

Д.В. Ястребов, ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, г. Москва

Использование циталопрама для терапии аффективных и тревожных расстройств: обзор литературы и оценка эффективности препарата Прам в клинике пограничных состояний

С начала 1990-х гг. в качестве антидепрессантов первой линии, назначаемых при первичном обращении пациента, начали использоваться препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), постепенно заменившие в этом качестве трициклические антидепрессанты (ТЦА). Основные преимущества СИОЗС (лучшая по сравнению с ТЦА переносимость при существенно меньшей выраженности побочных эффектов, независимость терапевтического эффекта от дозы) обусловили их широкое распространение при проведении антидепрессивной терапии как в условиях стационара, так и (в значительной степени) при амбулаторном назначении. К 2000 г. доля назначений СИОЗС стабилизировалась на уровне примерно 70%.

Сравнение СИОЗС с ТЦА

Метаанализ исследований, сравнивающих эффективность циталопрама и ТЦА, таких как амитриптилин, клонимипрамин и имипрамин, показал, что выявляемые различия в скорости и выраженности наступления терапевтического эффекта не являются статистически значимыми ($p=0,83$). Несмотря на то что выраженность терапевтического эффекта при приеме ТЦА первоначально несколько выше, примерно к 10-14-му дню терапии это различие полностью нивелируется. Во всех сравнительных исследованиях частота и выраженность побочных эффектов, нередко являющихся причиной отмены проводимой терапии, при приеме ТЦА в 2-5 раз превосходили аналогичные показатели для таких СИОЗС, как циталопрам: сухость во рту (34% и 7% соответственно), седация (16% и 8% соответственно). С увеличением возраста пациентов этот разрыв в частоте побочных эффектов имеет тенденцию к существенному увеличению.

Определение эффективной дозы препарата

В качестве одной из особенностей СИОЗС в сравнении с ТЦА нередко называется необходимость применения препарата в фиксированной дозе (20-40 мг/сут для флуоксетина, 50-100 мг/сут для сертралина, 20-40 мг/сут для циталопрама). Необходимость ее повышения обычно возникает лишь у пациентов с затяжными или хроническими тревожными расстройствами (генерализованный подтип социальной фобии или генерализованное тревожное расстройство). Аффективные симптомы в меньшей мере отвечают на увеличение дозы. Таким образом, дальнейшее наращивание дозы препарата обычно не приводит к изменению доли пациентов-респондеров, увеличивая количество клинически значимых нежелательных явлений.

В этих условиях важно определение минимально эффективной дозы препарата, поскольку выход за ее пределы может отрицательно сказаться на результатах терапии. Эта величина может быть определена одним из двух способов: оценкой динамики изменения клинических симптомов и учетом пациентов, досрочно выбывающих из курса терапии в связи с ее неэффективностью. Сравнение оценок эффективности, полученных этими способами, у одних и тех же пациентов может продемонстрировать определенные расхождения. Так, при сравнительной оценке эффективности циталопрама в дозах 10, 20, 40 и 60 мг/сут, назначаемого для лечения депрессивного эпизода в течение 6 нед, было показано, что в любой из указанных дозировок эффективность препарата в отношении клинических симптомов (оцененная посредством шкал HAMD и MADRS) достоверно превосходила таковую плацебо ($p<0,05$). При этом показатели для четырех групп больных, получавших циталопрам в разных дозах, между собой различались незначительно. Во же время показатели досрочной выбываемости пациентов, получавших 10 мг циталопрама в сутки, из-за недостаточности терапевтического эффекта были ближе к таковым для пациентов, получавших плацебо (7% и 9% соответственно), чем в случаях более высоких дозировок (2,2% и 3% для 20, 40 и 60 мг/сут соответственно). Таким образом, только сопоставление различных методик оценки позволяет с достаточной точностью определить оптимальную клинически эффективную дозу препарата.

Терапевтический эффект в период активной терапии

В ряде исследований установлено, что оптимальный эффект при назначении циталопрама в качестве препарата краткосрочной терапии (4-6 нед) достигается уже при его назначении в дозе 20 мг в сутки, при этом дальнейшее ее увеличение до 40-80 мг в сутки обычно не оказывает существенного влияния на клиническое улучшение.

Эффективность различных дозировок при последующем длительном приеме

В дозировке 20-40 мг/сут циталопрам является эффективным средством длительной терапии, направленной на предотвращение ухудшения или профилактику рецидива. Платцебо-контролируемые исследования показали, что при профилактической терапии в течение 24 нед доля рецидивов находится на уровне 0,1 при приеме циталопрама в сравнении с 0,3 в контрольной группе. Продление сроков поддерживающей терапии до 1,5 года увеличивает это различие между группами больных: 0,2 – у пациентов, принимающих циталопрам, и 0,5 – в группе плацебо.

Выбор препарата для длительной терапии

Существенную роль при выборе антидепрессанта играют его фармакокинетические характеристики, такие как время полувыведения, наличие активных метаболитов, биодоступность и ряд других (табл.).

Так, длительный период полувыведения флуоксетина (включая аналогичный показатель его активного метаболита норфлуоксетина) позволяет с большей свободой относиться к уже установленному режиму приема препарата: эпизодические перерывы в приеме в 1-3 дня лишь в минимальной степени снижают его концентрацию в крови. Длительный период полувыведения препарата требует осторожности при его назначении пациентам со сниженной способностью ферментативных систем печени из-за риска муляций. Более предпочтительными в этом плане выглядят такие серотонинергические антидепрессанты, как циталопрам и сертралин, в наибольшей степени подходящие для долговременной терапии благодаря уникальному сочетанию фармакокинетических параметров (близкий к 24 ч период полувыведения при отсутствии долгоживущих высокоактивных метаболитов), клинических эффектов (сбалансированное анксиолитическое и антидепрессивное действие в отсутствие

Препарат	Период полувыведения, часы	Активные метаболиты
Амитриптилин	31-46	Нортриптилин
Венлафаксин	4-10	Десметил-венлафаксин
Пароксетин	24	Нет
Сертралин	22-35	Десметил-сертралин
Флувоксамин	7-63	Нет
Флуоксетин	24-96	Норфлуоксетин
Циталопрам	23-75	Десметил-циталопрам
Эсциталопрам	27-59	5-десметил-циталопрам

выраженного стимулирующего эффекта, доказанная эффективность в отношении коморбидных тревожных расстройств) и положительного профиля безопасности (включая более низкий риск развития серотонинового синдрома и синдрома отмены).

Результаты использования циталопрама в клинике пограничных состояний

В отделении новых средств и методов терапии (руководитель – профессор А.С. Аведисова) ГНЦ ССП им. В.П. Сербского на базе ПБ № 12 Москвы нами было проведено пилотное исследование эффективности курсов монотерапии препаратом Прам (циталопрам) производства компании «Ланнахер» (Австрия) при назначении его пациентам с затяжными тревожно-фобическими расстройствами. Нами была предусмотрена возможность использования гибкого режима дозирования: начальная доза препарата составила 20 мг в сутки и при необходимости могла быть увеличена до 60 мг в сутки. Длительность курса терапии составила 12 нед.

Были пролечены 30 амбулаторных пациентов (18 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 18 лет, у которых выявлялись симптомы генерализованного тревожного или социально-тревожного расстройства (СТР) в соответствии с критериями МКБ-10.

Динамика состояния оценивалась с помощью шкалы общего клинического впечатления (CGI). Кроме того, регистрировались все нежелательные явления, возникшие в ходе лечения. Обследование пациентов проводилось до начала приема циталопрама, на 7, 14, 28, 42, 56-й и 84-й дни. Средний возраст пациентов составил $29,5 \pm 4,9$ года; средняя длительность заболевания – $4,1 \pm 2,3$ года.

Двенадцать (40%) пациентов ранее уже проходили лечение по поводу СТР, не приведшее к стойкому улучшению состояния. Большинство из них получали препараты группы СИОЗС (пароксетин, сертралин и флуоксетин) или бензодиазепиновые транквилизаторы (альпразолам, клоназепам, феназепам). Все эти препараты были отменены до начала курса лечения циталопрамом.

Результаты

Все пациенты, включенные в настоящее исследование, успешно завершили участие в нем. Случаев досрочного выбывания как из-за неэффективности терапии, так и в связи с нежелательными явлениями зарегистрировано не было. Все пациенты получали препарат в дозе не менее 20 мг/сут. Из-за недостаточной эффективности начальной дозы препарата (20 мг/сут) в 14 случаях она была повышена до 40 мг/сут, а двум из этих пациентов – до 60 мг/сут впоследствии. У ряда больных, которым это увеличение было проведено, удалось достичь адекватного ответа на терапию, благодаря чему они в итоге были квалифицированы как респондеры (четыре пациента) или частичные респондеры (шесть пациентов). Средняя дозировка препарата в исследовании составила 30 мг/сут.

Динамику показателей раздела «тяжесть состояния» шкалы CGI можно было оценить как близкую к линейной, причем уровень достоверности различия с базовым показателем достигался к 6-й неделе лечения.

Достижение достоверных положительных изменений только на 6-7-й неделе, на наш взгляд, говорит о целесообразности длительных (не менее 3 мес) курсов терапии СТР.

Анализ различных вариантов ответа на терапию показал, что более половины всех пациентов (63%) к моменту завершения терапии соответствовали критериям полного ответа (показатели «выраженное улучшение» или «заметное улучшение» раздела «общее улучшение» шкалы CGI). Еще 17% были квалифицированы как частичные респондеры (показатель «незначительное улучшение» шкалы CGI) и 20% – как нонреспондеры (показатель «отсутствие улучшения» шкалы CGI). Варианты с отрицательной динамикой состояния зарегистрированы не были. Различия по полу, возрасту и остальным демографическим показателям между респондерами, частичными респондерами и нонреспондерами отсутствовали.

Сравнение полученных результатов с данными литературы об эффективности терапии в смешанных группах больных с СТР или генерализованным тревожным расстройством (первичные-повторные курсы терапии; генерализованные-негенерализованные формы СТР) позволяет оценить их как сопоставимые.

Оценка нежелательных явлений

Общее количество нежелательных явлений (9 наблюдений) при назначении циталопрама в настоящем исследовании не превосходит таковое, отмечающееся при применении других антидепрессантов группы СИОЗС; его можно оценить как сравнимое с собственными наблюдениями и результатами других авторов. Основным симптомом, возникающим при назначении препарата, были чувство тошноты в первые 3-6 дней терапии (4 наблюдения), инсомния или сонливость в дневные часы (1 и 2 наблюдения соответственно), сухость во рту (2 наблюдения). Ни в одном случае возникновение перечисленных симптомов не стало причиной досрочного завершения терапии, а сами они к 14-28-му дню лечения подвергались произвольному обратному развитию.

Заключение

Полученные результаты подтверждают оправданность выбора циталопрама (на примере препарата Прам) в качестве средства длительной терапии в силу его эффективности и хорошей переносимости. Обладая выраженным терапевтическим действием в дозировке порядка 20-40 мг в сутки, препарат эффективно воздействует на основные проявления генерализованной и социальной тревоги. Это позволяет рекомендовать применение препарата Прам пациентам с указанными расстройствами для назначения в качестве монотерапии уже на начальном этапе лечения.

Статья напечатана в сокращении.

«Фарматека»
№ 7 (201), 2010 г.

АНТИДЕПРЕССАНТ может быть идеальным

ПРАМ 20 мг

- Отличная переносимость
- Низкий потенциал лекарственных взаимодействий
- Удобство применения (однократно, независимо от приема пищи)

Представительство в Украине:
02098, г. Киев, ул. Березняковская, 79
Тел.: (044) 494-47-64, 494-47-65

GEROT LANNACHER АВСТРИЯ