

УДК 616.895.4-06:616.857-08

А. В. Грицай

ПРИМЕНЕНИЕ АГОМЕЛАТИНА В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ И КОМОРБИДНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ

Г. В. Грицай

Застосування агомелатину в терапії пацієнтів з депресивними розладами та коморбідним хронічним головним болем напруження

A. V. Grytsay

The using of agomelatin for treatment of patients with depressive disorder and comorbid chronic tension headache

В статье рассмотрена терапевтическая эффективность и переносимость агомелатина в лечении депрессивных эпизодов и коморбидной хронической головной боли напряжения. Оценивалась также способность оказывать влияние на качество сна и вегетостабилизирующий эффект терапии. В исследование было включено 32 пациента, 6 мужчин и 26 женщин в возрасте от 30 до 44 лет (средний возраст $36,88 \pm 3,71$ лет), которые находились под наблюдением, с депрессивным расстройством и хронической головной болью напряжения.

Длительность непрерывной терапии препаратом агомелатин (Мелитор®, Servier, Франция) составила 12 недель. После начала терапии положительная динамика состояния больных регистрировалась уже на 4 неделе приема агомелатина и сохранялась до конца исследования. Полученные результаты продемонстрировали достоверное улучшение показателей выраженности депрессии и вегетативной дисфункции, было отмечено улучшение качества ночного сна, снижалось количество приступов головной боли в месяц, уменьшалось количество принимаемых анальгетических препаратов, уменьшалась интенсивность боли по Визуальной аналоговой шкале, снижалось напряжение в перикраниальных и шейных мышцах.

При диагностике хронической головной боли напряжения необходимо использование диагностических шкал для выявления скрытой депрессии. Применение препарата агомелатин в дозе 25 мг в сутки в течение 12 недель больными с депрессивным эпизодом, нарушениями сна и коморбидной головной болью оказывает положительное влияние на состояние нервной системы — уменьшалась выраженность депрессии, улучшалось качество ночного сна, снижалось количество приступов головной боли в месяц и принимаемых анальгетических препаратов.

Ключевые слова: депрессивный эпизод, головная боль напряжения, нарушения сна, агомелатин

У статті розглянута терапевтична ефективність і переносимість агомелатину в лікуванні депресивних епізодів і коморбідного хронічного головного болю напруження. Було оцінено також здатність впливати на якість сну і вегетостабілізуючий ефект терапії. В дослідження було включено 32 пацієнти, 6 чоловіків та 26 жінок у віці від 30 до 44 років (середній вік $36,88 \pm 3,71$ роки), які перебували під спостереженням, з депресивним розладом і хронічним головним болем напруження.

Тривалість безперервної терапії препаратом агомелатин (Мелитор®, Servier, Франція) склала 12 тижнів. Після начала терапії позитивна динаміка стану хворих реєструвалась вже на 4 тижні прийому агомелатину та зберігалась до кінця дослідження. Отримані результати продемонстрували достовірне покращання показників виразності депресії та вегетативної дисфункції, було відмічено покращання якості нічного сну, зниження кількості нападів головного болю в місяць, зменшення кількості прийнятих анальгетичних препаратів, зменшення інтенсивності болю за Візуальною аналоговою шкалою, зниження напруження перикраніальних і шийних м'язів.

Під час діагностики хронічного головного болю напруження необхідно застосування діагностичних шкал для виявлення схованої депресії. Застосування препарату агомелатин в дозі 25 мг на добу протягом 12 тижнів хворими з депресивним епізодом, порушенням сну та коморбідним головним болем позитивно впливає на стан нервової системи — приводить до зменшення виразності депресії, покращання якості нічного сну, зниження кількості нападів головного болю в місяць і прийнятих анальгетичних препаратів.

Ключові слова: депресивний епізод, головний біль напруження, порушення сну, агомелатин

The article pointed out the therapeutic effectiveness of agomelatin in treatment of depressive disorder and comorbid chronic tension headache. The impact on sleep quality and autonomic nervous system stabilization were assessed. The trial included 32 patients, 6 men and 26 women, from 30 till 44 years old (mean age $36,88 \pm 3,71$ years), which were under supervision because of depressive disorder and comorbid chronic tension headache.

The agomelatin treatment was during 12 weeks (Melitor®, Servier, France). The positive effect of agomelatin was registered after 4 weeks of treatment. The results showed the significant improvement of depression and autonomic nervous system dysfunction, night sleep quality, monthly headache attacks reduction and analgesics' using, pain severity reduction by visual analogue scale, decreasing of pericranial muscles strain.

In work up of patients with chronic pain syndrome the diagnostics scales for depression using is necessary. The treatment of patients with depressive disorder and comorbid chronic tension headache by agomelatin 25 mg during 12 weeks has positive impact on nervous system — depression reduction, night sleep quality improvement, monthly headache attacks reduction and analgesics' using.

Key words: depressive disorder, tension headache, sleep disorder, agomelatin

Признаки депрессии выявляются у 9—20 % населения, а среди пациентов амбулаторных или стационарных лечебных учреждений частота достигает 10—33 % [10, 11, 12]. Многие пациенты склонны связывать снижение настроения с имеющимся у них соматическим заболеванием или жизненными трудностями [1]. Часто депрессия скрывается за хроническими болевыми синдромами

(необъяснимые мышечные боли, головные боли, кардиалгии), деменцией и псевдодементными состояниями, абдоминальными симптомами, усталостью, головокружением [13]. Хронические болевые синдромы наиболее часто являются «маской» депрессии. В этих случаях собственно депрессивная симптоматика выступает в атипичной форме и скрыта за доминирующей в клинической картине болью, что существенно усложняет распознавание депрессии в общесоматической практике [4].

Клинико-эпидемиологические исследования свидетельствуют, что тревога и депрессия встречается у пациентов с хронической головной болью напряжения в 60—70 % случаев [14]. Существенным звеном хронической боли является психологический стресс, который сам по себе может утяжелять болевой синдром за счет развития психосоматических реакций (мышечное напряжение, дискинезия гладкомышечных органов, сосудистые реакции) и психических расстройств (нарушения сна, агрессия, тревога) [4]. У пациентов с хронической головной болью развивается так называемое болевое поведение, сопровождаемое депрессией, негативным отношением к лечению [4].

Головная боль без идентифицированных причин (первичная головная боль) отмечается у 45 % населения [6] и имеет значительное социоэкономическое значение [7; 8]. Хроническая головная боль с ежедневными приступами, значительно снижающими трудоспособность больных, встречается у 1,4—2,2 % населения [9].

Выявление депрессивных и тревожных расстройств является крайне важным для больных с хронической головной болью, поскольку именно эти проявления в психической сфере делают столь трудным диагностику и адекватное лечение этих пациентов [14].

Депрессия и хронический болевой синдром имеют много общих звеньев в патогенетических механизмах [3; 4]. Большую роль в патогенезе депрессии играет дефицит норадреналина и серотонина в соответствующих структурах центральной нервной системы. В реализации болевого синдрома предполагается участие не только периферического звена (напряжение перикраниальных мышц, оксид азота), но и центрального, в частности гиперактивности тригеминальной ноцицептивной системы, в рамках развития центральной сенситизации [16]. Таким образом, применение антидепрессантов оказывает анальгетическое действие по средствам редукции депрессии, активирования антиноцицептивных систем.

Цель исследования: оценка терапевтической эффективности (в том числе способности оказывать влияние на качество сна) и переносимости агомелатина в лечении депрессии и коморбидной хронической головной боли напряжения (ХГБН).

В исследование было включено 32 пациента, которые находились под наблюдением в медицинском центре «Диасервис» г. Запорожья с депрессивным расстройством и ХГБН, 6 мужчин и 26 женщин в возрасте от 30 до 44 лет (средний возраст $36,88 \pm 3,71$ лет). Подавляющее большинство — 26 человек имели высшее образование. Работали 20 пациентов, 12 — не работали.

Диагноз «депрессивный эпизод умеренный» был поставлен в 68,75 % случаев (балл по PHQ-9 10—14 баллов), «депрессивный эпизод легкий» (балл по PHQ-9 5—9 баллов) — в 31,25 % случаев. Средняя длительность заболевания составила $12,12 \pm 4,91$ месяцев. Клиническая оценка уровня депрессии подтверждалась результатами психометрии.

Диагноз ХГБН соответствовал критериям Международной классификации головных болей II пересмотра 2004 г. [5]; эпизоды головной боли у пациентов отмечались за период не менее 6 месяцев, не менее 15 дней в месяц, не менее 4 часов в сутки. Все пациенты до включения в исследование были обследованы для исключения других видов головной боли.

В исследование не включались пациенты с клиникой печеночной и почечной недостаточности, с наличием

холестаза, беременные, кормящие матери, пациенты с миастенией.

Методы исследования:

- Клинико-неврологическое обследование;
- Шкала депрессии PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9);

- Для определения состояния мышц в соответствии с рекомендациями, данными в Международной классификации головной боли, использовалась пальпация мышц с дальнейшей оценкой выраженности напряжения перикраниальных мышц (лобная, височные, задние шейные, трапециевидные, кивательные) по 3-балльной шкале (0 — нет напряжения; 1 — слабое; 2 — среднее; 3 — выраженное);

- Ведение дневников головной боли (регистрация частоты, длительности, интенсивности головной боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), количество принимаемых анальгетических препаратов);

- Анкета выраженности вегетативных нарушений («Опросник для выявления признаков вегетативных изменений», Вейн А. М.);

- Анкета клинической оценки качества ночного сна;
- Анкета регистрации нежелательных побочных эффектов;

- Статистическую обработку данных проводили при помощи компьютерной программы «Statistica 6.0» (параметрические и непараметрические методы статистического анализа: Стьюдента, Уилкоксона, Манна — Уитни).

В конце исследования проводили оценку эффективности и переносимости терапии препаратом врачом и пациентом.

Длительность непрерывной терапии препаратом агомелатин (Мелитор®, Servier, Франция) составила 12 недель. В ходе наблюдения было предусмотрено 3 визита: визит 1 — скрининг, визит 2 — на 4-й неделе терапии, визит 3 — на 12-й неделе терапии.

Агомелатин назначали в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению препарата: в стартовой терапевтической дозе 25 мг, без связи с приемом пищи, перед сном.

До начала терапии у больных депрессией ведущими были жалобы на нарушения сна, которые оценивали по данным анкеты клинической оценки качества ночного сна. Для диагностики вегетативной дисфункции использовали анкету «Опросник для выявления признаков вегетативных изменений», которую заполнял пациент [2], и она предусматривала количественную оценку.

Кроме того, все пациенты получали препарат тизанидин в дозе 6 мг/сутки в течение 10 дней, массаж воротниковой зоны; дополнительный прием анальгетиков при недостаточном терапевтическом эффекте регистрировался в дневнике головной боли.

До лечения выраженность депрессивного эпизода по шкале оценки депрессии PHQ-9 составляла $14,41 \pm 2,21$ балла, что соответствовало умеренно выраженной депрессии. По анкете балльной оценки субъективных характеристик сна большинство пациентов имели низкую оценку (1 или 2 балла по 5-балльной шкале) по таким показателям как длительность засыпания, продолжительность сна, качество сна, количество ночных пробуждений, а также количество сновидений и качество утреннего пробуждения, что, в конечном счете, выразилось в низком значении суммарного балла по этой анкете в группе — $15,72 \pm 1,80$ при норме 22 балла и более.

У пациентов отмечалось $21,00 \pm 3,63$ приступа головной боли в месяц, средней длительностью $7,41 \pm 2,24$ часа в сутки, интенсивность боли по ВАШ составляла $6,06 \pm 1,19$ балла, у всех пациентов отмечалось значительное напряжение перикраниальных мышц — $2,31 \pm 0,65$ балла, при этом 28 пациентов принимали анальгетические препараты, среднее количество которых составляло $12,31 \pm 3,34$ таблеток за месяц, по данным дневника головной боли пациента.

Выраженность вегетативных расстройств по анкете «Опросник для выявления признаков вегетативных изменений» составила $37,22 \pm 5,42$ балла.

После начала терапии положительная динамика состояния больных регистрировалась уже на 2-м визите (4 неделя приема агомелатина) и сохранялась до конца исследования.

После окончания курса лечения все клинические показатели достоверно ($p < 0,05$) улучшались: уменьшились симптомы депрессии и выраженность вегетативной дисфункции, было отмечено улучшение качества ночного сна, снижалось количество приступов головной боли в месяц,

уменьшалось количество принимаемых анальгетических препаратов, снижалась интенсивность боли по ВАШ, снижалось напряжение в перикраниальных и шейных мышцах (см. таблицу).

В результате проведенного лечения было получено достоверное уменьшение головной боли: уменьшились в 2,27 раза частота, в 2,03 раза — продолжительность, в 1,66 раза — интенсивность головной боли, а также в 2,42 раза — количество принимаемых анальгетиков. Достоверно снизилось напряжение в перикраниальных мышцах (в 1,6 раза), что, по-видимому, способствовало уменьшению сенситизации периферических ноцицепторов у больных с ХГБН после лечения.

Из 32 больных в одном случае (3,13 %) после однократного приема 25 мг препарата агомелатин одна пациентка отметила возбуждение, невозможность заснуть. Симптомы самостоятельно прошли на 3 сутки приема препарата. Данный случай был расценен как несерьезное нежелательное явление, возможно связанное с приемом препарата. У остальных пациентов нежелательных явлений и реакций выявлено не было.

Изменение значений среднего балла по шкале депрессии, оценки субъективных характеристик сна, выраженности вегетативной дисфункции, характеристик головной боли

| Оцениваемый параметр | До начала терапии | Через 4 недели терапии | Через 12 недель терапии |
|------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|
| Шкала оценки депрессии PHQ-9, баллы | $14,41 \pm 2,21$ | $11,03 \pm 1,94^*$ | $7,44 \pm 1,37^*$ |
| Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, баллы | $15,72 \pm 1,80$ | $19,81 \pm 2,02^*$ | $23,50 \pm 4,17^*$ |
| Частота головной боли (за месяц) | $21,00 \pm 3,63$ | $16,34 \pm 2,93^*$ | $9,06 \pm 2,26^*$ |
| Количество анальгетиков за месяц, таблеток | $12,31 \pm 3,34$ | $9,19 \pm 2,87^*$ | $5,09 \pm 1,57^*$ |
| Длительность эпизода головной боли, ч/сут | $7,41 \pm 2,24$ | $5,63 \pm 2,01^*$ | $3,66 \pm 1,41^*$ |
| Интенсивность головной боли по ВАШ, баллы | $6,06 \pm 1,19$ | $4,97 \pm 0,86$ | $3,66 \pm 0,83^{\#}$ |
| Выраженность напряжения перикраниальных мышц, баллы | $2,31 \pm 0,65$ | $1,78 \pm 0,55$ | $1,44 \pm 0,50$ |
| «Опросник для выявления признаков вегетативных изменений», баллы | $37,22 \pm 5,42$ | $31,00 \pm 5,38^*$ | $22,97 \pm 4,42^*$ |

Примечания: * — при $p < 0,05$ между показателями в начале лечения и через 4 недели; # — при $p < 0,05$ между показателями в начале и через 12 недель лечения; * — при $p < 0,001$ между показателями в начале и через 12 недель лечения.

Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы.

Депрессия и хроническая боль являются коморбидными состояниями, которые всегда усугубляют клинические проявления друг друга, образуя своего рода порочный круг.

При лечении ХГБН необходимо использование диагностических шкал для выявления скрытой депрессии.

Применение препарата агомелатин в дозе 25 мг в сутки в течение 12 недель больными с депрессивным эпизодом, нарушениями сна и коморбидной головной болью оказывает позитивное влияние на состояние нервной системы — уменьшалась выраженность депрессии, улучшалось качество ночного сна, снижалось количество приступов головной боли в месяц и принимаемых анальгетических препаратов.

Список литературы

1. Белялов Ф. И. Психические расстройства в практике терапевта: монография / Ф. И. Белялов. — [Изд-е 6-е, перераб. и доп.]. — Иркутск, 2014. — 336 с.
2. Вейн А. М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн. — М.: Медицина, 1998. — 740 с.

3. Депрессии в неврологической практике/ [Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Голубев В. Л. и др.]. — М., 2007. — 198 с.

4. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич. — М., 2003. — 432 с.

5. Classification of Headache Classification Committee. International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd edition // Cephalalgia. — 2004; 24 Suppl. 1: 1—160.

6. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide / [Stovner L., Hagen K., Jensen R. et al.] // Ibid. — 2007. — 27. — P. 193—210.

7. Cost of health care for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS) / [Bloudek L. M., Stokes M., Buse D. C. et al.] // J. Headache Pain. — 2012. — 133(5). — P. 361—378.

8. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990—2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / [Vos T., Flaxman A. D., Naghavi M. et al.] // Lancet. — 2012. — 380(9859). — P. 2163—2196.

9. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study / [Buse D. C., Manack A. N., Fanning K. M. et al.] // Headache. — 2012; 52(10): 1456—1470.

10. Major depression and its response to sertraline in primary care vs. psychiatric office practice patients. Results of an open-label trial in Argentina / [Lyketsos C. G., Taragano F., Treisman G. J. et al.] // Psychosomatics. — 1999; 40: 70—5.

11. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study / [Ayuso-Mateos J. L., Vazquez-Barquero J. L., Dowrick C. et al.] // Br J Psychiatry. — 2001; 179: 308—16.

12. Depression and Anxiety in the United States: Findings From the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System / [Strine T. W., Mokdad A. H., Balluz L. S. et al.] // Psychiatr Serv. — 2008; 59 (12): 1383—90.

13. Kroenke K. Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy, and outcome / K. Kroenke, A. D. Mangelsdorff // Am J Med. — 1989; 86(3): 262—6.

14. Atlas of Migraine and Other Headaches / S. D. Silberstein, M. A. Stiles, W. B. Young (eds). — [2nd edition]. — London and New York : Taylor and Francis, 2005. — 138 p.

15. Stahl S. M. Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder / S. M. Stahl, Stephen M. Stahl. — Cambridge University Press, 2000. — 175 p.

16. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache — possible pathophysiological mechanisms / L. Bendtsen // Cephalalgia. — 2000; 20: 486—508.

Надійшла до редакції 10.09.2015 р.

ГРИЦАЙ Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей практики — семейной медицины Запорожского государственного медицинского университета, Запорожье; e-mail: nusha260408@rambler.ru

GRYTSAY Anna, Associate Professor of Department of general practice — family medicine of Zaporizhzhia State medical University, Zaporizhzhia; e-mail: nusha260408@rambler.ru