

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОНОТЕРАПИИ ЭСЦИТАЛОПРАМОМ ПАНИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА

Ю.И. Секунда, В.В. Шпрах, Ю.Н. Васильев

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф. В.И. Окладников; Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. А.А. Дзизинский, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. Проведено лечение современным антидепрессантом класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина эсциталопрамом в течение 6 недель 25 больных с паническим расстройством. Показана высокая клиническая эффективность препарата при лечении панического расстройства. Определены клинические предикторы различного по степени терапевтического ответа на эсциталопрам.

Ключевые слова. Эсциталопрам, панические атаки, агорафобия.

Паническое расстройство (ПР) относится к числу наиболее распространенных форм психической патологии как в неврологической, так и в психиатрической практике. Соответственно вопросы оптимизации терапии ПР приобретают особую значимость. Современные подходы к лечению ПР предусматривают применение аксиолитиков и антидепрессантов. В число наиболее перспективных лекарственных средств для лечения больных ПР входят антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Одним из представителей современных антидепрессантов класса СИОЗС является эсциталопрам (препарат фармацевтической компании «Lundbeck»). На сегодняшний день противотревожный эффект эсциталопрама достоверно подтвержден результатами многих исследований [1,3,5-8]. Однако в доступной литературе клинические доказательства эффективности и переносимости эсциталопрама при ПР представлены лишь в единичных публикациях [2,4,9,10].

Целью настоящего открытого исследования явилось изучение спектра терапевтической активности и выявление клинических предикторов эффективности эсциталопрама при терапии больных, страдающих ПР.

Материалы и методы

Была изучена выборка из числа больных, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в факультетской клинике нервных болезней им. Х.-Б.Г. Ходоса. Всего в исследование было включено 25 человек, из них – 5 (20,0%) мужчин и 20 (80,0%) женщин. Возраст больных варьировал от 22 до 53 лет (средний возраст на момент обследования составил $38,9 \pm 10,5$ лет).

В исследование включали больных, состояние которых на момент первичного обследования определялось как паническое расстройство. ПР умеренной степени тяжести (по меньшей мере четыре панические атаки (ПА) в месяц) определено у 16 (64,0%) больных, ПР тяжелой степени с наличием по меньшей мере четырех ПА в неделю – у 9 (36,0%). С диагнозом «паническое расстройство» (диагностическая рубрика F41.01 по МКБ-10) было 13 (52,0%) больных, с диагнозом «агорафобия с паническим расстройством» (рубрика F41.01) – 12 (48,0%).

Текущий депрессивный эпизод (ДЭ) выявлялся у 16 (64,0%) больных. По тяжести ДЭ к моменту начала терапии больные распределились следующим образом: легкий ДЭ диагностировался у 3 (18,8%) больных, умеренный – у 6 (37,7%), тяжелый без психотических симптомов – у 5 (31,2%), промежуточный (между умеренным и тяжелым) ДЭ – у 2 (12,5%) больных.

Исследование проводилось в случае согласия больного на прием препарата по строго установленной схеме. Из исследования исключались больные с шизофренией, с сопутствующими тяжелыми органическими заболеваниями центральной нервной системы, с выраженными соматическими заболеваниями, хроническим алкоголизмом, наркоманией.

Эсциталопрам назначался в виде монотерапии после отмены предшествующего лечения в течение не менее 7 дней, в начальной суточной дозе 5 мг (1/2 таблетки) в утренние часы. При возникновении сонливости рекомендовался вечерний прием препарата. Оценка эффективности препарата проводилась в течение 6 недель терапии. Состояние больных оценивалось до назначения препарата (0-й день), затем на 2-й, 7-й, 14-й, 21-й, 28-й и 42-й дни лечения. С целью коррекции инсомнии в двух случаях дополнительно назначался нитрозепам 5мг на ночь в течение первых двух недель терапии (дальнейшее назначение гипнотиков не являлось необходимым).

Для верификации клинической динамики ПР и эффективности терапии во время исследования использовали следующие методы: шкалу общего клинического впечатления (CGI), шкалу панических атак и приступов тревоги Шихана (PA-ShARS), шкалы тревоги и депрессии Гамильтона (HARS и HDRS).

Критериями для итоговой оценки эффективности терапии являлись значимое снижение частоты или редукция пароксизмов по шкале ПА и приступов тревоги (PA-ShARS), «значительное» или «существенное» улучшение по CGI на момент окончания терапии эсциталопрамом, снижение выраженности тревоги и депрессии по HARS и HDRS более чем на 50% по сравнению с исходным суммарным баллом. Переносимость и безопасность оценивали по частоте и тяжести побочных эффектов (учитывали спонтанные жалобы больного или результаты целенаправленного расспроса).

Средний возраст дебюта ПР составил $35,2 \pm 9,1$ лет. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 17 лет (в среднем $6,5 \pm 2,8$ лет). Длительность обострения, послужившего поводом для назначения терапии эсциталопрамом, составила в среднем $4,2 \pm 1,2$ мес. (от 4 до 9 мес.).

Клиническая картина ПР определялась наличием ПА (развернутыми и субсиндромальными), а также явлениями тревоги ожидания повторного приступа. Среднее число развернутых ПА в последний месяц перед началом исследования составило $15,7 \pm 3,1$ (от 4 до 28). У 32,0% больных дополнительно регистрировались субсиндромальные ПА (явные признаки панического приступа, но число симптомов менее 4, требуемых по критериям МКБ-10). Исходная средняя тяжесть (интенсивность) развернутых ПА равнялась $7,9 \pm 1,4$ балла, субсиндромальных – $3,9 \pm 1,5$ балла (оценка в баллах от 0 (нет атаки) до 10 (крайняя степень выраженности приступа)). Интенсивность избегающего поведения по шкале фобий в модификации Marks-Sheehan составила в среднем $1,7 \pm 0,8$ балла [оценка от 0 (нет избегания) до 4 баллов (крайняя степень избегания)].

На день «0» до начала терапии средний балл по шкале тревоги HARS составил $27,3 \pm 3,5$, по шкале ПА и приступов тревоги ShARS-PA – $11,3 \pm 3,2$, по шкале депрессии HDRS – $23,4 \pm 1,8$ баллов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением t-критерия Стьюдента.

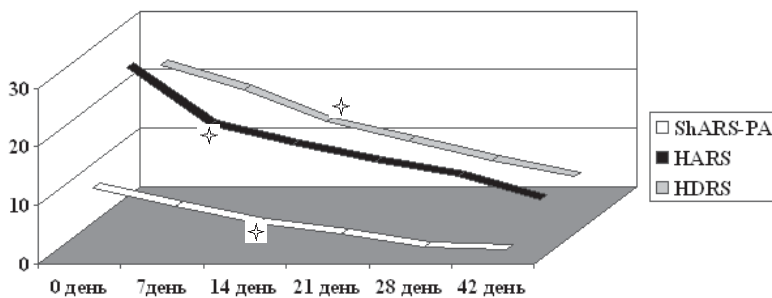
Результаты и обсуждение

Все 25 больных, получавших эсциталопрам, полностью завершили исследование. Общая эффективность терапии эсциталопрамом по CGI в изученной выборке составила 88,0% (22 респондера). У большинства респондеров 13 (59,1%) регистрировалось «значительное»

улучшение, у остальных 9 (40,9%) – «существенное» улучшение по показателям CGI. К окончанию терапии у большинства респондеров (63,6%) произошло полное прекращение ПА, у 36,4% отмечено уменьшение приступов в 2 раза и более.

Клинический эффект эсциталопрама реализовался, уже начиная со второго дня лечения у 6 (27,2%) больных, в форме общего противотревожного действия. Регистрировались субъективно значимые для больных признаки улучшения состояния: уменьшалось чувство тревоги, ощущение физического напряжения и дискомфорта.

Терапевтический ответ в виде уменьшения частоты в два и более раза или редукции ПА на 7-й день лечения эсциталопрамом отмечен у 5 (22,7%) больных. Анксиолитический эффект терапии эсциталопрамом наступал быстро. Особенно отчетливо это проявлялось в редукции суммарного балла по HARS, достигшей статистической значимости уже на 7-й день приема препарата ($p < 0,001$). В дальнейшем происходило последовательное уменьшение выраженности общей тревоги.



Примечание: * - статистически значимая редукция баллов от долечебного уровня ($p < 0,001$).

Рис. 1. Редукция баллов по шкалам тревоги (HARS), депрессии (HDRS), по шкале ПА и приступов тревоги (ShARS-PA) в процессе терапии эсциталопрамом.

Положительная динамика в форме значительного уменьшения количества или исчезновения ПА на 14-й день зарегистрирована у 7 (31,8%) больных. Уже к концу второй недели число респондеров достигло 50%. У большинства больных (54,5%) редуцировалась тревога ожидания приступов. С конца 1-ой – начала 2-ой недели у больных с коморбидной ПР депрессией отмечалось уменьшение симптомов гипотимии, которое клинически выразилось в субъективном улучшении настроения, уменьшении ощущений тоски, чувства вины, безысходности. Выравнивались суточные колебания аффекта. На 14-й день приема эсциталопрама отмечена достоверно значимая редукция баллов от долечебного уровня ($p < 0,001$) по HDRS.

Достижение благоприятного результата (снижение частоты или блокада панических пароксизмов) к 21 дню терапии зафиксировано у 6 (27,2%) обследованных. К 3-й недели терапии отмечено уменьшение выраженности агорафобической симптоматики. Значительно сни-

зилась степень избегающего поведения.

Ещё у 4 (18,2%) больных редукция ПА наблюдалась на 28-й день приема эсциталопрама. Начиная с 3-й недели лечения, отмечалось наиболее ярко стимулирующее действие препарата у больных с апато-адинамической и астенической симптоматикой в структуре депрессии, увеличивалась психическая и физическая активность (табл. 1, рис. 1).

Переносимость терапии эсциталопрамом в целом была хорошей. Не было зарегистрировано ни одного случая преждевременной отмены препарата из-за побочных эффектов. Побочные эффекты наблюдались у 9 (36,0%) больных. Количество нежелательных явлений у одного больного в большинстве случаев колебалось от одного до двух. Приведем характеристику побочных эффектов в порядке убывающей частоты: повышенная потливость – 55,5%, повышенная сонливость – 33,3%, сухость слизистой ротовой полости и тошнота – по 22,2%, в единичных наблюдениях (по 11,1%) – переходящая головная боль, общая слабость.

В большинстве случаев побочные эффекты регистрировались в первые 10-14 дней лечения, в последующем они редуцировались.

Развивающаяся в ряде случаев легкая сомнолентность не нарушала функционирования больных и, более того, положительно оценивалась больными с нарушениями сна.

При дифференцированном анализе результатов применения разных доз препарата установлено, что эффективная доза для больных с диагнозом «ПР» составляет 5 мг/сут, с диагнозом «ПР+ДЭ» варьирует от 5 мг/сут до 20 мг/сут (в среднем 10 мг/сутки), с диагнозом «ПР+АФ» находится в пределах от 10 до 20 мг/сутки.

При оценке динамики клинической картины заболевания установлено, что на фоне лечения эсциталопрамом вначале проявляется антипаническое действие препарата (отмечается уменьшение количества ПА или их редукция), далее уменьшаются проявления тревоги ожидания и развивается тимоаналептический эффект

Таблица 1

Динамика суммарного балла по шкалам тревоги (HARS), депрессии (HDRS) и по шкале ПА и приступов тревоги (ShARS-PA)

| Дни терапии | Средний балл HARS | P | Средний балл HDRS | P | Средний балл ShARS-PA | P |
|-------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|-----------------------|-------------|
| «0» | 27,3±3,5 | | 23,4±1,8 | | 11,3±3,2 | |
| 7 | 17,5±2,1 | $p < 0,001$ | 19,3±1,6 | | 8,1±2,4 | |
| 14 | 14,3±1,7 | $p < 0,001$ | 13,7±1,5 | $p < 0,001$ | 5,2±1,8 | $p < 0,001$ |
| 21 | 11,2±1,3 | $p < 0,001$ | 10,4±1,2 | $p < 0,001$ | 3,3±1,2 | $p < 0,001$ |
| 28 | 8,8±1,1 | $p < 0,001$ | 7,5±1,1 | $p < 0,001$ | 1,2±0,8 | $p < 0,001$ |
| 42 | 5,0±1,2 | $p < 0,001$ | 5,2±1,1 | $p < 0,001$ | 0,7±0,2 | $p < 0,001$ |

эсциталопрама, и при продолжении терапии уменьшается выраженность агорафобической симптоматики. Таким образом, в процессе исследования установлено, что особенностью противотревожного действия препарата является то, что эсциталопрам обладает не только отчетливым антипаническим действием, но и влияет на

агорафобическую симптоматику, представляющую наибольшие трудности при курации больных. Стимулирующий эффект препарата более отставлен во времени и проявляется не ранее 3-й недели терапии.

С целью определения клинических предикторов различного по степени терапевтического ответа на эсциталопрам были проанализированы 3 группы больных: со «значительным», «существенным» и «незначительным» терапевтическим эффектом к 42-му дню терапии.

Среди клинических предикторов различного по степени терапевтического ответа в пределах краткосрочной терапии эсциталопрамом выделены: феноменологические проявления ПР (степень представленности вегетативных и аффективных проявлений в структуре приступа), количество симптомов в приступе, частота пароксизмов, время возникновения ПА, сочетание с агорафобией, наличие коморбидного депрессивного расстройства, а также выраженность агорафобического компонента.

Предикторами «значительного» терапевтического ответа на эсциталопрам к 42-му дню лечения (полное купирование ПА, максимальная редукция суммарного

балла по шкале Гамильтона – менее 8 баллов) – 13 респондеров – являлись: ПР умеренной степени тяжести, развернутые ПА, ПА бодрствования, коморбидность ПА с депрессивным расстройством, ПА с доминирующими аффективными проявлениями.

Предикторами «существенного» (умеренного) терапевтического ответа на эсциталопрам (уменьшение частоты ПА в 2 и более раза, редукция суммарного балла по шкале Гамильтона более чем на 50% от первоначального) – 9 респондеров – были: ПР тяжелой степени тяжести, симптоматически бедный вариант ПР, ПА сна, сочетание ПР и агорафобии с незначительной степенью ограничительного поведения, ПА с доминирующими вегетативными проявлениями.

Предикторами «незначительной» эффективности эсциталопрама (незначительное уменьшение частоты ПА, снижение суммарного балла по шкале Гамильтона менее чем на 50%) – 3 нонреспондера – оказались: сочетание ПР и стойкой агорафобии со значительной степенью ограничительного поведения. У одного нонреспондера имело место усугубление актуальной психотравмирующей ситуации в процессе терапии эсциталопрамом.

THE CLINICAL PREDICTORS OF EFFICACY OF ESCITALOPRAM IN THE TREATMENT OF PANIC DISORDER

Yu.I. Sekunda, V.V. Shprakh, U.N. Vasiljev

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk State Institute for Medical Advanced Study)

In the article the results of the treatment with selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram in 25 patients with panic disorder during 6 weeks are presented. Escitalopram is effective and well tolerated in the treatment of panic disorder and agoraphobia. The clinical predictors of different therapeutic responses were revealed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворсина О.П. Опыт применения ципралекса (эсциталопрама) в терапии депрессий // Психосоматические и соматоформные расстройства в современной клинической практике: Материалы межрегиональной научно-практ. конф. – Иркутск, 2005. – С.38.
2. Незнанов Н.Г., Борцов А.В. Новое качество терапии расстройств тревожно-депрессивного спектра – эсциталопрам // Журн. неврол. и психиатр. – 2005. – Т. 105, № 2. – С.79-84.
3. Davidson J., Conner K.M., Bose A., Wang Q. Escitalopram in the long-term treatment of generalized anxiety disorder // Poster presented at the 24th annual conference of the Anxiety Disorders Association of America. – Miami, Florida, USA. – 2004.
4. Hale A.S. ABC of mental health // Anxiety Br. Med. J. – 1997. – Vol. 314. – P.1886-1889.
5. Lader M., Stender K., Berger V., Nil R. The efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study // Depression and Anxiety (in press). – 2004.
6. Lydiard B. Effects of escitalopram on anxiety symptoms in depression // Poster presented at the 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA). – New Orleans, LA, USA. – 2001.
7. Sanchez C. R-citalopram attenuates anxiolytic effects of escitalopram in a rat ultrasonic vocalisation model // Eur J Pharmacol. – 2003. – Vol. 464. – P.155-158.
8. Sanchez C., Brennum L.T., Gupta S., et al. Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects of animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities // Psychopharmacology. – 2003. – Vol. 167. – P.353-362.
9. Stahl S., Gergel I., Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder // Poster presented at the 12th World Congress of Psychiatry (WCP). – Yokohama, Japan. – 2002.
10. Stahl S., Gergel I., Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // J. Clin. Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P.1322-1327.

© СУХАНОВ А.В., ПИКЕРСКИЙ И.Э., ИГНАТОВ А.В., СЕРЕБРЕННИКОВА Е.Н., МЕНЬШИКОВА Л.В. – 2006

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНОГО УРЕАЗНОГО ХЕЛИКТ®-ТЕСТА В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТЕПЕНИ ОБСЕМЕНЁННОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА: СРАВНЕНИЕ СО СТЕПЕНЬЮ АКТИВНОСТИ ГАСТРИТА (сообщение 5)

А.В. Суханов, И.Э. Пикерский, А.В. Игнатов, Е.Н. Серебрянникова, Л.В. Меньшикова

(Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач – к.м.н. И.В. Ушаков; Иркутский государственный университет, ректор – д.х.н. А.И. Смирнов; Институт географии СО РАН, директор – д.г.н. А.Н. Антипов; Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. А.А. Дзизинский, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Мельникова)