

И.А. Марценковский<sup>1</sup>  
 Я.Б. Бикшаева<sup>1</sup>  
 Ю.В. Блажевич<sup>1</sup>  
 А.В. Дружинская<sup>1</sup>  
 Н.Н. Прокопенко<sup>2</sup>  
 И.И. Марценковская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Украинский НИИ социальной,  
 судебной психиатрии  
 и наркологии, Киев

<sup>2</sup>Киевская городская клиническая  
 психоневрологическая больница  
 № 1

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИПРАМИЛА ПРИ АМБУЛАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ ЭПИЗОДОМ

**Ключевые слова:** большой  
 депрессивный эпизод,  
 ЦИПРАМИЛ, переносимость,  
 безопасность терапии.

**Резюме.** Изучали клиническую эффективность ЦИПРАМИЛА при лечении больных с большим депрессивным эпизодом. Установлено, что ЦИПРАМИЛ в дозе 40 мг/сут оказывает выраженное тимоаналептическое действие с опережающей редукцией коморбидных тревожных нарушений. Высокая эффективность, переносимость и безопасность терапии ЦИПРАМИЛОМ при его использовании в широком диапазоне доз позволяет рекомендовать препарат для амбулаторного лечения.

### ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные расстройства являются одной из основных проблем здравоохранения во всех странах (Weissman M.M. et al., 1996; Grof P., 1997). Более 110 млн человек в мире страдают депрессиями (Weissman M.M. et al., 1996). Аффективные нарушения отмечены у каждого седьмого жителя планеты (Parikh S.V., Lam R.W., 2001). За последнее десятилетие выявляемость депрессивных расстройств возросла в 5–6 раз: с 5 до 25–30% (Weissman M.M. et al., 1996; Parikh S.V., Lam R.W., 2001).

Большой депрессивный эпизод (Major depressive disorder — MDD) является распространенным психическим расстройством с хроническим течением, обычно возникающим у людей трудоспособного возраста и существенно ухудшающий качество их жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения нарушения социального функционирования и особые потребности для обеспечения самостоятельной жизни пациентов у больных с MDD более выражены, чем у лиц с другими хроническими заболеваниями типа гипертонической болезни, сахарного диабета, ревматоидного артрита (Kennedy S.H. et al., 2001; Reesal R.T., Lam R.W., 2001). По прогнозам специалистов, к 2020 году MDD будет занимать второе (после ишемической болезни сердца) место в мире по частоте развития случаев инвалидности. Затраты на лечение, реабилитацию и социальную поддержку больных с депрессиями и членов их семей в развитых странах могут составить около 50% всех затрат на здравоохранение и превы-

сить расходы на инфекционные и онкологические заболевания (Reesal R.T., Lam R.W., 2001).

В Украине распространено мнение, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI) недостаточно эффективны при лечении MDD, поэтому в качестве препаратов первой линии, как правило, используют традиционные трициклические антидепрессанты (ТСА).

Результаты проведенных контролируемых исследований свидетельствуют, что клиническая эффективность ТСА, SSRI, а также новых антидепрессантов достоверно превосходит плацебо. В то же время не существует достаточных доказательств того, что один антидепрессант является более эффективным, чем другие (Frank E. et al., 1993; Kennedy S.H. et al., 2001). Считается, что профиль побочных эффектов, а не выраженность тимоаналептической активности является основным критерием выбора антидепрессанта (Linden M., 1999).

Целью настоящего исследования было изучение клинической эффективности и переносимости ЦИПРАМИЛА (циталопрама) в дозе 40 мг/сут у больных с MDD.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика обследованных больных представлена в таблице. Из исследования исключали больных с психотическими (в трактовке МКБ-10) симптомами, высоким суицидальным риском, маниакальными или гипоманиакальными эпизодами в анамнезе. В выборку не включали пациентов, ко-

Таблиця

Характеристика обследованных пациентов	
Критерии	Количество больных
Пол:	
женский	12
мужской	6
Возраст:	
20–30 лет	9
30–40 лет	6
старше 40 лет	3
Вариант расстройства в соответствии с критериями МКБ-10:	
F32.10 Умеренный депрессивный эпизод без соматического синдрома	1
F32.11 Умеренный депрессивный эпизод с соматическим синдромом	2
F32.2 Тяжелый депрессивный эпизод без психотических симптомов	4
F33.10. Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод умеренной тяжести без соматического синдрома	2
F33.11. Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод умеренной тяжести с соматическим синдромом	5
F33.2. Рекуррентное депрессивное расстройство, тяжелый текущий эпизод без психотических симптомов	4
Продолжительность предыдущего депрессивного эпизода:	
14 дней — 1 мес	1
1–3 мес	8
более 3 мес	2

торые в течение последних 2 мес получали антидепрессанты, тимоизолептики или нейролептики.

В соответствии с МКБ-10 у всех обследованных пациентов были диагностированы умеренные (F.32.1) или тяжелые (F.32.2) депрессивные эпизоды. У 7 больных депрессивный эпизод был первичным, у 11 — повторным. Во всех случаях повторного депрессивного эпизода критерии заболевания соответствовали рекуррентному депрессивному расстройству (F.33.1, F.33.2). При первично диагностированной депрессии у 3 больных критерии соответствовали умеренному (F.32.1), у 4 — тяжелому без психотических симптомов депрессивного эпизода (F.32.2). Средняя длительность течения депрессивного эпизода у пациентов составляла  $0,7 \pm 0,3$  мес, ранее перенесенных (по данным анамнеза) эпизодов —  $3,1 \pm 0,7$  мес. Всех больных с повторным депрессивным эпизодом в прошлом лечили трициклическими антидепрессантами.

При выборе препарата для тимоаналептической терапии в амбулаторных условиях предпочтение было отдано ЦИПРАМИЛУ как препарату, который отвечал следующим критериям: 1) высокая селективность фармакологического действия, а следовательно, хорошая переносимость при использовании в широком диапазоне доз; 2) отсутствие интеракций (лекарственных взаимодействий) с соматотропными средствами и алкоголем; 3) достаточная поливалентность клинического действия, обеспечивающая гармоничную редукцию как депрессивной, так и коморбидной с ней тревожно-фобической симптоматики; 4) длительность периода полувыведения более 24 ч, что позволяет назначать препарат один раз в сутки и является особенно

важным для больных, находящихся на амбулаторном лечении; 5) широкий диапазон между терапевтической и токсической дозами, исключающий возможность применения препарата в высоких дозах с целью суицида.

ЦИПРАМИЛ принимали 18 больных: 6 мужчин и 12 женщин в возрасте от 20 до 45 лет. Хорошая переносимость препарата позволяла всем пациентам проводить лечение в амбулаторных условиях. Транквилизаторы для коррекции нарушений сна в течение 1–1,5 нед терапии применяли у 3 пациентов. Другие психотропные препараты в процессе исследования не назначали.

Исследование проводили методом клинического наблюдения с использованием: 1) Шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression — CGI); 2) 21-пунктовой шкалы Гамильтона для депрессии (Hamilton Depression Scale — HDRS-21); 3) 22-пунктовой Датской университетской шкалы оценки общей частоты и выраженности наиболее часто регистрируемых побочных эффектов (University Side Effects Rating Scale — UKU).

Показатели оценочных шкал регистрировали до начала лечения, еженедельно на протяжении всего курса терапии и при выписке. Длительность наблюдения варьировала от 2 до 3 мес.

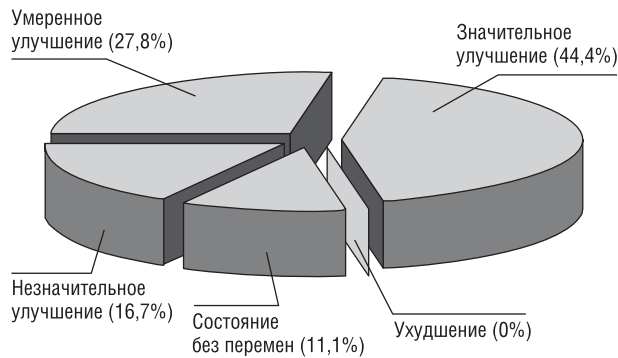
Терапевтический эффект определяли как «значительный», если снижение оценки по HDRS-21 от долечебного уровня составляло не менее 50%; как «умеренный» при редукции суммарного балла на 30–49%; как «незначительный» при снижении суммарного балла менее чем на 30%. К числу пациентов, у которых отмечена благоприятная реакция на исследуемый препарат, относились лица, у которых по данным CGI наблюдалось умеренное или значительное улучшение.

Для определения особенностей спектра антидепрессивной активности ЦИПРАМИЛА анализировали в динамике показатели отдельных групп признаков шкалы HDRS-21, отражающих тимоаналептическое, анксиолитическое и стимулирующее действие.

Полный курс терапии был проведен всем больным. По причине плохой переносимости лечение не отменяли ни в одном случае. В одном случае временно снижали дозу препарата до 20 мг/сут в связи с финансовыми проблемами семьи.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

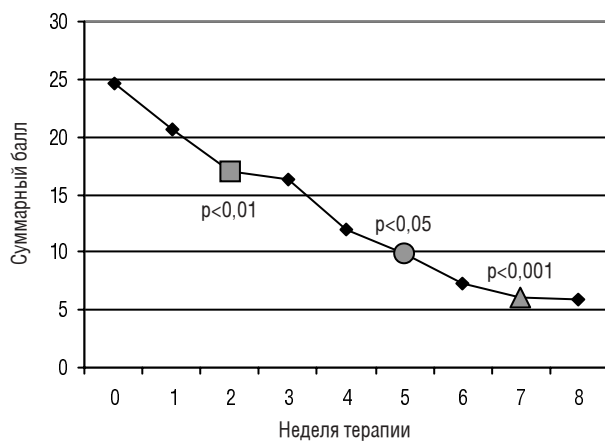
После обработки результатов исследования установлена существенная редукция аффективных расстройств у большинства рандомизированных пациентов. По данным CGI (рис. 1) незначительное улучшение наблюдалось у 3 (16,7%), умеренное улучшение — 5 (27,8%), значительное улучшение — 8 (44,4%). Только у 2 пациентов оценка по CGI после назначения ЦИПРАМИЛА не имела позитивной динамики. Изменения по CGI  $\geq 2$  пункта наблюдались у 72,2% пациентов, получавших терапию ЦИПРАМИЛОМ.



**Рис. 1.** Процентное соотношение пациентов с MDD в зависимости от степени выраженности эффекта (по CGI) в процессе терапии ЦИПРАМИЛОМ

Эффективность лечения в нашем исследовании не зависела от тяжести депрессии: значимой разницы между действием ЦИПРАМИЛА в дозе 40 мг на больных с умеренными и тяжелыми депрессиями не выявлено. Эффективность терапии и динамика редукции депрессивных симптомов не зависели и от того, первичным или повторным был депрессивный эпизод.

Динамика формирования клинического эффекта ЦИПРАМИЛА (редукции суммы баллов по HDRS-21) представлена на рис. 2. Результаты исследования свидетельствуют о статистически значимом, плавном снижении тяжести депрессии — от исходных  $24,7 \pm 1,0$  балла до  $5,3 \pm 1,4$  балла по окон-



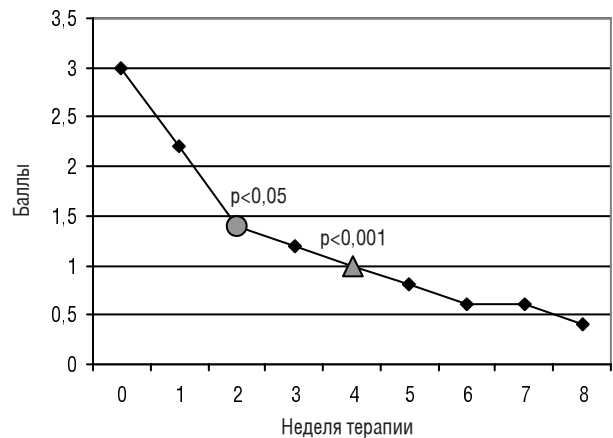
**Рис. 2.** Скорость редукции депрессивной симптоматики (по HDRS) в процессе терапии ЦИПРАМИЛОМ у пациентов с MDD

чании 12-недельного курса лечения ( $p < 0,001$ ). К концу 1-й недели лечения ЦИПРАМИЛОМ средний общий балл по HDRS-21 снизился до  $20,6 \pm 1,0$ , к концу 2-й недели — до  $17,2 \pm 1,1$  балла ( $p < 0,01$ ).

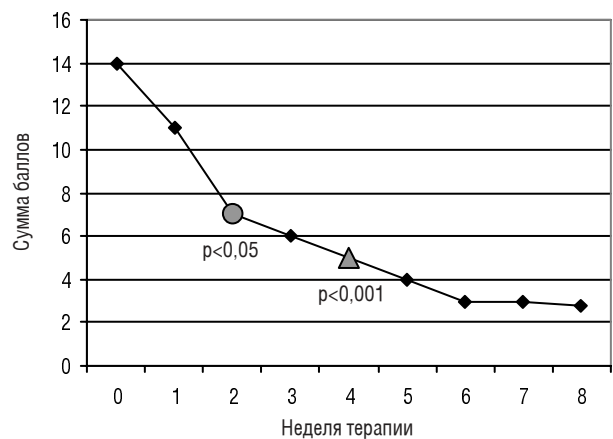
Больные отмечали положительный эффект ЦИПРАМИЛА с 5–7-го дня терапии. В течение 1-й недели лечения по данным самоотчетов пациентов препарат в основном оказывал анксиолитическое действие. Больные переставали жаловаться на необоснованное беспокойство, ожидание несчастья, безотчетный страх. Уменьшались, а в дальнейшем полностью исчезли жалобы на соматические (диспепсические и кардиореспираторные) проявления тревоги: сухость во рту, метеоризм, тошноту, нару-

шения аппетита, расстройства стула, одышку, сердцебиение и неприятные ощущения в сердце, потливость, учащенное мочеиспускание. Увеличивалась общая продолжительность сна, больные легче переносили пробуждение, так как исчезало ощущение кратковременности сна. Следует отметить, что снижение уровня тревоги, исчезновение ажитации и уменьшение двигательного беспокойства не сопровождалось выраженной седацией, присущей больным, получающим amitriptyline.

Редукция значений коморбидных с депрессией тревожных и соматических проявлений по шкале HDRS-21 у больных с MDD происходила достаточно быстро, опережая скорость снижения суммарного балла. К 14-му дню терапии ЦИПРАМИЛОМ снижение показателей выраженности тревоги и соматических проявлений достигало уровня статистической значимости (рис. 3–4).



**Рис. 3.** Скорость редукции тревожной симптоматики (по HDRS) в процессе терапии ЦИПРАМИЛОМ у пациентов с MDD



**Рис. 4.** Скорость редукции соматических проявлений (по HDRS) в процессе терапии ЦИПРАМИЛОМ у пациентов с MDD

К концу 3-й недели ЦИПРАМИЛ оказывал в основном прямое тимоаналептическое действие на доминирующий у больных с MDD тоскливый аффект (см. рис. 2). Наблюдалась выраженная редукция витальных проявлений депрессии, суточных колебаний аффекта. По данным самоотчетов больных и оценок членов семьи более выраженным становилось стимулирующее действие препарата, что проявлялось сни-

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

жением адинамии, идеомоторной заторможенностью, повышением двигательной активности и уровня социального функционирования в семье. Больные отмечали улучшение настроения, уменьшение чувства тоски, безысходности, подавленности, переставали активно высказывать суицидальные мысли, идеи виновности и собственной малоценности. У них появлялась надежда на выздоровление, они более реалистично оценивали жизненную ситуацию.

К концу 3-й недели лечения ЦИПРАМИЛОМ средний общий балл по HDRS-21 снизился у рандомизированных больных до  $16,3 \pm 1,1$ , к концу 4-й недели — до  $11,9 \pm 1,0$  ( $\geq 50\%$  от исходного значения), к концу 7-й недели — до  $6,0 \pm 1,0$  балла ( $\geq 75\%$  от исходного значения) (см. рис. 2).

К 48-мудню лечения в самоотчетах больных преобладали указания на постепенное уменьшение резидуальной астенической симптоматики.

Пациенты сообщали об уменьшении вялости, утомляемости, повышении активности в общении, члены семьи отмечали восстановление до прежнего уровня когнитивного функционирования, возобновление интереса к прежним увлечениям и работе. Мягкий активизирующий эффект не сопровождался гиперстимуляцией, расторможенностью, усилением тревоги, нарушением сна. К концу 7-й недели лечения все пациенты, у которых была отмечена благоприятная реакция на ЦИПРАМИЛ, возобновили трудовую деятельность.

Динамика числа пациентов, у которых была отмечена благоприятная реакция на ЦИПРАМИЛ, представлена на рис. 5. На 7-й день терапии удельный их вес составлял 10%, к 28-мудню — 55%. Число пациентов с редукцией суммарного балла по HDRS продолжало медленно увеличиваться вплоть до 8-й недели терапии. Исходя из приведенных данных можно утверждать, что несмотря на быстрое формирование выраженного тимоаналептического эффекта у большей части пациентов, у которых отмечали благоприятную реакцию на терапию ЦИПРАМИЛОМ в дозе 40 мг/сут, выраженный клинический эффект терапии может наступить на

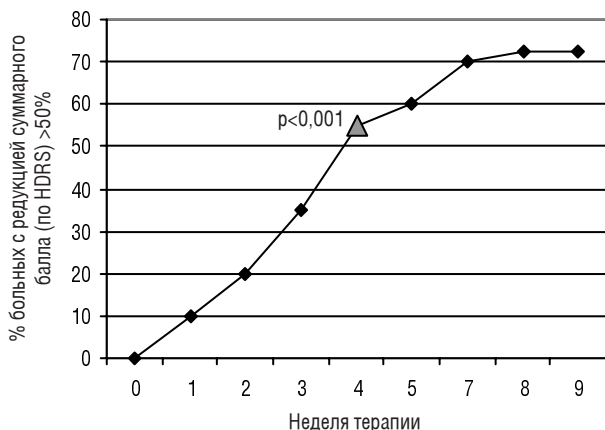


Рис. 5. Зависимость удельного веса пациентов, у которых отмечали благоприятную реакцию на терапию ЦИПРАМИЛОМ, от длительности лечения

7–8-й неделе лечения. По-видимому, с 28-го по 56-й день терапии пациентов, у которых не отмечено 50% снижения суммарного балла по HDRS-21, нельзя относить к пациентам, у которых не отмечается благоприятной реакции на проводимое лечение (нореспондерам).

При оценке побочных эффектов мы выявили существенные различия в индивидуальной чувствительности больных с MDD к быстро повышающейся дозе ЦИПРАМИЛА в начале лечения. Максимальный суммарный балл по шкале UKU отмечался в течение первых 2 нед терапии ( $46,1\%$ ;  $2,8 \pm 0,5$  балла) с плавным снижением к 21-мудню приема препарата ( $26,9\%$ ;  $1,9 \pm 0,4$  балла) (рис. 6).

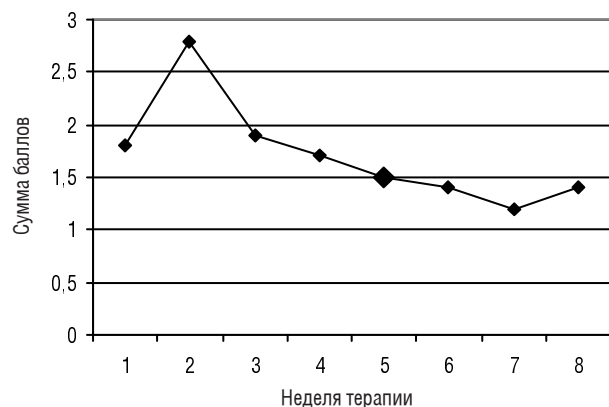


Рис. 6. Динамика суммарного балла (по UKU) в процессе терапии ЦИПРАМИЛОМ у пациентов с MDD

В течение первых 10 дней приема 40 мг ЦИПРАМИЛА некоторые пациенты предъявляли жалобы на легкую сонливость, преходящую головную боль, головокружение, сухость во рту, тошноту, повышение артериального давления. Регистрируемые побочные явления, их частота и выраженность не зависели от возраста пациентов.

В 3 (16,7%) случаях в связи с появлением клинически значимых побочных эффектов в виде артериальной гипертензии и диспепсии в течение 1–1,5 нед терапии наряду с ЦИПРАМИЛОМ пациенты получали средние терапевтические дозы альпразолама. Не было отмечено ни одной жалобы на снижение либидо у мужчин и аноргазмию у женщин. По-видимому, ЦИПРАМИЛ по своей переносимости превосходит не только ТСА, но и большинство антидепрессантов класса SSRI.

## ВЫВОДЫ

Несмотря на небольшой объем исследования, его результаты позволяют прийти к заключению, что ЦИПРАМИЛ в дозе 40 мг/сут эффективен при лечении MDD. Хорошая переносимость и безопасность ЦИПРАМИЛА в достаточно высоких дозах; отсутствие лекарственных взаимодействий, в том числе с алкоголем; опережающая редукция коморбидных с депрессией тревожных расстройств, снижающая суицидальный риск, позволяют говорить о преимуществе препарата перед другими антиде-

прессантами класса SSRI при амбулаторном лечении депрессий и применять его как антидепрессант первой линии у больных различных возрастных групп с различными клиническими вариантами депрессивных состояний.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Frank E., Karp J.F., Rush A.J. (1993) Efficacy of treatments for major depression. *Psychopharmacol. Bull.*, 29(4): 457–475.
- Grof P. (1997) The age of misery: affective disorders on the rise. *Can. J. Psychiatry*, 43: 361–362.
- Kennedy S.H., Lam R.W., Cohen N.L. (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. Medications and other biological treatments. *Can. J. Psychiatry*, 1(46): 21–28.
- Linden M. (1999) Theory and practice in the management of depressive disorders. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 14(Suppl. 3): S15–S25.
- Parikh S.V., Lam R.W. (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. Definitions, prevalence, and health burden. *Can. J. Psychiatry*, 1(46): 13–20.
- Reesal R.T., Lam R.W. (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. Principles of management. *Can. J. Psychiatry*, 1(46): 21–28.
- Weissman M.M., Bland R.C., Canino G.J., Faravelli C., Greenwald S., Hwu H.G., Joyce P.R., Karam E.G., Lee C.K., Lellouch J., Lepine J.P., Newman S.C., Rubio-Stipec M., Wells J.E., Wickramaratne P.J., Wittchen H., Yeh E.K. (1996) Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, 276(4): 293–299.

#### ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЦИПРАМИЛУ ПРИ АМБУЛАТОРНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ВЕЛИКИМ ДЕПРЕСИВНИМ ЕПІЗОДОМ

*І.А. Марценковський, Я.Б. Бикшаєва,  
Ю.В. Блажевич, А.В. Дружинська,  
Н.Н. Прокопенко, І.І. Марценковська*

**Резюме.** Вивчали клінічну ефективність ЦИПРАМИЛУ при лікуванні хворих з великим депресивним

епізодом. Встановлено, що ЦИПРАМИЛ у дозі 40 мг/добу виявляє виражену тимоаналептичну дію з випереджаючою редукцією коморбідних тривожних порушень. Висока ефективність, переносимість та безпека терапії ЦИПРАМИЛОМ у разі його використання у широкому діапазоні доз дозволяє рекомендувати препарат для амбулаторного лікування.

**Ключові слова:** великий депресивний епізод, ЦИПРАМИЛ, переносимість, безпека терапії.

#### CIPRAMIL USING FOR MAJOR DEPRESSIVE DISORDER TREATMENT IN OUTPATIENTS

*I.A. Martenskovsky, Yu.B. Bikshayeva,  
Yu.V. Blazhevich, A.V. Druzhinskaya,  
N.N. Prokopenko, I.I. Martenskovskaya*

**Summary.** The clinical efficiency of CIPRAMIL was studied at treatment of major depressive disorder (MDD). It was shown that CIPRAMIL in dose 40 mg per day has balanced thymoanaleptic effect with advanced reduction of comorbid anxiety disorders. The high efficacy, tolerability and safety of CIPRAMIL in a wide range of doses allow widely using of the preparation in outpatient practice.

**Key words:** major depressive disorder, CIPRAMIL, tolerability, safety.

#### Адрес для переписки:

Марценковський Ігорь Анатольевич  
04080, Киев, ул. Фрунзе, 103  
Украинский НИИ социальной, судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины

#### РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

##### *Эффекты циталопрама, специфического ингибитора захвата серотонина, при поздней дискинезии и паркинсонизме*

Korsgaard S., Noring U., Povlsen U.J., Gerlach J. (1986) Effects of citalopram, a specific serotonin uptake inhibitor, in tardive dyskinesia and parkinsonism. *Clin. Neuropharmacol.*, 9(1): 52–57.

Считають, що серотонин (5-гідрокситриптамін, 5-hydroxytryptamine [5-HT]) оказує інгібуюче вплив на центральну дофамінергічну активність. Следователно, підвищення в мозгу концентрації 5-HT може сприяти зменшенню проявлених пізньої дискінезії. В зв'язі з цим проведена оцінка ефективності циталопрама — нового антидепресанта, селективного інгібітора захвату серотоніна — у 13 пацієнтів психіатричного профіля з пізньої дискінезією, у 11 із яких також спостерігали паркінсонізм, викликані прийомом нейролептиків. Ефекти

препарата оцінювали в період активного лікування (20–40 мг/сут на протязі 3 нед), а також в період приєму плацебо до і після лікування при допомозі сліпого методу по даним еженедельних відеозаписей. Симптоми пізньої дискінезії, паркінсонізму і частота моргання не змінилися. Психіатричні симптоми також суттєво не змінилися. Побічних ефектів не помічали. Отримані результати свідчать про те, що підвищення активності 5-HT при допомозі інгібіторів захвату серотоніна не оказує суттєво позитивного ефекту при пізній дискінезії. Разом з тим, циталопрам має переваги при лікуванні пацієнтів з депресією і супутніми пізній дискінезією, оскільки препарат не посилює явища пізньої дискінезії, як трициклічні антидепресанти.