

ДАЙДЖЕСТ

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и предменструальный синдром

Предменструальный синдром (ПМС) является распространенной причиной физических, психологических и социальных проблем у женщин репродуктивного возраста. Ключевой характеристикой ПМС служит периодичность симптомов, возникающих только в течение 2 нед до менструации (лютеиновой фазы менструального цикла). В настоящее время селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) все чаще используются в качестве первой линии терапии при ПМС. Они могут применяться как в период лютеиновой фазы, так и в непрерывном режиме (каждый день). Несмотря на то что СИОЗС считаются эффективным средством для уменьшения выраженности предменструальных симптомов, необходимо помнить о ряде потенциальных побочных эффектов, ассоциированных с их назначением.

Для изучения эффективности и безопасности применения СИОЗС в лечении ПМС J. Marjoribanks и соавт. в 2013 г. проанализировали результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), отобранных методом поиска по электронным базам Кокрановских регистров, Medline, Embase, PsycINFO и CINAHL и включавших наблюдения за женщинами с предполагаемым диагнозом ПМС, предменструального дисфорического расстройства или дисфорического расстройства поздней лютеиновой фазы, которые получали СИОЗС или плацебо.

Всего в обзор вошло 31 РКИ, в которых флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам и эсциталопрам сравнивались по эффективности и безопасности с плацебо. В соответствии с полученными результатами СИОЗС превосходили плацебо в отношении влияния на субъективную оценку больными тяжести симптомов ПМС. В частности, окончательные данные свидетельствовали об умеренной эффективности СИОЗС (для средних доз СИОЗС: стандартизованная разность средних (СРС) – 0,65; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,46-0,84; n=1276). Достоверных отличий в эффективности по отношению к облегчению симптомов ПМС между разными режимами дозирования препаратов (назначаемых только в лютеиновой фазе или непрерывно) выявлено не было. Кроме того, исследователям удалось обнаружить, что отказ от лечения вследствие развития неблагоприятных эффектов терапии значительно чаще встречался в группе СИОЗС (среднетерапевтическая доза: отношение шансов 2,55; 95% ДИ 1,84-3,53; n=2447). Наиболее распространенными побочными действиями, связанными с приемом среднетерапевтической дозы СИОЗС, были тошнота (индекс потенциального вреда (ИПВ)=7), астения, или снижение энергии (ИПВ=9), сонливость (ИПВ=13), усталость (ИПВ=14), снижение либидо (ИПВ=14) и потливость (ИПВ=14). При вторичном анализе было уточнено, что СИОЗС – эффективное средство для лечения определенных симптомов ПМС (психологических, физических, функциональных проявлений, раздражительности), а все побочные действия имели дозозависимый характер.

На основании полученных данных авторы анализа пришли к выводу о том, что СИОЗС позволяют эффективно снижать выраженность симптомов ПМС независимо от схемы их применения. Побочные явления терапии СИОЗС были представлены в основном тошнотой и слабостью и зависели от дозы препаратов.

Marjoribanks J., Brown J., O'Brien P.M., Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.

Пароксетин при лечении дистимии без сопутствующих заболеваний: двойное слепое плацебо контролируемое исследование с использованием режима гибкого дозирования

На сегодня опубликовано несколько клинических исследований, посвященных изучению влияния СИОЗС на симптомы дистимии, которая не сопровождается большим депрессивным расстройством (БДР). Одно из них провели канадские ученые, организовавшие 12-недельное наблюдение за 40 пациентами с дистимией, которые были рандомизированы на получавших плацебо (n=19) или пароксетин 20-40 мг/сут (n=21).

Согласно полученным результатам, в конечной точке наблюдения в группе пароксетина было зарегистрировано более значительное улучшение состояния пациентов в соответствии с оценкой по шкале общего клинического впечатления (CGI), шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory), опроснику качества жизни и удовлетворенности (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire) (p<0,05), а также прослеживалась тенденция к превосходству СИОЗС над плацебо по показателям шкалы Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D). Уровень ответов на лечение и количество ремиссий также были значительно выше среди людей, принимавших пароксетин (p<0,05), при этом существенных различий в частоте выбывания из исследования и реализации побочных эффектов, за исключением повышенной потливости (больше в группе СИОЗС; p=0,04), выявлено не было. В свою очередь, частота сообщений о множественных побочных эффектах была несколько выше среди получавших пароксетин (p=0,02).

Таким образом, пароксетин более эффективно в сравнении с плацебо улучшает динамику симптомов и повышает качество жизни пациентов с дистимическим расстройством, а также в большинстве случаев хорошо ими переносится.

Ravindran A.V., Cameron C., Bhatla R., Ravindran L.N., Silva T.L. Paroxetine in the treatment of dysthymic disorder without co-morbidities: A double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Asian J Psychiatr.* 2013; 6 (2): 157-161.

Плазменные уровни интерлейкина-6 и ответ на СИОЗС у пациентов с большим депрессивным расстройством

Целью исследования японских ученых стало изучение взаимосвязи между плазменными уровнями интерлейкина (ИЛ)-6, полиморфизмом гена 5-HTT и реакции на СИОЗС у пациентов с БДР.

В исследование вошли 118 лиц (51 мужчина и 67 женщин) в возрасте от 24 до 78 лет с БДР, классифицированным в соответствии с критериями DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders – Руководства по диагностике и статистике психических расстройств). Все больные на протяжении 8 нед получали лечение пароксетином (n=66) или сертралином (n=42). Анализ полученных результатов показал, что плазменный уровень ИЛ-6 был значительно выше у пациентов, ответивших на лечение СИОЗС (p=0,0328), а колебания концентрации ИЛ-6 коррелировали с изменениями тяжести депрессивного состояния (p=0,007). Никаких различий между плазменными уровнями ИЛ-6 среди носителей длинного (L) и короткого (S/S) аллелей гена 5-HTT (5-HTTLPR) выявлено не было.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что плазменная концентрация ИЛ-6 отражает тяжесть БДР и может быть использована как биологический маркер состояния при депрессивном расстройстве. При этом полиморфизм 5-HTTLPR может быть независимым от плазменного уровня ИЛ-6.

Yoshimura R., Hori H., Ikenouchi-Sugita A., Umene-Nakano W., Katsuki A., Atake K., Nakamura J. Plasma levels of interleukin-6 and selective serotonin reuptake inhibitor response in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2013.

Оценка эффективности лечения депрессии комбинацией сухого экстракта корня цимицифуги и пароксетина у женщин перименопаузального периода

В основу исследования, проведенного в Китае в 2013 г., легло изучение эффективности и безопасности сочетания сухого экстракта корня цимицифуги и пароксетина в лечении пациенток с перименопаузальной депрессией. Все испытуемые (n=120) были разделены на 2 группы: получавших сухой экстракт корня цимицифуги в таблетированной форме (1 таблетка 2 раза в день) параллельно с пароксетином (20 мг/сут) и принимавших только пароксетин (20 мг/сут) в течение 2 мес. Оценку терапевтической эффективности лечения выполняли с помощью шкалы HAM-D и менопаузального индекса Куппермана. Общий анализ крови и мочи в сочетании с электрокардиографией (ЭКГ), исследованием функции печени, почек и уровня артериального давления до и после лечения были проведены с целью анализа частоты и тяжести побочных действий.

В ходе наблюдения было установлено, что по шкале HAM-D улучшения симптомов депрессии достигли 88,3 и 78,3% пациенток из групп комбинированного лечения и приема пароксетина соответственно. Спустя 8 нед терапии величина менопаузального индекса Куппермана в указанных группах составила 9,89±3,76 и 15,75±5,84, при этом достоверных отличий в анализах крови и мочи, ЭКГ, функции печени, почек и уровня артериального давления до и после лечения между исследуемыми группами обнаружено не было.

Авторы наблюдения пришли к выводу, что сочетанное назначение сухого экстракта корня цимицифуги и пароксетина может повысить эффективность лечения пациенток с перименопаузальной депрессией, что указывает на необходимость проведения дополнительных исследований в данной области.

Huang Y.X., Song L., Zhang X., Lun W.W., Pan C., Huang Y.S. Clinical study of combined treatment of remifemin and paroxetine for perimenopausal depression. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013.

Влияние пароксетина на нарушения сна у 426 онкологических больных, получающих химиотерапию: исследование Центра рака Рочестерского университета

Нарушения сна являются частым симптомом, свойственным популяции онкологических больных. Ученые из США провели вторичный анализ данных различных РКИ для сравнения влияния пароксетина и плацебо на нарушения сна и усталость у онкологических больных, подвергавшихся химиотерапии.

Все участники (n=426) после проведения 2-го курса химиотерапии были рандомизированы на 2 группы: получавших пароксетин (20 мг/сут; n=217) или плацебо (n=209). Оценка диссомнии проводилась трижды на протяжении лечения при помощи шкалы HAM-D. Согласно полученным результатам, пациенты, принимавшие пароксетин, существенно реже испытывали проблемы со сном по сравнению с больными, получавшими плацебо (79 против 88%; p<0,05). Эти различия оставались значимыми даже с учетом исходно регистрируемых нарушений сна и депрессии (p<0,05).

В целом применение пароксетина продемонстрировало убедительные преимущества при лечении рака независимо от наличия или отсутствия депрессии. Тем не менее частота возникновения проблем со сном оставалась высокой даже среди тех больных, у которых терапия пароксетином оказалась эффективной. Было показано, что прогрессирование онкологического заболевания, ответ на лечение и общая выживаемость пациентов тесным образом связаны с индивидуальными особенностями, такими как воспалительная реакция и циркадные ритмы, в том числе циклы сна/бодрствования. Установлено, что проблемы сна и депрессии являются модифицируемыми индивидуальными факторами, которые могут влиять на воспаление, прогрессирование патологического процесса и качество жизни онкологических больных. Предстоящие РКИ должны сосредоточиться на изучении патогенеза нарушений регуляции сна и депрессии в этой когорте пациентов, что необходимо для совершенствования подходов к лечению данных нарушений.

Palesh O.G., Mustian K.M., Peppone L.J. et al. Impact of paroxetine on sleep problems in 426 cancer patients receiving chemotherapy: a trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *Sleep Med.* 2012; 13 (9): 1184-90.

Потенциальные преимущества медленного титрования пароксетина в лечении пожилых пациентов: результаты 8-недельного натуралистического наблюдения

Установлено, что депрессия позднего возраста, зачастую в сочетании с тревожными расстройствами, проявляются у 15% пациентов старше 65 лет. Несмотря на то что СИОЗС являются первой линией терапии этих состояний, в ряде случаев они могут провоцировать раннее обострение тревоги. В основу исследования, проведенного в Италии, легло сравнение эффективности и безопасности постепенного и быстрого (стандартного) титрования пароксетина у пожилых людей.

В естественных условиях 50 амбулаторным больным в возрасте 60 лет и старше с униполярным расстройством настроения или тревожным расстройством был назначен пароксетин по методике быстрого титрования (стартовая доза 10 мг/сут) и постепенного увеличения дозы на протяжении 1 нед с 2,5 мг/сут через день до 10 мг/сут. После этого доза препарата могла быть сохранена на уровне 10 мг или увеличена в зависимости от ответа на лечение пациента. В качестве первичной конечной точки была выбрана динамика оценивания симптомов по HAM-D 21 и ее субшкалам, а также шкале тревоги Гамильтона, а вторичными конечными точками были выбывание из исследования к 8-й неделе и увеличение частоты встречаемости наиболее распространенных побочных эффектов.

На момент начала терапии пациенты из группы медленного титрования пароксетина демонстрировали более высокий уровень тревожности. В течение первых 3 дней лечения значительное ухудшение психической тревожности наблюдалось у людей, которым был назначен пароксетин в стартовой дозе 10 мг (разница показателей по субшкале HAM-D для психической тревоги по сравнению с исходным 110,61 против 89,38% с быстрым и медленным титрованием соответственно; t-тест p=0,03). В целом постепенное титрование приводило к значительно более выраженному улучшению депрессивной и тревожной симптоматики. На 8-й неделе частота прерывания лечения была гораздо более высокой в группе стандартного титрования СИОЗС (12,0 против 40,91%; p=0,02 для медленного и быстрого титрования соответственно).

На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу, что постепенное титрование пароксетина позволяет избежать усугубления симптомов тревоги и уменьшить частоту отказов от лечения на его начальных этапах.

Gibiino S., Mori E., De Ronchi D., Serretti A. Potential benefits of slow titration of paroxetine treatment in an elderly population: eight-week results from a naturalistic setting. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; 33 (4): 565-9.

Подготовил **Антон Пройдак**

ладів.



Рейстр. посвід.: № P.10.01/03860

ной оболочкой. Фармакотерапевтическая... пароксетина в комбинации с ингибиторами... менее одной недели. Пароксетин не следует... пароксетина в комбинации с... стив/социальных фобий, генерализованных... или вскоре после его отмены сообщалось... о органам и системам и по частоте. Частота... кровотечения, преимущественно кожных... ий: нарушения секреции антидиуретическо... я, актиация (часто); спутанность сознания... ные сны (включая кошмарные сновидения)... аллюцинации, гиперрефлексия, миоклонус... ь оценена по имеющимся данным), синдром... и). Нарушения со стороны сердца: синусовая... (очень редко); ревма. Нарушения со стороны... часто; реакция фотосенсибилизации (очень... ой системы и молочных желез: сексуальная... опестерина в крови, увеличение массы тела... зловоние, нарушение чувствительности... и, прием пароксетина (особенно везикуляр)... аности сознания, повышенной потливости... и/или длительными. Поэтому рекомендуется... применения препарата. Информация для

9 ціну знижено