

Пароксетин и его место среди препаратов для лечения депрессий и других состояний

В.И. Максимов

Научный центр психического здоровья
РАМН, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются вопросы, касающиеся представителя современной группы антидепрессантов второго поколения – пароксетина, и его места в терапии депрессивных расстройств, а также состояний, которые сопровождаются тревожным компонентом. Приведены обобщённые результаты многочисленных исследований, подтверждающие высокую клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата.

Делается вывод о возможности коррекции нарушенных клинических стереотипов, что позволит новым препаратам, в частности пароксетину, получить более широкое распространение.

Пароксетин (paroxetine) относится к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС/SSRI) – современной группе антидепрессантов второго поколения, получивших широкую популярность в лечении депрессивных расстройств. К распространённым представителям СИОЗС относятся флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам, сертралин, флувоксамин и собственно пароксетин.

В свете современных нейромедиаторных представлений повышение концентрации серотонина, чему способствует блокада постсинаптических 5-HT рецепторов, обуславливает антидепрессивное и антитревожное действие группы СИОЗС. На стройную концепцию этих теоретических построений бросает «тень» лишь феномен препарата тианептина – активатора обратного захвата серотонина. Тианептин необъяснимым образом, понижая концентрацию серотонина, оказывает не только анксиолитический и тимоаналептический эффект, но даже гипертетический эффект, в связи с чем он внесён в список предметно-количественного учёта [1, 2].

Что касается пароксетина, то он обладает уникальной биохимической активностью: всасывается вне зависимости от приёма пищи с усвояемостью выше 60 %, концентрация в крови нарастает по параболе в течение 5 часов, период полувыведения растянут на сутки, ферментная утилизация в организме не даёт активных метаболитов, способствующих развитию кумулятивного эффекта. В то же время влияние пароксетина на медиаторные структуры ограничивается в основном блокированием системы захвата серотонина, обходя стороной другие рецепторы, ответственные в случаях применения традиционных антидепрессантов групп трициклических антидепрессантов (ТЦА) и ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) за выраженные побочные явления (антихолинергические, антигис-

таминные и пр.). К достоинствам препарата также стоит отнести его малую метаболическую чувствительность к заболеваниям органов выведения лёгкой и даже средней степени; низкую токсичность – летальная доза в сотни раз превышает терапевтическую и, фактически, не определена [3].

Исследования, посвященные изучению действия пароксетина, проходят в двух направлениях. К первому относится изучение эффективности препарата при депрессивных расстройствах, ко второму – применение при других психопатологических состояниях.

Первое направление, в свою очередь, подразделяется на два: влияние пароксетина на отдельные симптомы депрессии, и сравнительная эффективность препарата в ряду антидепрессантов.

Второе направление делится также на два: действие пароксетина на недепрессивные психические расстройства и применение его при соматических состояниях.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАРОКСЕТИНА ПРИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Исследования на эту тему являются самыми многочисленными и включают значительные когорты больных. Так, например, D. Sheehan и соавт. использовали данные о лечении 2963 пациентов [4].

Обобщённые результаты свидетельствуют о том, что средняя терапевтическая доза препарата составляет 20 мг/сут, максимальная 60 мг/сут. Сразу после начала терапии, в некоторых случаях на 2-й день, проявляется тимоаналептическое действие. Причём уменьшение глубины депрессии является универсальным и не зависит от нозологии психопатологических проявлений, возраста и пола реципиентов. Несколько более отставленным оказывается анксиолитический эффект, хотя и наступает достаточно быстро – на протяжении первой недели терапии. К особенностям противотревожного действия относится восстановление правильного суточного режима сна: отсутствие сонливости днём и полноценный сон ночью. На третьей неделе терапии выступает мягкий активирующий эффект, не сопровождающийся обострением психопатологической симптоматики, сначала возрастает физическая выносливость, а на четвёртой неделе достоверно регистрируется восстановление интеллектуальной работоспособности. Полный клинический эффект в большинстве случаев наступает по истечению 4 недель терапии [3, 4, 16].

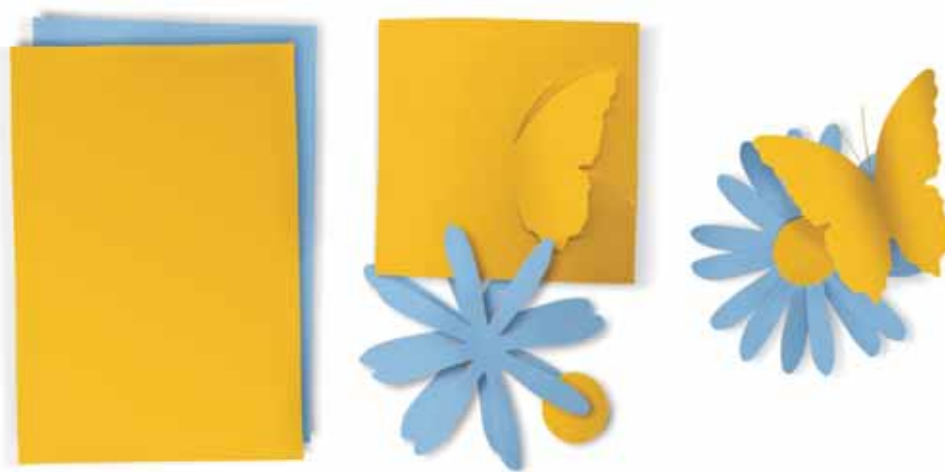
Особенностью применения пароксетина является его особая значимость в качестве препарата 1-й линии при наличии коморбидных тревожно-фобических расстройств, а также соматической отягощённости сердечно-сосудистыми, эндокринными заболеваниями и патологией паренхиматозных органов. Благоприятные отзывы даны многими исследователями и практикующими врачами при депрессивных состояниях пубертатного и инволюционного возрастов, что связывается с повышенной чувствительностью и особенностями физиологии лиц этих возрастных периодов. Причём отсутствию побочных мускариновых эффектов и явлений кумуляции придаётся ведущее значение [3, 6, 7, 12].

Вторая подгруппа работ первого направления посвящена сравнительной эффективности пароксетина с другими антидепрессантами, преимущественно препаратами ТЦА и ИМАО.

По сравнению с ТЦА пароксетин обладает меньшей активностью, но лишь в тяжёлых, психотических состояниях. На начальных этапах развития депрессий, а также при лёгких и даже средних степенях заболевания некоторые исследователи отмечают больший эффект от лечения препаратами

Велафакс[®]
венлафаксин

Регистрационный № ЛС-000676 от 26.08.2005



Три уверенных шага из депрессии

PLIVA



neurology
psychiatry

Плизил[®]
пароксетин



ВАША
СВЕТлость!

Регистрационный № ЛС-002327 от 08.12.2006

СИОЗС по сравнению с ТЦА. Отсутствие антихолинергического (сухость во рту, нечёткость зрения, затрудненное мочеиспускание, запоры, нарушения памяти, обострение краугольной глаукомы), антигистаминного (седативный эффект, увеличение массы тела), альфа-адренолитического (ортостатическая гипотензия), сердечно-сосудистого (синусовая тахикардия, аритмии, замедление проводимости миокарда) и другого (половая дисфункция, нарушение когнитивных и психомоторных процессов, судорожные состояния) действия, свойственного ТЦА, делает применение пароксетина во многих случаях предпочтительным [3, 8].

Сравнение пароксетина с ИМАО представляет затруднительным в силу разнородности последних. Необратимые ИМАО в силу наличия «сырного» эффекта – гипертонического криза при употреблении продуктов, содержащих тирамин (сыр, сливки, копчености, бобовые, пиво, кофе, красные вина, дрожжи, шоколад, печень, бананы – внушительный список), гепатотоксического и грубого стимулирующего действия не сравнивались с СИОЗС. Что касается обратимых ИМАО, то есть мнения, что их фармакологическая активность сопоставима с ТЦА, т. е. выше, чем у пароксетина, но сопровождается антихолинергическими и сердечно-сосудистыми побочными явлениями. Особый вопрос представляет сочетание препаратов обеих групп, что является весьма рискованным, ведущим к развитию «серотонинового» синдрома, о котором будет сказано ниже. При возникновении необходимости перехода с лекарств СИОЗС на ИМАО рекомендован «отмывочный» период 5 недель [8, 14, 17].

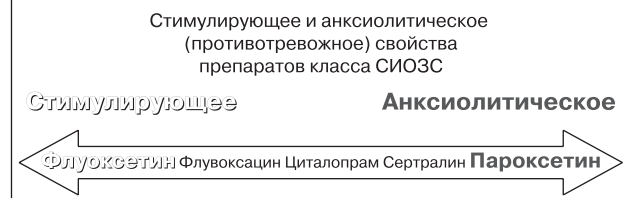
ПРИМЕНЕНИЕ ПАРОКСЕТИНА ПРИ НЕДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Влияние препаратов СИОЗС на недепрессивные психические расстройства изучаются, главных образом, при состояниях, существенным компонентом которых выступает тревога.

Пароксетин успешно применяется при паническом расстройстве, социальной фобии, специфических фобиях, генерализованном тревожном расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве и посттравматическом стрессовом расстройстве.

Исследования, проведенные на больших группах пациентов (от 100 до 1000 человек) показали значительную эффективность пароксетина. Он назначается в средней терапевтической дозе 40 мг/сут, максимальной терапевтической дозе 60 мг/сут. На второй неделе наступает заметный эффект, курс лечения до достижения значительного послабления симптоматики составляет 3 месяца. После активного лечения такие больные обычно требуют достаточно длительной поддерживающей терапии 20–40 мг/сутки в течение 6 месяцев. Действие пароксетина достоверно более эффективно, чем у кломипрамина – мощного неселективного серотонинергического препарата,

Рис. 1. Свойства пароксетина (В.С. Подкорытов и др., 2006)



транквилизаторов бензодиазепинового ряда и антидепрессантов обратимых ИМАО. Во время терапии нет побочных явлений, признаков привыкания и зависимости, употребление алкоголя не снижает эффекта препарата. Единственным слабым местом пароксетина является несколько отставленное, по сравнению с транквилизаторами, действие [5, 6, 7, 9].

Опыт применения пароксетина в клинике соматических болезней показал целесообразность его использования при соматических катастрофах: инсультах, инфарктах миокарда, гипертонических кризах как в остром периоде, так и при остаточных явлениях, т. е. в состояниях, помимо соматических включающих компонент паники или тревоги. Препарат назначается в средней терапевтической дозе 20 мг/сут на протяжении 2–3 недель. Признаки тревоги проходят примерно к концу первой недели терапии. К особенностям применения пароксетина в соматической практике исследователи относят одновременное положительное влияние на симптомы тревоги и заторможенности [11, 13].

Помимо описаний психотропного действия, есть упоминания о соматотропной активности препарата. Так, у больных перенесших инфаркт миокарда, пароксетин оказывает парасимпатическое влияние, снижающее риск возникновения желудочковых нарушений ритма, а пациенты с бронхиальной астмой обнаруживают прирост показателей бронхиальной проходимости [10, 11].

В ряду препаратов группы СИОЗС пароксетин занимает место, которое характеризуется наиболее уравновешенным действием с преобладанием анксиолитического эффекта, что отражено в нижеприведенной схеме (рис. 1).

Сравнение некоторых параметров наиболее известных СИОЗС приводится в таблице (S. Puzinski, 1995).

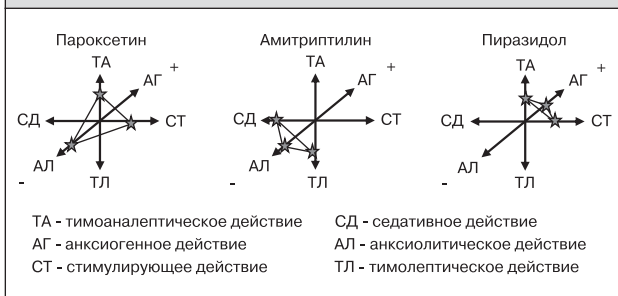
Как видно из таблицы наиболее активным препаратом с явлениями кумуляции и образованием психотропного метаболита, стимулирующим обострение продуктивной симптоматики, является флуоксетин, что требует осторожности при его применении в отличие от мягкого действия пароксетина.

Побочные явления при применении пароксетина являются нечастыми и представлены диспептическими расстройствами и единичными случаями

Таблица. Сравнение СИОЗН

Параметры	Флуоксетин	Флувоксамин	Циталопрам	Сертралин	Пароксетин
Активные метаболиты	Нор-флуоксетин	–	Дезметил-циталопрам	Дезметил-сертралин	–
Период, необходимый для достижения стабильного состояния	5–8 нед	Около 10 дней	7–14 дней	Около 7 дней	Около 7 дней
Период полураспада	26–350 ч (до нор-флуоксетина)	17–22 ч	Около 33 ч	Около 24 ч	Около 24 ч
Интеракция с цитохромом P450	2C, 2D6 субстрат	1A2, 3A4 (?) ингибитор	2D6 субстрат ингибитор	3A4, 2D6 ингибитор	2D6 субстрат-ингибитор
Седативное влияние	–	++	–	–	+
Усиление беспокойства, тревоги	++	+	++	++	++
Усиление бессонницы	++	+	+	+	+

Рис. 2. Схема психотропного профиля пароксетина



ями возникновения гипоманий без убедительных доказательств, что гипертимические симптомы развились вследствие воздействия препарата, а не в рамках смены фазы основного заболевания [15].

Тяжёлым и изредка летальным осложнением является возможность развития «серотонинового» синдрома (СС) при сочетанной терапии СИОЗС и ИМАО, СИОЗС и ТЦА, СИОЗ и трамadolом, СИОЗ и солями лития, СИОЗ и карбамазепином. Этот синдром проявляется в виде симптомов расстройства желудочно-кишечного тракта (разнообразные диспептические явления), поражения ЦНС (экстрапирамидные явления, миоклонические судороги), маниакальноподобных нарушений, расстройств сознания (спутанность). На высоте развития СС напоминает злокачественный нейролептический синдром, а возможная смерть наступает от острых сердечно-сосудистых нарушений. И хотя СС описан только при терапии флуоксетином, по-видимому, следует соблюдать осторожность и во время лечения другими препаратами СИОЗС [17].

Наконец, имеются сообщения о вероятном тератогенном эффекте пароксетина при его применении в первые три месяца беременности. Этот эффект якобы может проявляться в виде различных пороков сердца с вероятностью 1,5–2 %. Запланировано изучение всех препаратов СИОЗС на предмет выявления их влияния на плод человека. С другой стороны, многие специалисты советуют применять СИОЗС в качестве препарата выбора, по сравнению с ТЦА и ИМАО, при беременности [18, 19, 20].

В заключении приводится схема психотропного профиля пароксетина по сравнению с типичными представителями ТЦА – амитриптилином, и селективных ИМАО – пиразидолом (рис. 2).

Несмотря на очевидные преимущества новых антидепрессантов (в частности, пароксетина) перед ТЦА в определённых клинических ситуациях, в России до последнего времени для лечения большинства пациентов используются «старые» антидепрессанты. Одной из ведущих причин этого является годами наработанные клинические стереотипы, которые глубоко укоренились в сознании

специалистов. Кроме того, серьёзным ограничивающим фактором широкого использования новых средств была их дороговизна. Но ситуация меняется. Год от года всё новые и новые средства становятся более доступны большинству пациентов. Именно этим требованиям удовлетворяет новый антидепрессант Плизил (пароксетин), произведённый компанией Плива (Хорватия).

Литература

1. Энциклопедия лекарств. М.: 2008; 1500.
2. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 13.10.2006 г. N 703 «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 14 декабря 2005 г. № 785».
3. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Место Паксила (пароксетина) среди других антидепрессантов и клинико-социальные аспекты его применения // Русский медицинский журнал. 2007; 5: 67–85.
4. Sheehan D., Dunbar G.C., Fuell D. The effect of paroxetine on anxiety and agitation associated with depression // Psychopharmacol. Bull. 1992; 28: 2: 139–143.
5. Nemeth A., Agoston G. The efficacy of paroxetine in the treatment of anxiety disorders. // Gygyyszereink. 2002; 52: 46–49.
6. Baldwin D., Bobes J., Stein D.J., Scharwdchter I., Faure M., on behalf of the Paroxetine Study Group. Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. // Br. J. Psychiatry. 1999; 175: 120–6.
7. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб: 1995; 568.
8. Дробижев М.Ю. Лечение депрессий в общесоматической сети // Психиатрия и психофармакология. 2004; 5: 5: 190–193.
9. Волошин В.М. Типология хронического посттравматического стрессового расстройства // Ж. неврол. и психиатр. им. Корсакова. 2004; 1: 104: 17–23.
10. Дробижев М.Ю. с соавт. Пароксетин при лечении депрессивных и тревожно-фобических состояний у больных бронхиальной астмой (пилотное исследование). // Пульмонология. 2002; 12: 3: 55–63.
11. Трофимова О.В. и др. Лечение паксилон (пароксетином) тревожных депрессий у больных в раннем постинфарктном периоде // Лечащий врач. 2003; 7: 113–7.
12. Артюх В.В. Антидепрессивное действие пароксетина (паксила) у больных юношеского возраста // Психиатрия. 2005; 2: 14–17.
13. Подкорытов В.С. с соавт. Пароксетин в терапии тревожных и депрессивных расстройств у соматических больных // Medicus Amicus. 2006; 1: 112–4.
14. Пужинский С. Фармакотерапия депрессивных состояний. // Депрессия и коморбидные расстройства / Под ред. Смулевича А.Б. М.: 1997; 220.
15. Морисита Ш., Аритаб С. Распространённость индуцированного маниакального синдрома у пациентов, получавших милнаципран: сравнение с пароксетином (расширенный реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2007; 09: 1: 11–12.
16. Шейфер М.С. и др. Опыт клинического применения пароксетина (Паксила) при лечении депрессивных расстройств в условиях психиатрической стационара // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000; 01: 1: 19–20.
17. Мосолов С.Н. и др. Серотониновый синдром при лечении депрессии. // Международный журнал медицинской практики. 2000; 8: 56–59.
18. Louik C. et al. First-Trimester Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and the Risk of Birth Defects // N. Engl. J. Med. 2007; 356: 2675–83.
19. O'Brien L., Bar-Oz B., Einarson T. et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors // Clin. Ther. 2007; May: 29: 5: 918–26.
20. Ушкалова Е.А. Фармакотерапия нервно-психических заболеваний у беременных // Фарматека. 2003; 4: 67: 18–21.