

© Н.П.Ванчакова, К.В.Рыбакова, А.В.Смирнов, Н.Н.Шестакова, 2003  
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-06:[616.8-009.613+616.8-009.7]-08.214.32

*Н.П. Ванчакова, К.В. Рыбакова, А.В. Смирнов, Н.Н. Шестакова*

## ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СИНДРОМАМИ ЗУДА И БОЛИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

*N.P. Vanchakova, K.V. Rybakova, A.V. Smirnov, N.N. Shestakova*

## SPECIFIC USE OF ANTIDEPRESSANTS OF DIFFERENT CHEMICAL GROUPS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE AND SYNDROMES OF ITCHING AND PAIN RECEIVING CHRONIC HEMODIALYSIS

Кафедра психиатрии, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Оценка сравнительной эффективности применения антидепрессантов различных химических групп у больных с синдромом зуда, находящихся на хроническом гемодиализе. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 100 больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих хронический гемодиализ (ГД), из них 57 (35 мужчин и 22 женщины) имели синдром зуда. Пятидесяти семи больным, однородным по демографическим и клиническим характеристикам, назначались антидепрессанты разных фармакологических групп: миансерин (тетрациклический антидепрессант), тианептин (трициклический антидепрессант), циталопрам (селективный ингибитор обратного захвата серотонина). Группа больных, получавших миансерин, включала 17 пациентов, получавших тианептин – 20, получавших циталопрам – 20. У всех больных использовались дозы, не превышающие среднесуточные: миансерин – 30 мг, тианептин – 37,5 мг, циталопрам – 20 мг. Общая продолжительность терапии составляла 6 недель. В контрольную группу вошли 20 больных с хронической почечной недостаточностью, получающие хронический лечебный гемодиализ, имеющие хронический зуд, но не получавшие антидепрессантов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с ХПН, получающих ГД антидепрессанты, обнаружили эффективность не только по отношению депрессии, тревоги и боли, но и зуда. Кроме того, обнаружены гендерные различия в эффективности антидепрессантов. Так, у мужчин эффективность антидепрессантов была выше, чем у женщин, в том числе и в отношении коррекции синдрома зуда. У мужчин наиболее эффективным был миансерин, следующим по эффективности был тианептин, и малоэффективен циталопрам. У женщин коррекция синдромов боли и зуда происходила медленнее и в меньшей степени, чем у мужчин. У женщин более эффективен был тианептин, менее эффективны миансерин и циталопрам. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Исследование эффективности антидепрессантов (миансерин, тианептин, циталопрам) установило, что они способны корригировать у больных ХПН не только аффективные расстройства, но и синдромы хронической боли и зуда. Выявлены гендерные различия в эффективности антидепрессантов.

**Ключевые слова:** ХПН, гемодиализ, боль, зуд, депрессия, тревога, антидепрессанты.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the investigation was to comparatively assess effectiveness of antidepressants of different chemical groups used in patients with syndrome of itching receiving chronic hemodialysis (CH). **PATIENTS AND METHODS.** 100 patients with chronic renal failure (CRF) receiving CH were examined, 57 of them (35 men and 22 women) had syndrome of itching. Fifty seven patients having similar demographic and clinical characteristics were given antidepressants of different pharmacological groups: mianserin (tetracyclic antidepressant), tianeptin (tricyclic antidepressant), cytalopram (selective serotonin reuptake inhibitor). The group of patients given mianserin consisted of 17 patients, 20 patients received tianeptin and 20 received cytalopram. The doses used in all the patients were not higher than the average daily doses: mianserin - 30 mg, tianeptin - 37.5 mg, cytalopram - 20 mg. The total duration of treatment was 6 weeks. The control group consisted of 20 patients with chronic renal failure on CH having chronic itching but not receiving antidepressants. **RESULTS.** In CRF patients receiving CH the antidepressants were found to be effective not only in respect to depression, anxiety and pain, but also to itching. In addition, gender differences were revealed in the effectiveness of antidepressants. So, in men the effectiveness of antidepressants was higher than that in women including the correction of itching syndrome. In men mianserin was more effective, next was tianeptin and of little effectiveness was cytalopram. In women the correction of syndromes of pain and itching was slower and in less degree than in men. In women of greater effects was tianeptin, mianserin and cytalopram being less effective. **CONCLUSION.** The investigation of effectiveness of antidepressants (mianserin, tianeptin, cytalopram) have established that in CRF patients they are able to correct not only affective disorders, but the syndrome of chronic pain and itching. Gender differences were revealed in effectiveness of antidepressants.

**Key words:** chronic hemodialysis, pain, itching, depression, anxiety, antidepressants.

## ВВЕДЕНИЕ

Независимо от этиологии зуд может быть отнесен к психосоматическим феноменам, так как он тесно взаимосвязан с психологическими факторами [1]. Наличие у четверти больных дерматологических клиник проблем, которые могут быть расценены как аффективные расстройства, преимущественно тревожные и депрессивные, стало основанием для использования в таких наблюдениях психотропных препаратов [2]. Наиболее часто используются противотревожные препараты и антидепрессанты. Имеются исследования, которые описали эффективное управление зудом антидепрессантами, назначенными в дополнение к дерматологической терапии [3]. Изучалось влияние на зуд дезипрамина [4], фенелзина [5], нортриптилина [6], доксепина [7, 8], флюоксетина [9]. Проводилось сравнение эффективности антидепрессантов и антигистаминных препаратов по отношению к зуду и другим симптомам у больных дерматологическими заболеваниями с синдромом зуда [10]. Но не менее важной клинической задачей является поиск методов коррекции зуда у больных с общими заболеваниями, которые включают в клиническую картину зуд. Одной из таких групп являются пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающие хронический гемодиализ. Важно отметить, что у этих пациентов в процессе заболевания идет формирование двух изнурительных синдромов боли и зуда. В настоящем сообщении мы в большей степени акцентировали внимание на синдроме зуда. Все больные ХПН с синдромом зуда, как правило, принимают одновременно много медикаментов. Чаще всего это антигистаминные препараты, ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, бензодиазепины, местные обезболивающие средства. В связи с тем, что у антидепрессантов имеется многоосевое влияние на психосоматические феномены была предпринята попытка сравнительного изучения их эффективности управления синдромом зуда у больных с ХПН, получающих хронический гемодиализ. Для сравнительного изучения были выбраны три антидепрессанта разных фармакологических групп: миансерин (тетрациклический антидепрессант), тианептин (трициклический антидепрессант), циталопрам (селективный ингибитор обратного захвата серотонина).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проводилось комплексное соматическое обследование врачами: терапевтом-нефрологом, оку-

листом, невропатологом, рентгеновское исследование костей, измерение динамики показателей АД, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, калий, кальций, фосфор). Психическое состояние оценивалось клинически, экспериментально-психологически: определение уровня невротизации, мини-ММРІ, шкала депрессии Гамильтона, шкала тревоги Гамильтона, шкала BPRS-total, шкала общего клинического впечатления. Для оценки выраженности боли использовался Дартмутский опросник боли, для оценки зуда шкала Scorad-index.

Обследовано 100 больных ХПН, получающих хронический гемодиализ, из них 57 (35 мужчин и 22 женщины) имели синдром зуда. Пятидесяти семи больным, однородным по демографическим и клиническим характеристикам, перечисленные выше препараты назначались случайным методом. За 7 дней до начала лечения антидепрессантами из активной терапии полностью исключались обезболивающие, антигистаминные, седативные средства. Группа больных, получавших миансерин, включала 17 пациентов, получавших тианептин – 20, получавших циталопрам – 20. У всех больных использовались дозы, не превышающие среднесуточные: миансерин – 30 мг, тианептин – 37,5 мг, циталопрам – 20 мг. Общая продолжительность терапии составляла 6 недель. В контрольную группу вошли 20 больных с хронической почечной недостаточностью, получающие хронический лечебный гемодиализ, имеющие хронический зуд, но не получавшие антидепрессантов. Эффективность терапии антидепрессантами оценивалась периодически во время лечения и в конце курса лечения. Комплексная оценка психического состояния, характеристик синдрома зуда проводилась дважды: до и после лечения. Переносимость антидепрессантов была удовлетворительной, отказов от лечения не было. Выраженность нежелательных эффектов была незначительной.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При использовании миансерина пациенты отмечали улучшение состояния через 3-4 дня от начала терапии: улучшение сна, уменьшение тревоги. При использовании тианептина и циталопрама улучшение состояния наступало на 7-8-й день от начала приема препаратов и проявлялось уменьшением апатии и астении, увеличением активности. Интенсивность зуда уменьшалась уже на 1-й неделе лечения. Параллельно было зарегистрировано снижение эмоционального напряжения, появление положительного отношения к лечению,

снижение интенсивности боли. Детальный анализ динамики показателей зуда под влиянием терапии антидепрессантами обнаружил гендерные различия эффективности препаратов.

Для мужчин была выявлена четкая градация использованных антидепрессантов по степени эффективности. Было обнаружено, что миансерин у мужчин был наиболее эффективным. Исходные средние значения показателей в условных баллах в этой группе составили: боль  $0,81 \pm 0,23$  по Дартмунской шкале, зуд  $18 \pm 7,5$  по Scord-index, депрессия  $15,6 \pm 4,1$  и тревога  $19,25 \pm 2,3$  по шкалам Гамильтона. После лечения была отмечена редукция боли на 67,1%, зуда на 73,6%, депрессии на 74,4%, тревоги на 71,4% от исходного уровня. Средние значения показателей в группе, получавшей миансерин (мужчины и женщины вместе) составили: боль  $0,27 \pm 0,06$ , зуд  $4,75 \pm 1,8$ , депрессия  $4,12 \pm 1,25$ , тревога  $5,5 \pm 1,5$  условных баллов. Оценка по шкале BPRS-total как интегративный показатель психического состояния изменилась с  $32 \pm 2,3$  условных баллов до  $22,33 \pm 1,2$ .

Следующим по эффективности был тианептин. Исходные средние значения показателей в группе мужчин, принимавших тианептин: боль  $0,44 \pm 0,21$ , зуд  $17,4 \pm 8,1$ , депрессия  $15,08 \pm 1,3$ , тревога  $14,67 \pm 1,1$  условных баллов. После курса лечения отмечено достаточно равномерное уменьшение выраженности всех синдромов и средние значения по группе составили: боль  $0,21 \pm 0,16$ , зуд  $10,8 \pm 5,6$ , депрессия  $9,36 \pm 1,2$ , тревога  $7,67 \pm 1,1$  условных баллов. Таким образом, динамика показателей составила: боль на 38,6%, зуд на 37,9%, депрессия на 43,1%, тревога на 47,1%. Оценка по шкале BPRS-total как интегративный показатель психического состояния исходно составила  $30,0 \pm 1,7$ , после лечения  $24,0 \pm 1,4$ .

Наименее эффективным в подгруппе мужчин был циталопрам. Динамика показателей в результате лечения была следующей: боль уменьшилась на 18,1%, зуд на 12,2%, депрессия на 22,3%, тревога на 23,1%. Уровни показателей до и после лечения составили: боль  $0,78 \pm 0,25$  и  $0,64 \pm 0,18$ , зуд  $16,45 \pm 6,7$  и  $14,45 \pm 6$ , депрессия  $14,26 \pm 3,35$  и  $12,53 \pm 2,44$ , тревога  $15,36 \pm 2,25$  и  $11,82 \pm 1,89$ . Оценка по шкале BPRS-total составила до лечения  $28,8 \pm 1,3$  и после лечения  $25,2 \pm 1,7$ . Оценки по шкале глобального клинического впечатления: 1 – выраженное улучшение (миансерин), 2 – существенное улучшение (тианептин) и 3 – незначительное улучшение (циталопрам).

В группе женщин (26 человек) эффективность миансерина и циталопрама по отношению к зуду и аффективной симптоматике была близкой. Про-

тивозудное действие тианептина, миансерина, циталопрама были близкими. В целом следует отметить, что в сравнении с мужчинами в группе женщин антидепрессанты обнаружили меньшую эффективность. Средние исходные показатели в группе женщин, принимавших миансерин, составили: боль  $0,93 \pm 0,18$ , зуд  $8,41 \pm 2,1$ , депрессия  $7,29 \pm 1,9$ , тревога  $10,03 \pm 2,5$ . При применении миансерина интенсивность зуда снизилась на 17,1%, депрессии на 23,3%, тревоги на 26,8%. Средние показатели после лечения составили: боль  $0,71 \pm 0,16$ , зуд  $6,97 \pm 1,3$ , депрессия  $6,97 \pm 2,1$ , тревога  $7,33 \pm 1,7$ .

Применение тианептина установило следующую динамику синдромов: зуд уменьшился на 19,4%, депрессия на 52,2%, тревога на 48,3%. Средние показатели до и после лечения составили: боль  $0,91 \pm 0,16$  и  $0,45 \pm 0,21$ , зуд  $15,5 \pm 1,3$  и  $12,5 \pm 1,7$ , депрессия  $13,43 \pm 2,3$  и  $10,83 \pm 1,8$ , тревога  $15,0 \pm 1,7$  и  $7,75 \pm 1,1$ . В группе женщин, принимавших циталопрам, средние исходные показатели составили: боль  $0,85 \pm 0,16$ , зуд  $13,75 \pm 1,8$ , депрессия  $11,92 \pm 2,3$ , тревога  $12,63 \pm 2,5$ . После 6 недель лечения показатель интенсивности боли составил  $0,66 \pm 0,12$  (уменьшение на 22,4%), зуда стал  $10,75 \pm 1,3$  (уменьшение на 21,8%), депрессия  $9,32 \pm 1,7$  (уменьшение на 25,5%), тревога  $9,63 \pm 1,3$  (уменьшение на 23,8%). Оценки по шкале глобального клинического впечатления: 2 – существенное улучшение (тианептин), 3 – незначительное улучшение (миансерин и циталопрам).

В контрольной группе среди мужчин выраженность боли за этот же период увеличилась на 4,7%, зуда на 2,8%, депрессии на 5,9%, тревоги на 3,5%. Показатели до и после 6 недельного лечения хроническим гемодиализом без применения антидепрессантов были следующими. Боль до  $0,13 \pm 0,07$  и после  $0,13 \pm 0,1$ , зуд до  $9,16 \pm 3,44$  и после  $9,42 \pm 3,6$ , депрессия до  $7,94 \pm 1,75$  и после  $7,58 \pm 1,85$ , тревога до  $7,82 \pm 1,95$  и после  $8,18 \pm 2,06$ . Аналогичными были показатели в контрольной группе у женщин: боль до  $0,23 \pm 0,12$  и после  $0,22 \pm 0,11$ , зуд до  $7,64 \pm 1,8$  и после  $7,96 \pm 1,6$ , депрессия до  $6,62 \pm 0,8$  и после  $6,9 \pm 0,7$ , тревога до  $7,04 \pm 0,7$  и после  $7,76 \pm 1,2$ . То есть в подгруппе женщин интенсивность зуда увеличилась на 4%, депрессии на 9%, тревоги на 13,5%. Интенсивность боли уменьшилась на 2,1%, что мы связываем с неспецифическим психотерапевтическим эффектом, который возник в результате работы врача-психиатра с этими больными.

## ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ХПН, получающих хронический лечебный гемодиализ антидепрессанты обнаружили

эффективность не только по отношению депрессии, тревоги и боли, но и зуда. Кроме того, обнаружены гендерные различия в эффективности антидепрессантов. Так, у мужчин эффективность антидепрессантов была выше, чем у женщин, в том числе и в отношении коррекции синдрома зуда. У мужчин наиболее эффективным был миансерин, следующим по эффективности был тианептин, и мало эффективен циталопрам. У женщин коррекция синдромов боли и зуда происходила медленнее и в меньшей степени, чем у мужчин. У женщин более эффективен был тианептин, менее эффективны миансерин и циталопрам.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с ХПН, лечащихся гемодиализом, антидепрессанты являются довольно эффективными средствами коррекции проявлений синдрома хронического зуда.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. MacKie D. Psychological aspects of skin disease. *The Practitioner* 1991; 235: 356-360

2. Koo JYM. The use of psychotropic medications in clinical dermatology. *Dermatologic clinics* 1992;10 (3):641-645

3. Gupta MA, Gupa AK, Schork N.J., Ellis CN. Depression modulates pruritus perception: a study of Pruritus in Psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosomatic Medicine* 1994; 56:36-40

4. Ede M. Psychogenic aspects of dermatology: a clinical trial of Norpramin. *Psychosomatics* 1965; 6: 376-381

5. Friedman S, Kantor I, Sobel S et al. A follow-up study on the chemotherapy of neurodermatitis with a monoamine oxidase inhibitor. *J Nerv Ment Dis* 1978; 166:349-357

6. Morley WH. Nortriptylin in the treatment of chronic urticaria. *Br J Clin Pract* 1969; 23:305-306

7. Greene SL, Reed CE, Schroeter AL. Double-blind crossover study comparing doxepin with disphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12:669-675

8. Harto A, Sendagorta E, Ledo A. Doxepin in the treatment of chronic urticaria. *Dermatologica* 1985; 170:90-93

9. Gupta MA, Gupta AK. Fluoxetine is an effective treatment for neurotic excoriations: Case report. *Cutis* 1993; 51:386-387

10. Neittaanmaki H, Myohanen T, Fraki J. Comparison of cinnarizine, cyproheptadine, doxepin, and hydroxyzine in treatment of idiopathic cold urticaria: Usefulness of doxepin. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:483-489

Поступила в редакцию 16.08.2003 г.