

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научный центр психического здоровья»**

**Пантелеева Г.П., Абрамова Л.И., Олейчик И.В., Омельченко М.А.,
Субботская Н.В., Сорокин С.А., Тихонов Д.В.**

Технология лечения

**МЕТОД ОПТИМИЗАЦИИ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ
ЭНДОГЕННЫХ ДЕПРЕССИЙ НА ОСНОВЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО
ПОДХОДА К ИХ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ**

Методические рекомендации

Москва 2020

УДК 616.895.4 – 02-085

Авторы: - отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ: гл.н.с.-консультант, д.м.н., профессор **Пантелеева Г.П.**, вед.н.с., д.м.н. **Абрамова Л.И.**, гл.н.с., д.м.н. **Олейчик И.В.**, ст.н.с., к.м.н., **Субботская Н.В.**, ст.н.с., к.м.н. **Сорокин С.А.**, мл.н.с. **Тихонов Д.В.**; - отдел юношеской психиатрии - вед.н.с., к.м.н **Омельченко М.А.**

Технология нового метода усовершенствования лечения эндогенных депрессий содержит анализ терапевтической эффективности антидепрессанта нового поколения агомелатина (торговое название «вальдоксан»). Полученные научные данные о сбалансированном спектре высокой антидепрессивной активности вальдоксана с выраженным собственно тимолептическим, активирующим и анксиолитическим эффектами, быстрота выявления его терапевтического ответа (с 7 дня приема), глубина достигнутого терапевтического улучшения со значительной или полной редукцией депрессивных расстройств и/или выходом в ремиссию уже с 3-4 недель курсового лечения обосновывают «универсальные» показания к назначению вальдоксана при широком диапазоне психопатологических типов эндогенных депрессивных состояний при аффективной патологии и шизофрении.

Разработанные параметры лекарственного ответа на вальдоксан, позволяют рассматривать его как прогностически приоритетный метод лечения на пути сокращения сроков пребывания больных в стационаре, раннего восстановления их социально-трудового функционирования и повышения качества жизни.

Разработанная технология может быть использована в работе стационарных (ПБ) и амбулаторных (ПНД) учреждений психиатрического профиля, а также может быть внедрена в образовательный процесс на циклах повышения профессиональной квалификации врачей-психиатров из разных регионов РФ.

Технология утверждена Ученым Советом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 3 от 12.05.2020).

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени эндогенные депрессии становятся все более частой по распространенности психической патологией. По статистическим данным ВОЗ (2017) в 2015 г. они диагностировались у 4,4% популяции населения в мире, а в странах Европейского региона — до 12% (в России 5,5%). По прогнозам WHO на 2020 г. диагностика депрессий по частоте выйдет на первое место, обогнав онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, при этом бремя негативных последствий депрессий в виде нарушения социального функционирования больных и растущих экономических затрат общества на их обеспечение доходит до 40, 5% и в 2-6 раз превышает аналогичные показатели при другой психической патологии. Все это определяет актуальность исследований, направленных на разработку мер повышения социальной адаптации больных депрессией и улучшения качества их жизни, в том числе путем оптимизации терапевтических подходов и поиска патогенетически обоснованных методов лечения.

В ходе поиска «идеальных» антидепрессантов, которые сохраняют высокую терапевтическую эффективность независимо от степени тяжести депрессии и обладают хорошим профилем переносимости, с 50-х годов XX века осуществлялся целенаправленный синтез антидепрессантов нескольких поколений с учетом накопления знаний о патогенезе депрессивных нарушений. Последовательное внедрение в практику психиатрии разных групп антидепрессантов на разных этапах становления фармакотерапии депрессий обнаружило их высокий антидепрессивный эффект в среднем у 70 % больных и показало необходимость ее усовершенствования путем дальнейшего познания механизмов действия антидепрессивных средств для определения перспектив их направленного синтеза.

С самого начала синтез антидепрессантов был связан с представлением об участии биогенных аминов и их метаболитов в патогенезе эндогенных депрессий. Среди них основное значение придавалось нарушению обмена и дефициту в синапсах головного мозга норадреналина и серотонина. Одними из первых были синтезированы трициклические по химическому строению антидепрессанты (ТЦА), «типичные», которые и по сей день рассматриваются как основные в антидепрессивной терапии. Терапевтическое действие ТЦА связывается с их способностью потенцировать эффекты норадреналина и серотонина, активизировать норадренергические и серотонинергические процессы, компенсируя недостаток указанных моноаминов. Но

холинолитические побочные эффекты ТЦА нередко осложняли антидепрессивную терапию, приводя к ее отмене. В 60-годы XX столетия внимание психиатров все более стали привлекать вновь синтезированные соединения, обозначаемые в специальной литературе как «атипичные» антидепрессанты или антидепрессанты II поколения. Они отличались по химической структуре (би- и тетрациклические) и механизмам действия - не влияли на обратный захват моноаминов. В отличие от ТЦА их лечебный эффект обнаруживался преимущественно при относительно неглубоких депрессиях.

Следующие поколения антидепрессантов явились результатом разработки соединений, обладающих свойствами селективности нейрхимического действия: селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI-препараты); норадренергических и серотонинергических антидепрессантов (NaSSA); специфических ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI). Эти группы препаратов обнаруживали широту и универсальность клинического действия, но преимущественно при лечении легких и умеренно выраженных депрессий, было важно, что они были малотоксичны из-за отсутствия воздействия на гистаминовые, мускариновые и альфа-адренергические рецепторы (Г.П. Пантелеева, Б.С. Беляев, 1989; M. Briley, Ch. Moret, 1997; Г.П. Пантелеева, 1998). Однако, по мнению M.L. Wong, J. Licinio (2004), развитие депрессий невозможно было объяснить только дисфункцией одного из моноаминов, т.к. все они отражают лишь звенья патогенетического процесса, лежащего в основе развития депрессивных нарушений.

К настоящему времени одной из теорий развития депрессивных расстройств является хронобиологическая, основанная на концепции десинхронизации биологических ритмов при депрессивных состояниях. Согласно исследованиям V. Srinivasan с соавт. (2009) ключевую роль в синхронизации циркадных ритмов, включая цикл сон-бодрствование, играет хронобиотический гормон мелатонин, который синтезируется в эпифизе. Синтез гормона мелатонина регулируется СХЯ (супрахиазматическое ядро), выработка его приходится на ночную фазу суточного цикла. Мелатонин поступает из эпифиза в СХЯ, где связывается с рецепторами МТ₁ и МТ₂, что приводит к регуляции циркадианных ритмов.

Антидепрессивные свойства самого мелатонина не получили подтверждения в клинических исследованиях, однако, послужили основой для создания препаратов, использующих свойства мелатонина. Так, в лаборатории «Сервьё» (Франция)

синтезирован уникальный антидепрессивный препарат агомелатин (торговое название «вальдоксан»). Инновационный механизм его терапевтического действия реализуется посредством влияния на мелатонинергическую и серотонинергическую системы, соответственно предполагая ресинхронизацию циркадианных ритмов за счет агонизма к MT_1 - и MT_2 -рецепторам и селективный антагонизм к 5-HT_{2C}-рецепторам, приводя к специфическому и опосредованному высвобождению двух основных нейротрансмиттеров - норадреналина и дофамина во фронтальной коре, играющих важную роль в патогенезе депрессии (М. Амон, П. Буае, Е. Моке, 2007; G. Racagni с соавт., 2007; R. Hardeland с соавт., 2008). К настоящему времени в ряде зарубежных и отечественных исследований, в том числе плацебо-контролируемых, а также и сравнительного характера (C. Guilleminaul, 2005; S.H. Kennedy с соавт., 2008; S.A. Montgomery с соавт., 2007) показана эффективность агомелатина при лечении депрессивных состояний у стационарных и амбулаторных пациентов (С.В. Иванов, 2009; С.Н. Мосолов, 2009; S.H. Kennedy с соавт., 2008). В.Р. Hasler (2010) впервые указал на терапевтическую эффективность агомелатина при ангедонии, связав ее с особенностями мелатонинергического действия препарата. В единичных сравнительных исследованиях было показано, что агомелатин, приводя к значительной редукции психопатологических ангедонических проявлений, оказывает положительное влияние на симптомы депрессии в целом, улучшая самооценку и социальное функционирование больных (M. Di Giannantonio с соавт., 2011; G. Martinotti с соавт., 2012; В.Э. Медведев с соавт., 2014). Антидепрессант рекомендовался при терапии апатических депрессий с выраженными ангедоническими проявлениями в качестве средства преодоления терапевтической резистентности (С.А. Сорокин, 2015). В последующем в отечественных исследованиях Л.И. Абрамовой с соавт. (2011), А.Г. Софронова с соавт. (2016) был описан высокий антидепрессивный эффект вальдоксана в условиях комбинированной терапии с антипсихотиками у больных шизофренией, которая приводила к «выздоровлению» с выходом в ремиссию у 88,9% и оказывала превентивное действие на развитие повторных эпизодов депрессии у этих больных (Н.Н. Петрова, 2014). При этом, только в одной работе упоминались данные о лечении вальдоксаном именно постшизофренических депрессий как самостоятельной клинической категории шизофренических состояний (В.М. Полецкий с соавт., 2013). Однако детальных данных об особенностях клинического действия вальдоксана и его динамики в зависимости от психопатологической структуры эндогенных депрессий в доступной литературе мы не встретили.

В ходе усовершенствования и оптимизации методов терапии эндогенных депрессий в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ проведен научный анализ результатов антидепрессивного действия инновационного препарата нового поколения агомелатина (вальдоксана) при дифференцированном подходе к клинико-диагностической оценке эндогенных депрессивных состояний, обоснованы персонифицированные показания к его назначению при типологических разновидностях эндогенных депрессий, определен спектр антидепрессивного действия вальдоксана с учетом тяжести, психопатологической структуры и нозологической принадлежности депрессивных состояний. Методические рекомендации по использованию разработанного метода лечения эндогенных депрессий составили содержание настоящей технологии лечения.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Исследование проводилось при информированном согласии 89 пациентов обоего пола, средний возраст – 34,9 лет. У 42 больных диагностирована эндогенная депрессия в рамках аффективного психоза (МДП) (F31.3-4; F32.1-2; F33.1-2 по МКБ-10), у 47 – депрессия развивалась после перенесенного психотического приступа шизофрении и по МКБ-10 квалифицировалась как постшизофреническая депрессия (F20.4). Пациенты обследовались в период их стационарного лечения вальдоксаном в клинике НЦПЗ по единому протоколу клинико-психопатологическим и психометрическим методами с использованием международных оценочных шкал PANSS, HAMD-21, UKU, шкалы-опросника для оценки ангедонических расстройств SHAPS. Оценка состояния больных в динамике проводилась в фиксированные дни курсового приема вальдоксана. Терапевтическая эффективность вальдоксаном анализировалась в динамике по % редукции ССБ соответствующих шкал по сравнению с 0 днем оценки (до начала лечения) и определялась как незначительный эффект (до 19%), умеренный эффект (20-49%), хороший (50-69%) и значительный эффект (70% и выше). Вальдоксан в таблетках по 25 мг назначался однократно в день, вечером, начиная с дозы в 25 мг. У одних больных (22.5%) эта суточная доза сохранялась на всем протяжении курсовой терапии, у большинства пациентов (77.5%) при отсутствии признаков улучшения психического состояния в первые 1-2 недели лечения суточная доза вальдоксана увеличивалась до 50 мг. В качестве сопутствующей терапии сохранялся прием предшествующих нейролептиков, ноотропов и нормотимиков. Больные с наличием сомато-неврологической патологии в стадии декомпенсации из исследования исключались.

Отдельные аспекты антидепрессивного действия вальдоксана анализировались поэтапно в соответствии с поставленными задачами.

Данные о клиническом действии и переносимости вальдоксана и особенностях спектра его антидепрессивной активности были получены при обследовании 26 больных эндогенной депрессией умеренной или тяжелой степени выраженности, диагностируемой в рамках МДП и шизофрении. Средний балл тяжести по HAMD-21 составил у них 24.42, т.е. находился в пределах верхних границ умеренных значений. Курсовое лечение вальдоксаном больные этой подгруппы получали в течение 8 недель (56 дней), динамика их состояния оценивалась в фиксированные дни терапии – 0, 3, 5, 7, 14, 28, 42 и 56 дни. В течение курсового лечения 10 больных ежедневно получали только 25 мг вальдоксана, остальные 16 пациентов – до 50 мг.

Все 26 больных, включенных в исследование, полностью завершили его. На 56 день курсовой терапии клиническое улучшение наблюдалось у всех больных.

Если к началу курсовой терапии ССБ по HAMD-21 по группе в целом был равен 24.42, то к завершению исследования ССБ редуцировался на 84.41% («значительный» эффект). К этому времени только у 6 больных (23.1%) можно было говорить об остаточных признаках легкой депрессии (при ССБ от 7 до 13), в остальных же 20 наблюдениях (76.9%) ССБ оценки по HAMD составлял от 0 до 6, т.е. признаки депрессии практически отсутствовали, а состояние пациентов можно было квалифицировать как выход в полную ремиссию. Очень важно, что клиническое улучшение состояния больных, проявляющееся в улучшении настроения, появлении психофизической активности, снижении актуальности «грустных» мыслей, в редуцировании конгруэнтных настроению сверхценных идей самоуничужения, малоценности, самообвинения по группе в целом наблюдалось уже к 14-му дню лечения, к этому периоду ССБ снизился до 12.08 балла (на 49.5%), т.е. практически до границы с «хорошим» улучшением, а к 21-му дню ССБ составил 9 баллов, снизившись по сравнению с начальным уровнем почти втрое (в 2.7 раза), при редукации симптомов HAMD на 63.15% и оценивался в пределах отчетливого «хорошего» улучшения. На дальнейших этапах курсового лечения уже достигнутый к 3 неделе курсовой терапии градиция «хорошего» улучшения к 42-му дню по группе в целом нарастала до «значительного» (редукция ССБ на 77.17%), к 56 дню, к завершению исследования, редукция ССБ составила 84.41%.

Определение спектра антидепрессивного действия вальдоксана с оценкой отдельных составляющих его эффектов – тимолептического, стимулирующего, седативного (анксиолитического) - показало относительно сбалансированный

характер его влияния на симптомы депрессии. Собственно тимолептический эффект вальдоксана определялся по динамике ССБ признаков 1, 2, 3 HAMD-21 (депрессивное настроение, чувство вины, суицидальные намерения); стимулирующий – по редукции ССБ признаков 7 и 8 (работоспособность и активность, заторможенность), анксиолитический – по редукции ССБ признаков 9, 10, 11 (ажитация, психическая тревога, соматическая тревога). К началу терапии вальдоксаном ССБ симптомов, отражающих тяжесть собственно тимических проявлений депрессии составлял 4.62 балла, апато-адинамических – 4.08 баллов, тревожных – 5.46 баллов, к завершению курсового лечения их редукция составила 90.83%, 84.91% и 82.39% соответственно, т.е. она отражала улучшение состояния больных по всем компонентам антидепрессивного действия на уровне «значительного» эффекта.

Отдельные эффекты в спектре антидепрессивного действия вальдоксана имели не только сходные показатели высокой эффективности, но и обнаруживали сходную динамику улучшения в ходе курсового лечения. Уже к 14 дню терапии редукция ССБ, отражающая выраженность тимических, апато-адинамических, тревожных симптомов в состоянии больных, составила 50.0%; 49.30% и 45.28% соответственно, т.е. уже была на уровне показателей «хорошего» и пограничного с ним «умеренного» эффектов. К завершению курсового лечения все три компонента в спектре антидепрессивной активности вальдоксана реализовались в высокой степени. По степени редукции признаков, отражающих отдельные эффекты действия вальдоксана, преобладал тимолептический, редукция расстройств составила 90.83%, редукция степени выраженности стимулирующего и антитревожного действия была несколько меньше, – на 84.91% и 82.39%, соответственно, но все наблюдались в диапазоне «значительного» эффекта. Таким образом, по темпу нарастания и завершающим результатам курсовой терапии спектр антидепрессивного действия вальдоксана в целом проявлялся как сбалансированный (универсальный) с высокой степенью терапевтической активности во всех трех его компонентах. Полученные данные обосновывают правомерность показаний к назначению вальдоксана как препарата выбора при депрессиях разных психопатологических типов - тоскливых (меланхолических), апато-адинамических (в том числе заторможенных) и тревожных, при некотором предпочтении его собственно тимолептического влияния.

Универсальность спектра антидепрессивного действия вальдоксана, его высокая терапевтическая эффективность при типологических разновидностях депрессий, установленные при депрессивных состояниях умеренной (средней) и тяжелой степени как в рамках аффективного психоза, так и шизофрении, обусловили показания к его

назначению при основных типах эндогенной депрессии – тоскливых, апато-адинамических (заторможенных) и тревожных.

Полученные данные позволили уточнить особенности антидепрессивного действия вальдоксана на ангедонические симптомы депрессии в виде снижения или утраты способности получать удовольствие во всех сферах психического функционирования, доминирующие в картине тоскливых и тревожных ее разновидностей, являясь одним из ведущих факторов дезадаптации больных (О.П. Вертоградова, 1980).

30 больных женского пола проходили курс лечения вальдоксаном в течение 30 дней, оценка их психического состояния в динамике проводилась в 0, 7, 14 и 30 дни. Выраженность симптомов ангедонии оценивалась в динамике как по сумме баллов всех признаков SHAPS в целом, так и в подгруппах признаков ангедонии в разных сферах психической деятельности – в сфере интересов (п.п. 1, 2, 3, 9), социальной активности (п.п. 7, 8, 13, 14), эмоциональной вовлеченности (п.п. 5, 6, 11, 12) и еды/питья (п.п. 4, 10). На момент включения больных в исследование депрессивное состояние по величине ССБ у 16 определялось на уровне средней степени тяжести, у 14 – «тяжелой». У 5 больных ежедневная суточная доза вальдоксана на всех этапах курсового лечения составляла 25 мг, в других случаях суточная доза повышалась с 25 до 50 мг через 1 (11 больных) – 2 (13 пациентов) недели приема препарата.

Оценка эффективности вальдоксана в процессе лечения ангедонических депрессий подтвердила и уточнила установленные ранее особенности спектра его антидепрессивной активности и универсальность воздействия на отдельные компоненты депрессивного состояния. Она показала, что из 30 больных только 1 имел «умеренное» улучшение к 30-му дню курсового лечения вальдоксаном, на уровне «хорошего» - 6, в остальных 76.7% случаев (23 больных) эффект вальдоксана был «значительным», вплоть до «практического выздоровления» и выхода в полную ремиссию. Степень редукции ССБ по HAMD-21 по группе в целом к 30-му дню терапии вальдоксаном достигала в среднем 78.9% (т.е. уровня отчетливого «значительного» улучшения). В динамике в среднем по группе уровень «умеренного» улучшения обнаруживался уже к 7-му дню лечения (22.6% редукции ССБ по HAMD-21), а к 14-му дню состояние больных достигало границы с «хорошим» эффектом (на 48.8% редукции). При этом внутри указанных диапазонов в подгруппе с умеренной тяжестью депрессии степень редукции ССБ в фиксированные дни оценки по HAMD-21 в %-отношении несколько превышала таковую в подгруппе тяжелой депрессии и на 30-й день курсового лечения составляла 81.7 и 76.8% соответственно.

Редукция ССБ по HAMD-21 для симптомов тревоги и собственно депрессивного аффекта в картине ангедонической депрессии на 30-й день лечения вальдоксаном достигала уровня «значительного» эффекта (на 76.9 и 82.2% соответственно); причем «умеренный» терапевтический эффект для обоих компонентов достигался уже на 7-й день курсового лечения, «хороший» - на 14-й день, а «значительный» - к 30-му дню.

В картине ангедонической депрессии по группе в целом показатели редукции выраженности собственно депрессивного настроения на указанных этапах курсового лечения в числовом выражении были представлены в больших величинах по сравнению с симптомами тревоги. Т.е. лечебное воздействие вальдоксана на собственно депрессивный аффект было более отчетливым, чем на аффект тревоги.

Показатели терапевтической динамики собственно гедонических расстройств в структуре депрессивного синдрома имели свои особенности. На всех этапах курсового лечения вальдоксаном показатели снижения ССБ симптомов ангедонии по SHAPS и в числовом выражении, и по градациям терапевтического эффекта превышали показатели динамики как депрессии в целом, так и отдельных ее компонентов – собственно депрессивного настроения и тревоги. «Значительный» терапевтический эффект вальдоксана при собственно ангедонических проявлениях достигался уже на 14-й день курсового лечения (уменьшение ССБ симптомов ангедонии по SHAPS было на 71%), а к 30-му дню «значительный» эффект лечения приближался к оценке «выздоровление» (редукция расстройств на 91.5%). Столь же высокие показатели в закономерностях формирования терапевтического эффекта вальдоксана обнаружены и в динамике проявлений ангедонии по отдельным сферам.

Во всех сферах психической деятельности к 30-му дню лечения достигался «значительный» терапевтический эффект вальдоксана, но в сфере «интересов» в %-выражении степени редукции расстройств он достоверно уступал показателям оценки ангедонии в других сферах психической деятельности (социальная активность, эмоциональная вовлеченность) – 88.2% против 91.5 - 95.2%, соответственно.

Анализ терапевтической динамики показал, что антиангедонический эффект вальдоксана нарастает быстро и уже к 14 дню курсового лечения проявляется на уровне «хорошего», а к 30 дню достигает диапазона «значительного» улучшения. При депрессиях разной тяжести, при одинаковом режиме дозирования вальдоксана конечный результат курсового лечения (на 30-й день) в картине депрессий средней тяжести был несколько выше, чем при тяжелой депрессии (редукция расстройств на 93.0 и 89.9%, соответственно). При тяжелой депрессии на 7-й день лечения достигался

только отчетливый «умеренный» эффект, а к 14-му дню он определялся лишь на нижней границе «значительного» эффекта (снижение ССБ по SHAPS на 69.1%), тогда как при средней по тяжести депрессии через 2 недели лечения редукция ангедонических симптомов была определено в диапазоне «значительного» улучшения (на 72.8%).

Установленные общие закономерности формирования терапевтического ответа на вальдоксан гедонических расстройств в рамках депрессий разной степени тяжести обнаружили сходство в терапевтической динамике симптомов ангедонии в разных сферах психической деятельности при депрессиях средней и тяжелой степени выраженности. При тяжелых депрессиях на всех этапах динамики курсового приема вальдоксана градации его эффективности совпадали с показателями в рамках средней тяжести депрессии, но были чуть ниже в цифровом выражении степени редукции ангедонических расстройств в отдельных сферах по сравнению с депрессиями средней тяжести; на 30 день лечения разные виды ангедонии (в сферах интересов, социальной активности, эмоциональной вовлеченности) соответственно составляли 88.2 и 88.2; 89.7 и 93.9% и 92.9 и 93.9% редукции расстройств.

Результаты проведенного исследования указывают на высокую терапевтическую активность вальдоксана при лечении ангедонических депрессий. В спектре его антидепрессивного действия собственно антиангедонический эффект проявлялся как «значительный» и близкий к выздоровлению, особенно в сфере социальной активности и эмоциональной вовлеченности. По своей терапевтической активности антиангедоническое действие вальдоксана сопоставимо с тимолептическим и превосходит стимулирующий и анксиолитический эффекты.

Полученные данные дают основание для включения ангедонических депрессий в предпочтительные показания к назначению вальдоксана, наряду с другими типологическими разновидностями эндогенных депрессий.

При дифференцированной оценке терапевтического действия вальдоксана на антиангедонические проявления депрессии у больных с разными нозологическими диагнозами было обнаружено, что его конечный терапевтический эффект по-разному проявлялся у больных с МДП и шизофренией: на 30 день лечения редукция ССБ HAMD-21 соответственно была 88.2 и 66.7%. Выявленные различия правомерно увязать с особенностями психопатологического содержания симптомов ангедонии, обусловленных нозологической природой эндогенной депрессии, в зависимости от которой проявления ангедонии выступают или как производное самой депрессии и потому более полно поддаются антидепрессивному влиянию вальдоксана (при

аффективном заболевании), или же внешне сходные по проявлениям гедонические расстройства могут быть частично обусловлены негативными личностными изменениями в картине постшизофренических депрессий, и, по-видимому, нуждаются в дополнительном назначении нейролептиков.

Для более детальной характеристики терапевтического влияния вальдоксана на постшизофреническую депрессию (ПШД) с учетом особенностей ее психопатологической структуры и дифференцированной оценки терапевтического ответа отдельных компонентов обследовано 33 больных обоего пола, средний возраст 32.1 год. По степени тяжести ПШД у 4 больных оценивалась как легкая, у 15 – как умеренная, у 14 – как тяжелая. Курсовое лечение вальдоксаном проводилось в течение 28 дней, состояние больных в динамике фиксировалось в 0, 3, 7, 14, 21 и 28 дни и оценивалось по шкалам HAMD-17 и PANSS. Только 5 больных на всем протяжении курсового приема получали вальдоксан ежедневно по 25 мг, остальные 28 пациентов – по 50 мг в день. У всех пациентов в качестве сопутствующей терапии сохранялся прием предшествующих антипсихотипов в уменьшенных дозах.

Установлено, что в результате лечения вальдоксаном степень тяжести клинических проявлений ПШД от 0 к 28 дню курсового лечения в среднем снизилась практически до уровня близкого к выходу в ремиссию, а тяжесть собственно депрессивных расстройств в картине ПШД по показателям ССБ уменьшилась на 78.4%, т.е. до градации «значительного» эффекта. Сходные данные об эффективности вальдоксана получены при оценке результатов лечения по шкале PANSS: на 28 день терапии величина ССБ в среднем редуцировалась на 73.8%, т.е. также до градации «значительного» эффекта.

Представленные данные, в среднем отражая высокую эффективность вальдоксана при лечении ПШД в общей группе больных, показали неодинаковую терапевтическую реакцию отдельных психопатологических компонентов в структуре ПШД, определяемых по подшкалам P, N и G шкалы PANSS. Показатель редукции позитивных расстройств (P) в ходе терапевтической динамики на лечении вальдоксаном был наибольшим, на 92.5%. Однако эти данные правомерно трактовать не как результат воздействия вальдоксана, а как следствие антипсихотического воздействия нейролептиков в предшествующем развитии ПШД приступе, уже изначально, в 0 день до назначения вальдоксана ССБ P-симптомов регистрировался на уровне 1.5 баллов по PANSS, т.е. уже был в пределах «ниже, чем слабо выраженных», приближающихся к градации «отсутствие расстройств».

На уровне «значительного» эффекта улучшались симптомы, оцениваемые по подшкале G, они по сути включали признаки тимического компонента ПШД и оценка степени их редукции совпадала с показателями редукции собственно тимического компонента депрессии по шкале HAMD-17 (редукция на 78.2%).

Наибольшие особенности имели показатели динамики негативных симптомов по подшкале N к 28 дню терапии вальдоксаном, обнаруживших меньшую степень редукции расстройств к концу курсового лечения, до уровня лишь «хорошего» эффекта (на 53.6%). Однако эти данные показали психопатологическую неоднородность содержания расстройств подшкалы N, терминологически объединяемых как негативные. Часть из них рассматривалась в картине шизофренического дефекта как истинные негативные изменения, они по определению являются относительно стабильными в своих проявлениях и необратимы под влиянием терапии (Б.М. Аширбеков, 2008; А.С. Тиганов, 2012; А.Б. Смудевич с соавт., 2016; Т.К. Мелешко и В.П. Критская, 2016). Другую часть симптомов подшкалы N, в отличие от первичных дефицитарных показателей положительной динамики в ходе курсового лечения вальдоксаном, в соответствии с позицией W. Carpenter с соавт. (1988) условно можно было рассматривать лишь как «вторичные» негативные, формирующиеся в психопатологическом пространстве продуктивных (позитивных) расстройств под патопластическим влиянием шизофренического процесса. В структуре ПШД они выступали как атипичные симптомы депрессии, лишь имитируя картину негативных личностных изменений. «Вторичные» негативные расстройства в картине ПШД редуцировались у 72.7% больных, при этом у половины из них (у 36.4%) терапевтический эффект вальдоксана доходил до градации «значительного» и «полного выхода в ремиссию». В других 27.3% случаев негативные симптомы диагностировались как «первичные» (дефицитарные), динамика их признаков по подшкале N обнаруживала отсутствие терапевтического эффекта или его «незначительную» степень.

В подгруппах больных, разделенных по тяжести расстройств собственно тимического компонента в структуре ПШД на легкие, умеренные (средне выраженные) и тяжелые депрессии, к 28 дню эффективность курсовой терапии вальдоксаном была неодинаковой и составляла в среднем по PANSS 81.5, 66.1 и 78.6% редукции расстройств соответственно, т.е. в подгруппах легкой и тяжелой депрессии она была в среднем на уровне «значительного» эффекта, а в подгруппе средней по тяжести депрессии – только в диапазоне «хорошего». Однако, в разных по тяжести депрессии подгруппах больных показатели эффективности терапии симптомов негативной

подшкалы N также значительно различались. Несмотря на то, что в целом по группе эффективность терапии N-симптомов была ниже, чем P и G-расстройств, и к 28 дню лечения она наблюдалась на уровне только «хорошего» эффекта, у большинства больных легкой и тяжелой депрессий N-расстройства улучшились к концу курсового лечения вальдоксаном до градаций «выхода в ремиссию» и «значительного» эффекта. Обнаружив степень высокого излечения, эти симптомы диагностировались как обратимые, «вторичные» негативные. В подгруппах легких и тяжелых депрессий правомерно было говорить об отсутствии или незначительном участии клинических признаков собственно негативных дефицитарных расстройств в картине ПШД. Терапевтическое действие вальдоксана в этих случаях, по сути, являлось воздействием на атипичные симптомы депрессии в картине ПШД и обеспечивало в среднем более высокую степень редукции N-расстройств в подгруппах легкой и тяжелой депрессии (на 62.4 и 60.8% соответственно), чем в подгруппе больных со средней тяжестью депрессий (редукция на 44.2%).

В подгруппе «умеренной», средней выраженности депрессии положительный терапевтический эффект вальдоксана на N-расстройства, которые правомерно было диагностировать как «вторичные» негативные, наблюдался всего в 53.4% случаев. У другой почти половины больных «умеренной» депрессией (в 46.6% случаев) динамика N-симптомов на лечении вальдоксаном не выходила за рамки «отсутствия» эффекта или «незначительного». У этих больных симптомы подшкалы N клинически оценивались как истинные негативные (дефицитарные) и значительно занижали общие показатели антидепрессивного воздействия вальдоксана.

Различия в особенностях терапевтической реакции на вальдоксан в подгруппах ПШД, выявленные при анализе динамики симптомов подшкалы N, тесным образом связаны с психопатологической диагностикой негативных симптомов и их дифференциацией на истинно дефицитарные и «вторичные» негативные, имитирующие атипичные депрессивные расстройства. Степень долевого участия психопатологических разновидностей негативных расстройств в картине ПШД прямым образом отражалась на показателях глубины терапевтического ответа на вальдоксан в подгруппах ПШД на разных этапах курсового лечения. Психопатологические особенности структуры ПШД обусловили особенности терапевтического ответа вальдоксана и в динамике собственно тимического компонента ПШД на курсовом лечении. Обозначенные ранее общие тенденции в темпе и глубине формирования терапевтического эффекта вальдоксана наблюдались лишь в подгруппе легких депрессий, где уровень «умеренного» улучшения отмечался уже к концу 1 недели, к 14

дню лечения он достигал градации «хорошего», а к 21 дню и к завершению 30-дневного терапевтического курса повышался до степени «значительного». В подгруппах умеренной и тяжелой депрессий эффективность вальдоксана нарастала медленнее и оценивалась в более низких градациях. При депрессиях средней тяжести «умеренный» терапевтический эффект формировался позже, к 14 дню лечения, а «хороший» - лишь на 21 день и оставался в пределах этой градации и к 28 дню терапии. При тяжелой депрессии «умеренное» улучшение, хотя и имело место уже к 7 дню лечения, но сохранялось в этой градации и на 14 день, уровень «хорошего» и «значительного» терапевтического эффекта достигался только к 21 и 28 дням лечения соответственно.

Полученные данные о степени участия в структуре ПШД истинно негативных (дефицитарных) симптомов и их тяжести отражают качественную характеристику шизофренического заболевания и степень его прогрессивности в подгруппах ПШД, они позволяют прогнозировать терапевтическую реакцию на вальдоксан по диагностике и степени представленности в состоянии больных негативных расстройств, психопатологически дифференцированных на «вторичные» негативные и на первичные, нозологически специфические симптомы дефекта.

В процессе курсового лечения обнаружилась хорошая переносимость вальдоксана. На всех этапах терапии нежелательные (побочные) явления (НЯ) наблюдались у половины больных. По шкале UKU зафиксировано всего 24 наименований НЯ, из них 41.7% относились к психическим, 37.5% - к автономным, 29.8% - к «другим» НЯ, неврологических НЯ не наблюдалось вовсе. Значительная частота НЯ (41.3%) наблюдалась в 0 день оценки (до назначения вальдоксана), но в последующем - к 7, а затем к 21 и 30 дням курсовой терапии наблюдалось постепенное урежение всех НЯ и снижение их тяжести по UKU до 1 балла (соответственно до 38.5 и 20.2%). Эти НЯ можно было рассматривать как результат предшествующего психического состояния и/или другой терапии. Особенно это касалось психических НЯ (нарушение концентрации внимания, утомляемость, нарушение сна, эмоциональная индифферентность, депрессия), которые были не только наиболее частыми в 0 день лечения (41.6%), но и наиболее тяжелыми (в среднем до 2.4 баллов оценки по UKU при 3-балльной оценке их тяжести).

Меньшую часть НЯ, впервые возникших или участвовавших к 7 дню курсового лечения по сравнению с 0 днем, правомерно было рассматривать как обусловленные приемом вальдоксана. Это были единичные автономные признаки (нарушение аккомодации, гиперсаливация или сухость во рту), они значительно редуцировались на

последующих этапах приема вальдоксана и сохраняли легкую степень выраженности, независимо от повышения суточной дозы вальдоксана или сохранения ее на прежнем уровне. Ни в одном случае указанные НЯ не требовали отмены вальдоксана. Такой автономный симптом как запоры (у 2 больных) обнаруживал стабильную частоту и легкую степень выраженности (на 1 балл) с 0 дня, и скорее всего его правомерно было рассматривать как соматический симптом депрессии, а не НЯ. У 2-х пациенток, изначально страдавших ожирением II степени, в период 7-30 дней лечения среди «других» НЯ наблюдалось увеличение массы тела (на 1-2 кг) тяжестью до 1 балла по UKU. В ходе курсовой терапии вальдоксаном не обнаруживалось каких-либо соматических НЯ, показатели АД, ЧСС не менялись, биохимические показатели крови - общий билирубин, АСТ и АЛТ от 0 до 30 дня лечения оставались в пределах нормы.

Представленная технология содержит обоснование нового метода усовершенствования антидепрессивного лечения эндогенных депрессий, разработанный с учетом установленных особенностей сбалансированного (универсального) спектра действия антидепрессанта нового поколения агомелатина (вальдоксана) и научного анализа данных о его высокой антидепрессивной активности при разных типологических разновидностях эндогенных депрессий – тоскливых, тревожных, заторможенных (адинамических), а также при ангедонических и постшизофренических. Ранний терапевтический ответ (на 7 день приема вальдоксана), хорошая переносимость, сокращение сроков пребывания больных в стационаре со значительной редукцией депрессивных расстройств в течение 3-4 недель курсового лечения с выходом в ремиссию высокого качества и восстановлением социально-трудового функционирования больных позволяют рассматривать данный метод как приоритетный с широким диапазоном показаний к его назначению.

Требования, необходимые для внедрения технологии. Данная технология может быть реализована в учебных проектах НИИ и образовательных учреждений, в том числе последипломных, направленных на повышение квалификации врачей-психиатров, а также может быть использована в работе медицинских учреждений психиатрического профиля, имеющих лицензию на оказание медицинской помощи по специальности «Психиатрия» и располагающих препаратом агомелатин (вальдоксан) в своих аптеках.

Специального медицинского оборудования для реализации на практике данного метода не требуется.

Список литературы:

1. Абрамова Л.И., Новоженова Т.Е., Сорокин С.А. Вальдоксан (агомелатин) – современный подход к лечению умеренных и тяжелых эндогенных депрессий непсихотического уровня // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.П.Бехтерева. - 2011. - № 3. – С. - 34-39.
2. Абрамова Л.И., Пантелеева Г.П., Никифорова И.Ю., Новоженова Т.Е. Дифференцированный подход и показания к оптимизации терапии эндогенных депрессий агомелатином // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2019. - Т.11. - № 2. – С. 71–77.
3. Амон М., Буае П.Р., Моке Е. Перспективы в изучении патогенеза и терапии аффективных расстройств: роль мелатонина и серотонина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2007. - № 11. – С. 77-82.
4. Аширбеков Б.М. Социальное функционирование и качество жизни больных с постшизофреническими депрессиями // Вопросы ментальной медицины и экологии. - 2008. - № 1. – С. 37-48
5. Медведев В.Э., Гушанская Е.В., Израелян А.Ю. Терапия депрессий с явлениями ангедонии (опыт применения вальдоксана) // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. - 2014. - № 3. – С. 45-49.
6. Медведев В.Э., Терисраелян А.Ю., Фролова В.И., Коровякова Э.А., Гушанская Е.В. Опыт применения вальдоксана при депрессиях, протекающих с когнитивными нарушениями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. – Т. 118. - № 2. – С. 77-80.
7. Мелешко Т.К., Критская В.П. К проблеме специфичности шизофренической патологии // Психиатрия. - 2016. – Т. 72. - № 4. – С. 20-26.
8. Мосолов С.Н. Хронобиологический подход к терапии аффективных состояний // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. Экстравыпуск. - 2009. – С. 7-8.
9. Пантелеева Г.П., Беляев Б.С. Клиническая и терапевтическая оценка новых антидепрессантов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1989. - № 10. - С. 115-119.
10. Пантелеева Г.П. – Основные этапы оптимизации фармакотерапии эндогенных депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. - 2001. - № 5. - С. 158-162.
11. Пантелеева Г.П., Абрамова Л.И., Олейчик И.В., Омельченко М.А., Субботская Н.В., Сорокин С.А., Новоженова Т.Е., Никифорова И.Ю. Клинические и

- терапевтические перспективы лечения ангедонических депрессий агомелатином (вальдоксан) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2015. - № 11. - С. 47-54.
12. Пантелеева Г.П., Абрамова Л.И., Новоженова Т.Е., Субботская Н.В., Тихонов Д.В., Юматова П.Е., Никифорова И.Ю. Клинико-психопатологические аспекты терапевтического действия агомелатина (вальдоксана) и его место в усовершенствовании методов терапии постшизофренических депрессий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2018. - № 3. - С. 59-69. DOI: 10.17116/jnevro20181183159-69
13. Петрова Н.Н. К вопросу о терапии депрессии у больных шизофренией. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. - 2014 – Т. 16. - № 2. - С. 25-28.
14. Полецкий В.М., Колмогорова В.В., Куркин С.Д., Даровских О.В., Кушаковская Е.М., Белоусова Н.В. и др. Вальдоксан в терапии постшизофренических депрессий // Психиатрия и психофармакология им. П.Б.Ганнушкина. – 2013. – Т. 15. - № 2. - С. 16-22.
15. Смулевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. 4-ое издание, М., МИА. – 2015. - С. 112-115.
16. Смулевич А.Б., Мухорина А.К., Воронова Е.И., Романов Д.В. Современные концепции негативных расстройств при шизофрении и заболеваниях шизофренического спектра // Психиатрия. – 2016. – Т. 72. - № 4. - С. 5-19.
17. Тиганов А.С. Синдромы негативных расстройств. Психиатрия. Руководство для врачей // Под ред. А.С.Тиганова. М. ОАО «Издательство «Медицина». - 2012. - Т. 1. - С.77-79, 443.
18. Шумская К.Н. О соотношении депрессивных и негативных симптомов в картине постшизофренических депрессий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1999. - № 6. - С. 13-17.
19. Depression and other common Mental Disorders. Global Health Estimates // World Health Organisation WHO/MSD/MER. – 2017. – N 2. - P. 24.
20. Carpenter W., Meinrichs D., Wagman A. Deficit and non deficit forms of schizophrenia: the concept // Am.Journal of Psychiatry. – 1988. – V. 145. - N 5. – P. 578-583
21. Hardeland R., Poeggeler B., Srinivassan V. et al. Melatonergic drugs in clinical practice // Arzneimittelforschung. - 2008. – Т. 58. – N 1. – P. 1-10.
22. Kuhlmann SR, Walter H., Schlapfer TE. Neurobiologie der Anhedonie // Der Nervenarzt. – 2013. – Т. 84. – N 5. – С. 590-595. doi: 10.1007/s00115-012-3654-y.

Подписано в печать 16.09.2020.
Формат 60 x 90 1/16. Гарнитура «Times».
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 30 экз. Заказ № 94009.

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»
ООО «Сам Полиграфист»
109316, г. Москва, Волгоградский проспект,
д. 42, корп. 5, «Технополис Москва».
e-mail: info@onebook.ru
www.onebook.ru