

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА БРИНТЕЛЛИКС (ВОРТИОКСЕТИН) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ, НАРУШЕНИЙ АДАПТАЦИИ

И. В. Прима

***Резюме.** Терапевтическая эффективность и безопасность препарата Бринтелликс (вортиоксетин) производства компании «Лундбек» (Швейцария) при лечении тревожных расстройств, нарушений адаптации, что имеет большое значение для повышения эффективности терапии, социальной реабилитации больных.*

***Ключевые слова:** тревожные расстройства, нарушения адаптации, мультимодальная активность.*

Актуальность проблемы. Механизм действия вортиоксетина связан с его мультимодальной активностью: прямой модуляцией активности рецепторов и ингибирования транспортера серотонина (5-НТ). Доклинические данные показывают, что вортиоксетин вызывает модуляцию нейротрансмиссии в нескольких системах, в том числе серотонина, норадреналина, дофамина, гистамина, ацетилхолина, ГАМК и глутамата. Вортиоксетин блокирует белок-переносчик серотонина, полный агонизм к 5-НТ1А-рецепторам серотонина, а также полный антагонизм к 5-НТ1D, 5-НТ3, 5-НТ7-рецепторам [10, 12]. Такая мультимодальная активность обеспечивает антидепрессивные и анксиолитические, прокогнитивные эффекты вортиоксетина.

Вортиоксетин использовали в комплексной терапии 32 больных (основная группа) с тревожными расстройствами и нарушениями адаптации; у 7 из них диагностировали панические расстройства, у 12 – соматоформную вегетативную дисфункцию, еще у 13 – тревожно-невротические расстройства. Группу контроля составили 32 пациента, которые были сопоставимы с основной по демографическим характеристикам и выраженности тревожных расстройств, их лечили бупропионом, блокаторами альфарцепторов, бетарцепторов и адренорецепторов. Использование вортиоксетина достоверно улучшало показатели общего состояния, уменьшало частоту панических пароксизмов, выраженность тревожных расстройств, сердечно-сосудистой и респираторной дисрегуляции. Подобной динамики в группе контроля не на-

блюдалось. Полученные данные дают основание рекомендовать препарат Бринтелликс (вортиоксетин) для лечения больных с нарушениями адаптации, вызванными тревогой, что, несомненно, будет способствовать повышению их социальной реабилитации.

Тревожные расстройства – часто встречающаяся пограничная психоневрологическая патология. В популяции патологическая тревога выявляется в 20–25 % случаев, а среди пациентов, обращающихся к неврологам и терапевтам в поликлинике, – в 30–40 % [2, 8]. При этом тревожные расстройства среди женщин выявляются в 3–4 раза чаще, чем у мужчин, и во многих случаях сочетаются с депрессией, психосоматическими заболеваниями. Рассматривают разные критерии тревоги: психические – беспокойство, неуверенность в себе, ощущение угрожающей опасности; психомоторные – характерные мимика и жестикация, возбуждение или угнетение; вегетативные – усиление активности адренергических структур головного мозга с повышением АД, учащением пульса, расширением зрачков, бледностью кожных покровов, их потливостью, сухостью во рту [3, 5]. Причины возникновения тревоги разные: объективные ситуации, возникшие в экстремальных условиях, предъявляющие повышенные требования к психике человека, с неопределенностью в достижении намеченной цели; субъективные – высокая личностная оценка предстоящего события. В том случае, если тревога беспричинна и выражается неясным беспокойством, говорят о генерализованной «витальной», «флоттирующей» («свободно плавающей») тревоге. Иногда

у пациента возникает чувство внутренней дрожи, тревоги без определенных конкретных причин и объяснений. В большинстве случаев характерна коморбидность тревоги и депрессии. У больных с депрессивными расстройствами в 96 % случаев отмечаются один или больше признаков тревоги. С другой стороны, у 75 % пациентов с тревожными расстройствами, особенно у лиц пожилого возраста, выявляются признаки сопутствующей депрессии [5].

Нарушения адаптации, вызванные тревогой или депрессией, имеют общие соматовегетативные признаки, к которым относятся: нарушения сна, изменения аппетита, неспецифические жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, трудности концентрации внимания, раздражительность, повышенная истощаемость, усталость. Тревожным расстройствам присуща сложная психопатологическая структура, включающая как острые проявления тревоги – панические атаки с присущими им вегетативными расстройствами и страхом смерти, так и избегающее поведение, то есть стремление избегать ситуаций, провоцирующих повторение панического пароксизма. Большинство тревожных расстройств характеризуются хроническим течением именно за счет формирования выраженного избегающего поведения. Хронические тревожные расстройства приводят к выраженной социальной дезадаптации пациента вплоть до стойкой потери трудоспособности.

По современным представлениям, развитие тревожного состояния не является результатом дисфункции какой-либо одной нейромедиаторной системы, а отражает возникновение системного регуляторного дисбаланса различных нейромедиаторов на самых разных уровнях структурно-функциональной организации. Ключевое место в формировании дисбаланса занимает система гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Именно нарушения ГАМК – зависимых процессов в ЦНС – опосредуют дисфункцию серотонин, катехоламин и пептидергических систем, предопределяя в последующем развитие нарушения адаптации, вызванного тревожным расстройством [8, 10].

Механизмы развития соматоформной вегетативной дисфункции многообразны, считает-

ся, что большое значение имеет дисфункция центральных надсегментарных образований лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса, ответственных за конкретные нарушения вегетативной регуляции. Потенциально вегетативная дисфункция проявляется эмоциональными расстройствами, чувством страха, тревоги с нарушениями адаптации.

Лечение. Терапия тревожных расстройств длительное время базировалась на применении анксиолитиков (транквилизаторов) бензодиазепинового ряда (феназепам, диазепам, лоразепам, гидазепам, альпразолам), небензодиазепиновых транквилизаторов (атаракс, адаптол, стрезам, буспирон), антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (феварин, пароксетин, флуоксамин, сертралин), ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) (пиразидол, моклобемид), трициклических антидепрессантов (амитриптилин, доксепин, мелипрамин, кломипрамин) [5, 7].

Длительное время базовая патогенетическая терапия тревожных расстройств с нарушением адаптации основывалась на применении ГАМК лекарственных средств. В частности, применение анксиолитиков базируется на их свойствах активировать тормозные механизмы в головном мозге посредством стимуляции ГАМК процессов. Однако механизмы их действия на ГАМК – рецепторный комплекс – различны. Большинство анксиолитиков влияют на ГАМК – А-рецепторный комплекс. Это достаточно сложное структурно-функциональное образование, включающее участки связывания для ГАМК – бензодиазепинов, барбитуратов и др. Бензодиазепины, связываясь со специфическими бензодиазепиновыми сайтами, повышают взаимодействие ГАМК со специфическими сайтами и таким образом стимулируют ГАМК медиацию [7, 10]. Однако клинические наблюдения показывают, что использование бензодиазепиновых анксиолитиков сопровождается характерными побочными явлениями, такими как психомоторная заторможенность, сонливость, вялость, головокружение, миорелаксация, ухудшение когнитивных функций, развитие толерантности и привыкания при длительном приеме, синдром отмены,

обширный потенциал межлекарственного взаимодействия, особенно с другими нейротропными и психотропными средствами [4, 8]. Применение трициклических антидепрессантов при тревожных расстройствах также ограничено многочисленными побочными действиями, среди которых чаще всего отмечают сухость слизистых, диплопию, запоры, нарушения функции сердечно-сосудистой системы, преходящие нарушения когнитивных функций, седацию, вялость, ортостатическую гипотензию.

Использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при тревожных расстройствах основано на их способности тормозить обратный захват серотонина в пресинаптических окончаниях. Исследования последних лет показывают, что с этим механизмом связан их антидепрессивный эффект [12]. Положительные результаты отмечены при использовании флувоксамина, сертралина в лечении пациентов с манифестными проявлениями социальной фобии [9].

Таким образом, в настоящее время вортиоксетин является препаратом выбора в лечении нарушений адаптации, вызванных тревожным синдромом различного генеза. Выпускается препарат в таблетках по 10 мг. Назначается по 1 таб. 1 раз в сутки, длительность лечения составляет от 6 месяцев.

Цель исследования – оценить терапевтическую эффективность и безопасность препарата Бринтелликс (вортиоксетин) при лечении нарушения адаптации, вызванного тревожными расстройствами.

Материалы и методы исследования. Проведено изучение эффективности и безопасности препарата Бринтелликс (вортиоксетин) при лечении 32 больных (основная группа) с тревожными расстройствами и нарушением адаптации. Мужчин было 11, женщин – 21, возраст от 19 до 63 лет (средний возраст $38,0 \pm 1,23$ года). В соответствии с классификацией МКБ-10, у 7 больных диагностировали панические расстройства, у 12 – соматоформную вегетативную дисфункцию и еще у 13 – тревожно-невротические расстройства.

Нарушения адаптации, вызванные тревогой, у обследованных больных проявлялись в течение последних 3–4 недель до поступления

в клинику. Лечение анксиолитическими средствами им ранее не проводилось. В основную группу исследования не включали пациентов с другими видами нервных расстройств (генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое тревожное расстройство и др.). Контрольную группу составили 32 больных, которые были сопоставимы с основной по демографическим характеристикам и выраженности тревожных расстройств. Отбор пациентов осуществляли на основании данных анамнеза, результатов общего клинико-неврологического обследования, показателей шкал. Шкала Гамильтона (HDRS) предполагает оценку 14 субъективных и объективных симптомов. Каждый из них оценивается по степени выраженности в градациях от 1 до 5 баллов. Общий балл равен сумме всех баллов с возможным колебанием от 0 до 56. Суммарный балл от 0 до 7 означает отсутствие тревожного состояния, 8–19 – наличие симптомов тревоги, 20 и больше – тревожное состояние [1, 6]. Шкала тревоги Кови (Covv anxiety Scale) как дополнительная к шкале Гамильтона позволяет оценить состояние тревоги и ее тяжести на основании двух субъективных (жалобы, поведение) и одного объективного (соматические проявления) параметров. Каждый параметр оценивается по степени выраженности симптомов в градациях от 0 до 4. Средний общий балл может принимать значение от 1 до 12. Суммарный балл от 6 до 8 означает наличие тревожного состояния. Анкета А. Вейна представляет собой унифицированный опросник для выявления признаков вегетативной дисфункции, которую пациенты оценивают в баллах. Сумма баллов > 15 оценивается как наличие признаков вегетативной дисфункции [3].

Больным основной группы назначали препарат Бринтелликс в течение 6 недель по 10 мг 1 раз в сутки в сочетании с симптоматической терапией (витамины, вазоактивные средства) на протяжении месяца. Пациенты контрольной группы принимали буспирон 10 мг 3 раза в день, бета-блокаторы (в терапевтических дозах) в течение 6 недель на фоне симптоматической терапии. Состояние больных в процессе лечения оценивалось ежедневно, анализ дан-

ных оценочных шкал проводили до и после курса терапии. При статистической обработке материала использовали двухуровневый t-тест Стьюдента для количественной переменной.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов клинико-неврологического и нейропсихологического статуса показал, что фоновое состояние тревоги по шкале Гамильтона у больных с паническими атаками соответствовало $26,3 \pm 2,4$ балла (рис. 1а), у пациентов с соматоформной вегетативной дисфункцией и тревожно-невротическими расстройствами (неврастения), представленных в одной подгруппе, – $29,2 \pm 3,0$ балла (рис. 1б). Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных личностной тревожности. Тревожность их состояния подтверждалась также результатами психологического обследования больных с использованием шкалы Кови: средний суммарный клинический балл у них до лечения превышал шестибальную градацию $7,2 \pm 0,8$ и $7,8 \pm 0,9$ балла (рис. 2). Аналогичные показатели регистрировались и в группах контроля. Характерным и частым клиническим проявлением у больных с паническими и тревожно-невротическими расстройствами было наличие вегетативной дисфункции, о чем свидетельствовало достоверное увеличение фонового показателя теста Вейна ($23,2 \pm 2,0$ и $24,3 \pm 1,7$ балла). Клинически синдром вегетативной дисфункции проявлялся эмоциональными расстройствами, немотивированной тревогой, раздражительностью, общей слабостью.

В результате проведенной терапии с использованием препарата Бринтелликс через 10 дней наблюдения отмечалось достоверное уменьшение параметров, определяющих по шкале Гамильтона уровень тревожности с нарушением адаптации: в группе больных с паническими расстройствами критерий эффективности составлял 50,2 % ($p < 0,001$), в группе сравнения — 21,8 % ($p > 0,05$); у больных с соматоформной вегетативной дисфункцией и тревожно-вегетативными расстройствами – 50,3 % ($p < 0,001$), в группе контроля – 28,7 % ($p = 0,1$) (рис. 1). У больных, получавших препарат Бринтелликс, более значительно уменьшались частота и выраженность панических атак по сравнению с пациентами, которым назнача-



Рис. 1. Состояние тревоги по шкале Гамильтона у больных с паническими атаками (а), соматоформной вегетативной дисфункцией и тревожно-невротическими расстройствами (б) до и после лечения

ли буспирон, альфаблокаторы, бетаблокаторы и адреноблокаторы. На фоне терапии препаратом Бринтелликс положительный терапевтический эффект наступал после 7-го дня лечения и особенно на 14-й день наблюдения; в группе сравнения улучшение наступало в более поздние сроки с 21-го дня и терапия не приводила к полному прекращению панических атак.

Позитивные результаты лечения нарушения адаптации, вызванного тревогой, с использованием препарата Бринтелликс подтверждают также данные нейропсихологического обследования с использованием шкалы Кови: у больных с паническими расстройствами уровень тревожности снизился на 43,1 % ($p < 0,01$), в контроле – на 19,1 % ($p = 0,1$); у пациентов с



Рис. 2. Состояние тревоги по шкале Кови у больных с паническими атаками (а), соматоформной вегетативной дисфункцией и тревожно-невротическими расстройствами (б) до и после лечения

соматоформной вегетативной дисфункцией и тревожно-невротическими расстройствами – на 37,2 % ($p < 0,05$), в контрольной группе – на 13,9 % ($p < 0,2$) (рис. 2).

Применение препарата Бринтелликс не только уменьшало частоту вегетативных кризов, но и снижало симпатическую направленность вегетативных функций, о чем свидетельствовало достоверное снижение показателей теста А. Вейна: у больных с паническими расстройствами с $23,2 \pm 2,0$ до $18,1 \pm 1,6$ балла ($p < 0,05$), в контрольной группе они были недо-

верными – с $24,4 \pm 1,9$ до $20,4 \pm 1,9$ балла ($p > 0,05$); у пациентов с вегетативной дисфункцией и тревожно-невротическими расстройствами соответственно с $24,3 \pm 1,7$ до $18,7 \pm 1,9$ балла ($p < 0,05$), в контрольной группе – с $23,8 \pm 1,4$ до $19,4 \pm 2,2$ балла ($p > 0,05$).

Таким образом, использование препарата Бринтелликс в лечении нарушения адаптации, вызванного тревогой, имеет большое значение для повышения эффективности терапии, социальной реабилитации больных.

Выводы. Проведенное клинико-психологическое исследование показало, что применение препарата Бринтелликс в лечении нарушений адаптации, панических расстройств, соматоформной вегетативной дисфункции и тревожно-невротических расстройств (неврастения) достоверно улучшало показатели общего состояния больных, что проявлялось снижением уровня тревоги, регрессом других субъективных расстройств, уменьшением выраженности симпатикотонии и связанных с ней тревожно-депрессивных расстройств, кардиоваскулярной и респираторной дисрегуляции.

В результате исследования не было отмечено случаев отказа от лечения вортиоксетином. Была продемонстрирована хорошая переносимость препарата Бринтелликс (вортиоксетин).

Включение препарата Бринтелликс в программу терапии больных с невротическими расстройствами, проявляющимися паническими атаками, вегетативными кризами, тревожным состоянием и нарушением адаптации, приводит к регрессу панических пароксизмов, ослаблению проявлений вегетативных расстройств, способствует социальной адаптации пациентов.

Таким образом, вортиоксетин является эффективным средством лечения и реабилитации больных с нарушениями адаптации, вызванными соматовегетативными расстройствами, ситуативной и личностной тревожностью. Препарат безопасен, не вызывает привыкания и синдрома отмены.

Список использованных источников

1. Белова А. Н., Щепетова О. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / А. Н. Белова, О. Н. Щепетова. – М.: Антидор, 2002. – 440 с.
2. Чутко Л. С. Тревожные расстройства в общей врачебной практике. Руководство для врачей / Л. С. Чутко. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. – 192 с.
3. Вейн А. М., Дюкова Г. М. Панические атаки. Руководство для врачей / А. М. Вейн, Г. М. Дюкова. – М.: Эйдос Медиа, 2004. – 403 с.
4. Виничук С. М., Турчина Н. С., Виничук И. С. Применение альфа-адреноблокатора пирроксана при лечении вегетативных кризов у больных с мягкой формой артериальной гипертензии // Семейная медицина. – 2005. – № 2. – С. 86–89.
5. Интеграционные подходы в диагностике и лечении психических и психосоматических болезней: сб. научных работ, 2010. – 123 с.
6. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness // Brit. J. Psychiatry. – 1967. – № 6 – P. 278–296.
7. Нэмэт А., Агостон Г. Эффективность пароксетина в терапии пациентов с тревожными расстройствами // Український медичний часопис. – 2005. – № 6. – С. 30–34.
8. Смулевич А. Б. Тревожные депрессии // Новости медицины и фармации. – 2004. – № 6. – С. 8–9.
9. Baldwin D. S., Loft H., Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD) // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2012. – Vol. 22(7). – P. 482–91.
10. Richelson E. Multi-modality: a new approach for the treatment of major depressive disorder // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2013. – Vol. 30. – P. 1–10.
11. Guilloux J. P., Mendez-David I., Pehrson A. et al. Antidepressant and anxiolytic potential of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) assessed by behavioural and neurogenesis outcomes in mice // Neuropharmacology. – 2013. – Vol. 73. – P. 147–59.
12. Bidzan L., Mahableshwarkar A. R., Jacobsen P. et al. Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: results of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2012. – Vol. 22(12). – P. 847–57.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ПРЕПАРАТУ БРИНТЕЛЛІКС (ВОРТИОКСЕТИН) ПРИ ЛІКУВАННІ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ, ПОРУШЕНЬ АДАПТАЦІЇ

I. В. Прима

***Резюме.** Терапевтична ефективність та безпечність препарату Бринтеллікс (вортиоксетин) виробництва компанії «Лундбек» (Швейцарія) при лікуванні тривожних розладів, порушень адаптації, що має велике значення для підвищення ефективності терапії, соціальної реабілітації хворих.*

***Ключові слова:** тривожні розлади, порушення адаптації, мультимодальна активність.*

EFFICACY AND SAFETY OF BRINTELLIKS (VORTIOKSETIN) IN THE TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS, ADAPTATION

I. Prima

***Summary.** Therapeutic efficacy and safety Brintelliks (vortioxetine) production of «Lundbeck» (Switzerland) in the treatment of anxiety disorders, adaptation that is of great importance for improving the effectiveness of therapy and social rehabilitation of patients.*

***Keywords:** anxiety disorders, adjustment disorders, multimodal activity.*