# Опыт терапии адинамических депрессий различного генеза препаратом профлузак (флуоксетин-акри)

Введение
   Совершенствование терапии депрессивных расстройств традиционно являлось и продолжает являться одной из ведущих задач современной психиатрии. Несмотря на имеющийся в настоящее время широкий спектр фармакотерапевтических средств, аффективные (прежде всего депрессивные) расстройства занимают одно из ведущих мест в общей структуре психической заболеваемости. До 4,1% всего мирового населения страдают этими расстройствами, среднегодовой прирост составляет 122,8 млн новых случаев, они являются причиной длительной инвалидности больных, которых насчитывается 146 млн человек [1]. Клинические особенности проявления и динамики депрессивных синдромов, формирование резистентных к терапии состояний, отмечающееся рядом авторов, тенденция к хроническому течению обусловливают необходимость использования антидепрессантов новых поколений [2–6].
   Проведено несравнительное пострегистрационное изучение терапевтической эффективности препарата "Профлузак" (флуоксетин-акри), относящегося к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [7]. Данные, приводимые в отдельных публикациях, посвященных определению терапевтической эффективности ряда препаратов данной группы, свидетельствуют, что аналоги препарата обладают высокой антидепрессивной активностью, однако имеют и выраженные побочные действия, обусловливающие не только необходимость осторожного применения, но и использование в целях коррекции других психотропных средств, в частности, транквилизаторов [8].
   Адинамические депрессии в общей структуре аффективных расстройств занимают особое место, характеризуясь, как правило, длительностью течения, специфичностью и устойчивостью симптоматики, сравнительной малокурабельностью. Терапия депрессивных расстройств с адинамическим компонентом достаточно часто требует длительного времени, одновременного использования нескольких препаратов. Особенности фармакологического действия препаратов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и накопленный в настоящее время опыт применения отдельных средств позволяют рассматривать препараты данной группы как наиболее эффективные в терапии адинамических депрессий [9, 10].
   Основная цель исследования – определение эффективности и безопасности использования препарата в терапии депрессивных расстройств психогенного и эндогенного генеза различной степени тяжести с адинамическим компонентом; изучение эффективности препарата при лечении депрессивных расстройств в структуре синдромов смешанного типа; выявление и изучение возможных побочных эффектов и осложнений при его применении.

**Методы и структура исследования**Исследование представляло собой открытое пострегистрационное испытание терапевтической эффективности и безопасности профлузака (флуоксетин-акри) при лечении депрессивных расстройств психогенного и эндогенного генеза.
   Все пациенты, включенные в исследование, проходили комплексное клиническое обследование (психопатологическое, неврологическое, общетерапевтическое) в стационарных условиях, с последующим прослеживанием динамики видоизменения синдрома в течение всего периода терапии препаратом. Для оценки особенностей динамических изменений состояний пациентов в исследовании использовали шкалу Гамильтона (HDRS) и шкалу GCI.
**Таблица 1. Динамика тяжести заболевания пациентов в процессе терапии профлузаком (флуоксетин-акри) по шкале GCI, % от всей группы пациентов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Оценка состояния на момент обследования** | **Начало терапии** | **После 42-го дня терапии** |
| **абс.** | **%** | **абс.** | **%** |
| Здоров | - | - | 24 | 80,0 |
| Пограничное состояние | - | - | 2 | 6,7 |
| Легко болен | 5 | 16,7 | 3 | 10,0 |
| Болезнь средней тяжести | 19 | 63,3 | 1 | 3,3 |
| Тяжело болен | 6 | 20,0 | - | - |
| Очень тяжело болен | - | - | - | - |
| Примечание. Здесь и в табл. 2-4; "-" - не отмечено. |

**Таблица 2. Динамика редукции депрессивной симптоматики в группе пациентов с психогенными депрессивными расстройствами по шкале GCI (% больных)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Характеристика состояния** | **Длительность терапии, дни** |
|   | **7** | **14** | **21** | **28** | **35** | **42** |
| Очень значительное улучшение | - | - | 54,5 | 72,7 | 81,8 | - |
| Значительное улучшение | - | 18,1 | 36,4 | 27,3 | 18,2 | - |
| Минимальное улучшение | 9,1 | 45,5 | 9,1 | - | - | - |
| Отсутствие динамики | 90,9 | 36,4 | - | - | - | - |
| Минимальное ухудшение | - | - | - | - | - | - |
| Значительное ухудшение | - | - | - | - | - | - |
| Очень значительное ухудшение | - | - | - | - | - | - |

**Таблица 3. Динамика показателей шкалы Гамильтона в процессе терапии профлузаком (флуоксетин-акри) в группе пациентов с психогенными депрессивными расстройствами (усредненные данные)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Показатели субшкал (средние данные)** | **Дни терапии** |
| **0-й** | **7-й** | **14-й** | **21-й** | **28-й** | **35-й** | **42-й** |
| Гипотимия | 3,1 | 3,1 | 2,1 | 1,1 | 0,4 | 0,1 | - |
| Психомоторная заторможениость | 3,4 | 2,8 | 1,5 | 0,4 | 0,1 | - | - |
| Тревога | 2,9 | 2,9 | 2,8 | 2,8 | 2,8 | 1,3 | 0,3 |
| Диссомнические расстройства | 2,3 | 2,1 | 1,8 | 1,6 | 1,3 | 1,2 | 0,4 |
| Расстройства мышления | - | - | - | - | - | - | - |
| Общее значение | 18,5 | 17,5 | 10,2 | 7,3 | 5,1 | 2,8 | 1,6 |

**Таблица 4. Динамика редукции симптоматики в группе пациентов с эндогенными депрессивными расстройствами по шкале GCI (% больных)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Характеристика состояния** | **Длительность терапии, дни** |
| **7** | **14** | **21** | **28** | **35** | **42** |
| Очень значительное улучшение | - | - | - | - | 27,8 | 73,7 |
| Значительное улучшение | - | - | 11,1 | 16,7 | 22,2 | 27,3 |
| Минимальное улучшение | - | 16.7 | 27,8 | 33,4 | 38,9 | - |
| 0тсутствие динамики | 94,7 | 83,3 | 61,1 | 50,9 | 11,1 | - |
| Минимальное ухудшение | - | - | - | - | - | - |
| Значительное ухудшение | 5,3 | - | - | - | - | - |
| Очень значительное ухудшение | - | - | - | - | - | - |

**Таблица 5. Динамика показателей шкалы Гамильтона в процессе терапии профлузаком (флуоксетин-акри) в группе пациентов с психогенными депрессивными расстройствами (усредненные данные)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Показатели субшкал (средние данные)** | **Дни терапии** |
| **0-й** | **7-й** | **14-й** | **21-й** | **28-й** | **35-й** | **42-й** |
| Гипотимия | 3,8 | 3,7 | 3,7 | 3,5 | 3,1 | 2,2 | 0,3 |
| Психомоторная заторможенность | 3,1 | 2,6 | 2,6 | 1,4 | 0,6 | 0,5 | 0,1 |
| Тревога | 2,6 | 2,5 | 2,5 | 2,4 | 2,1 | 1,9 | 1,6 |
| Диссомнические расстройства | 2,7 | 2,4 | 2,3 | 1,9 | 1,7 | 1,7 | 0,9 |
| Расстройства мышления | 1,6 | 1,7 | 1,5 | 1,3 | 1,3 | 1,1 | 1,1 |
| Общее значение | 20,3 | 19,4 | 18,2 | 16,9 | 14,4 | 7,3 | 1,8 |

   Депрессивные расстройства определяли по критериям МКБ-10 [11].
   Основные признаки депрессии (учитывали не менее 2 признаков):
   - Снижение настроения большую часть дня.
   - Сужение круга интересов, неспособность получать удовольствие от ранее положительных переживаний.
   - Чувство утраты энергии и повышенная слабость.
   - Дополнительные признаки депрессии (учитывали как дополнительный признак, так и признаки общим количеством до 4).
   - Снижение способности к концентрации внимания. Снижение самооценки и уверенности в себе.
   - Нарушения сна (инсомния, диссомния, сомния).
   - Снижение аппетита и снижение (или увеличение) массы тела.
   - Нарушения психомоторной активности с возбуждением или заторможенностью.
   - Суицидальные тенденции.
   - Идеи самообвинения или самоуничижения.

**Сбор материалов**Всего в испытание было включено 30 пациентов (20 женщин и 10 мужчин в возрасте от 22 до 75 лет, средний возраст 42,5 года) с длительностью заболевания от 2 до 6,8 лет (средняя длительность заболевания 2,9 года).
   При формировании группы наблюдения выделяли пациентов, у которых были отмечены длительные депрессивные состояния непсихотического и психотического уровня с выраженным адинамическим компонентом. Все больные проходили ранее как в амбулаторных, так и в стационарных условиях терапию антидепрессантами, преимущественно гетероциклического типа, транквилизаторами, в ряде случаев – нейролептиками, без существенного (или достаточно выраженного) эффекта. Лечение антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина ранее никто из больных не проходил. Критериями исключения из исследования служили :
   - особо тяжелые депрессивные состояния с наличием выраженных суицидальных тенденций;
   - клинически значимые тяжелые соматические заболевания с декомпенсацией функций отдельных внутренних органов или систем;
   - период беременности или лактации у женщин;
   - наличие в анамнезе выраженных аллергических проявлений.
   Все пациенты были информированы о проведении исследования, эффекте действия лекарственного средства, возможных побочных проявлениях и выразили согласие на проведение терапевтического курса лечения профлузаком (флуоксетин-акри).
   У пациентов, вошедших в группу наблюдения, предварительно были отменены все психотропные средства сроком на 7–8 дней. Преимущественная суточная терапевтическая доза препарата составляла 20 мг (1 капсула) с приемом в утренние часы дня; в отдельных случаях суточную дозу увеличивали 40–60 мг. Длительность терапевтического курса – от 28 до 50 дней.
   Все пациенты были подразделены на 2 группы: на 1-я группа - 11 пациентов с психогенными депрессивными расстройствами и 2-я группа – 19 пациентов с эндогенными депрессивными расстройствами.

**Результаты**Динамику редукции депрессивных расстройств фиксировали в процессе постоянной оценки состояния пациента, используя специальную карту, с выделением этапов объективных изменений основных показателей (симптомов), входивших в структуру основного синдрома, а также показателей шкал GCI, HDRS еженедельно (от 1 до 6 нед).
   Улучшение психического состояния (в той или иной степени) при терапии препаратом отмечено у абсолютного большинства пациентов – 96,7% от всей группы пациентов, редукцию симптоматики (полную или значительную) наблюдали в 83,9%, в 1 (3,3%) случае применение препарата было прекращено в связи с выраженным побочным действием. В целом при анализе изменений интенсивности проявлений депрессивных расстройств во всей группе пациентов, наибольший терапевтический эффект (устойчивое купирование симптоматики) наблюдали к 42-му дню терапии (табл. 1).
   Следует отметить, что данные, приведенные в табл. 1, касаются собственно аффективных нарушений у пациентов; в случаях хронических эндогенных заболеваний положение шкалы "Здоров" соответствовало состоянию выраженной ремиссии при сохранении основного диагноза. Терапевтическая эффективность препарата включала в себя последовательное проявление стимулирующего (на протяжении всего периода терапии), тимолептического (с 4-й недели ) и анксиолитического (после 5-й недели приема препарата) действия. Сопоставление эффективности действия препарата у мужчин и женщин не выявило существенных различий; также не было выраженных особенностей действия препарата у пациентов различного возраста. Однако при сравнении интенсивности редукции симптоматики в выделенных группах психогенных и эндогенных депрессий динамика состояния пациентов различалась.
   В группу психогенных депрессивных расстройств были включены пациенты с длительными (от 1 года до 2 лет) аффективными нарушениями, а также больные с выраженными астенодепрессивными расстройствами (диагнозы по МКБ-10: депрессивный эпизод средней тяжести - F 32.1, дистимия F 34.1). Больные субъективно отмечали "положительные изменения" в состоянии с 8-го дня терапии, что тем не менее не носило объективного характера; позитивное видоизменение депрессивного синдрома в большинстве случаев наблюдали на 3–4-й неделе лечения (табл. 2), с максимумом к 6–7-й неделе.
   Практически у всех пациентов с психогенными депрессиями отмечена положительная динамика состояния различной интенсивности; к 35–38-му дню терапии в большинстве случаев фиксировали существенную редукцию симптоматики, больные субъективно отмечали "возрождение интереса к жизни", строили планы на будущее, ориентировались на возвращение к практической деятельности или прерванному обучению.
   Характер изменения структуры как собственно депрессивного, так и астенодепрессивного синдромов носил практически одинаковый характер, включая последовательную редукцию симптомов, преимущественная последовательность которых отражена в табл. 3.
   С начала терапии (особенно со 2–3-й недели) отмечена наибольшая выраженность стимулирующего эффекта, начиная со 2-й недели, к 28-му дню терапии у всех пациентов проявления психомоторной заторможенности были купированы полностью, тимолептическое действие следовало за стимулирующим, также достигая максимального значения к концу 5-й недели лечения, анксиолитическое влияние препарата проявилось в последнюю очередь (не ранее 6-й недели терапии). Наиболее устойчивыми к воздействию препарата оставались тревожные и диссомнические расстройства. Следует отметить, что субъективные переживания пациентов несколько опережали показатели оценочной шкалы, большинство больных отмечали "значительное улучшение самочувствия" к концу 2-й, а в отдельных случаях, к концу 1-й недели лечения, что не соответствовало объективным характеристикам состояния.
   В группу эндогенных депрессивных расстройств были включены пациенты с собственно аффективными психозами, а также ряд пациентов с выраженными депрессивными расстройствами, проявлявшимися в структуре сложных смешанных аффективно-бредовых синдромов (диагнозы по МКБ-10: биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод умеренной депрессии – F 31.3; шизотипическое расстройство – F 21; шизофрения параноидная – F 20.0). Динамика купирования депрессивной симптоматики в группе имела определенные особенности, прежде всего в сроках купирования расстройств (табл. 4) по сравнению с аналогичными показателями, наблюдавшимися у пациентов с психогенными депрессиями.
   При сохранении аналогичной последовательности эффекта действия редукцию депрессивной симптоматики объективно наблюдали с 6–7-й недели терапии, с максимумом к 42–45-му дню. Субъективные переживания пациентов более соответствовали объективным оценкам состояния. Начальный этап редукции симптоматики характеризовался прежде всего, снижением адинамии; пациенты отмечали "прилив сил", их поведение становилось более активным, без существенного изменения депрессивного настроения и пессимистических оценок своего настоящего и будущего. Собственно тимолептическое действие препарата достоверно фиксировали у большинства пациентов к концу 6-й недели лечения, оно не носило столь выраженного характера, как у пациентов 1-й группы наблюдения.
   Специфичность редукции структурных компонентов депрессивных синдромов при сохранении прежней последовательности эффекта действия также требовала большего времени и имела тенденцию, при сравнительно быстром частичном купировании, к сохранению симптоматики в меньшей (и значительно) степени выраженности (табл. 5).
   Стимулирующий эффект действия препарата также был наиболее выражен у пациентов группы, однако значительную редукцию психомоторной симптоматики фиксировали не ранее 4–5-й недели терапии; больные заявляли о "появившейся активности и стремлении к деятельности", оставаясь достаточно пассивными и бездеятельными. Тимолептическое воздействие объективно отмечено, преимущественно, с 5-й недели лечения, достаточно часто интенсивны клинические проявления стимулирующего и тимолептического действий препарата совпадали, но если редукция психомоторной заторможенности носила относительно плавный характер, купирование гипотимии происходило в более сжатые сроки, отдельные больные субъективно отмечали "взрывной эмоциональный подъем". В последнюю очередь и с наименьшей интенсивностью проявлялся анксиолитический эффект; показатели динамики редуцирования тревожных переживаний и диссомнических нарушений были значительно меньше.
   Следует отметить, что особенности клинической эффективности препарата при терапии пациентов с эндогенными депрессиями имели определенные различия в зависимости от структуры синдрома :
   - у пациентов с собственно аффективными психозами редуцирование симптоматики носило сочетанный, достаточно равномерный характер; снижение интенсивности гипотимичеких и адинамических проявлений практически совпадало по времени;
   - у пациентов с депрессивным компонентом в структуре сложных смешанных состояний редукция симптоматики различалась в зависимости от клинических особенностей синдрома. В случаях депрессивных нарушений у пациентов с шизотипическим расстройством отмечено сравнительно быстрое снижение адинамических проявлений с более замедленной редукцией собственно гипотимии. У пациентов с депрессивными нарушениями в структуре аффективно-бредовых синдромов (препарат применяли после предварительной терапии нейролептиками бутирофенонового ряда) в первую очередь стабилизировалось настроение, улучшался ночной сон; в последующем редуцировались адинамические проявления. Пациенты с шизотипическим расстройством практически во всех случаях наблюдения отмечали выраженный стимулирующий эффект действия препарата, заметно повышалась работоспособность, поведенческая активность. При сопоставлении длительности пребывания в стационаре пациентов с эндогенными депрессивными расстройствами фиксировано определенное сокращение сроков терапии по сравнению с предыдущими госпитализациями.
   У ряда пациентов (7 наблюдений) отмечено субъективное улучшение самочувствия уже на 3–4-й день терапии. Фармакокинетические особенности препарата не позволяют объяснить данный феномен собственно действием профлузака (флуоксетин-акри). Следует все же отметить, что в отдельных публикациях есть указания на стимулирующий эффект с момента приема препарата [9]. По-видимому, субъективное ощущение улучшения состояния у пациентов связано с эффектом отмены предшествующей терапии (прежде всего антидепрессантов трициклического типа), что приводило к снижению интенсивности холинолитических проявлений, субъективно воспринимавшееся больными как улучшение.
   В ходе проведенного исследования были выявлены следующие побочные эффекты:
   - в целом наиболее выраженным побочным эффектом терапии профлузаком (флуоксетин-акри) являлось усиление тревоги к 4–6-му дню приема (3 пациента). Тем не менее только в 1 случае интенсивность тревожных переживаний потребовала отмены препарата, у остальных больных к 4–5-му дню фиксировано снижение уровня тревожных переживаний без дополнительной коррекции; в 4 случаях в течение первых дней (до 3 сут) приема препарата отмечены диспептические нарушения, которые носили транзиторный характер, они не имели значительной интенсивности, проявлялись в первые дни терапии и не требовали специальных мер для купирования.

**Выводы**- Профлузак (флуоксетин-акри) обладает высокоэффективным антидепрессивным действием и может быть рекомендован для терапии адинамических психогенных и эндогенных депрессий.
   - Препарат обладает выраженным терапевтическим действием как при монотерапии, так и при комплексной терапии смешанных синдромов, оказывая существенное влияние на депрессивный компонент состояний.
   - Препарат имеет сравнительно мало побочных эффектов, в большинстве случаев не вызывает у пациентов дискомфорта при приеме.

**Заключение**Результаты проведенных клинических испытаний профлузака (флуоксетин-акри) свидетельствуют о достаточно высокой эффективности препарата при терапии адинамических депрессий различного генеза. Препарат обладает преимущественно стимулирующим и тимолептическим, а при длительном применении (не менее 5 нед), – анксиолитическим действием. Профлузак (флуоксетин-акри) может быть рекомендован для терапии как собственно депрессивных состояний, так и депрессивных расстройств в структуре смешанных синдромов. Активирующий эффект действия препарата имеет положительное значение для реабилитационных мероприятий, улучшения социальной адаптации пациентов. Препарат эффективен при терапии больных, резистентных к традиционным гетероциклическим антидепрессантам. Побочные эффекты встречаются относительно редко, носят кратковременный характер и, как правило, не требуют дополнительных мер коррекции.
   Профлузак (флуоксетин-акри) обладает достаточно высокой эффективностью при терапии как психогенных, так и эндогенных депрессивных расстройств. Препарат показал наибольшую терапевтическую активность, прежде всего, у пациентов с психогенными астенодепрессивными состояниями, в большинстве случаев полностью (или значительно) купировав психопатологическую симптоматику, наблюдавшуюся у больных. Эффективность препарата в терапии эндогенных депрессий достаточно значима при депрессивных синдромах в рамках биполярных расстройств при средней степени выраженности депрессивного синдрома. Следует отметить безусловную эффективность препарата у пациентов со сложными синдромами в рамках параноидной шизофрении. Наблюдаемый терапевтический эффект у большинства больных, проходивших раннее терапию гетероциклическими андепрессантами, не показавшими достаточного лечебного действия, повышает ценность препарата, так как, как правило, у значительного числа больных терапию депрессивных расстройств часто начинают с использования трициклических антидепрессивных средств. Анализ динамики психических расстройств группы наблюдения и применявшихся раннее методов терапии позволил определить группу пациентов, принимавших участие в испытаниях препарата, как группу больных, резистентных к традиционно применяемым антидепрессантам. Совершенствование терапии таких больных представляется исключительно важной практической задачей, учитывая часто наблюдаемую у больных тенденцию к увеличению длительности патологических состояний и утяжелению депрессивных расстройств. Полученный положительный лечебный эффект при терапии препаратом профлузак (флуоксетин-акри) позволяет отнести данный препарат к эффективным средствам выбоpa для терапии длительных депрессивных расстройств различного генеза. Активирующий эффект действия препарата весьма положительно сказался на восстановлении работоспособности и социальной адаптации большинства пациентов. Результаты исследования согласуются с данными, приводимыми в отдельных публикациях, посвященных анализу терапевтической активности фармакологических аналогов исследуемого препарата. Следует все же отметить, что стимулирующий эффект действия в первые дни приема обусловливает необходимость осторожного применения препарата, так как возможно значительное повышение интенсивности тревожных переживаний пациента, однако побочные эффекты сравнительно кратковременны и чаще всего не требуют дополнительных мер коррекции.

Статья М.А.Лебедева, М.А.Кинкулькиной Кафедра психиатрии и медицинской психологии ММА им. И.М.Сеченова