

*М.Ю.Дробижев³, С.И.Овчаренко¹, Э.Н.Ищенко², О.В.Вишневская¹,
К.А.Батурин³, Н.А.Токарева¹*

**ПАРОКСЕТИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ
И ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (пилотное исследование)**

¹ Кафедра внутренних болезней № 1 ММА им. И.М.Сеченова,
² межклиническое психосоматическое отделение клиники кардиологии ММА им. И.М.Сеченова,
³ отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств
НЦПЗ РАМН, Москва

**PAROXETIN IN THE TREATMENT OF DEPRESSIVE AND ANXIO-FOBIC DISORDERS
IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS**

M.Yu.Drobizhev, S.I.Ovcharenko, E.N.Ishchenko, O.V.Vishnevskaya, K.A.Baturin, N.A.Tokareva

Summary

We performed an opened, uncontrolled study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of the psychotropic drug paroxetine (Paxil) in 25 patients with bronchial asthma (BA) and depressive (DD) or anxiety disorders (AD). The patients' group involved 7 males and 18 females aged 34 to 61 years. All the patients received the antiasthmatic therapy according to the severity of the disease. Paroxetine was taken in the daily dose of 20 mg for 6 weeks. The patients' status was evaluated with the *HADS* scale; the reduction of this parameter by 50% and more was considered as an efficacy criterion. The safety and tolerability of the drug were assessed using pneumotachometry and adverse events were evaluated with the *UKU* scale.

The study results showed the paroxetine is well-tolerated (only 3 patients drop out from the study due to dyspeptic syndrome) and an effective drug for DD and AFD in BA patients. The airway obstruction parameters were significantly increased under the combined treatment with paroxetine and anti-asthmatic medication.

Резюме

Нами проведено открытое неконтролируемое исследование терапевтической эффективности, безопасности и переносимости нового психотропного препарата пароксетина (паксила) при лечении депрессивных и тревожно-фобических расстройств (ДР и ТФР), у 25 больных бронхиальной астмой (БА) в возрасте от 34 до 61 года (7 мужчин, 18 женщин). Все больные получали ступенчатую (с учетом тяжести заболевания) противоастматическую терапию. Пароксетин назначался в течение 6 нед по 20 мг утром. До начала лечения, а также через 1, 2, 4 нед и в конце лечения регистрировалась общая оценка по шкале *HADS*. Критерием эффективности лечения считалось уменьшение этого показателя на 50% и более. Безопасность и переносимость препарата оценивали по данным пневмотахометрии, побочные эффекты — по шкале *UKU*.

Результаты показали, что пароксетин эффективен при лечении ДР и ТФР у больных БА, хорошо переносится (лечение было прервано только в 3 случаях из-за диспепсических явлений). На фоне комбинированной терапии пароксетином и противоастматическими препаратами отмечался значительный прирост показателей бронхиальной проходимости.

В последние десятилетия возросла смертность больных от бронхиальной астмы (БА), что объясняется рядом причин, в том числе нерациональным использованием противоастматических препаратов, несвоевременным распознаванием обострений, неадекватным лечением. В качестве одной из предпосылок ухудшения прогноза БА рассматриваются сопутствующие заболеванию депрессивные (ДР) и тревожно-фобические расстройства (ТФР), высокая распространенность которых отмечается в ряде исследований [5,7,11,17,18].

Лечение ДР и ТФР у больных БА представляет собой серьезную проблему. Психотерапия в этом случае существенным образом затрудняется из-за ограничений, связанных с побочными эффектами чаще всего используемых в отечественной общеприимной практике трициклических антидепрессантов (амитриптилин, мелипрамин и т.д.). Последние не только оказывают неблагоприятное влияние на внутрижелудочковую проводимость, артериальное давление, но в ряде случаев могут приводить к развитию токсических альвеолитов [2,16]. Потенциаль-

но неблагоприятны и побочные эффекты, связанные с использованием в рассматриваемых случаях транквилизаторов, производных бензодиазепаина, обладающих угнетающим действием в отношении дыхательного центра [14,15], поведенческой токсичностью (сонливость днем, миорелаксация, возможное угнетение дыхательного центра), а в ряде случаев — рефрактерностью и быстрым нарастанием толерантности или возникновением психологической зависимости [1].

В результате активных фармакологических поисков созданы новые препараты, различающиеся по химической структуре, спектру терапевтической активности (выраженность тимолептического, анксиолитического действия, а также других эффектов: седативного, вегетостабилизирующего и др.), по ряду фармакологических характеристик (воздействию на обмен биогенных аминов, периоду полувыведения, связыванию с белками плазмы крови, активностью метаболитов и др.). Определенные преимущества этих психотропных средств, предопределяющие возможность их использования в общесоматической практике, связаны с сочетанием антидепрессивной и анксиолитической активности, эффективностью как при кратковременных, так и при длительных курсах терапии; быстрым началом действия; лучшей переносимостью и безопасностью (минимизация риска для жизни в случае передозировки), а также минимальными взаимодействиями с лекарственными средствами других классов.

В качестве такого нового психотропного средства может рассматриваться антидепрессант пароксетин (паксил). Этот препарат не только отвечает указанным требованиям, но и, по всей видимости, обладает умеренно выраженными бронхолитическими свойствами [10]. Соответственно представляется целесообразным проведение пилотного изучения терапевтической эффективности, безопасности и переносимости препарата при лечении ДР и ТФР у больных БА.

Материалы и методы

Проведено открытое неконтролируемое исследование. Выборку составили (критерии включения) больные с обострением БА в возрасте от 20 до 65 лет из амбулаторного и стационарного контингента кафедры внутренних болезней №1 Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова с ДР и ТФР, удовлетворяющие критериям МКБ-10, давшие добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты проходили клиническое обследование, осуществляемое сотрудниками межклинического психосоматического отделения (руководитель — акад. РАМН А.Б.Смулевич) при клинике кардиологии (руководитель — проф. А.Л.Сыркин) ММА им. И.М.Сеченова, факультетской терапевтической клиники им. В.Н.Виноградова (дир. — член-корр. РАМН В.И.Маколкин) ММА им. И.М.Сеченова, отделения функциональной диагностики (руководитель — канд. биол. наук Э.А.Богданова).

Из исследования исключались пациенты с гиперчувствительностью к пароксетину в анамнезе; с делирием, деменцией, амнестическими и другими когнитивными расстройствами (F0); с алкоголизмом, наркоманиями (F1); с кататоническими, бредовыми и галлюцинаторными расстройствами в пределах шизофрении (F2); с тяжелой депрессией, протекающей с психотическими симптомами и/или суицидальными мыслями; с тяжелой легочной, печеночной, почечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, тяжелым соматическим состоянием, препятствующим обследованию; участвующие в каких-либо других исследованиях.

Пароксетин назначался на 6 нед в стабильной дозе (1 таблетка — 20 мг утром).

Состояние больных регистрировалось до начала терапии (H0) и в дальнейшем через 1 (H1), 2 (H2), 4 нед (H4), в конце лечения (H6). При каждом осмотре регистрировались общая оценка по *HADS* (госпитальная шкала тревоги и депрессии) [19]. Критерием эффективности психофармакотерапии ДР и ТФР являлось число пациентов, у которых сумма баллов по шкалам тревоги и депрессии *HADS* на момент окончания терапии уменьшилась на 50% и более в сравнении с исходными показателями (количество респондеров).

Безопасность и переносимость антидепрессанта оценивали на основании данных клинических и лабораторно-инструментальных исследований (пневмотахометрии с оценкой максимальной объемной скорости выдоха на уровне 25, 50 и 75% форсированной жизненной емкости легких — $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$). Побочные эффекты регистрировали с помощью шкалы *UKU* [8].

Результаты

Выборку составили 25 больных БА в возрасте от 34 лет до 61 года (7 мужчин, 18 женщин). Все они получали ступенчатую (с учетом тяжести течения) противоастматическую терапию, включавшую бронхолитики, ингаляционные кортикостероиды и/или нестероидные противовоспалительные средства (интал, тайлед). У 14 пациентов диагностированы ТФР, манифестировавшие до возникновения БА, представленные в пределах так называемого гипервентиляционного синдрома (в МКБ-10 — соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы органов дыхания). У 5 больных ТФР выступают в структуре нозогенных реакций (реактивных состояний, возникших в связи с психотравмирующим воздействием соматического заболевания), еще у 6 выявлены ДР (в пределах циклотимии или дистимии).

Клиническое содержание гипервентиляционного синдрома (ГВС), симптомы которого персистируют уже с подросткового возраста, определяется явлениями гиперчувствительности к состоянию окружающей среды [3] и функциональными нарушениями дыхания. Отмечается непереносимость разных химических и

летучих веществ, пищи, табака, алкоголя, при контакте с которыми отмечается манифестация соматизированных и/или конверсионных расстройств. Последние варьируют от неопределенного дискомфорта, общего недомогания до головных болей (по типу обруча или *clavus hystericus*) и ощущения затрудненного дыхания. Невротическая природа описанных расстройств проявляется в особой избирательной чувствительности к поллютантам, когда один и тот же запах оказывается раздражающим или патогенным в зависимости от обстоятельств экспозиции (например, в домашних условиях или на работе).

Функциональные нарушения дыхания ассоциируются с жалобами на неудовлетворенность вдохом ("пустое" дыхание), сухой навязчивый кашель, приступообразную зевоту, ощущение тяжести, давления в грудной клетке, преграды (заслонки) в дыхательных путях. Среди расстройств дыхания отмечаются также удлиненные более глубокие и протяжные (в сравнении с нормальными) вздохи, аэрофагия — отрыжка воздухом. Отмечаются также различные нарушения ритма и регулярности дыхательных циклов. Невротическая природа описанных расстройств проявляется и в ситуационной или психогенной обусловленности. Так, функциональные нарушения дыхания всякий раз появляются в субъективно значимых ситуациях (например, конфликты в семье или на работе, неприятный разговор по телефону) и полностью редуцируются по их минованию. Зачастую они не расцениваются, как болезненные, самими больными и их окружающими, не служат поводом для обращения за медицинской помощью, не сопряжены со сколько-нибудь значительной утратой трудоспособности.

Дальнейшая динамика ГВС сопряжена с дебютом и течением БА. Так, на фоне манифестации и обострений соматического заболевания ГВС, как правило, приобретает постоянный характер. Более того, у некоторых больных отмечается формирование дублирующих приступ БА соматизированных панических атак. Последние провоцируются условно-патогенными (в аспекте легочной патологии) средовыми факторами (пребывание в метрополитене, при контакте со все расширяющимся кругом поллютантов или раздражителей, тем не менее, не являющихся аллергенами, и т.д.) и не сопровождаются ухудшением бронхиальной проходимости. На первом плане в клинической картине рассматриваемой панической атаки — более выраженные и полиморфные (в сравнении с наблюдающимися при поведенческой одышке) нарушения дыхания. Они связаны, как правило, с ощущением препятствия для тока воздуха, локализующегося в горле ("комок") или верхней половине грудной клетки ("мембрана"). Указанные жалобы ассоциируются с соматизированными нарушениями, локализующимися в области сердца или живота, характеризующимися яркостью, образностью и отчетливой предметностью патологических телесных ощущений ("сердце колотится, стучит, готово выскочить из груди", в нем воз-

никает "гвоздь" или "игла", живот "раздувает" или, напротив, "спазмируется" и т.д.), достигающих степени телесных фантазий ("комок", инородное тело в грудной клетке или животе).

Для ТФР, выступающих в структуре нозогенных реакций, характерны тревожные опасения по поводу исхода БА, побочных эффектов терапии, возможности социальной реабилитации. На фоне острых проявлений заболевания (приступ БА, астматический статус и т.д.), сопровождающихся нарушением жизненно важных функций со стороны системы кровообращения, дыхания, такие тревожные опасения принимают форму когнитивных панических атак амплифицирующих (усиливающих) симптомы БА. Для последних характерны витальный страх смерти, сопряженный с чувством собственной беспомощности перед лицом соматического неблагополучия. Пациентов тревожит возможность утратить контроль над ритмом дыхания и "задохнуться". Психопатологическая структура рассматриваемых панических атак настолько интегрирована с проявлениями острой бронхообструкции, что симптомы соматизированной тревоги остаются неразвернутыми. Среди телесных симптомов преобладают собственные приступы БА выраженное диспноэ с затрудненным выдохом (экспираторное диспноэ); приступообразный кашель (так называемый кашлевый эквивалент приступа) с чувством сдавления грудной клетки, напряжением мышц брюшного пресса и верхнего плечевого пояса (*mm. trapezius, levator scapule, rhomboideus, sternocleidomastoideus*). О наличии тесных взаимосвязей клинических особенностей панической атаки и приступа БА свидетельствует и тот факт, что рассматриваемые ТФР, возникая на высоте острой бронхообструкции, быстро подвергаются обратному развитию по мере редукции диспноэ либо при возникновении необходимых условий (доступность эффективных бронхолитиков, стационарирование и т.д.) для купирования этих угрожающих проявлений соматического заболевания.

Независимо от нозологической принадлежности



Рис. Динамика сумм баллов по шкалам HADS.

Таблица

Сравнение с помощью критерия Манна-Уитни скоростных показателей бронхиальной проходимости (% \pm стандартная ошибка средней) до и после комбинированного лечения

Показатель пневмотахометрии	До лечения	После лечения	<i>p</i>
МОС ₂₅	47,3 \pm 4,1	72,4 \pm 4,2	0,0002*
МОС ₅₀	39,4 \pm 3,3	56,2 \pm 4,1	0,004*
МОС ₇₅	46,4 \pm 3,9	54,5 \pm 4,9	0,076**

* Различия статистически достоверны.

** Различия на уровне тенденции.

ДР (к циклотимии или дистимии) в проявлениях депрессии отмечаются ипохондрический содержательный комплекс, выраженные соматовегетативные расстройства, включающие такие общие для соматической и психической патологии симптомы, как астения, похудание, нарушения сна, головокружение, тремор, тахикардия, боли в грудной клетке и животе, диспноэ, диспепсические нарушения (горечь, сухость во рту, запоры, метеоризм и др.). При этом тоска и тревога приобретают соматизированный оттенок (дискомфорт в области груди, "сосущее" ощущение под ложечкой, в эпигастрии и др.).

Полный курс терапии завершен у 22 из 25 больных. В трех наблюдениях лечение было прервано на 1-й неделе из-за усиления перистальтики кишечника, сопровождающейся легкой тошнотой и умеренно выраженной диареей. Среди побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, отмечались легкая сонливость, непродолжительная тошнота, некоторое учащение стула. Как правило, все побочные эффекты возникали в течение 1-й недели лечения и полностью проходили к началу 2-й. Ни в одном из наблюдений не отмечено отклонений от ожидаемых результатов противоастматической терапии. При проведении повторного исследования функции внешнего дыхания на фоне комбинированного лечения (базисная противоастматическая терапия в сочетании с пароксетином) отмечен значительный прирост показателей бронхиальной проходимости (см. таблицу).

Из 25 пациентов 19 (76%) оказались респондерами на момент окончания исследования. Динамика общей суммы баллов по *HADS* в процессе терапии пароксетином представлена на рисунке.

Тенденция к уменьшению показателей отчетливо проявлялась к исходу 2-й недели лечения (парный критерий Вилкоксона, $p < 0,001$) и становилась наиболее выраженной к моменту окончания терапии (у большинства больных сумма баллов по *HADS* снижалась до значений, которые были ниже, чем общепринятые показатели; граничные показатели для тревоги и депрессии 8 баллов).

Известно, что ДР и ТФР могут способствовать у больных БА усугублению бронхообструкции [9]. Соответственно лечение ДР и ТФР может способствовать как редукции психопатологических расстройств, так и оптимизации терапии больных, страдающих БА. Вместе с тем возможность осуществления психофармакотерапии ДР и ТФР у больных БА с использованием такой современной группы медикаментозных средств, как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ставится некоторыми пульмонологами под сомнение [12]. При этом обычно указывается, что серотонин не только соучаствует в регуляции эмоций (и патогенезе ДР и ТФР), но и влияет на тонус гладкой мускулатуры бронхов, способствуя развитию бронхоспазма [4]. Последний эффект может реализовываться как напрямую, через воздействие на серотониновые рецепторы типа 2А и 1А в гладкой мускулатуре бронхов, так и непрямым образом. В последнем случае предполагается, что серотонин будет стимулировать серотониновые рецепторы типа 3 и 7, которые располагаются в окончаниях холинергического нейрона. При этом последует выброс ацетилхолина. Одновременно будут стимулироваться М₃-холинорецепторы и усиливаться бронхоспазм. Следует, однако, иметь в виду, что вплоть до настоящего времени предположения о возможных неблагоприятных последствиях использования СИОЗС у больных БА не получили клинического подтверждения [6]. Более того, эти предположения, по всей вероятности, не могут распространяться на пароксетин, который, по данным некоторых исследователей [13], обладает собственным (хотя и слабовыраженным) холинолитическим действием.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что пароксетин эффективен при лечении ДР и ТФР у больных БА и хорошо переносится больными (выраженные побочные эффекты лишь в трех наблюдениях). Препарат не вступает в клинически значимые взаимодействия с противоастматическими препаратами. На фоне комбинированной терапии (противоастматические препараты и пароксетин) отмечался значимый прирост показателей бронхиальной проходимости. Вполне возможно, что некоторая часть этого прироста обеспечивалась за счет терапии пароксетином. Однако оценка рассматриваемой возможности выходила за рамки задач настоящего пилотного исследования и может быть целью для дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дроздов Д.В., Аллилуев И.Г., Полтавская М.Г. Применение психотропных препаратов и возможности лекарственных взаимодействий у кардиологических больных. В кн.: Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. (ред.) Психические расстройства и сердечно-сосудистая патология. М.; 1994. 101-112.
2. Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С. Осложнения психофармакологической терапии. Л.; 1988.
3. Binkley K.E., Kutcher S. Panic response to sodium lactate infusion in patients with multiple chemical sensitivity syndrome. J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 99(4): 570-574.

4. Cazzola M., Matera M.G. 5-HT modifiers as a potential treatment. *TiPS* 2000; 21: 13–16.
5. Dirks J.F., Schraa J.C., Brown E. Psychomaintenance in asthma: hospitalisation rates and financial impact. *Br. J. Med. Psychol.* 1980; 53: 349–354.
6. Dupont L.J., Pype J.L., Demedts M.G. et al. The effects of 5-HT on cholinergic contraction in human airways *in vitro*. *Eur. Respir. J.* 1999; 14(3): 642–649.
7. Hyland M.E., Kenyon C.A., Allen R., Howarth P. Diary keeping in asthma: comparison of written and electronic methods. *Br. Med. J.* 1993; 306(6876): 487–489.
8. Lingaerde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 1987; suppl.334: 1–100.
9. Moran M. The anxiety of asthma: emotions can trigger attack. Recognizing psychological triggers can help master disease. <http://my.webmd.ca/content/article/1728.79155>
10. Reuters Health. Paroxetine therapy improves premenstrual asthma. Toronto, May 10, 2000 <http://www.helphorizons.com/vo/default.asp>
11. Rubin N.J. Severe asthma and depression. *Arch. Fam. Med.* 1993; 2: 4433–4440.
12. Sperber A.D. Toxic interaction between fluvoxamine and sustained release theophylline in an 11-year-old boy. *Drug Saf.* 1991; 6(6): 460–462.
13. Stahl S.M. Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder. Cambridge: Cambridge university press; 2000.
14. Stoudemire A., Moran M.G., Fogel B.S. Psychotropic drug use in the medically ill: Part I. *Psychosomatics* 1990; 31 (4): 377–391.
15. Taylor C.B., Hayward C. Cardiovascular considerations in selection of anti-panic pharmacotherapy. *J. Psychosom. Res.* 1990; 24 (suppl.2): 496–497.
16. Wamboldt M.Z., Yancey A.G., Jr., Roesler T.A. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in childhood asthma: a case series and review. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 1997; 7(1): 45–64.
17. Yellowlees P.M., Alpers J.H., Bowden J.J. et al. Psychiatric morbidity in-patients with chronic airflow obstruction. *Med. J. Aust.* 1987; 146: 305–307.
18. Yellowlees P.M., Haynes S., Potts N., Ruffin R.E. Psychiatric morbidity in patients with life-threatening asthma: initial report of a controlled study. *Ibid.* 1988; 149: 246–249.
19. Zigmont A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67: 361–370.

Поступила 16.07.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.24-036.12-06:616.127-005.4]-085.23

О.А.Цветкова, А.А.Белов, О.Е.Буянова, Н.А.Лакшина, О.О.Воронова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ АТРОВЕНТОМ И БЕРОДУАЛОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Кафедра внутренних болезней №2 (зав. — акад. РАМН Л.И.Ольбинская)
лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

AN EFFICACY AND A SAFETY OF A THERAPY WITH ATROVENT AND BERODUAL
IN PATIENTS WITH COPD ACCOMPANIED BY ISCHAEMIC HEART DISEASE

O.A.Tsvetkova, A.A.Belov, O.E.Buyanova, N.A.Lakshina, O.O.Voronova

Summary

The aim of the study was to evaluate an efficacy and a safety of long-term therapy with Atrovent and Berodual in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and ischaemic heart disease (IHD) considering a quality of life and pharmaeconomic aspects. The study is been lasting now, so that this report involves preliminary results.

Forty patients aged 43 to 79 years (in average 60.9±8.7 years) have been examined till now. The I stage of COPD was diagnosed in 11 (28%) of the patients, the IIA stage was in 19 (48%), the IIB stage was in 10 (24%) of the patients. The IHD in the form of angina pectoris the 1st functional class (FC) was found in 9 (28%) of the patients, the 2nd FC was in 20 (63%), the cardiosclerosis was diagnosed in 23 (72%), the heart rhythm disorders were in 4 (13%), the conduction impairment was in 14 (44%) and the heart failure of the 1st FC was in 13 (41%) of the patients. All the patients received bronchodilating therapy with Berodual or Atrovent according to the severity of COPD. The drug was chosen based on the FEV₁ growth by 5–12% after the acute inhaled test. The study was performed against the background of the antianginal therapy selected before. We assessed physical data, lung function parameters, performed the cardiopulmonary test using bicycle test technique, blood gases analysis, daily electrocardiography, arterial blood pressure and heart beat rate monitoring. The quality of life was evaluated with a Russian version of the SGRQ questionnaire; pharmaeconomic analysis