А.Н. Щербак, С.Н. Подвигин, Д.Л. Шаповалов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА АСЕНТРА ПРИ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЯХ, СВЯЗАННЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

ГУЗ «ВОКПНД»; каф. психиатрии с наркологией
ГОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко Росздрава».

Резюме. Работа посвящена оценке эффективности и безопасности препарата Асентра (сертралин) при лечении депрессивных состояний в раннем постабстинентном периоде и на этапе становления ремиссии у больных алкогольной зависимостью в условиях открытого несравнительного исследования. Дозировка препарата составляла 50 мг\сут, длительность наблюдения- 180 дней. По мнению авторов, Асентра обладает выраженным действием на основные симптомы депрессивных состояний, коморбидных с алкогольной зависимостью, способствует увеличению длительности терапевтических ремиссий и улучшению социальной адаптации больных, достаточно хорошо переносится, что позволяет использовать данный препарат с первого дня пребывания в стационаре.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, аффективные расстройства, Асентра.

Актуальность. Закономерная коморбидность алкогольной зависимости с расстройствами депрессивного спектра является одной из немногих общепризнанных истин наркологии.

Роль гипотимии в формировании и поддержании ремиссии при алкогольной зависимости неоднозначна. Умеренно выраженная, преходящая (длящаяся не свыше 2 недель) гипотимия в структуре абстинентного синдрома и раннего постабстинентного периода может способствовать более глубокому, эмоционально- насыщенному осознанию болезни и тем самым- формированию стойких трезвеннических установок.

В то же время, стойкая и выраженная гипотимия, сочетающаяся с дисфорическим аффектом или соматизированной тревогой, является облигатной составляющей клиники ранних рецидивов алкогольной зависимости по крайней мере у части больных, обнаруживающих в преморбиде признаки циклоидной акцентуации характера или циклотимии. У данных пациентов, как и у всех больных алкогольной зависимостью, при поступлении в стационар обнаруживаются тревожные и депрессивные включения в структуре синдрома отмены алкоголя. Однако, в отличие от больных алкогольной зависимостью с иной преморбидной структурой личности, у этих больных на фоне купирования сомато- вегетативного симптомокомплекса абстиненции не происходит гармоничной редукции аффективных расстройств- они персистируют в течение 2 и более недель, затем присоединяются дисфорический аффект с необоснованной раздражительностью, внешнеобвиняющими реакциями на малейшую фрустрацию и конверсионные расстройства в виде элементов астазии-абазии, психогенных кардиалгий, психогенной гипервентиляции, сопровождающихся ипохондрической настроенностью. За присоединением вышеописанных расстройств следует ранний (до 1 месяца с момента выписки из стационара) рецидив зависимости, который больные оправдывают либо плохим физическим самочувствием, либо необходимостью «снять стресс.»

Существование подобного стереотипа развития ранних рецидивов алкогольной зависимости у пациентов с тимопатическими конституциональными особенностями делает актуальной задачу купирования тревожных и депрессивных расстройств в

структуре абстинентного синдрома у данных пациентов. Купирование тревожной и депрессивной симптоматики в подобных случаях- это и лечебное мероприятие, и способ профилактики ранних рецидивов.

Основными шагами в данном направлении являются: 1) проведение дезинтоксикации и терапии соматических осложнений алкогольной болезни в максимально возможном объеме; 2) ограничение применения нейролептиков, в особенности, обладающих депрессогенным действием (аминазин, галоперидол); 3) назначение антидепрессантов с первого дня терапии и их дальнейший прием на протяжении по крайней мере 6 месяцев, что обеспечивает как купирование аффективных расстройств в структуре синдрома отмены, так и профилактику их возникновения на этапе становления ремиссии

Следует отметить, что для купирования аффективных расстройств в структуре синдрома отмены алкоголя и последующей их профилактики на этапе становления ремиссии могут быть использованы не все антидепрессанты. «Идеальный антидепрессант» в наркологической практике должен отличаться следующими свойствами: 1) сбалансированное тимоаналептическое действие без избыточной седации или стимуляции; 2) выраженный, сравнительно быстро наступающий анксиолитический эффект; 3) способность купировать расстройства сна; 4) способность редуцировать симптомы вегетативной дисфункции; 5) минимальная выраженность нежелательных лекарственных реакций; 6) отсутствие способности провоцировать развитие алкогольных психозов и судорожного синдрома; 7) отсутствие собственного аддиктогенного потенциала; 8) низкий потенциал взаимодействия с другими лекарственными средствами, применяемыми в наркологии; 9) высокая безопасность при длительном приеме в амбулаторной практике

Большинство антидепрессантов, рутинно используемых наркологами для купирования аффективных расстройств в структуре синдрома отмены алкоголя и раннего постабстинентного периода, по профилю активности весьма далеки от описанного «идеального» препарата. Так, трициклические антидепрессанты обладают высоким потенциалом лекарственного взаимодействия, выраженной способностью связываться с периферическими холино- и адренорецепторами, способны провоцировать развитие делирия и судорожных припадков, не могут быть использованы до истечения 5 дней с момента последнего абузуса, плохо переносятся при длительном приеме. Селективный стимулятор обратного захвата серотонина тианептин (коаксил), отличаясь высоким уровнем безопасности, достаточно выраженными и быстро наступающими анксиолитическим и тимоаналептическим эффектами, в то же время, по крайней мере, в некоторых клинических ситуациях проявляет аддиктогенный потенциал, что привело к ограничению его отпуска без рецепта врача. Селективный ингибитор МАО пирлиндол (пиразидол), при малой выраженности побочных эффектов и достаточно выраженном действии на аффективные расстройства, имеет высокий потенциал лекарственного взаимодействия и взаимодействия с продуктами питания.

Данные факты свидетельствуют о достаточной актуальности изучения эффективности и безопасности новых антидепрессантов в качестве средств для купирования аффективных расстройств в рамках синдромы отмены алкоголя и профилактики их возникновения на этапе становления ремиссии алкогольной зависимости.

Одним из немногих препаратов, приближающихся по уровням эффективности и безопасности к «идеальному антидепрессанту», является селективный ингибитор обратного захвата серотонина сертралин, который на протяжении более чем 20 лет клинического применения проявил себя как высокоэффективное и безопасное средство терапии непсихотических депрессий в сложных клинических ситуациях (депрессии у пожилых, соматически ослабленных больных, в ситуациях вынужденной полипрагмазии, в детской психиатрической практике).

Зарубежный опыт использования сертралина в лечении депрессии и тревоги, коморбидных с болезнями зависимости, позволяет констатировать, что и у этой категории пациентов, препарат сохраняет свои основные свойства- выраженный, сбалансированный тимоаналептический эффект, выраженное анксиолитическое и антиобсессивное действие, способность воздействовать на распространенные при болезнях зависимости атипичные депрессивные синдромы (тревожные, дисфорические, ипохондрические депрессии), безопасность при длительном применении. Использование сертралина в практике российских наркологов вплоть до начала XXI века ограничивалось единичными клиническими случаями в силу фармакоэкономических факторов. Положение изменилось с появлением на фармацевтическом рынке высококачественного дженерика сертралина- препарата Асентра (КРКА), не уступающего по эффективности и безопасности оригинальному препарату Золофт (Пфайзер), но значительно более доступного по цене. Настоящая работа представляет собой попытку обобщения личного клинического опыта применения препарата Асентра в терапии больных алкогольной зависимостью.

Целью работы была предварительная оценка эффективности и безопасности препарата Асентра в качестве средства для купирования аффективных расстройств в рамках синдромы отмены алкоголя и профилактики их возникновения на этапе становления ремиссии алкогольной зависимости, в условиях открытого несравнительного исследования.

Материал и методы исследования. В работе изучены эффекты препарата Асентра, назначаемого 24 мужчинам в возрасте от 36 до 58 лет, страдавшим алкогольной зависимостью второй (средней) стадии и проходившим курс стационарного лечения в наркологическом отделении корпуса № 1 ГУЗ «ВОКПНД». После окончания стационарного лечения больные 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев посещали лечащего врача с целью оценки психического состояния, индивидуальной психокоррекции, коррекции фармакотерапии.

Состояние больных на момент поступления в стационар соответствовало неосложненному синдрому отмены алкоголя. Препарат назначался в день поступления в дозе 50 мг внутрь на ночь. В дальнейшем препарат ежедневно применялся в

указанной выше дозе на протяжении 180 дней (6 месяцев) с последующей одномоментной отменой.

В стационаре препарат Асентра применялся параллельно со стандартной фармакотерапией синдрома отмены алкоголя, включавшей инфузии кристаллоидных растворов в дозах 800- 1600 мл\сут, внутримышечное введение диазепама в дозах 20-40 мг\сут в течение первых 3- 7 дней пребывания в стационаре, внутривенное введение пирацетама, рибоксина, внутримышечное введение витаминов группы В, симптоматическую терапию (гипотензивные средства, спазмолитики, гепатопротекторы). На амбулаторном этапе исследования препарат использовался в режиме монотерапии, за исключением лекарственных препаратов для коррекции фоновой соматической патологии (антигипертензивные, антиангинальные препараты, гепатопротекторы).

Больные включались в исследование при сочетании следующих критериев: 1) поступление обусловлено ранним (в пределах 1 мес с момента выписки из стационара) рецидивом зависимости; 2) в предрецидивном периоде наблюдались такие симптомы, как грусть, скука, подавленность, физическая слабость, неспособность сосредоточиться, тревога по незначительным поводам, соматические жалобы без определенной объективной основы, раздражительность, нарушения сна (по данным субъективного и объективного анамнеза); 3) после предыдущей выписки из стационара больной принимал амитриптилин, пирлиндол или тианептин в дозах не ниже минимальных терапевтических, в режиме монотерапии либо в комбинации с психотропными средствами других клинико- фармакологических групп.

Таким образом, в исследование вошли больные, у которых ранний рецидив алкогольной зависимости был обусловлен аффективными расстройствами, резистентными к терапии антидепрессантами, наиболее часто используемыми в наркологической практике. Интересно отметить, что у всех фактически включенных в исследование больных в предрецидивном периоде наблюдалась не просто тревожная симптоматика, а симптомы социальной фобии в понимании DSM- IVR. Больные испытывали напряжение и дискомфорт в ситуациях общения на работе и в семье, ограничивали контакты с друзьями, стремились не обращаться к руководству с вопросами или просьбами. Ограничение круга общения имело в основе сензитивные идеи отношения- больным казалось, что начальники, друзья, коллеги по работе замечают их «неадекватное состояние», «нарушенную координацию движений», «нарушения памяти». Сам рецидив зависимости нередко был обусловлен использованием алкоголя как «коммуникативного наркотика»- больные употребляли спиртное перед ответственными переговорами или деловой встречей, чтобы «быть в форме», «снять внутреннее напряжение».

Критерии исключения были следующими: 1) острый и подострый период закрытой черепно- мозговой травмы; 2) тяжелая, декомпенсированная сопутствующая соматическая патология; 3) алкогольные психозы в анамнезе; 4) судорожные припадки в анамнезе; 5) поливалентная лекарственная аллергия (по данным медицинской документации).

Больные обследовались в день поступления в стационар и затем на 7, 15, 30, 60, 90 и 180 дни терапии с использованием следующих методов: 1) клинико-психопатологического; 2) психометрического (стандартизированные шкалы Гамильтона для оценки депрессии и Либовица для оценки социальной тревоги); 3) лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови на глюкозу, АсАт, АлАт, билирубин, щелочную фосфатазу, мочевину, креатинин); 4) инструментальных (измерение АД по методу Н.С.Короткова, запись и расшифровка ЭКГ). У 17 больных был прослежен катамнез на протяжении 12 месяцев. У всех больных с первого дня терапии мониторировались побочные эффекты фармакотерапии (нежелательные лекарственные реакции). Под нежелательными лекарственными реакциями понимались любые отрицательные изменения в психическом или физическом самочувствии, не укладывающиеся в инидивидуальный стереотип протекания синдрома отмены алкоголя на фоне стандартной фармакотерапии (известный по данным предыдущих госпитализаций этих же пациентов).

Полученные результаты и их обсуждение. На момент включения в исследование у всех больных присутствовали умеренно выраженные аффективные расстройства тревожно- депрессивного плана (стоит напомнить, что шкала Гамильтона для оценки депрессии включает ряд пунктов, отражающих симптомы патологической тревоги) и умеренно выраженные явления социальной тревоги. Средний балл по шкале Гамильтона при включении в исследование составил 15,6±2,3 балла, по шкале Либовица – 38,3±3,1 балла.

Статус больных на момент включения в исследование характеризовался двигательной медлительностью, однообразно- безрадостным выражением лица, малословностью в беседе. Активно предъявлялись почти исключительно жалобы на соматическое состояние. При целенаправленном расспросе выявлялись переживания «морального похмелья»- сожаление о произошедшем рецидиве, тенденция обвинять себя в случившемся, оценка себя как «алкаша», «пропащего человека». Больные формально соглашались с необходимостью лечения, но не проявляли ни веры в его результативность, ни заинтересованности в результате. При попытке обсуждения проблемных ситуаций в семье и на работе, причин рецидива, больные заметно аффектировались, стремились побыстрее закончить разговор или задавали риторические вопросы язвительного характера. Контактов с медперсоналом, другими больными избегали, предпочитали держаться особняком. К вечеру наблюдалось усиление тревоги, актуализация ипохондрической настроенности, что проявлялось двигательной суетливостью, многократными просьбами «не забыть сделать снотворное», частыми обращениями к медперсоналу для измерения артериального давления, элементами кардиофобии с упорными просьбами вызвать дежурного врача, перевести в соматический стационар. На отказ в повышенном внимании заметно раздражались, вплоть до требований немедленной выписки. Таким образом, на момент включения в исследование у всех больных отмечались сложные аффективные расстройства с наличием собственно депрессивного, дисфорического,

ипохондрического, тревожного (в том числе социально- тревожного) компонентов, выраженными суточными колебаниями состояния.

Из наиболее распространенных отклонений в результатах лабораторных и инструментальных исследований на день включения в исследование можно отметить: синусовую тахикардию, транзиторную гипертензию (АД 130\90-150\100 мм.рт.ст), изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ, легкую гипербилирубинемию (общий билирубин до 40 мкМ/л), умеренное повышение трансаминаз.

К 7 дню приема препарата Асентра на фоне стандартной фармакотерапии синдрома отмены алкоголя у больных намечались позитивные сдвиги в состоянии. Редуцировались не только нарушения сна и вегетативные расстройства (что происходит на фоне стандартной фармакотерапии синдрома отмены и без применения антидепрессивных средств), но также и тревожно- депрессивная психопатологическая симптоматика. Средний балл по шкале Гамильтона на Д7 составил 13,4±3,5 балла, по шкале Либовица 36, 1±2,8 балла. Клинически отмечалось, что больные становились несколько бодрее, активнее, охотнее общались с другими пациентами и медперсоналом, начинали включаться в трудовые процессы. Уменьшалась описанная выше тревожно- ипохондрическая суетливость в вечерние часы, больные практически не обращались с просьбами о дополнительном назначении гипнотиков. Не отмечались склонность к быстроистощаемым аффектам в беседе с врачом, аффективные реакции на отказ в особом внимании, достаточно выраженные на момент включения в исследование. В то же время, сохранялись явления пессимистической самооценки, неверие в успех лечения, некоторая психомоторная заторможенность. Больные по-прежнему уходили от обсуждения проблемных ситуаций в семье и на работе, причин рецидива. В сновидениях доминировала алкогольная тематика, что свидетельствует о значительной напряженности первичного патологического влечения к алкоголю. В данных лабораторных и инструментальных исследований отмечались те же сдвиги, что и при включении в исследование, но выраженные в меньшей степени.

К 15-му дню терапии мы отмечали дальнейшую редукцию аффективных расстройств и симптомов социальной тревоги. Средний балл по шкале Гамильтона на Д15 составлял 10,3±2,9 балла, по шкале Либовица 34,4±3,6 балла. Клинически можно было отметить исчезновение психомоторной заторможенности, появление робких, неуверенных оптимистических высказываний относительно возможного успеха лечения. Больные начинали обсуждать с врачом ситуации, приведшие к рецидиву, интересовались, как избежать их повторения в будущем, высказывали интерес к возможной индивидуальной психотерапии. Сны с алкогольной тематикой сохранялись, но становились менее яркими и чувственно насыщенными. У больных не отмечалось двух феноменов, которые, по нашим наблюдениям, закономерно появляются в раннем постабстинентном периоде при применении стандартных схем фармакотерапии – 1) усиления ипохондрической фиксации с субъективным переживанием выраженного обострения всех имеющихся соматических заболеваний и 2) требований досрочной выписки, мотивируемых псевдорациональными

соображениями (неотложные дела, тревога за домашних, хорошее самочувствие и отсутствие необходимости в дальнейшем лечении). Отсутствие данных феноменов, на наш взгляд, говорит о том, что к Д15 препарат Асентра уже оказывал достаточно выраженное действие как на первичное патологическое влечение к спиртному, так и на интимно связанные с ним симптоматику соматизированной тревоги и дисфорический аффект.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований на Д15 обнаруживали тенденцию к нормализации - отмечались лишь незначительное повышение трансаминаз и неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса ЭКГ. Случаев отрицательной динамики результатов лабораторных и инструментальных исследований на Д15 зарегистрировано не было.

К 30 му дню терапии, на который приходилась выписка из стационара, отмечалась практически полная редукция аффективных расстройств и симптомов социальной тревоги. Средний балл по шкале Гамильтона составлял 8,1±2,6 балла, средний балл по шкале Либовица 28,5±3,1 балла. Больные высказывали настрой на выздоровление, добровольную трезвость, продолжение контактов с врачом, субъективно отмечали чувства бодрости, «восстановления организма», «прилива сил». Из проявлений первичного патологического влечения к алкоголю присутствовали преходящие, эмоционально- нейтральные навязчивые мысли о спиртном, редкие сновидения на алкогольную тему. Отклонений в результатах лабораторных и инструментальных исследований на Д30 отмечено не было.

В дальнейшем на амбулаторном этапе лечения на 60, 90, 180 дни терапии у больных сохранялось достигнутое улучшение. Субдепрессивные симптомы, аффективные вспышки отсутствовали. Отмечались хорошая работоспособность, отсутствие значимых затруднений в контактах с окружающими. Из проявлений патологического влечения к спиртному отмечались только изредка возникающие сны с алкогольной тематикой. Случаев отрицательной динамики психического состояния, рецидивов алкогольной зависимости, отрицательной динамики лабораторных показателей вплоть до 180 дня терапии зарегистрировано не было.

Необходимо отметить, что у больных, получавших Асентру, на амбулаторном этапе терапии, по данным самоотчетов и сведениям со слов родственников, не отмечалось дисфорических проявлений- необоснованной раздражительности, конфликтности в быту и на работе, склонности к вербальной агрессии. У этих же пациентов на фоне предшествующей терапии амитриптилином, тианептином или пирлиндолом в комбинации с нормотимиками (карбамазепин, малые дозы тиоридазина) отмечались достаточно выраженные дисфорические расстройства, которые в части случаев и приводили к рецидиву зависимости (поводом к первому приему алкоголя служил бытовой конфликт). Мы полагаем, что данный факт свидетельствует о наличии у Асентры тимостабилизирующего, антидисфорического компонента действия (что совпадает с литературными данными), а также выраженного действия на первичное патологическое влечение к алкоголю, поскольку дисфорические расстройства являются одной из распространенных «масок»

вытесненного первичного патологического влечения к алкоголю на этапе становления ремиссии алкогольной зависимости.

У 17 больных, относительно которых мы располагаем достоверным катамнезом, рецидив алкогольной зависимости наступил в сроки от 8 до 12 месяцев с момента выписки из стационара, то есть спустя 2- 6 месяцев после отмены препарата Асентра. В отличие от предыдущих рецидивов у этих же больных, основным механизмом возобновления алкоголизации было не желание снять внутреннее напряжение, обусловленное аффективными расстройствами, а «иллюзия выздоровления»- в социально- значимых ситуациях (праздник в семье или на работе) у больных появлялась мысль о том, что «организм восстановился», они осознали «свои ошибки» и смогут «выпивать, как все».

Относительно безопасности препарата Асентра необходимо сказать, что препарат хорошо переносился больными как в стационаре, так и на амбулаторном этапе лечения. Случаев досрочного прерывания терапии в связи с непереносимостью препарата, ухудшением психического состояния или отрицательной динамикой результатов лабораторных и инструментальных исследований не отмечалось.

В первые 2- 3 дня терапии у всех больных, получавших Асентру, отмечалось умеренные ощущения тяжести в голове и тошноты, возникавшие через 30- 60 минут после приема препарата. Данные ощущения самопроизвольно проходили к 4-5 дню терапии, не требуя отмены препарата или снижения дозировки. Мы не можем однозначно расценить данные жалобы как проявления побочного действия Асентры, поскольку аналогичные жалобы предъявляют и больные с синдромом отмены алкоголя в условиях стандартной фармакотерапии.

Выводы. Препарат Асентра оказывает гармоничное воздействие на депрессивную, тревожную, ипохондрическую, дисфорическую симптоматику, входящую в структуру синдрома отмены алкоголя при раннем рецидиве зависимости. Препарат обладает профилактическим действием в отношении аффективных расстройств и ранних рецидивов на этапе становления ремиссии. Препарат отличается высоким уровнем безопасности и хорошей переносимостью при длительном амбулаторном приеме. Он может назначаться с первого дня терапии, параллельно со стандартной фармакотерапией синдрома отмены алкоголя.

Таким образом, полученные результаты подтверждают оправданность выбора препарата Асентра в качестве средства для купирования аффективных расстройств в структуре синдрома отмены алкоголя и последующей длительной противорецидивной терапии у пациентов со второй (средней) стадией алкогольной зависимости.