

О. П. Романів¹, О. О. Хаустова², д-р мед наук

¹ Клініка психіатрії та неврозів (м. Ужгород);

² Український НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України (м. Київ)

КОМБІНОВАНА ДІЯ ТРАЗОДОНУ ЯК ФАКТОР ПІДВИЩЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРИ ЛІКУВАННІ ДЕПРЕСИВНИХ ТА ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ПОРІВНЯННІ З ПРЕПАРАТАМИ ГРУПИ СІЗЗС

У статті наведено опис досвіду застосування препарату тразодону (тріттико) в умовах психіатричного стаціонару та амбулаторно в лікуванні депресивних та тривожно-депресивних розладів. Ріст захворюваності та швидке прогресуюче зниження якості життя хворих з цими захворюваннями потребують пошуку нових терапевтичних можливостей, виявлення слабких та сильних сторін сучасних антидепресантів. Наведено досвід клінічного порівняння препаратів групи СІЗЗС та тразодону, їх впливу на якість життя пацієнтів, швидкість настання терапевтичного ефекту та спектри дії. За допомогою клінічних опитувальників (шкала депресії Гамільтона (HAM-D, 17 пунктів); шкала Монтгомері — Асберга (MADRS); шкала оцінки тяжкості суїциду колумбійського університету (C-SSRS) та шкала оцінки якості рівня життя за Чабаном О. С., Хаустовою О. О.) описано динаміку терапії та додаткові точки опори для лікаря-психіатра в плані прихильності пацієнтів до тривалого лікування, які надають сучасні поліфункціональні антидепресанти.

Ключові слова: антидепресанти, тразодон, депресія, тривожно-депресивні розлади, якість життя пацієнтів з депресією

Депресивні та тривожно-депресивні розлади, особливо із зтяжним типом перебігу, характеризуються фіксацією у пацієнтів таких симптомів як пригніченість, ангедонія, втрата інтересу до оточуючого, неспокій, порушення сну, нерідко — суїцидальною налаштованістю, почуттям провини. Це в свою чергу призводить до зниження якості життя пацієнта, його соціальної та трудової дезадаптації, суб'єктивного відчуття малоцінності життя, безпомічності та усамітненості, які завдають страждань не тільки самим хворим, а і їхнім рідним.

Питання оцінки якості життя у депресивних хворих є дискусійним, адже психоемоційні порушення та пов'язана з ними зміна способу життя, вірогідно, значною мірою накладають відбиток на сприйняття хворим самого себе, оточення, свого минулого, теперішнього та майбутнього (Чабан О. С., Хаустова О. О., 2008). Проте, нерідко депресивні хворі отожднюють якість життя з перспективою свого існування, можливістю одужання, виконання соціальних ролей, наявністю чи відсутністю видимих ознак покращення свого стану. При депресії негативне ставлення до якості власного життя внаслідок факту захворювання можна розглядати як окремих «симптом», який може значною мірою гальмувати та протидіяти процесу лікування, сприяти хроніфікації захворювання.

Так, середня тривалість депресії складає 6—8 місяців. За цей час суттєво змінюється звичний ритм та спосіб життя, звички, очікування. Реалізація вітальних функцій (біологічних — як-от сон, апетит, статевий потяг, чи соціальних — прив'язаності до близьких, безпека, спілкування), соціокультурних, мотиваційних та інтегрованих потреб (самореалізація, самодостатність) у разі депресивних та тривожно-депресивних розладів стає для пацієнта проблематичною тією чи іншою мірою, що в свою чергу підігріває хибне коло «хвороба — зниження якості життя — хвороба». Саме через це депресивні розлади можуть посісти перше

місце серед інвалідизуючої патології в найближчі роки (Salize H. J., Stamm K., Shubert M. et al., 2004; Raparot M. H., Clary C., Fayyad R. et al., 2005).

У таких умовах пошук лікарських засобів, які б забезпечували надійну редукцію депресивної симптоматики та, разом з тим, ефективний, швидкий вплив на якість життя пацієнта, може вирішити низку клінічних та профілактичних завдань.

Тразодон — поліфункціональний антидепресант з групи SARI (Serotonin Antagonists and Reuptake Inhibitors), що в залежності від дозування має снодійний, анксиолітичний та антидепресивний ефекти. За своїми фармакологічними властивостями тразодон належить до агоністів серотонінових рецепторів (5-HT) та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Клінічні дослідження попередніх років показують, що завдяки поєднанню впливу на різні групи рецепторів, тразодон має значно менш виражені побічні ефекти та швидко терапевтичну відповідь. Дія препарату у третини хворих розвивається протягом першого тижня прийому, у 75 % — протягом 2-х тижнів.

Метою дослідження було вивчення терапевтичної ефективності тразодону у лікуванні депресивних та тривожно-депресивних розладів, зокрема його комбінованого (поліфункціонального) впливу на депресивну симптоматику, загальний соматичний стан, інтенсивність та тривалість суїцидальних думок, якість життя хворого в цілому та порівняння швидкості настання терапевтичного ефекту з препаратами групи СІЗЗС (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну) — пароксетин, есциталопрам.

Завдання дослідження:

1. Виявити показання, тривалість лікування, особливості дозування тразодону в лікуванні депресивних та тривожно-депресивних розладів.

2. Визначити можливі додаткові фактори підвищення ефективності лікування та якості життя пацієнтів.

У відкритому рандомізованому дослідженні взяли участь 67 пацієнтів з депресивними та тривожно-депресивними розладами різного ступеня важкості

(середній та важкий), що тривали не менше 1 місяця, та не ліковані на момент початку дослідження, у віці від 21 до 75 років, серед них жінок — 38 (57 %), чоловіків — 29 (43 %). В основну групу дослідження увійшли 46 пацієнтів, що амбулаторно та стаціонарно отримували лікування тразодоном в дозуванні від 150 до 450 мг (група I); в контрольних: 10 осіб, що отримували есциталопрам, в дозуванні 10—20 мг/д (група II) та 11 пацієнтів — пароксетин 20—40 мг/д (група III). Дослідження тривало 3 місяці (12 тижнів). Не були включені в дослідження пацієнти, що приймали в цей час інші психотропні лікарські засоби. Дослідження закінчили 67 пацієнтів.

Підбір пацієнтів проводили шляхом випадкової вибірки. Більша частина пацієнтів (87 %) лікувалися стаціонарно з подальшим переходом на амбулаторне підтримуюче лікування.

В групі тразодону працюючих осіб було 31 (67 %), осіб без роботи — 9 (20 %), пенсіонерів — 6 (13 %), інвалідів — 0. Внаслідок захворювання тимчасово втратили працездатність та/або обмежили виконання

звичної раніше діяльності 90 % досліджуваних в групі I та відповідно 84 % та 86 % в групі II та групі III. Серед суб'єктивних причин цього пацієнти відмічали:

- втрату інтересу до будь-яких справ;
- в'ялість та швидко втомлюваність;
- надмірну фіксованість на власному хворобливому стані, що перешкоджало концентрації уваги та необхідній мотивації.

В тразодоновій групі переважала частка пацієнтів з помірним депресивним епізодом та тривожно-депресивним розладом (таблиця); при цьому у більшості з них були наявні помірно або різко виражені соматичні прояви (в тому числі — порушення з боку ЖКТ, розлади сну, апетиту, іпохондрія, різноманітні соматичні болі) та суїцидальні думки і тенденції. Соціальна активність таких пацієнтів була значною мірою обмежена хворобливим станом. В інших двох групах переважали пацієнти з важким депресивним епізодом (окремо чи в рамках рекурентного депресивного розладу), проте супутні соматичні симптоми спостерігалися значно рідше.

Розподіл пацієнтів за діагностичними рубриками МКХ-10 (n = 67)

Діагноз, шифр МКХ-10	Тразодон (n = 46)		Пароксетин (n = 11)		Есциталопрам (n = 10)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Помірний депресивний епізод (F 32.1)	14	30,4	2	18,2	1	10,0
Важкий депресивний епізод, без психотичних симптомів (F 32.2)	5	10,9	3	27,3	3	30,0
Рекурентний депресивний розлад, поточний епізод важкої депресії (F 33.2)	6	13,1	3	27,3	2	20,0
Рекурентний депресивний розлад, поточний епізод помірної депресії (F 33.1)	11	23,9	2	18,2	3	30,0
Змішаний тривожно-депресивний розлад (F 41.2)	10	21,7	1	9,0	1	10,0

Серед коморбідної патології у першій групі в 14 осіб була встановлена раніше артеріальна гіпертензія (артеріальний тиск більш 140/90 мм рт. ст.). Ці пацієнти приймали одночасно антигіпертензивну терапію, призначену кардіологами.

Для оцінки ефективності проведеного лікування були застосовані шкала депресії Гамільтона (HAM-D, 17 пунктів); шкала Монтгомері — Асберга (MADRS); шкала оцінки тяжкості суїциду колумбійського університету (C-SSRS) та шкала оцінки якості рівня життя за Чабаном О. С., Хаустовою О. О. Остання містить у собі 10 запитань, що включають інтегровані показники задоволення соціальним статусом, трудовою діяльністю, сімейним благополуччям, самопочуттям в цілому та дає змогу виявити динаміку зміни у ставленні пацієнта до цих категорій в процесі терапії; оціночні критерії тесту виявляють суб'єктивні переживання якості життя як вкрай низької (менше 7-ми балів), низької (7—12 балів), середньої (13—18 балів), високої (19—24) та дуже високої (25—39). Обстеження проводили перед початком терапії та на 1, 2, 4, 8 і 12 тижнях лікування.

Критеріями оцінки ефективності лікування були початок терапевтичної активності порівняно з базовими показниками (50 % редукції симптоматики по шкалам HAM-D і/або MADRS), досягнення ремісії (7 балів та менше за шкалою HAM-D та менше 12 балів — MADRS).

Паралельно визначали показники якості життя та суїцидальної налаштованості.

Аналіз результатів дослідження проводили у двох напрямках: динаміка стану хворих, що отримували тразодон, в залежності від тривалості терапії, статі пацієнтів та порівняння ефективності тразодону з представниками антидепресантів групи C133C — пароксетином та есциталопрамом.

Початкова доза тразодону складала 50 мг/ніч, з поступовим титруванням до 300—450 мг/добу в 1—2 прийоми (більша доза — ввечері) в залежності від клінічного ефекту та вираженості небажаних реакцій. У разі слабкої відповіді на терапію протягом перших 2 тижнів дозу препарату збільшували до 450 мг/добу (у 9 пацієнтів). Показники нормалізації сну та редукції соматичних проявів тривожності за шкалами HAM-D та MADRS були зафіксовані в цій групі з першого тижня дослідження, тоді як в двох інших — з 2—4 (рис. 1). До кінця першого тижня терапії пацієнти вказували на зниження вегетативних проявів, у зв'язку з чим покращувалося загальне самопочуття та віра в одужання.

В групі тразодону спостерігалися істотні позитивні зміни (згідно з оцінками за шкалами) вже на другий тиждень прийому препарату. При цьому більша частина пацієнтів (74 %) відзначали в цей час покращання сну, апетиту, загального самопочуття, що сприяло

виконанню мінімальних соціально значущих занять (спілкування з рідними, хатні справи і т. ін.) та підвищенню суб'єктивної оцінки якості життя вже на цьому етапі дослідження. Серед пацієнтів груп пароксетину та есциталопраму такі зміни відбувалися пізніше та були виражені меншою мірою; в цих групах спостерігався дещо відстрочений ефект.

Такі ефекти ймовірно обумовлені тим, що в мінімальних дозах (з яких починається лікування) —

50—100 мг/д — тразодон повністю насичує 5-HT_{2A}-рецептори. Цього достатньо для нормалізації сну та зниження тривожності, що відбивалося у відповідних показниках шкал HAM-D та MADRS.

Що стосується редукції депресивної симптоматики, то ефект від лікування (покращання стану на 50 % порівняно з початковим рівнем) у групі тразодону відбувався вже на 1—2 тижні дослідження, у двох інших групах порівняння — на 6—8 тижнях.

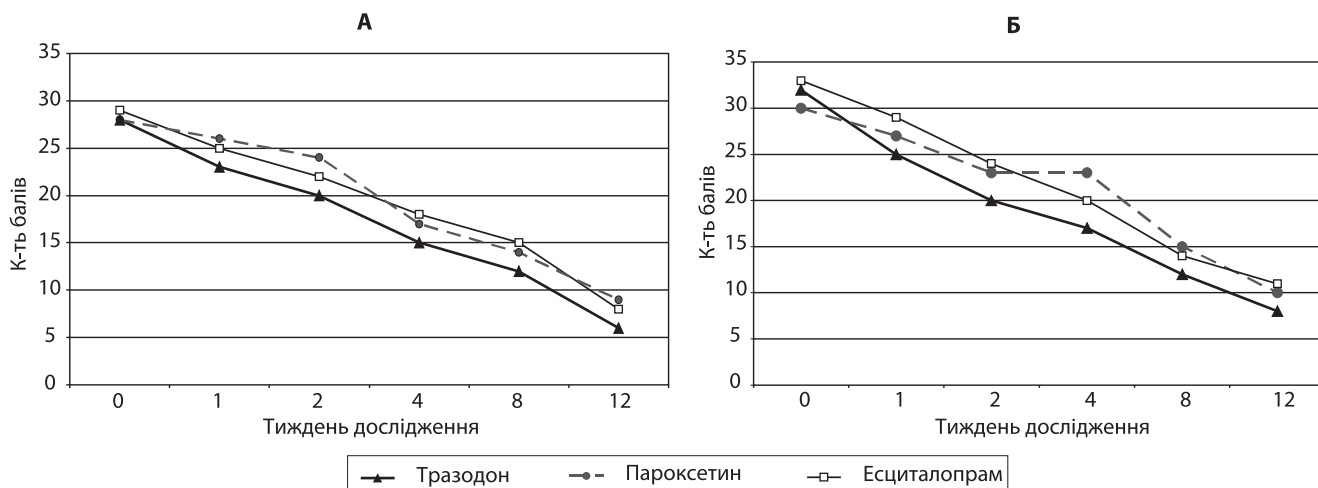


Рис. 1. Порівняння динаміки ефективності тразодону, пароксетину та есциталопраму за шкалою HAM-D (А) та MADRS (Б)

З анамнестичних даних, у 60—75 % пацієнтів з усіх груп дослідження тривалість та вираженість хворобливих проявів значною мірою змусили їх обмежити колом спілкування, відмовитися від раніше звичних та приємних справ, замислитися над своїм життям у песимістичній перспективі. У разі важкого та помірного депресивного епізоду в рамках рекурентного депресивного розладу такі переживання були зумовлені здебільшого негативними спробами полегшити свої страждання лікуванням іншими антидепресантами та заспокоїливими засобами у минулому.

Загальний афективний фон у хворих з депресивними та тривожно-депресивними розладами багато в чому залежить від поточних емоційних реакцій, в тому числі і ставлення до процесу лікування. Враховуючи цю особливість, ми можемо використовувати її як елемент психотерапевтичного супроводу процесу лікування. Сюди входить і пояснення та попередження про можливі небажані реакції, і своєчасне виявлення та зауваження на позитивних моментах впливу препарату.

Відмітимо, що покращання стану пацієнтів у групі тразодону відбувається ступінчасто, із значущими позитивними проявами на кожному з етапів дослідження, в той час як ефекти інших досліджуваних препаратів наставали з деяким уповільненням. В останніх двох групах доводилося спостерігати негативістичні реакції до процесу лікування, зневіру на початку терапії, що у амбулаторних хворих служило намірам відмови від препарату на цьому етапі у 3-х пацієнтів на 2-му та 3-му тижні дослідження. Ця особливість тразодону робила комплаєнтні взаємовідносини на ранніх етапах терапії більш стійкими, підкріпленними видимими

результатами та стимулювала до самопідтримки страждачого пацієнта.

Показники якості життя відповідно в кожній з груп істотно відрізнялися в процесі терапії при відносно однакових рівнях на початку терапії. Так, на початку дослідження в усіх групах цей показник коливався в межах 8—9 балів (низький рівень). На перший та другий тижень в групі тразодону він покращився в середньому до 13 балів (середній рівень), тоді як в інших двох групах в цей час не відбувалося значущого покращання (рис. 2).

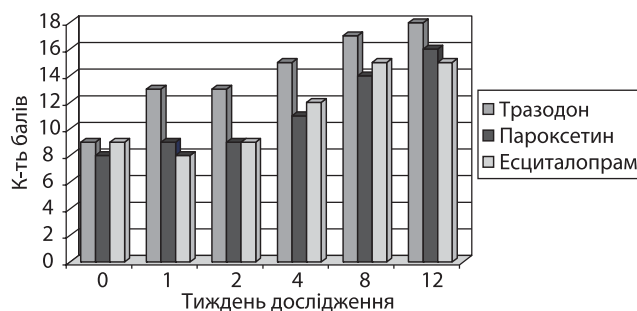


Рис. 2. Динаміка суб'єктивної оцінки рівня якості життя у пацієнтів, що приймають тразодон, пароксетин та есциталопрам

Вже на 2—3-му тижні лікування 82 % тимчасово непрацездатних пацієнтів в групі тразодону та лише 58 % і 61 % відповідно в двох інших групах пацієнтів повернулися до роботи. Інші соціальні групи (пенсіонери та непрацюючі) почали виконувати мінімальну

соціально значущу роботу (догляд за собою, побутові, хатні справи).

Здатність проявляти емоційне ставлення до позитивного ефекту від лікування, як відомо, свідчить про відносну емоційну збереженість хворого. При зтяжних депресіях часто спостерігається «декомпенсація» емоційної сфери, у зв'язку з чим наростали суїцидальні тенденції та думки, ідеї самозвинувачення, власної неповноцінності.

Інтенсивність, частота та тривалість суїцидальних ідей, які мали місце в 20—30 % пацієнтів кожної з груп, істотно зменшилися в пацієнтів, що приймали тразодон. Більшість цих ідей спричинялися стражданнями у зв'язку із відчуттям безвиході, тривалої неможливості виконання раніше звичних соціальних функцій та вважалися хворими як один з варіантів виходу із складного становища.

Під час порівняння ефективності тразодону у чоловіків і жінок звертає на себе увагу висока ефективність препарату в групі чоловіків, де показники рівня депресії та якості життя відрізнялися від аналогічних у жінок при достовірно вищому рівні депресії на момент початку терапії (рис. 3, 4).

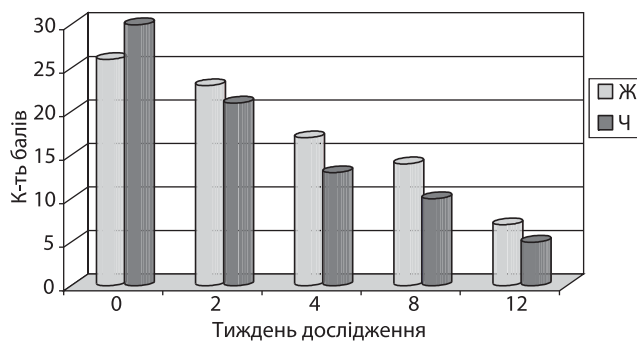


Рис. 3. Редукція депресивної симптоматики за шкалою HAM-D в динаміці під впливом лікування тразодоном у чоловіків та жінок

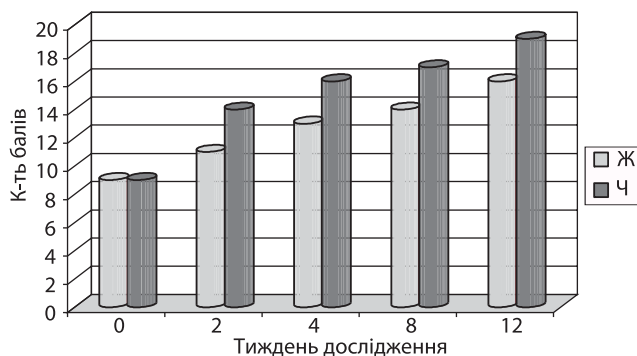


Рис. 4. Динаміка показників оцінки якості життя у чоловіків та жінок при лікуванні тразодоном

Позитивний вплив тразодону на статеву систему чоловіків, посилення лібідо роблять його препаратом вибору в лікуванні депресій, поєднаних з еректильною дисфункцією, психосексуальними розладами. Якість життя пацієнтів-чоловіків у зв'язку з цим стає істотно вищою, а разом з тим динаміка редукції

депресивної симптоматики у чоловіків має також свої особливості.

Пригнічення вітальних функцій значною мірою впливає на структуру депресивної симптоматики і часто визначає її важкість. У пацієнтів із помірним депресивним епізодом (що виник вперше та в рамках рекурентного депресивного розладу), які приймали тразодон, ці показники покращилися значно швидше та мали триваліший ефект, ніж у разі важкого депресивного епізоду. Початок терапевтичної активності при цьому припадав на 2—4 тижні, а ремісія наставала пізніше. У групі пароксетину та есциталопраму краща терапевтична відповідь відмічена, навпаки, при важкій депресії.

Що стосується тривожно-депресивного розладу, то тразодон виявляв тут низку переваг, а саме:

- седативний ефект значною мірою покращував самопочуття хворих;
- пацієнти відмічали зниження тривожності з перших днів прийому препарату.

Гіпотензивні ефекти тразодону дозволили знизити дозування антигіпертензивних препаратів у осіб, що страждають на гіпертонічну хворобу.

Тразодон у дозуванні 150—450 мг/д має кращий профіль переносимості ніж такий у пароксетину та есциталопраму. Серед найбільш частих побічних реакцій слід відмітити головокружіння, головний біль, ортостатичну гіпотензію, що викликані гіпотензивними ефектами препарату. Тому тразодон потрібно з обережністю призначати пацієнтам з низьким артеріальним тиском, а також в разі одночасного прийому гіпотензивних препаратів. В останньому випадку дозування антигіпертензивних препаратів слід знизити.

Три пацієнти, що приймали тразодон лише ввечері, відмічали деяке підвищення рівня ситуативної тривоги в післяобідні години, що потребувало корекції дозування та додаткового прийому препарату вранці.

Антидепресант комбінованої (поліфункціональної) дії, тразодон (тріттико) при дозуванні 150—450 мг/д проявляє свою терапевтичну ефективність вже з перших діб прийому у порівнянні з препаратами групи СИЗС. Снодійний та анксиолітичний ефекти препарату створюють підґрунтя для подальшого покращання самопочуття пацієнтів, підвищення рівня якості життя, редукції депресивної симптоматики. Хороший профіль переносимості у поєднанні з полірецепторними ефектами робить його препаратом вибору в лікуванні депресивних та тривожно-депресивних розладів, асоційованих із розладами сну, гіпертонічною хворобою та сексуальними дисфункціями у чоловіків.

Ефективність препарату вища у пацієнтів із верифікованою помірною та важкою депресією (як самостійний епізод та в рамках рекурентного депресивного розладу), а також в лікуванні тривожно-депресивних розладів.

Важливим фактором підвищення терапевтичної ефективності тразодону є підбір адекватного, індивідуально спрямованого дозування препарату.

Здатність тразодону виявляти позитивну активність на початку терапії можна і варто використовувати для зміцнення комплаєнтних взаємовідносин між лікарем та пацієнтом.

Список літератури

1. Чабан О. С. Эсциталопрам (Ципралекс) в монотерапии при депрессивных расстройствах различного генеза / Чабан О. С., Хаустова Е. А., Венгер Е. П. // *Архів психіатрії*. — 2005. — Т. 11, № 2 (41). — С. 240—245.
 2. Чабан О. С. Терапия депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств легкой и умеренной степени / О. С. Чабан, Е. А. Хаустова // *Там же*. — 2004. — Т. 10. — № 4 (39). — С. 146—153.
 3. Чабан О. С. Ципралекс: терапия депрессии у психосоматических пациентов / О. С. Чабан, Е. А. Хаустова // *Психічне здоров'я*. — 2006. — № 4 (13). — С. 83—88.
 4. Чабан О. С. Якість життя пацієнта з позицій медичної психології / О. С. Чабан // *Мистецтво лікування*. — 2008. — № 5 (51).

5. Сравнительное, произвольное, двойное слепое исследование trazодона длительного выделения и пароксетина при лечении больных с глубоким депрессивным расстройством / [Каспер З., Оливьери Л., Ди Лорето Г. и др.] // *Текущие медицинские исследования и мнения*. — 2005. — Т. 21. — С. 1139—1146.
 6. Сравнительное, рандомизированное, двойное слепое исследование trazодона замедленного высвобождения и сертралина при лечении больных с большим депрессивным расстройством / [К. Муницца, Л. Оливьери, Г. ди Лорето, И. П. Дионисио] // *Там же*. — 2006. — Т. 22, № 9. — С. 1703—1713.
 7. Фрешска Э. Полифункциональный механизм действия trazодона и область его клинического применения / Эде Фрешска // *Psychosomatics*. — 2011. — № 3(21). — С. 53—57.

Надійшла до редакції 11.12.2012 р.

О. П. Романів¹, О. О. Хаустова²

¹ *Клиника психиатрии и неврозов (м. Ужгород);*

² *Украинский НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины (г. Киев)*

Комбинированное действие trazодона как фактор повышения терапевтической эффективности при лечении депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств по сравнению с препаратами группы СИОЗС

В статье приведено описание опыта применения препарата trazодон (триптико) в условиях психиатрического стационара и амбулаторно в лечении депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств. Рост заболеваемости и быстрое прогрессирующее снижение качества жизни больных с этими заболеваниями требуют поиска новых терапевтических возможностей, выявление слабых и сильных сторон современных антидепрессантов. Приведен опыт клинического сравнения препаратов группы СИОЗС и trazодона, их влияния на качество жизни пациентов, скорость наступления терапевтического эффекта и спектры действия. С помощью клинических опросников (шкала депрессии Гамильтона (HAM-D, 17 пунктов) шкала Монгмери — Асберга (MADRS), шкала оценки тяжести суицида колумбийского университета (C-SSRS) и шкала оценки качества уровня жизни за Чабаном О. С., Хаустовой Е. А.) описано динамику терапии и дополнительные точки опоры для врача-психиатра в плане приверженности пациентов к длительному лечению, которые предоставляют современные полифункциональные антидепрессанты.

Ключевые слова: антидепрессанты, trazодон, депрессия, тревожно-депрессивные расстройства, качество жизни пациентов с депрессией.

O. P. Romaniv¹, O. O. Khaustova²

¹ *Clinic of Psychiatry and Neuroses (Uzhgorod),*

² *Ukrainian SRI of Social and Forensic Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Ukraine (Kyiv)*

Combined action of trazodone as a factor in increase therapeutic efficacy in the treatment of depressive and anxiety-depressive disorders compared with drugs of SSRIs

The article describes experience with the drug trazodone (triptiko) in a psychiatric hospital and the outpatient treatment of depression and anxiety-depressive disorders. Growth morbidity and a rapid progressive decline in the quality of life of patients with these diseases require new therapeutic opportunities, identifying strengths and weaknesses of modern antidepressants. The experience of the clinical comparison group of drugs SSRIs and trazodone, their impact on quality of life, speed of onset of therapeutic effect and action spectra. With clinical questionnaires (Hamilton Depression Scale (HAM-D, 17 points), Montgomery-Asberg Scale (MADRS); Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) and the quality of living by Chaban O. S., Khaustova O. O.) describes the dynamics of therapy and additional pivot point for the psychiatrist in terms of commitment to long-term treatment of patients who have advanced multifunctional antidepressants.

Key words: antidepressants, trazodone, depression, anxiety and depressive disorders, quality of life for patients with depression.