

# СИОЗС в общеврачебной практике. Пароксетин (обзор научных статей)

**До настоящего времени в Украине основной областью применения антидепрессантов (АД) остается психиатрия (как правило, лечение расстройств депрессивного спектра), но в последние годы появляется все большее количество сведений о клинической эффективности АД при многих заболеваниях, встречающихся в общетерапевтической практике.**

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) относятся к новому поколению АД и отличаются от трициклических антидепрессантов (ТЦА) химической структурой, лучшей переносимостью, меньшей частотой побочных явлений при сопоставимой с ТЦА клинической эффективности. В настоящее время СИОЗС широко используются для лечения тревожных, депрессивных, сочетанных тревожно-депрессивных, обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР); лечения депрессий и тревожных расстройств у соматических больных: гипервентиляционного синдрома, синдрома раздраженного кишечника, пептической язвы, бронхиальной астмы, нейродермитов, булимии, энуреза, хронических болевых синдромов и многих других соматических патологий, особенно в хронической стадии.

К современным представителям СИОЗС относится пароксетин (Рексетин, «Гедеон Рихтер»). По химическому строению пароксетин является производным пиперидина сложной бициклической структуры. Механизм действия пароксетина связан с его способностью избирательно блокировать обратный захват 5-гидроксириптамина (5-HT, серотонина) пресинаптической мембраной, обуславливая повышение концентрации данного нейромедиатора в синаптической щели и усиление серотонинергического действия в центральной нервной системе (ЦНС). Кроме того, пароксетин обладает слабым аффинитетом к  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -адренорецепторам, дофаминовым  $D_2$ , серотониновым 5-HT<sub>1</sub> и 5-HT<sub>2</sub> и гистаминовым H<sub>1</sub>-рецепторам. Среди серотонинергических препаратов пароксетин является самым мощным, это один из наиболее специфических блокаторов обратного захвата серотонина, высокоэффективный в лечении как депрессии, так и ассоциированных с ней тревоги, идеаторной и моторной заторможенности, нарушений сна (Е.Г. Костюкова, 2000). Длительный период полувыведения (16-21 ч) позволяет назначать пароксетин 1 р/сут, что повышает приверженность пациентов к лечению, а отсутствие активных метаболитов препарата и почечно-печеночный путь выведения способствуют быстрому установлению равновесной системной концентрации активного вещества в крови, предупреждают необходимость коррекции дозировки Рексетина у пациентов с патологией печени и почек, дают возможность сочетать его с многими лекарствами, широко используемыми в соматической практике.

Эффективность пароксетина доказана в многочисленных клинических исследованиях. В частности, сравнение эффективности пароксетина 30 мг/сут (n=84) и amitриптилина 150 мг/сут (n=76) у пациентов, находящихся на стационарном лечении в связи с выраженной депрессией, не выявило статистически значимых различий (Н.-J. Moller et al., 1993), при этом переносимость пароксетина была достоверно лучшей. В проведенном позже сравнительном исследовании пароксетина и флуоксетина (n=160) была подтверждена одинаковая переносимость и эффективность обоих препаратов в отношении аффективных нарушений, при этом пароксетин достоверно лучше влиял на нарушения сна в структуре депрессий (А. Ontiveros, С. Garcia-Barrega, 1997).

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого

исследования, опубликованные в 2012 г. I.H. Richard и соавт., показали высокую эффективность и безопасность пароксетина и венлафаксина у пациентов с болезнью Паркинсона и сопутствующими проявлениями депрессивного расстройства (в соответствии с критериями DSM-IV,  $\geq 12$  баллов по шкале Гамильтона для депрессии), из которых 42 человека получали лечение пароксетином (20-40 мг/сут), 34 – венлафаксином в форме с пролонгированным высвобождением (до 225 мг/сут), 39 – плацебо. На момент окончания 12-недельного курса терапии было зарегистрировано снижение показателей по шкале Гамильтона на 6,2 балла (97,5% доверительный интервал (ДИ) 2,2-10,3;  $p=0,0007$ ) в группе пароксетина и на 4,2 балла (97,5% ДИ 0,1-8,4;  $p=0,02$ ) у принимавших венлафаксин на фоне отсутствия негативного влияния АД на моторные функции пациентов.

Отчетливое анксиолитическое (наиболее выраженное среди СИОЗ – А.С. Маляров, 2003) действие позволяет с успехом использовать пароксетин для лечения различных форм тревожных расстройств. Так, сравнительная эффективность пароксетина с таковой плацебо, ТЦА и бензодиазепинов выявило большую частоту достижения ремиссии у пациентов с генерализованным тревожным расстройством (ГТР) на фоне приема пароксетина (72%) в отличие от терапии плацебо (34%;  $p<0,001$ ). Кроме того, пароксетин в большей степени снижал уровень тревоги по шкале HAM-A (Hamilton Anxiety Scale) по сравнению с бензодиазепинами (15,6 против 11,8 балла).

Важнейшим преимуществом препарата является его способность влиять на суицидальные мысли и тенденции. Согласно данным S.A. Montgomery и соавт. (1995), пароксетин более выраженно купирует суицидальные мысли по сравнению как с плацебо, так и с другими АД.

В другом исследовании проводилось изучение эффективности фиксированных доз пароксетина у пациентов с паническим расстройством. Участники (n=278) были рандомизированы на получение пароксетина 10 мг/сут (67 пациентов), 20 мг/сут (70), 40 мг/сут (72) и плацебо (69 больных). В течение 2 последних недель 10-недельного курса лечения у лиц, получавших пароксетин (40 мг/сут), не регистрировались эпизоды панических атак в отличие от группы плацебо (у 50% участников). Статистически значимые различия в эффективности более низких дозировок препарата (10 и 20 мг/сут) и плацебо отсутствовали, а его переносимость во всех исследуемых дозировках характеризовалась как хорошая (J.C. Ballenger et al., 1998).

В свою очередь, данные, полученные в ходе двойного слепого плацебо контролируемого исследования, в котором приняли участие пациенты с социофобией (n=187), свидетельствуют в пользу того, что количество ответивших на лечение было большим в группе пароксетина по сравнению с соответствующим показателем в группе плацебо (55 против 24%;  $p<0,001$ ). Помимо этого, оценка состояния больных по шкале социальной фобии Лейбовица на фоне применения пароксетина снизилась на 39%, плацебо – на 17% (M.B. Stein et al., 1998).

В настоящее время накоплена достаточная доказательная база, подтверждающая эффективность и безопасность пароксетина

## Тревога – депрессия (О.С. Чабан, 2006)



(Рексетина) в лечении пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), ОКР, специфическими фобиями. Пароксетин прекрасно зарекомендовал себя при соматизированной дистимии, маскированной депрессии, мигрени, головной боли напряжения и других хронических болевых синдромах; у пациентов с соматической патологией и сопутствующими тревожно-депрессивными нарушениями. Положительное влияние на выраженность тревожно-депрессивных расстройств, способность купировать патологическое влечение к алкоголю (А.И. Минко, 2010) позволили Рексетину найти широкое применение в лечении пациентов с хронической алкогольной болезнью. Результаты наблюдения В.Б. Альшуллера и соавт. (1997) указывают на то, что пароксетин может эффективно редуцировать клинические проявления депрессивных расстройств умеренной степени тяжести у больных алкоголизмом и опиоидной наркоманией.

Сегодня СИОЗС во многих странах активно используются в составе комплексного лечения пациентов с сексуальной дисфункцией психогенного генеза, сопровождающейся тревожно-депрессивными проявлениями, навязчивыми состояниями, расстройствами личности. Так, по данным различных авторов, терапия пароксетином способствует улучшению показателей трудоспособности, социальной адаптации и семейной жизни лиц с тревожно-депрессивными расстройствами. Доказано, что у пациентов с ПТСР назначение пароксетина позволяет купировать тревожно-депрессивную симптоматику, тем самым способствуя восстановлению сексуальной активности. Это становится особенно актуальным в условиях нарастания количества стрессогенных факторов и стрессовых расстройств, социальных фобий, провоцирующих возникновение сексуальной дисфункции вследствие как хронических тревожно-депрессивных, так и вегетативных проявлений указанных нарушений. Перспективным представляется использование при ПТСР пароксетина в комбинации с длительной когнитивно-поведенческой терапией, позволяющее более выраженно влиять на симптомы заболевания, достигая большей частоты ремиссий и повышая качество жизни больных (F.R. Schneier et al., 2012).

В 2011 г. весьма обнадеживающие результаты в отношении применения пароксетина у пациентов с преждевременной эякуляцией были продемонстрированы исследователями из Китая. Лечение данным АД в дозировке 20 мг/сут на протяжении 4 нед приводило к более выраженному удлинению времени

интравагинальной задержки семяизвержения и улучшению показателей сексуальной удовлетворенности по сравнению с таковыми у лиц, принимавших плацебо (Z.Y. Gong et al., 2011).

В последние годы проводится активное изучение влияния СИОЗС на предменструальный синдром дисфории (ПСД) у женщин, ассоциирующийся с нарушением нейротрансмиттерных функций серотонинергических нервных волокон. В 1996 г. K. Yonkers и соавт. провели наблюдение за 14 пациентками, предъявляющими жалобы на специфическую ярость и раздражительность, которые в течение одного менструального цикла получали терапию плацебо, а затем в течение 3 циклов – пароксетином. В процессе терапии пароксетином в первый менструальный цикл симптоматика редуцировалась с  $14,9 \pm 5,3$  до  $8,2 \pm 4,9$  балла по 17-балльной шкале Гамильтона для депрессий, во второй – до  $7,8 \pm 5,1$  балла, в третьей – до  $7,8 \pm 6,6$  балла ( $p<0,0001$ ). Согласно шкале GCI (общего клинического впечатления) у 7 из 14 пациенток отмечался полный эффект от проводимого лечения, у 4 был зарегистрирован частичный эффект, что указывало на высокую клиническую эффективность исследуемого препарата при лечении острой фазы ПСД.

Считается, что эффекты СИОЗС частично обусловлены их влиянием на нейротропный фактор мозга (BDNF) и это может быть использовано для уменьшения выраженности вазомоторных симптомов в менопаузе. Исследование A. Cubeddu и соавт., организованное в 2010 г., было посвящено изучению взаимосвязи между эффективностью пароксетина в терапии климактерических симптомов и изменениями плазменного уровня BDNF под влиянием данного препарата. Испытуемые (n=119) были рандомизированы на 2 группы: в первой из них женщины принимали пароксетин (10 мг/сут) на протяжении 6 мес, во второй – заместительную терапию эстрогенами и прогестагенами. Анализ результатов исследования выявил значительное увеличение плазменного уровня BDNF у пациенток из группы пароксетина спустя 3 и 6 мес терапии ( $p<0,001$ ), а также достоверное уменьшение выраженности клинических симптомов менопаузы в соответствии с динамикой показателей по шкале Greene Climacteric Scale. При этом у женщин, находившихся на заместительной гормональной терапии, плазменный уровень BDNF повысился лишь спустя 6 мес терапии, что указывало на способность пароксетина в невысоких дозах повышать уровень BDNF в плазме крови, имеющую определенное значение в улучшении климактерических симптомов.

Еще одной областью применения СИОЗС, в частности пароксетина, является комплексная терапия хронических болевых синдромов, которые ассоциируются с недостаточностью серотониновых систем мозга и зачастую сопровождаются развитием депрессивных нарушений (Т.Г. Вознесенская, 1998; Н.Д. McQuay et al., 1996). В большинстве случаев противоболевая активность пароксетина проявляется уже к концу 1-й недели терапии и усиливается при продолжении лечения. На протяжении последующих 2-3 нед обычно реализуется психотропное действие АД, выражающееся в улучшении настроения, повышении работоспособности, восстановлении интересов, купировании фобической симптоматики, что создает благоприятные условия для проведения более глубокой психотерапии и социально-реабилитационных мероприятий (С.Н. Мосолов, 1995). Опыт применения СИОЗС с целью уменьшения выраженности хронической боли при фибромиалгии показывает выраженный тимоаналептический эффект данной группы АД, сочетающийся со снижением уровня болевых ощущений, улучшением характеристик сна, а также влиянием на различные коморбидные нарушения. Результаты ретроспективного анализа 90 исследований терапии нейропатической боли, проведенного группой специалистов во главе с М. Намака, позволили исследователям рекомендовать пароксетин в качестве средства 1-й линии терапии при данном состоянии. СИОЗС, в частности пароксетин, играют ключевую роль в лечении хронической головной боли напряжения у детей за счет сочетанного антидепрессивного, центрального анальгезирующего действия, активизации нисходящих антиноцицептивных (преимущественно серотонинергических) систем мозга и хорошей переносимости.

Доказанное потенцирование анальгетического эффекта ряда медикаментозных средств под влиянием АД, а также их способность позитивно воздействовать на психогенный механизм формирования хронической боли позволяют использовать пароксетин в гастроэнтерологической практике в составе комбинированного лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника (С.М. Ткач, 2008). Анализ 15 клинических исследований (n=922), в которых изучалась эффективность терапии СРК с применением АД, показал преимущество указанных препаратов перед плацебо в отношении уменьшения выраженности абдоминальной боли (54 против 37%; 8 исследований, 517 пациентов; относительный риск (ОР) 1,49; 95% ДИ 1,05-2,12; p=0,03), динамики показателей общего состояния (59 против 39%; 11 исследований, 750 пациентов; ОР 1,57; 95% ДИ 1,23-2,0; p<0,001), а также балльной оценки симптомов заболевания (53 против 26%; 3 исследования, 159 пациентов; ОР 1,99; 95% ДИ 1,32-2,99; p=0,001).

Следует отметить, что недостаточность серотонина играет значительную роль в формировании болевого синдрома при невоспалительной патологии женских половых органов, особенно сопровождающейся выраженной сосудисто-вегетативной симптоматикой, невротическими и тревожными состояниями и имеющей склонность к хронизации. Целесообразность использования в составе комплексного лечения данной категории больных СИОЗС, в частности пароксетина, обусловлена его способностью не только влиять на центральное и периферическое звенья патогенеза болевого синдрома, но и купировать тревожно-депрессивные расстройства, возникающие вторично на фоне формирования хронической тазовой боли у женщин (С.И. Жук и соавт., 2009).

Значительный интерес представляет возможность использования СИОЗС у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), поскольку достаточно часто при данном заболевании отмечаются признаки депрессии, обуславливающей более высокий риск смерти в случае формирования инфаркта миокарда. Изучение эффективности пароксетина и нортриптилина у лиц

с депрессией и сопутствующей ИБС было целью исследования, организованного S.P. Roose и соавт. в 1998 г. Под наблюдением находились пациенты с серьезным депрессивным расстройством и подтвержденной ИБС (n=81). Участники были разделены на 2 группы: получавших пароксетин (20-30 мг/сут) или нортриптилин вплоть до достижения целевого уровня препарата в плазме крови (190-570 ммоль/л) на протяжении 6 нед. Оценка эффективности терапии проводилась на основании двукратного снижения показателей по шкале Гамильтона для депрессии, частоты и ритма сердечных сокращений, вариабельности частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня артериального давления, интервалов проводимости на электрокардиограмме.

Анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о том, что в группе пароксетина большее количество пациентов достигли улучшения общего состояния

(61 против 55%). Исследуемые препараты не оказывали значимого влияния на величину артериального давления или интервалов проводимости; тем не менее в группе лиц, получавших нортриптилин, было зафиксировано устойчивое увеличение вариабельности ЧСС на 11% в течение суток (p<0,01). Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы имели место у 2% пациентов, принимавших пароксетин, и у 18% больных, получавших нортриптилин. Эти данные демонстрируют эффективность нортриптилина и пароксетина в лечении пациентов с ИБС и депрессией, а также указывают на большую безопасность пароксетина в исследуемой когорте больных.

Определенное позитивное влияние пароксетин способен оказывать на регресс симптоматики вторичного заикания, что предположительно связано с непрямым антидофаминергическим эффектом серотонина. В наблюдении S. Schreiber и C. Pick

(1999) у 3 пациентов, получавших лечение пароксетином в дозе 20 мг/сут в течение 1 года, начиная с 4-й недели терапии отмечалась положительная динамика симптомов заболевания, полностью купированных на момент окончания курса терапии.

Таким образом, широкий спектр антидепрессивной активности Рексетина (пароксетина), обусловленный его тимоаналептическим, анксиолитическим и антифобическим действием, в сочетании с высокой безопасностью, хорошей переносимостью и удобством применения позволяют рекомендовать его в комплексной терапии лечения широкого круга заболеваний, сопровождающихся тревожно-депрессивной симптоматикой, так часто встречающихся в практике врачей самых разных специальностей.

Обзор научных публикаций подготовил  
Антон Пройдак



# ВИЗВОЛЕННЯ

# ВІД ТРИВОГИ

## Рексетин (пароксетин).

Ефективне лікування широкого спектру тривожних і депресивних розладів.

ВИЗВОЛЕННЯ  
ВІД ТРИВОГИ

РІХТЕР ГЕДЕОН рт.

Засновано у 1961 році

Регстр. посвід. № Р.10.01/03860

Представництво "Ріхтер Гедеон рт." в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенівська, 17-Б.  
Тел./факс: (044) 492-99-10, тел.: (044) 492-99-19, 492-99-11, e-mail: ukraine@richter.kiev.ua  
www.richter.com.ua