

Адъювантная терапия депрессий препаратом габапентин

В.И. Фролова^{1,2}, канд. мед наук, доцент

Е.В. Гушанская^{1,3}, канд. мед наук, доцент

В.Э. Медведев^{1,4}, канд. мед наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН им. Патриса Лумумбы (Medvedev_ve@pfur.ru)

¹ Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН им. Патриса Лумумбы (109559 г. Москва, ул. Ставропольская, 27)

² Международный институт психосоматического здоровья (107031 г. Москва, ул. Неглинная, 14, стр. 1а, подъезд 7)

³ Психиатрическая клиническая больница № 13 (109559 г. Москва, ул. Ставропольская, 27)

⁴ Клиническая больница №1 УДП РФ (121352 г. Москва, ул. Старовольнская, д. 10)

В статье приведены результаты сравнительного исследования терапевтической эффективности и переносимости назначения габапентина в качестве адъювантного средства при терапии депрессий, протекающих с алгическим симптомокомплексом. В исследовании были получены достоверные данные о том, что включение габапентина (Габапентин — СЗ, Северная Звезда) в дозе 1500 мг/сут в 12-недельную комплексную антидепрессивную терапию пароксетином (Пароксетин — СЗ, Северная Звезда) (20 мг/сут), статистически достоверно способствует уменьшению тяжести симптомов депрессии, тревоги, алгии и улучшению когнитивных функций на фоне благоприятного профиля безопасности.

Ключевые слова: адъювантная терапия, депрессия, алгический симптомокомплекс, Габапентин — СЗ, Пароксетин — СЗ.

Adjuvant treatment of depression with gabapentin

V.I. Frolova^{1,2}, cand. med sciences, associate professor

Ye.V. Gushanskaya^{1,3}, cand. med sciences, associate professor

V.E. Medvedev^{1,4}, cand. med sciences, associate professor, head of the department of psychiatry, psychotherapy and psychosomatic pathology of the FNMO MI RUDN named after Patrice Lumumba (Medvedev_ve@pfur.ru)

¹ The Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology of the FNMO MI RUDN named after Patrice Lumumba (109559 Moscow, Stavropolskaya St., 27)

² International Institute of Psychosomatic Health (14 Neglinnaya St., Moscow, 107031, page 1a, entrance 7)

³ Psychiatric Clinical Hospital No. 13 (27 Stavropolskaya St., 109559 Moscow)

⁴ Clinical Hospital No. 1 of the UDP of the Russian Federation (121352 Moscow, Starovolynskaya St., 10)

The article presents the results of a comparative study of the therapeutic efficacy and tolerability of gabapentin as an adjuvant in the treatment of depressions occurring with algic symptomomomlex. The study provided reliable data that the inclusion of gabapentin (Gabapentin-SZ) at a dose of 1500 mg/day in a 12-week comprehensive antidepressant therapy with paroxetine (Paroxetine-SZ) (20 mg/day), statistically pro-coveted reduces the severity of symptoms of depression, anxiety, algia and improvement of cognitive functions against the background of a favorable safety profile.

Keywords: adjuvant therapy, depression, algic symptom-complex, Gabapentin — SZ, Paroxetine — SZ

По данным исследований до 80 % депрессивных состояний протекают с жалобами на болевой синдром [1–4]. При этом коморбидность хронического болевого синдрома органического генеза с депрессией достигает 90 % [5]. В связи с этим критерии выбора современной антидепрессивной

терапии должны включать эффективность в отношении психалгического синдрома.

Несмотря на то, что антидепрессантами первого выбора сегодня считаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), далеко не все из них обладают убедитель-

тельным действием в отношении болевого симптомокомплекса или реализуют его в полной мере в хорошо переносимой дозировке [6–10]. В этих клинических ситуациях в качестве альтернативы замены антидепрессанта на другой имеется возможность аугментации [11–12].

Одним из препаратов, ранее зарекомендовавшим себя в комплексном лечении аффективных расстройств (БАР) и обладающим противоалгическим эффектом, является габапентин [13–15].

Химическая структура габапентина аналогична структуре нейромедиатора гамма - аминокислотной кислоты (ГАМК), однако механизм его действия отличается от других активных веществ, взаимодействующих с синапсами ГАМК, таких как вальпроаты, барбитураты, бензодиазепины, ингибиторы ГАМК-трансаминазы, ингибиторы обратного захвата ГАМК, агонисты ГАМК. В исследованиях *in vitro* с меченым радиоизотопом габапентином в головном мозге крыс были обнаружены новые области связывания препарата с белками, в том числе неокортексе и гиппокампе, что может иметь отношение к анальгетической активности габапентина и его производных [16].

После приема внутрь максимальная концентрация габапентина в плазме крови достигается в течение 2 — 3 часов. Абсолютная биодоступность при приеме капсул дозировки 300 мг составляет приблизительно 60 %.

Габапентин не связывается с белками плазмы крови, и его объем распределения составляет 57,7 л. Габапентин не вызывает индукции неспецифических оксидаз печени, ответственных за метаболизм лекарственных средств.

Выводится препарат в неизменном виде исключительно путем почечной экскреции. Период полувыведения габапентина не зависит от принятой дозы и составляет в среднем от 5 до 7 часов [16–17].

Таким образом, габапентин обладает уникальным механизмом действия и фармакокинетическими свойствами, обуславливающими малые вероятности интеракции с другими лекарственными веществами и хорошую переносимость, что подтверждено в ряде клинических исследований [18–20]. Однако, исследований по применению габапентина в комплексной терапии депрессий, протекающих с/на фоне алгического синдрома, не проводилось.

Целью натуралистического сравнительного исследования, проведенного на клинических

базах кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования РУДН им. Патриса Лумумбы, являлось изучение терапевтической эффективности и переносимости назначения габапентина в качестве адъювантного средства при терапии депрессий, протекающих с алгическим симптомокомплексом.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты обоого пола в возрасте старше 18 лет, обратившиеся в связи с депрессией, протекающей с болевым симптомокомплексом, за консультацией в психиатрическую клиническую больницу №13 г. Москвы (или ее филиалы), Клиническую больницу №1 УДП РФ и ООО “Международный институт психосоматического здоровья” (Москва), не получавшие психотропную терапию на протяжении предшествующих 6 мес, и давшие информированное согласие на участие в исследовании.

С целью снижения вероятности наличия и/или влияния на психическое состояние латентной, манифестирующей или декомпенсированной сопутствующей соматической, неврологической и эндокринологической патологии предельный возраст участия в исследовании был ограничен 55 годами.

В исследование **не включались** больные шизофренией (F20), шизоаффективным расстройством (F25, с депрессивным эпизодом с психотическими симптомами (F32.3; F33.3), со смешанным аффективным состоянием (F31.6), с органическими психическими расстройствами (F00-F09), с зависимостью от психоактивных веществ (F10-F19), расстройствами влечений (F50-F59), а также при наличии в статусе суицидальных намерений, суицидального поведения или суицидальных попыток в анамнезе, беременные и кормящие.

Также критериями исключения являлись любые органические заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, кардиомиопатии, острая фаза геморрагического инсульта, непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция и др.); любые не сердечно-сосудистые соматические заболевания (особенно печени и почек) в стадии декомпенсации, органная (легочная,

печеночная и почечная) недостаточность, злокачественные новообразования, неврологические заболевания (эпилепсия, нейропатическая боль, паркинсонизм и т.п.).

Из включенных в исследование пациентов были сформированы 2 группы по 30 наблюдений каждая. Базовая антидепрессивная терапия осуществлялась тимолептиком из группы СИОЗС пароксетином (Пароксетин — СЗ, Северная Звезда) в стандартной дозировке 20 мг/сут. В основной группе в качестве дополнительного средства назначался габапентин (Габапентин — СЗ, Северная Звезда) в фиксированной дозе 1500 мг/сут, достигавшейся титрацией с 900 до 1500 мг/сут в течение первых 5 дней. В группе сравнения пациенты получали монотерапию пароксетином. Длительность терапии составляла 3 мес.

Эффективность терапии оценивалась на плановых визитах: Н(неделя)0, Н2, Н4, Н8, Н12 по шкале депрессий Гамильтона (HDRS-21), шкале общего клинического впечатления (CGI) и госпитальному опроснику тревоги и депрессии (HADS).

Достигшими ремиссии (ремиттеры) считались пациенты со снижением показателей по Шкале Гамильтона до 7 баллов и менее 14 баллов по HADS. В качестве респондеров рассматривались больные с более чем 50 % снижением первоначальной суммы баллов.

Для определения динамики выраженности алгического симптомокомплекса использовалась Визуальная аналоговая шкала (ВАШ), для оценки когнитивных нарушений — батарея тестов: беглости речевых ответов, Струпа, ассоциативные ряды.

Безопасность и переносимость терапии оценивались на основании спонтанных жалоб больного и данных клинических и параклинических соматических исследований, включавших регистрацию ЧСС, систолического и диастолического АД в положении сидя, ортостатическую пробу, клинический и биохимический анализы крови, стандартную 12-канальную ЭКГ в покое.

Дополнительно оценивалась приверженность терапии по показателю соблюдения режима и дозировки назначенного препарата.

Полученный материал обрабатывался с помощью программы Statistica (StatSoft Inc., США). Достоверность различий рассчитывалась при помощи теста Колмогорова–Смирнова.

Результаты исследования

В исследование были включены 60 пациентов (по 30 в основную и контрольную группы). Средний возраст больных в основной группе составил $37,5 \pm 2,8$ лет, в контрольной — $38,1 \pm 1,9$ лет. Средняя длительность актуального депрессивного эпизода — $7,4 \pm 0,8$ мес и $7,3 \pm 0,7$ мес соответственно.

Основные социо-демографические характеристики пациентов двух групп представлены в табл. 1.

Сопоставимые социо-демографические (пол, средний возраст) характеристики пациентов обеих групп (табл. 1) позволяют рассчитывать на валидность полученных результатов.

Таблица 1

Социо-демографические характеристики пациентов двух групп (n = 60)

Параметр	Характеристика	Группа			
		Основная		Сравнения	
		Абс.	%	Абс.	%
Пол	Мужчины	11	36,7	12	40
	Женщины	19	63,3	18	60
Возраст	Менее 30 лет	10	33,3	8	26,7
	От 30 до 39 лет	16	53,3	15	50
	От 40 до 49 лет	3	10	5	16,7
	От 50 до 55 лет	1	3,3	2	6,6
Образование	Среднее	1	3,3	0	0
	Среднее специальное	2	6,6	3	10
	Неполное высшее	2	6,6	1	3,3
	Высшее	25	83,3	26	86,7
Семейный статус	В браке	22	73,3	21	70
	В разводе	5	16,7	5	16,7
	Одинок/а	2	6,6	3	10
	Вдов/а	1	3,3	1	3,3
Профессиональный статус	Работает	22	73,3	24	80
	Домохозяйка	7	23,3	5	16,7
	На пенсии	1	3,3	1	3,3
	Инвалид	0	0	0	0

Распределение больных в обеих группах по виду аффективной патологии согласно рубрикам МКБ-10 приведено в табл. 2.

Таблица 2

Депрессивные расстройства в выборке (n = 60)

Рубрика МКБ-10, шифр	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)	
	Количество больных			
	Абс.	%	Абс.	%
Депрессивный эпизод легкой или средней степени тяжести с соматическими симптомами (F32.01, F32.11)	19	63,3	21	70
Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод легкой или умеренной депрессии с соматическими симптомами (F31.31)	2	6,6	1	3,3
Рекуррентное депрессивное расстройство, депрессивный эпизод легкой или средней степени с соматическими симптомами (F33.01, F33.11)	6	20,2	5	16,8
Циклотимия (F34.0)	2	6,6	2	6,6
Дистимия (F34.1)	1	3,3	1	3,3
Всего:	30	100	30	100

Среди пациентов с депрессивными эпизодами аффективные расстройства реализовались по механизму психогении (нозогенная реакция — 8 набл., в основной и 7 — в контрольной группе соответственно: конфликтные ситуации на работе — по 7 набл., в семье — 4 набл., и 3 набл. соответственно, финансовые потери — 4 набл., утрата близкого — по 1 набл.) в рамках патохарактерологической динамики личности.

Важно отметить, что соотношение аффективной и алгической симптоматики у пациентов носило гетерогенный характер в каждой группе. Так, в основной группе депрессии с первичными или присоединившимися психалгиями диагностированы у 21 (70 %) пациентов; депрессии, осложнившие синдром хронической боли —

у 9 (30 %) пациентов. В контрольной группе — 22 (73,3 %) и 8 (26,7 %) пациентов соответственно.

Помимо этого, в клинической картине депрессий помимо синдрома хронической боли отмечалась тревожно-ипохондрическая симптоматика (25 набл. в основной и 23 набл. — в контрольной группе). У остальных пациентов диагностирован астено-апатический (5 набл., и 7 набл., соответственно) симптомокомплекс.

Редукция депрессивной симптоматики по шкале для оценки депрессии Гамильтона (HDRS) в обеих группах достигала статистически значимых значений — к концу второй недели терапии (визит 3) ($p < 0,001$) и в дальнейшем становилась более выраженной с непрерывным улучшением показателей вплоть до Д42. Однако, начиная с четвертой недели лечения, положительная динамика состояния больных, принимающих наряду с антидепрессантом габапентин, статистически значимо ($p < 0,001$) превосходила таковую в контрольной группе (рис. 1.).

Аналогичная динамика отмечена при анализе изменений величины среднего балла по подшкалам депрессии и тревоги шкалы HADS. К моменту завершения исследования отмечено уменьшение выраженности депрессии на 63 % ($p < 0,001$), тревоги — на 70,2 % ($p < 0,001$) от исходного в основной группе и на 48,2 % и 46,7 % соответственно в контрольной ($p < 0,001$, рис. 2). Таким образом, по установленным в исследовании критериям именно в основной группе отмечено достижение устойчивого респонса.

По ВАШ статистически достоверно более выраженная положительная динамика состояния также выявлена в основной группе ($p < 0,001$, рис. 3.).

Необычной находкой в ходе исследования стало положительное влияние адьювантной терапии габапентином на показатели нарушенных при депрессии когнитивных функций у пациентов. Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствует о достоверно более выраженном положительном эффекте терапии в основной группе ($p < 0,001$, рис. 4 — 5).

Согласно шкале CGI-S в основной группе статистически значимое уменьшение выраженности психопатологических расстройств фиксируется на 2-ой неделе, в то время как

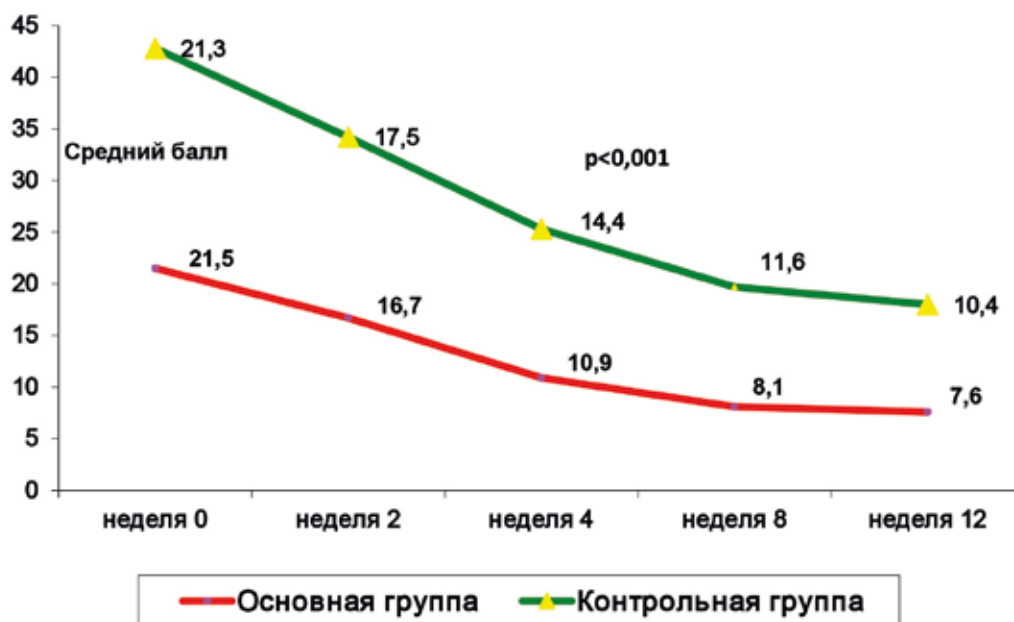


Рисунок 1. Динамика средних суммарных баллов шкалы депрессии HDRS в течение 12 недель терапии в основной ($n = 30$) и контрольной ($n = 30$) выборках

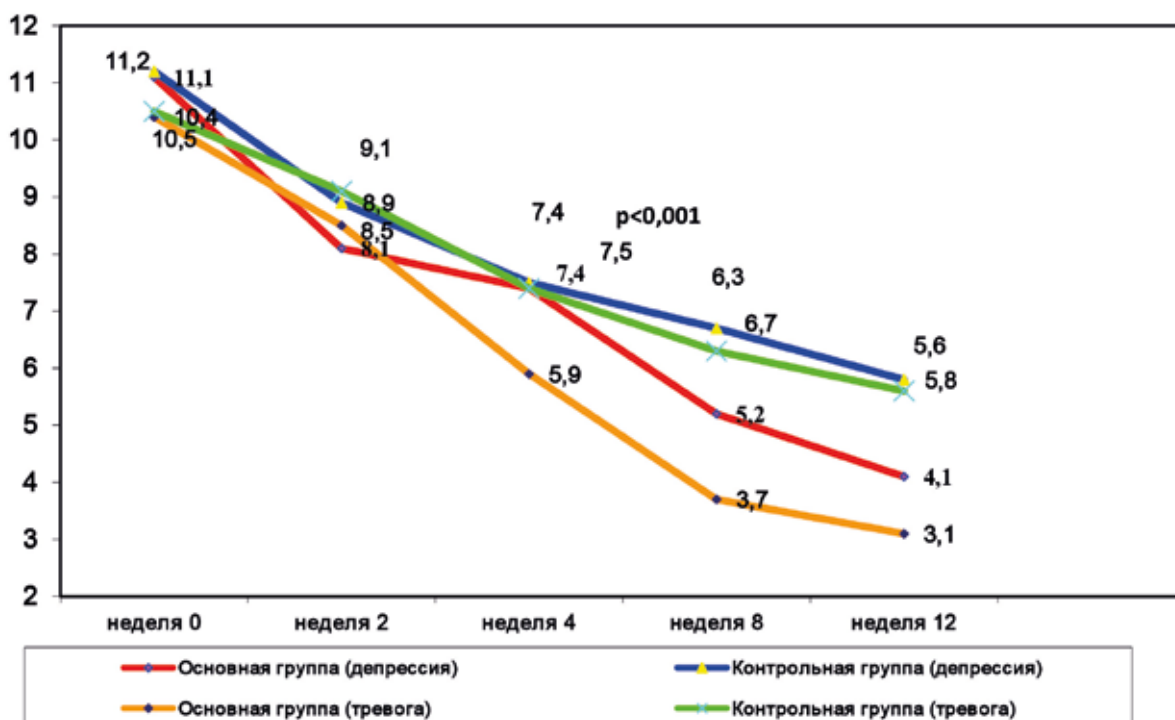


Рисунок 2. Динамика среднего балла по подшкалам депрессии и тревоги HADS в основной ($n = 30$) и контрольной ($n = 30$) группе

в контрольной группе — на 4-й неделе терапии. В целом, к окончанию терапии показатель уменьшения тяжести состояния больных в основной группе достоверно превосходит таковой в контрольной ($-14,6\% vs -8,9\%$, $p < 0,05$) (рис. 6.).

Количество больных в тяжелом состоянии в основной группе к окончанию исследования снижается достоверно более значительно, чем в контрольной группе ($-94,6\% vs -61,3\%$, $p < 0,001$).

Переносимость терапии в обеих группах была хорошей. Связанных с препаратами неже-

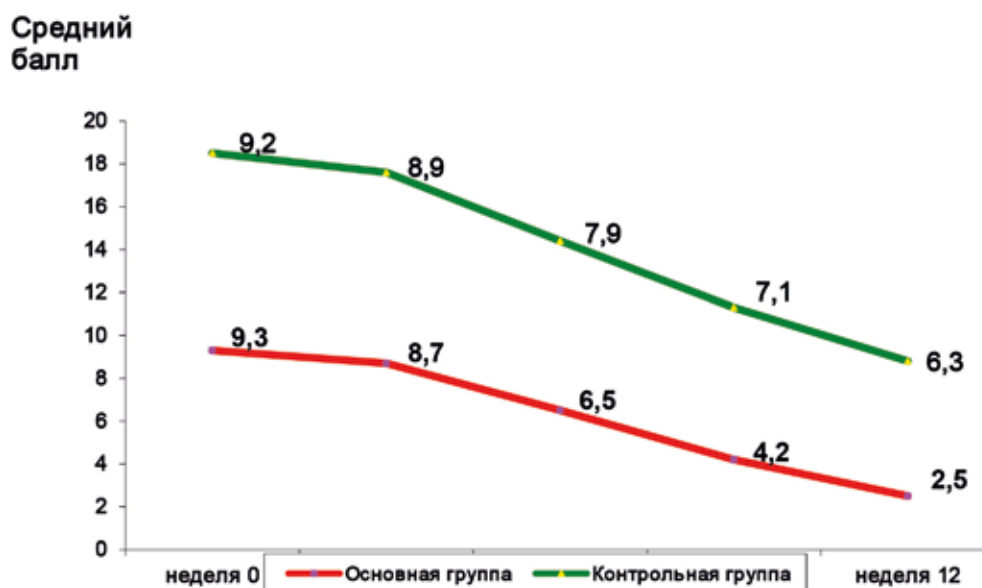


Рисунок 3. Динамика выраженности алгического синдрома по ВАШ группе

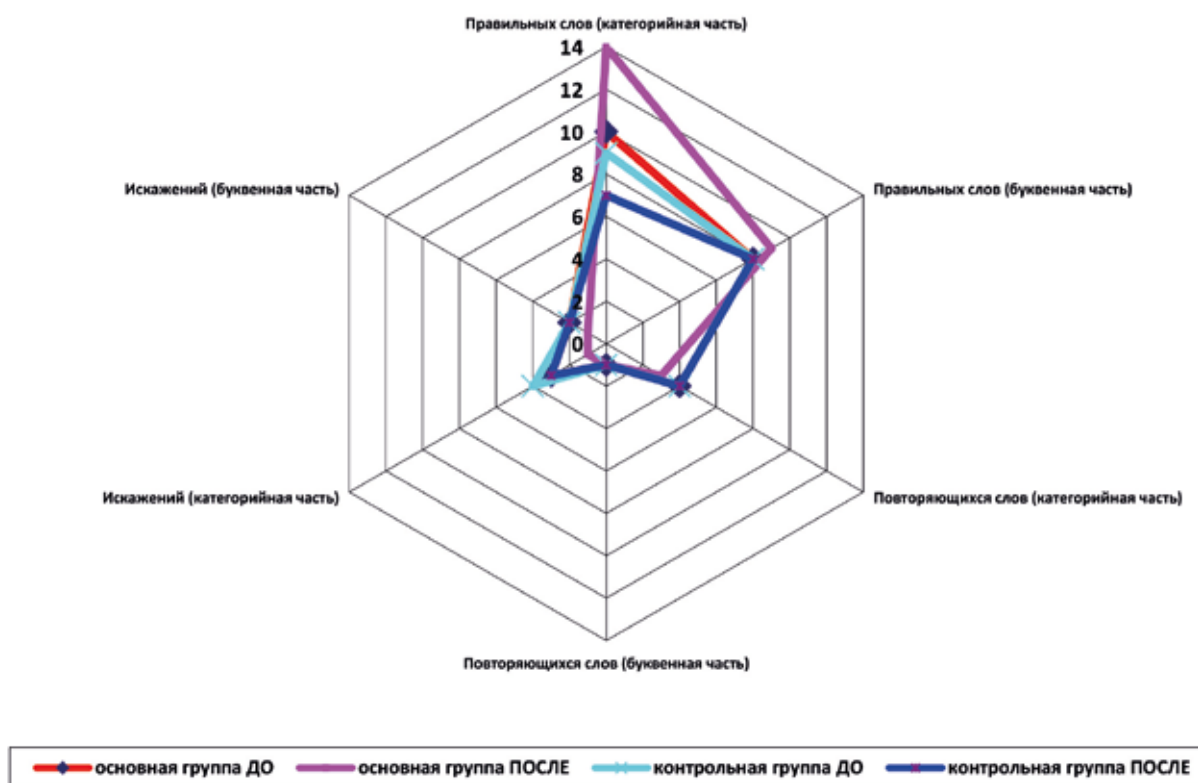


Рисунок 4. Динамика показателей теста беглости речевых ответов

лательных явлений (НЯ), послуживших причиной преждевременного прекращения терапии, не отмечалось. Все НЯ носили транзиторный и/или дозозависимый характер. Отмена терапии в результате завершения участия в исследовании (12 и 14 набл.) ни в одном случае

не сопровождалась развитием признаков синдрома отмены (физический дискомфорт, головные и мышечные боли, раздражительность, нарушения сна, усиление тревоги). В тоже время спектр НЯ в группах отличался (табл. 3).

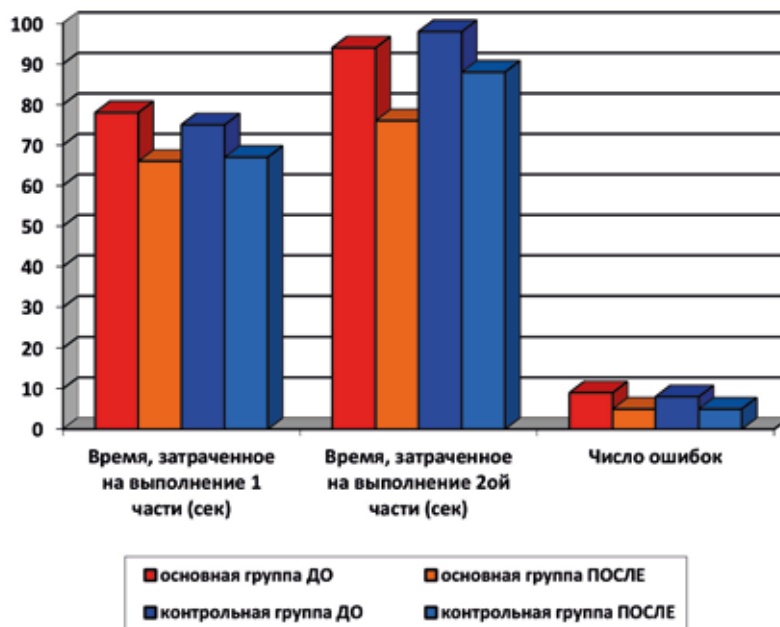


Рисунок 5. Динамика показателей теста Струпа

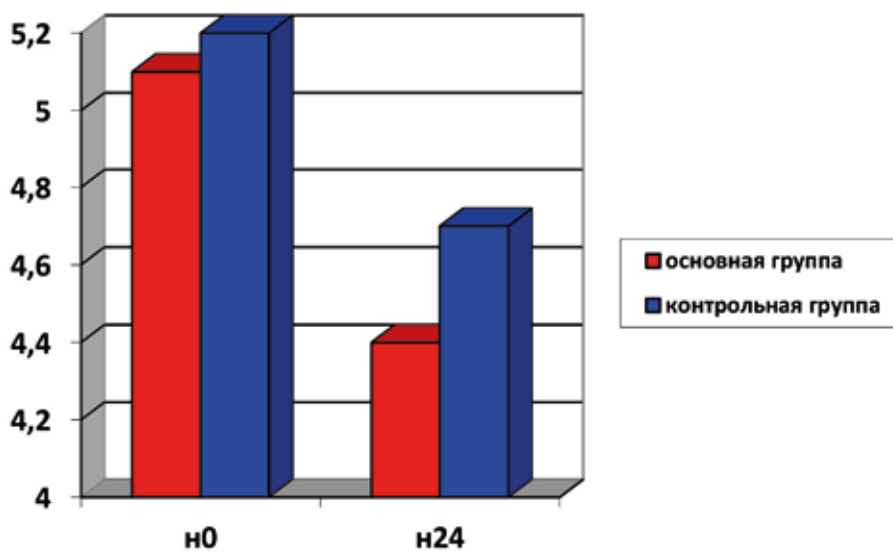


Рисунок 6. Динамика тяжести состояния пациентов по CGI

Таблица 3

Переносимость терапии

	Основная группа (%)	Группа сравнения (%)	p
Доля пациентов с НЯ	23,3	26,7	Н.д.*
Диспепсия	13,3	10,0	p < 0,05
Головная боль	0	3,3	Н.д.
Головокружение	10,0	0	p < 0,001
Усиление тревоги	3,3	6,7	Н.д.
Тахикардия	3,3	0	Н.д.

*Н.д. — не достоверно

Исходя из данных, представленных в табл. 3, можно отметить, что дополнительный прием габапентина достоверно не повышал вероятность возникновения НЯ.

Заключение

В ходе проведенного натуралистического сравнительного исследования получены достоверные данные о том, что включение габапентина (Габапентин-СЗ, Северная Звезда) в дозе 1500 мг/сут в 12-недельную комплексную антидепрессивную терапию пароксетином (Пароксетин-СЗ, Северная Звезда)

(20 мг/сут), статистически достоверно способствует уменьшению тяжести симптомов депрессии, тревоги, алгии и улучшению когнитивных функций.

Повышение эффективности и переносимости антидепрессивной терапии в перспективе позволит достичь достоверно более значимого улучшения качества жизни больных.

Таким образом, габапентин (Габапентин-СЗ, Северная Звезда) может быть рекомендован в качестве адъювантного средства при терапии депрессий с алгическим симптомокомплексом.

Литература

1. Greco T, Eckert G, Kroenke K. The outcome of physical symptoms with treatment of depression. *J Gen Intern Med.* 2004 Aug;19(8):813-8.
2. Медведев В.Э., Фролова В.И., Котова О.В. Терапия кардионевроза современными антидепрессантами в общей медицинской сети. *Медицинский алфавит.* 2021;(25):26-32.
3. Медведев В.Э., Епифанов А.В. Терапия невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью препаратом Пантогам актив. *Российский психиатрический журнал.* 2011;1:55-61.
4. Фофанова Ю.С., Медведев В.Э., Фролова В.И. Психофармакотерапия и психотерапия патологических телесных ощущений в челюстно-лицевой области. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2021; №3; с.44-55.
5. Borsook D. A future without chronic pain: neuroscience and clinical research. *Cerebrum.* 2012 May;2012:7. Epub 2012 Jun 27.
6. Stahl S.M. Serotonin antagonism and reuptake inhibition; pharmacology and physiology of CNS serotonin housekeeping. *Int J Neuropsychopharmacology.* 2004;7(Suppl.1): 117.
7. Медведев В.Э. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. *Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2018;118(11): 109-117.
8. Медведев В.Э. Терапия психических расстройств генеративного цикла у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(2):84-90.
9. Медведев В.Э., Кардашян Р.А., Фролова В.И., Бурно А.М., Некрасова С.В., Салынцев И.В. Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СИОЗС-индуцированной апатии. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.* 2020; 2; с.48-56.
10. Медведев В.Э. Проблемы терапии расстройств тревожно-депрессивного континуума. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2014;4:58-60.
11. Медведев В.Э. Дифференцированный подход к терапии депрессий. *Психическое здоровье.* 2015;3:45-53.
12. Медведев В.Э., Тер-Исраелян А.Ю., Фролова В.И., Гушанская Е.В., Бурно А.М., Некрасова С.В., Салынцев И.В., Зуйкова Н.Л. Оптимизация терапии психических расстройств с мультисиндромальной клинической картиной. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2020; 1; с.23-27.
13. Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, Hawken ER, Vazquez G. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020 May 15;269:154-184.
14. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice ASC, Tölle TR, Phillips T, Moore RA. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD007938.
15. Hong JSW, Atkinson LZ, Al-Juffali N, Awad A, Geddes JR, Tunbridge EM, Harrison PJ, Cipriani A. Gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, anxiety states, and insomnia: Systematic review, meta-analysis, and rationale. *Mol Psychiatry.* 2022 Mar;27(3):1339-1349..
16. Инструкция по применению Габапентин-сз 300мг 50 шт. капсулы https://www.asna.ru/cards/gabapentin-sz_300mg_n50_kaps_severnaya_zvezda.html?utm_referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F
17. Molero Y, Larsson H, D'Onofrio BM, Sharp DJ, Fazel S. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. *BMJ.* 2019 Jun 12;365:l2147.
18. Gabapentine et pr gabaline dans les douleurs neurog nes. *Rev Prescrire* 2023; 43 (472) : 131-133.
19. Картапольцева Н.В., Русанова Д.В., Лахман О.Л. Эффективность габапентина в лечении профессиональной полиневропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(1):88-90.
20. Николаева Н.С., Фролов А.А., Данилов А.Б. Эффективность терапии хронической отраженной соматической боли в спине препаратом Катэна (габапентин). *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2013; 04: с.60-64.