХМАН

Определена эффективность атипичных нейролептиков в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий. С позиций системного подхода было проведено комплексное обследование и лечение 60 пациентов. 24-недельный период наблюдения и лечения показал достоверно более высокую эффективность аугментации кветиапином схемы лечения терапевтически резистентных депрессий по сравнению с лечением антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Ключевые слова: терапевтически резистентные депрессии, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, атипичные нейролептики, лечение.

ATYPICAL NEUROLEPTIC AUGMENTATION AS A NEW STRATEGY IN THERAPY OF TREATMENT RESISTANT DEPRESSION

L. V. RAKHMAN

The effectiveness of atypical neuroleptics in treatment resistant depression was determined. A comprehensive examination and treatment of 60 patients were performed from the perspective of systemic approach. A 24-week period of observation and treatment showed significantly high efficiency of quetiapine augmentation, compared with selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants.

Key words: treatment resistant depression, selective serotonin reuptake inhibitors, atypical neuroleptics, treatment.

Надійшла 23.03.2015