

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ПОСТАБСТИНЕНТНОМ ПЕРИОДЕ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ

Роскошная Д. В.¹, Скальский С. В.¹, Ступакова Л. В.¹, Титов Д. С.²

¹ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Омск, Россия (644043, Омск, ул. Ленина, 12), e-mail: farm@omsk-osma.ru, ²БУЗОО «Наркологический диспансер», Омск, Россия (644046, Омск, ул. Учебная, 189), e-mail: buzoond@gmail.com

Применение антидепрессантов считается патогенетически оправданным и необходимым компонентом лечения опийной наркомании в связи тем, что расстройства аффективной сферы занимают ведущее место в клинике постабстинентного периода. Целью исследования являлась сравнительная оценка эффективности и безопасности и антидепрессантов дулоксетина, пипофезина, эсциталопрама и тianeптина во взаимосвязи с индивидуально-психологическими особенностями пациентов. Клиническая эффективность исследуемых антидепрессантов, используемых для коррекции депрессивных расстройств у пациентов с опийной наркоманией в постабстинентном периоде, оказалась сопоставимой, не зависела от варианта депрессивного расстройства, длительности и интенсивности наркотизации, пола и зависела от степени тяжести депрессии. В процессе фармакотерапии антидепрессантами был зарегистрирован ряд побочных эффектов, которые, как правило, были легкими и купировались самостоятельно в течение двух недель. Показатели личностной тревожности и враждебности пациентов на фоне терапии антидепрессантами не изменились.

Ключевые слова: антидепрессанты, опийная наркомания, постабстинентный период, фармакотерапия.

COMPARATIVE EFFICACY AND SAFETY OF ANTIDEPRESSANTS IN POSTABSTINENT PERIOD OPIOID DEPENDENCE

Roskoshnaya D. V.¹, Skalsky S. V.¹, Stupakova L. V.¹, Titov D. S.²

¹ Omsk state medical Academy, Omsk, Russia (644043, Omsk, Lenin-street, 12), e-mail: farm@omsk-osma.ru ² the Narcological clinic, Omsk, Russia (644046, Omsk, Uchebnaya-street, 189), e-mail: buzoond@gmail.com

The use of antidepressants is pathogenetically justified and necessary component of the treatment opioid dependence because affective disorders are the leading clinic postabstinent period. The aim of this study was to compare efficacy and safety of antidepressants duloxetine, pipofoezin, escitalopram and tianeptine in relation to individual psychological characteristics of patients. Clinical efficacy of the studied antidepressants used for the correction of depression in patients with opioid dependence in postabstinent period was comparable, did not depend on the variant of depressive disorder, duration and intensity of drug addiction, sex, and depended on the severity of depression. In the course of antidepressant pharmacotherapy was reported some side effects, which were generally mild and were stopped on their own within two weeks. Indicators of personal anxiety and hostility patients during therapy with antidepressants did not change.

Key words: antidepressants, opioid dependence, postabstinent period, pharmacotherapy.

Введение

Проведение индивидуализированной, эффективной и безопасной фармакотерапии является ключевой задачей клинической фармакологии [3, 4]. Применение антидепрессантов считается патогенетически оправданным и необходимым компонентом лечения опийной наркомании, в связи со способностью многих препаратов этого класса оказывать влияние не только на собственно аффективную симптоматику, но и на патологическое влечение к наркотикам [6, 7]. Аффективные расстройства наряду с соматовегетативными нарушениями и болевым синдромом занимают ведущее место в клинике опийной наркомании. Общей закономерностью аффективной патологии у больных опийной наркоманией является

углубление депрессивной симптоматики в период отмены и особенно в постабстинентный период [6]. Назначение антидепрессантов рекомендовано Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 апреля 1998 г. N 140 «Об утверждении стандартов (моделей протоколов) диагностики и лечения наркологических больных» [8]. Различия в эффективности антидепрессантов, обнаруживаемые в ходе клинических испытаний, обычно незначительны или трудно доказуемы [2]. Арсенал антидепрессантов постоянно увеличивается, обуславливая необходимость сравнительной оценки применения современных препаратов и средств, включенных в клинические рекомендации, с целью расширения перечня эффективных и безопасных средств, используемых в наркологической практике.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности и безопасности антидепрессантов с различными механизмами действия у пациентов с опийной наркоманией во взаимосвязи с индивидуально-психологическими особенностями пациентов.

Материалы и методы

В соответствии с критериями включения / исключения в исследовании приняли участие 136 пациентов с опийной наркоманией (94 мужчины (69,1 %) и 42 женщины (30,9 %)), проходивших лечение в БУЗОО «Наркологический диспансер» в 2006–2009 гг., рандомизированных в 4 группы.

Критериями включения являлись: 1) диагноз «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов», установленный врачом психиатром-наркологом по критериям МКБ-10; 2) наличие тревожного, тревожно-дисфорического и астенического вариантов депрессивных расстройств легкой и средней степени тяжести в структуре абстинентного синдрома; 3) информированное согласие на участие в клиническом исследовании; 4) возраст пациентов от 18 лет. Критериями исключения были: 1) текущая зависимость от других психоактивных веществ (кроме никотина); 2) психические заболевания, не связанные с синдромом зависимости от опиоидов; 3) тяжёлое органическое поражение ЦНС с выраженными проявлениями психоорганического синдрома; 4) острые или хронические соматические заболевания в стадии обострения, требующие полифармакотерапии; 5) беременность и кормление грудью.

Исследование начиналось на 5–7 день абстинентного синдрома на фоне стандартизированной терапии. Все пациенты являлись инъекционными потребителями героина, продолжительность употребления опиоидов (медиана) 10, 35 лет. Средние суточные дозы героина у 70 % пациентов составляли 1,0–2,0 грамма. Наиболее часто встречающимся клиническим вариантом депрессии был тревожный (55 больных, 40,4±4,21 %). Далее следовали тревожно-дисфорический (44 пациента, 32,4±4,01 %) и астенический

(37 больных, 27,2±3,82 %). Депрессивные расстройства легкой степени составили 70,6±3,91 % (96 случаев), среднетяжелые – 29,4±3,91 % (40 случаев). Для выявления и оценки тяжести депрессии использовались шкалы депрессий Центра эпидемиологических исследований (CES-D) и Гамильтона (HDRS-17). Регистрация побочных эффектов психофармакотерапии проводилась с использованием шкалы UKU. Для оценки ситуативной (реактивной) и личностной тревожности применялась шкала Спилбергера – Ханина. Для диагностики состояния агрессивности был использован опросник Басса – Дарки. Оценивались такие показатели как индекс агрессивности, индекс враждебности, чувство вины. Пациенты на протяжении шести недель получали один из четырех оригинальных антидепрессантов: дулоксетин (Симбалта), пипофезин (Азафен), эсциталопрам (Ципралекс), тианептин (Коаксил). Продолжительность исследования была определена в соответствии с рекомендациями по оценке эффективности антидепрессантов [1, 5, 9]. Количество пациентов составило 36, 34, 35 и 31 в группах, получавших дулоксетин, пипофезин, эсциталопрам и тианептин соответственно. Исследуемые группы были сопоставимы по всем показателям (пол, возраст, продолжительность употребления наркотиков, вариант и степень тяжести депрессивных расстройств и др.). Критериями эффективности были редукция стартовых баллов тяжести депрессии не менее чем на 50 % или суммарный балл менее 7 по шкале Гамильтона. Накопление и обработка полученных результатов проводилась в электронных таблицах MS Excel. Статистический анализ осуществляли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA-6.

Результаты исследования и обсуждение

Эффективность фармакотерапии антидепрессантами подтверждалась уменьшением выраженности депрессивных расстройств в ходе лечения, регистрируемым с помощью шкал субъективной и объективной оценки. Выявлена прямая корреляционная связь между субъективной и объективной оценками по шкалам CES-D и HDRS, которая от средневыраженной к третьей неделе лечения прогрессировала до сильной к концу лечения (табл. 1).

Таблица 1

Коэффициенты корреляции ρ_s (по Спирмену) между объективной и субъективной оценками выраженности депрессивного расстройства*

Препарат	Недели						
	исходно	1	2	3	4	5	6
дулоксетин	0,87	0,75	0,76	0,73	0,68	0,81	0,78
пипофезин	0,76	0,65	0,61	0,44	0,71	0,77	0,70
эсциталопрам	0,64	0,53	0,38	0,74	0,69	0,57	0,65
тианептин	0,27	0,28	0,38	0,44	0,77	0,67	0,79

* – коэффициент корреляции $\geq 0,28$ являлся статистически значимым.

К концу первой недели лечения более значимо изменялась субъективная оценка пациентами своего состояния. Преобладание клинической выраженности антидепрессивного действия, оцененного объективно по шкале HDRS, над изменениями субъективной оценки проявилось через две недели фармакотерапии и достигло максимума к четвертой.

Клиническая эффективность антидепрессантов не зависела от варианта депрессивного расстройства, длительности и интенсивности наркотизации, пола и зависела от степени тяжести депрессии. Общая эффективность терапии к концу исследования по шкале Гамильтона составила $58,1 \pm 4,23$ %. Несмотря на то, что уровень различий эффективности у сравниваемых препаратов оказался статистически не значим, была отмечена тенденция к более высокому уровню эффективности у пипофезина (рис. 1).

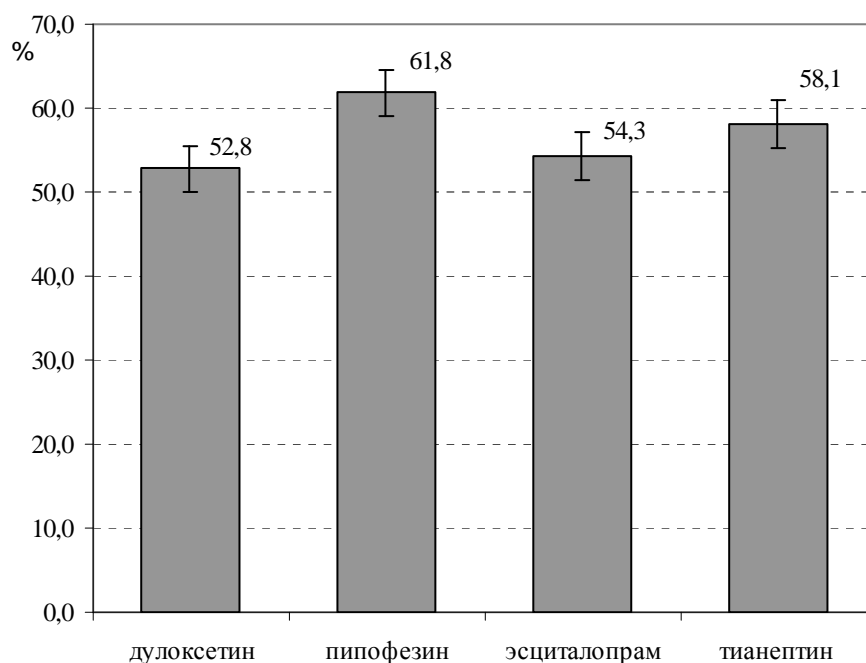


Рис. 1. Клиническая эффективность антидепрессантов по группам исследования (в %, ДИ=95,0 %)

Клиническая эффективность антидепрессантов, оцениваемая с помощью шкалы Гамильтона, к концу исследования в каждой из исследуемых групп оказалась сопоставимой (баллы от $6,25 \pm 0,44$ до $7,04 \pm 0,57$; $H = 1,65$; $p = 0,645$). Основным фармакологическим эффектом антидепрессантов реализовался, начиная с первой недели терапии, что подтверждалось статистически значимым снижением суммарного балла по шкале Гамильтона во всех группах по сравнению с предыдущим и исходным значениями, и продолжал нарастать до конца исследования ($p < 0,01-0,001$, W -критерий Вилкоксона во всех случаях).

Ряд пациентов продемонстрировал полную клиническую эффективность со снижением балла менее 7, либо редукцией суммарного балла не менее чем на 50 % от исходного уже к

третьей неделе исследования. Доля пациентов с положительным эффектом терапии нарастала вплоть до шестой недели. При этом доли пациентов с полной редукцией депрессивной симптоматики на фоне фармакотерапии антидепрессантами, нарастая с третьей недели, по группам исследования статистически значимо не различался (табл. 2).

Таблица 2

Доли пациентов с полной редукцией депрессивной симптоматики
на фоне фармакотерапии антидепрессантами, %

Препарат	Недели					
	1	2	3	4	5	6
Дулоксетин	0,0	0,0	0,0	33,3	44,4	52,8
Пипофезин	0,0	0,0	5,9	23,5	52,9	61,8
Эсциталопрам	0,0	0,0	5,7	22,9	54,3	60,0
Тианептин	0,0	0,0	9,7	29,0	45,2	58,1
Стат. значимость различий в группах	-	-	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Таким образом, препараты дулоксетин, пипофезин, эсциталопрам и тианептин показали сопоставимый антидепрессивный эффект у больных опийной наркоманией, страдающих депрессивными расстройствами в постабстинентном периоде.

У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, были зарегистрированы высокие показатели ситуативной и личностной тревожности. На фоне терапии произошло более значительное снижение уровня ситуативной тревожности по сравнению с личностной, хотя отчетливая положительная динамика отмечалась по каждому показателю. В группах пациентов, получавших пипофезин, эсциталопрам и тианептин, статистически значимое снижение показателей ситуативной тревожности произошло ко второй неделе терапии и сохранялось до конца исследования ($p < 0,01$). В группе дулоксетина подобное действие реализовалось лишь к четвертой неделе. Темпы редукции личностной тревожности, в сравнении с ситуативной, в каждой из групп были менее значительны. Это может быть связано с тем, что личностная тревожность как свойство индивидуума более устойчива к внешним, в том числе фармакологическим, воздействиям. Однако уже ко второй неделе применения антидепрессантов уровень личностной тревожности статистически значимо снизился во всех группах наблюдения. Несмотря на положительную клиническую динамику показателей, к моменту окончания исследования уровень личностной тревожности оставался высоким у $80,4 \pm 3,40$ % пациентов, принимавших участие в исследовании, и составил в среднем $49,14 \pm 0,53$ балла для всех групп наблюдения. Ситуативная тревожность на фоне фармакотерапии снизилась до умеренной. Показатели по каждой группе в отдельности сопоставимы с общими. Таким образом, к моменту окончания исследования

ситуативная тревожность снизилась до умеренной в каждой из групп, а личностная осталась на высоком уровне.

Диагностика состояния агрессивности включала следующие составляющие: индекс агрессивности, индекс враждебности (ИВ) и чувство вины (ЧВ). У большинства обследуемых ($94,9 \pm 1,89\%$) индекс агрессивности находился в пределах нормы. Превышение нормальных значений индекса враждебности выявлено в $91,9 \pm 2,34\%$ случаев. К моменту окончания исследования у $86,6 \pm 2,92\%$ пациентов индекс враждебности оставался высоким и составил $11,77 \pm 0,15$ балла. Таким образом, нами установлено, что исследуемые лекарственные средства обладают минимальным влиянием на индекс враждебности и чувство вины. Чувство вины как тип реакции не имеет границ нормы, и в условиях данного исследования трактовать изменения данного показателя в ту или иную сторону весьма затруднительно.

В процессе фармакотерапии антидепрессантами был зарегистрирован ряд побочных эффектов, которые, как правило, были легкими и редуцировались самостоятельно в течение двух недель, хотя у трех пациентов, получавших дулоксетин, послужили поводом для отказа от терапии (табл. 3).

Таблица 3

Побочные эффекты на фоне терапии антидепрессантами (абс.)

Побочный эффект	Дулоксетин (n=36)		Пипофезин (n=34)		Эсциталопрам (n=35)		Тианептин (n=31)	
	1 нед.	2 нед.	1 нед.	2 нед.	1 нед.	2 нед.	1 нед.	2 нед.
Седация	-	-	3	1	1	1	2	1
Напряжение	2	2	1	-	1	-	1	-
Тремор	1	-	1	-	-	2	1	1
Сухость во рту	1	-	2	2	2	-	-	-
Тошнота	5	3	-	-	1	-	-	-
Диарея	1	-	-	-	-	-	1	-
Запор	-	-	-	-	1	-	-	-
Головная боль	2	-	2	1	2	1	2	1

Всего было зарегистрировано 8 побочных эффектов, возникавших с различной частотой, связанных с применением изучаемых антидепрессантов.

Выводы

1. Антидепрессанты дулоксетин, пипофезин, эсциталопрам, тианептин эффективны как средства коррекции депрессивных расстройств в постабстинентном периоде у пациентов с опийной наркоманией, а их клиническая эффективность через шесть недель лечения сопоставима.

2. Возникающие побочные эффекты (седация, напряжение, тремор, сухость во рту, тошнота, диарея, запор, головная боль) имеют легкую степень выраженности и регрессируют самостоятельно в течение двух недель.

3. Антидепрессанты как класс фармакологических агентов не влияют на личностную тревожность и враждебность индивидуума в постабстинентном периоде опийной наркомании.

Список литературы

1. Аведисова А. С. Ремиссия при терапии антидепрессантами – признак стабилизации состояния или снижения активности процесса? [Текст] / А. С. Аведисова // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал имени П. Б. Ганнушкина. – 2008. – Т. 10. – № 2. – С. 33–37.

2. Антидепрессанты: мнение психиатров и клиническая практика (расширенный реферат) / F. Deront [и др.] // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – № 4. – С. 245–250.

3. Клиническая фармакология. Национальное руководство: [с прил. на компакт-диске] / ред. Ю. Б. Белоусов [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 965 с.

4. Кукес В. Г. Персонализированная медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев // Ремедиум. – 2010. – № 1. – С. 38–40.

5. Михайлова Н. М. Практика амбулаторной терапии антидепрессантами [Текст] / Н. М. Михайлова, Т. М. Сиряченко // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 10. – С. 693–699.

6. Наркология. Национальное руководство: [с прил. на компакт-диске] / ред.: Н. Н. Иванец [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 719 с.

7. Пятницкая И. Н. Общая и частная наркология [Текст]: рук. для врачей / И. Н. Пятницкая. – М.: Медицина, 2008. – 638 с.

8. Стандарты (модели протоколов) диагностики и лечения наркологических больных: Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.04.98 № 140 // Здравоохранение: журн. для руководителя и гл. бухгалтера. – 1998. – № 9. – С. 97–109.

9. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии [Текст]: пер. с англ. / ред. С. Д. Энна, Дж. Т. Койл. – М.: МИА, 2007. – 793 с.

Рецензенты:

Сулейманов Салават Шейхович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и патофизиологии Краевого ГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск.

Зверев Яков Федорович, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул.