

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

УДК 616.89-008.454

Винник М.І., Пітик О.М., Краснополська І.І., Г.М., Козовик І.І., Бондар О.М., Винник Ю.М.

Лікування депресій у загальномедичній практиці

Івано-Франківський національний медичний університет
Івано-Франківська обласна клінічна психіатрична лікарня №1
Київська міська клінічна психоневрологічна лікарня №1

Резюме. У роботі описані основні групи антидепресантів та їх застосування у загальномедичній практиці. Наведено схему ведення хворих на депресивні розлади з можливими ускладненнями і показано тактику лікаря у цих випадках.

Ключові слова: лікування, депресія, загальна медицина.

Методи терапії депресій в загальній медицині багато в чому запозичені з психіатричної практики. Провідне місце серед них належить психофармакотерапії з переважним використанням антидепресантів (тимоаналептиків). За півстоліття, що пройшло з часу синтезу перших антидепресантів, препарати цього класу повністю підтвердили свій пріоритет в лікуванні депресій.

Ефективна терапія депресій неможлива без знання спектру психотропної активності антидепресантів.

Як й інші психотропні засоби, антидепресанти можна розділити залежно від області застосування (загальна медицина - психіатрична клініка) на препарати першого і другого ряду.

До препаратів першого ряду включені антидепресанти останніх генерацій (фармакологічні властивості антидепресантів розглядаються відповідно до сучасної унітарної теорії патогенезу депресії, що постулює дисбаланс серотонін- і норадренергічних систем мозку), а саме - селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), оборотні інгібітори моноаміноксидази типу А –(ОІМАО-А), селективні блокатори зворотного захоплення норадреналіну (СБЗЗН), препарати подвійної дії (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСН), норадренергічні і специфічні серотонінергічні антидепресанти (НССА), селективні стимулятори зворотного захоплення серотоніну(ССЗЗС). Наведені групи антидепресантів в найбільшій мірі відповідають вимогам загальномедичної мережі [4, 13, 15]. Це мінімальна вираженість небажаних нейротропних і соматотропних ефектів, які могли б порушити функції внутрішніх органів, а також центральної нервової системи, або привести до посилення соматичної і психічної патології; обмеженість ознак поведінкової токсичності; мінімальний тератогенний, ембріотоксичний і неонатальний ефекти, що не перешкоджають проведенню (у виняткових випадках) психофармакотерапії в період вагітності і лактації; низька вірогідність небажаних взаємодій із соматотропними препаратами; безпека при передозуванні; простота використання (можливість призначення фіксованої дози препарату або мінімальна потреба в її титрації).

До препаратів другого ряду віднесені традиційні тимоаналептики - інгібітори моноаміноксидази - ІМАО (їх використання в сучасній психіатричній практиці у зв'язку з високою токсичністю гранично обмежене) і трициклічні антидепресанти - ТЦА. Медикаменти цього ряду мають виражений психотропний ефект і показані для застосування в психіатричних установах, коли співвідношення "ризик-користь" лікування у зв'язку з тяжкістю депресій зміщується на користь інтенсивної терапії. Така терапія дозволяє гранично швидко купувати депресію, не дивлячись на ризик побічної (як нейротропної, так і соматотропної) дії, що підвищується при цьому, а також несприятливих наслідків інтеграції із соматотропними засобами.

Антидепресанти, виділені в цей ряд (амітриптилін, іміпрамін, кломіпрамін), інгібітори МАО повинні застосовуватися з великою обережністю. У соматичних хворих, особливо в осіб літнього і старечого віку, їх використання пов'язане з ризиком розвитку станів сплутаної свідомості (деліріозні стани, що протікають з порушенням свідомості, дезорієнтацією в часі, просторі і власній особі, змінами циклу "сон - активність", розладами уваги і пам'яті, спалахами психомоторного збудження, ілюзорно-галюцинаторними феноменами). Вірогідність виникнення таких станів значно збільшується у осіб, що зловживають алкоголем і наркотиками, а також при проведенні комбінованої терапії, що включає як психотропні, так і деякі соматотропні засоби [5, 7].

Необхідно підкреслити важливість своєчасного розпізнавання стану сплутаної свідомості. При помилковій діагностиці цих станів нерідко робляться спроби купування симптомів психомоторного збудження і галюцинаторних розладів шляхом форсування психотропної дії (збільшення доз психофармакологічних препаратів і тому подібне), що може спричинити значне погіршення стану. Маніфестація навіть короточасних (найчастіше нічних) епізодів сплутаної свідомості - показання для повного припинення (з проведенням відповідних дезінтоксикаційних заходів), або для модифікації психофармакологічної терапії (зниження доз, лікування препаратами першого ряду) (табл. 1, табл. 2).

Особливо широке застосування в останні роки у психіатричній і загальномедичній практиці (при легких та помірних депресіях) набули селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну [4, 15]. У цій групі слід приділити увагу препарату "Золофт", що знайшов широке застосування в лікуванні депресій і obsesивно-компульсивних розладів [15].

Золофт (сертралін) - могутній селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніна, не викликає блокади муска-

Таблиця 1. Антидепресанти (тимоаналептики) першого і другого ряду

Препарати першого ряду	Препарати другого ряду
СІЗЗС: флуоксетин, сертралін, пароксетин, флувоксамін, циталопрам	
ОІМАО-А: піразидол	ІМАО: ніаламід
СБЗЗН: мianсерин	СБЗЗН: малпротилін
СІЗЗСН: венлафаксин, мілнаципран	
НССА: міртазапін	
ССЗЗС: тіанептин (коаксил)	
	ТЦА: амітриптилін, іміпрамін (меліпрамін), дезипрамін, доксіпін, кломіпрамін (анафраніл)

Таблиця 2. Добові дози антидепресантів (препарати першого ряду)

Клас анти-депресанту	Препарат	Доза, мг
СІЗЗС	Флуоксетин	20
	Флувоксамін	50–100
	Сертралін	50–100
	Пароксетин	20
	Циталопрам	20
ССЗЗС	Тіанептин	25–37,5
	Міансерин	30–60
СІЗЗСН	Венлафаксин	75–112,5
	Мілнаципран	100–150
НССА	Миргазапін	15–30
ОІМАО-А	Пірліндол	100–150

ринових, серотонінових, адренергічних і ГАМК-ергічних рецепторів. Тому препарат практично не володіє холінолітичними, кардіотоксичними і седативними властивостями. Фармакокінетичні характеристики Золофта наче акумулюють позитивні властивості всієї групи антидепресантів. Концентрація препарату в крові досягається через 6–8 годин після його прийому. Рівноважна концентрація препарату в крові встановлюється через тиждень [1, 2, 6].

В основі профілю психотропної активності лежить виразна тимоаналептична дія із слабким стимулюючим компонентом. Хоча перші ознаки поліпшення з'являються вже протягом 1-го тижня терапії, для досягнення очевидного ефекту необхідно 3–4 тижня, а іноді і 6–8 тижнів. Ефект посилюється у міру продовження лікування.

Золофт застосовується для лікування всіх видів депресій різного ступеня тяжкості. Сертралін позитивно впливає на хворих з тривожними депресіями і порушеннями сну, редукція тривоги відбувається значно швидше, ніж при використанні флуоксетина. У разі змішаного анкіозно-тужливого афекту паралельно редукуються вітальні прояви, услід за цим нормалізується настрій, відбувається наростання психічної активності, зникають суїцидальні думки і соматоформні порушення.

У невеликих дозах (до 100 міліграм на добу) препарат застосовується в профілактичних цілях при рекурентних депресіях. Крім того, сертралін використовується для лікування обсесивно-фобічних розладів. У цих випадках кращий ефект досягається при призначенні 150–200 міліграм препарату на добу протягом 8–12 тижнів.

Оскільки період напіврозпаду препарату складає близько декількох діб, він застосовується в одноразовій дозі - 50–200 мг/добу (мінімальна і оптимальна доза - 50 міліграм). У разі потреби дозу збільшують на 50 мг/добу 1 раз на тиждень. Для профілактичних цілей достатньо 50–100 міліграм на добу.

Золофт ефективний і безпечний для всіх вікових груп: дітей, дорослих і немолодих пацієнтів. Унікальність препарату полягає в тому, що не вимагається індивідуального підбору дози, залежно від віку [15].

Препарат не підсилює впливу алкоголю, карбамезапіна, галоперидолу на когнітивну і психомоторну функції при одночасному прийомі. Сертралін не викликає седацію і не робить впливу на психомоторну функцію, не викликає залежності, не має кардіотоксичною дією, добре переноситься хворими з серцево-судинними захворюваннями. Доведена висока ефективність препарату при обсесивно-компульсивних і панічних розладах, генералізованій тривозі.

При тривалому застосуванні Золофта не зростає толе-

рантність і не розвивається залежність.

Можливості широкого використання Золофта в лікуванні депресій обумовлені: високою ефективністю (антидепресивна дія відповідає ефективності класичних антидепресантів); хорошою переносимістю у поєднанні з незначним числом побічних ефектів; м'яким, збалансованим характером дії, рівномірним впливом на всі складові депресивного афекту (тривога, туга, апатія); впливом на тривожно-депресивні, депресивно-фобічні і депресивно-іпохондричні стани; зручністю застосування (один раз в день, немає необхідності підбору оптимальної дози); відсутністю вираженої седації, що дозволяє зберігати звичний ритм життя і соціальну активність.

Слід пам'ятати, що в умовах загальнономедичної мережі необхідно призначати мінімум психотропних засобів (1–2 препарати). Це пов'язано з їх можливою інтеракцією, не завжди відомою лікареві загальної практики, а також з вірогідністю побічних ефектів. Одно- або двократний прийом медикаментів, що не порушує істотним чином розпорядку дня пацієнтів, і що не перешкоджає професійній діяльності, найбільш доцільний в лікувальних установах загального типу і особливо в амбулаторних умовах [3, 8].

Ефективність терапії залежить не тільки від властивостей препарату, але і від способу його введення, дози, режиму прийому і таких, здавалося б, менш очевидних чинників, як відношення хворого і його родичів до лікування [6, 9].

Вибір антидепресантів залежить від таких чинників, як вік, соматичний стан пацієнта, а також толерантність (індивідуальна чутливість) до психотропних препаратів. Необхідно враховувати також минулий досвід хворого (при епізодах психічних розладів в анамнезі) і дані про особливості реакції на терапію його близьких родичів у випадку, якщо вони лікувалися психотропними засобами [10, 14].

Загальну схему дозування зазвичай визначає період напіввиведення препарату (час, протягом якого з організму виводиться половина прийнятої дози препарату). Проте індивідуальні особливості пацієнта вносять серйозні поправки в схему терапії, тому порядок прийому препаратів може розрізнятися у різних хворих і мінятися в ході лікування одного і того ж хворого.

Підбір адекватної дози тимоаналептиків залишається одним з найбільш складних питань терапії депресій. Рекомендації, що містяться із цього приводу в інструкціях по застосуванню того або іншого засобу, дають лише найзагальніші відомості про "терапевтичне вікно", засновані на усереднених даних, отриманих в процесі клінічних випробувань. При цьому не враховується ні індивідуальна чутливість, ні можливість коморбідної патології внутрішніх органів, що визначає соматичний стан пацієнта. У загальній практиці, особливо при поєднанні афективної і соматичної патології, добові дози антидепресантів (навіть препаратів першого ряду) повинні бути нижчими за ті, що використовуються у психіатрії (табл. 2).

При необхідності збільшення добової дози препарату її підвищення (титрація) проводиться поступово при ретельному контролі змін як в психічній, так і в соматичній сфері.

Механізми нейрохімічного впливу антидепресантів володіють інертністю, у зв'язку з цим тимоаналептичний ефект у ряді випадків розвивається поступово. Цю обставину необхідно мати на увазі і не переривати терапію, якщо її результат не виявляється в перші ж дні. Разом з тим за відсутності ефекту впродовж 1–2 тижнів неминуче виникає питання про модифікацію лікування [11, 12].

Після досягнення бажаного ефекту добові дози препарату знижують поступово: різке зниження доз або відміна препарату може спровокувати "синдром відміни", погіршення як психічного, так і соматичного стану. У ряді випад-

ків навіть при повній редукції афективних розладів необхідно продовжувати лікування.

Терапія депресій включає три фази: купування, підтримання і профілактику.

Перша фаза проводиться у декілька етапів відповідно до алгоритму, представленого на схемі (рис. 1).

В умовах загальномедичної практики можливі терапевтичні дії, що відносяться до етапів 1-3б. При цьому бажано визначити необхідність консультації психіатра, особливо при соматичних захворюваннях. Інтенсивні методики (етапи 3В-4), що передбачають внутрішньовенне краплинне введення психотропних засобів, а тим більше - електроконвульсивну терапію (ЕКТ) - компетенція психіатричної служби. Більше того, такі дії показані при важких, психотичного рівня депресіях або при хронічних, резистентних до терапії станах [14, 17]. При виявленні такого роду тенденцій лікар, що працює в установі загальної медицини, обов'язково повинен направити хворого до психіатра.

Лікувальні дії дозволяють досягти редукції депресивної симптоматики аж до повного зворотного розвитку депресії і настання ремісії (інтермісії). Проте такий результат ще не є показанням до відміни лікування. Відмова від його продовження дає високу частоту (20-50%) рецидивів.

Підтримуюча (протирецидивна) терапія антидепресантами, показана при всіх типах депресій, призначається як мінімум впродовж 4-6 місяців після купування основних проявів. Після закінчення курсу терапії необхідне поступове зниження дозувань, оскільки обрив прийому препаратів може привести до виникнення "синдрому відміни" з вираженими вегетативними розладами.

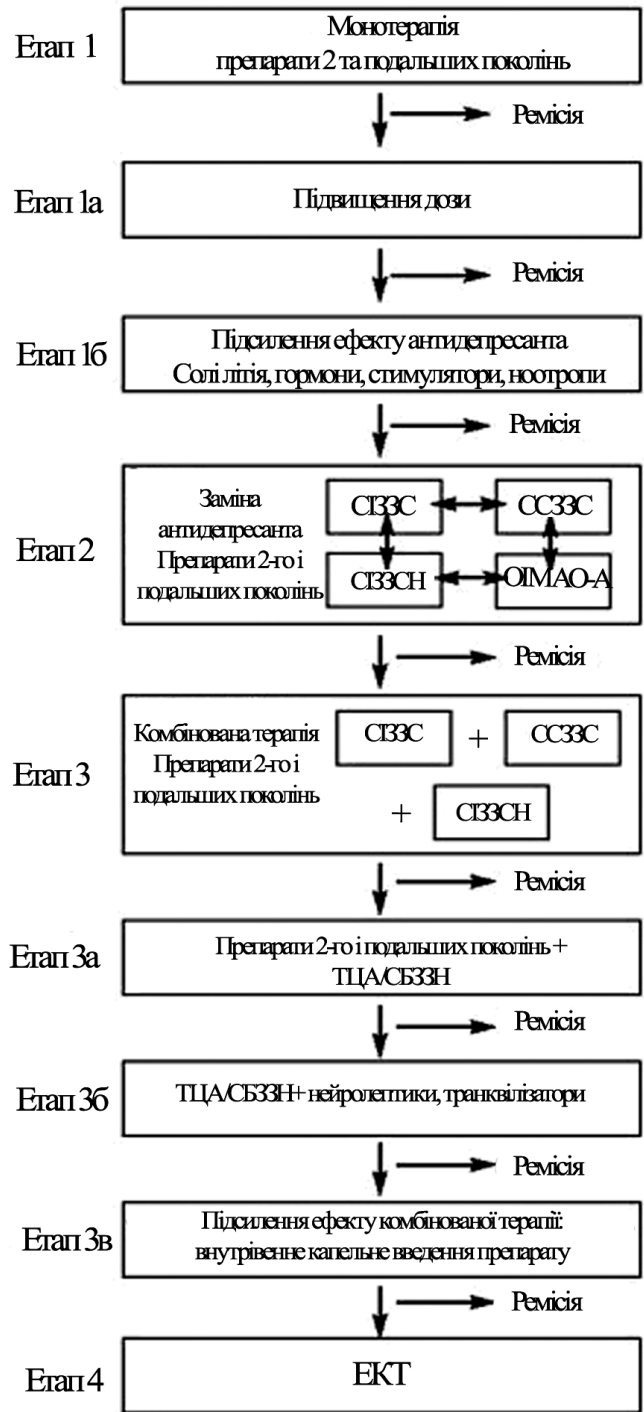
Хворі на рекурентні депресії і біполярні розлади потребують тривалої (не менше декількох років, а іноді довічної) профілактичної терапії. Така терапія у разі рекурентної депресії з урахуванням тяжкості, тривалості і кратності епізодів здійснюється за допомогою антидепресантів.

Ефективна співпраця психіатрів із структурами первинної медичної допомоги, що забезпечує проведення адекватної терапії депресивних станів, - застава покращення лікувального процесу в цій сфері психічної патології.

Література

1. Андрюшенко А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS (d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике /М. Ю. Дробижев, А. В. Добровольский // Журн. неврол. и психиат. – 2003 -№5 - с. 11-17.
2. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М.Вейна. - М.: МЕДпресс-информ, 2001 – 175с.
3. Bremner JD. Does stress damage the brain? /JD Bremner //Biol. Psychiatry. – 1999 - №45–P.797-805.
4. Wade A. Citalopram in general practice: its efficacy and tolerability /C. Rosenberg //Primarycare psychiatry–2001–Vol.7,№4–P.123-128.
5. Вознесенская Т.Г. Депрессии в неврологической практике. - М.: Медицина – 1998 –168с.
6. ГайерД. Головная боль //Вкн.: Неврология. –Под редакцией М. Самуэльса. (Пер. сангл.) -М.: Практика – 1997 – с. 216-289.
7. Gundel H.Psychic and somatic findings in jaw or facial pain of unclear origin. Comparison of patients with severe and mild symptoms/ K.H.Ladwig, A. Wolowski/Schmerz–2002–Vol.16,№4–P.285-293.
8. Guberman A. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: a survey/C. Coman // Can. J. Neurol. Sci. – 2000 –Vol. 27 - №1 – P. 37-43.
9. Zakrzewska JM. Facial pain: Neurological and non-neurological / JM Zakrzewska // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.– 2002 -№72 –P.27-32.
10. Cassano P.Depression and public health: an overview /M.Fava //J. Psychosom. Res. -2002–Vol.53,№4–P.849-857.
11. Lorenzo CD. Visceral hyperalgesia in children with functional abdominal pain. /NN.Youssef//J.Pediatr.–2001–Vol.139,№6–P.838-843.
12. Manji HK. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorder: implications for the development of novel therapeutics. /RS.Duman// Psychopharmacol.Bull.–2001-№35–P.5-49.

Рис. 1. Алгоритм терапії депресії (схема)



13. Оганов Р.Г. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. /Л.И.Ольбинская А.Б. Смулевич А.Б.// Кардиология. – 2004 - №1 – с. 48-54.

14. Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. /LS Radloff // Appl. Psychol. Meas. - 1977 -№1 –P.385-401.

15. Stahl SM. Using secondary binding properties to select a not so selective serotonin reuptake inhibitor. /SM.Stahl // J. Clin. Psychiatry. – 1998 –Vol.59 -№12 –P.642-643.

16. Хэгллин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней. М.: Триада-Х - 2001.-256с.

17. Holroyd K.A. Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches. / M.Stensland, G.L.Lipchik.//Headache–2000–Vol.40-№1–P.3-16.

Vinnik M.I., Krasnopolska I.I., Kozovyyk I.I., Bondar O.M., Vinnik Yu.M.

Treatment of Depression in General Medical Practice

Summary: The article describes the main groups of antidepressants and their application in the general medical practice. The scheme of

treatment of the patients with depressive disorders, possible complications and the tactics of a doctor in these cases are proposed.

Key words: treatment, depression, general medicine.

Надійшла 09.04.2012 року.

УДК 611-018.26+576.3/7

Дельцова О.І., Чайковський Ю.Б., Геращенко С.Б.

Використання жирових стовбурових клітин як альтернативного джерела в регенеративній медицині

Кафедра гістології, цитології та ембріології (зав. каф. – проф. С.Б.Геращенко)

ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет

Кафедра гістології та ембріології (зав. каф. – член-кор. НАМН України, д.мед.н., проф. Ю.Б. Чайковський)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме. Стаття присвячена висвітленню результатів сучасних досліджень стовбурових клітин жирової тканини як мультипотентних стовбурових клітин. Наводяться дані про використання жирових стовбурових клітин для відновлення епітеліальної, хрящової, кісткової, м'язової та нервової тканин, гепатоцитів та інсуліноцитів в експерименті й клініці. Обговорюються потенційні можливості жирових стовбурових клітин для регенерації пошкоджених та ішемізованих тканин серця, підшлункової залози, спинного мозку і периферійних нервів.

Ключові слова: жирові стовбурові клітини, регенераційна медицина.

Жирові клітини (адипоцити) належать до клітинних елементів сполучної тканини. Адипоцити локалізуються групами в жировій тканині, рідше поодинокі і здебільшого біля кровоносних судин. Адипоцити мають вигляд пухирчастих клітин, заповнених великою краплею жиру. Вважають, що жирові клітини живуть довго (до 14 років). Є дані про те, що мітози в їхніх клітинах-попередниках закінчуються через 2-3 тижні після народження і в дорослих жирові клітини не діляться [1]. Між групами адипоцитів розташовуються фібробласти, мастоцити, лімфоцити, тонкі колагенові волокна, кровonosні і лімфатичні капіляри, нерви. Про жирову тканину можна говорити як про великий метаболічно активний орган, який бере участь у поглинанні з крові, синтезі, зберіганні і мобілізації нейтральних жирів. Жирова тканина слугує депо нейтральних жирів (високоенергетичні поживні речовини), бере участь в обміні води, виконує механічну і амортизаційну функції.

Біла жирова тканина гіподерми нині вважається секреторним органом, який продукує адипокіни, що здатні регулювати низку метаболічних процесів при різних видах патології (ожиріння, діабет і метаболічні захворювання) [15]. До адипокінів належать лептин, який стимулює обмін речовин, адипонектин – збільшує чутливість до інсуліну, окислює жирні кислоти, зменшує продукцію глюкози в печінці; менше вивчені резистин і ретино-з'язувальний білок [4]. Адипокіни мають вирішальне значення для динаміки контролю енергетичного метаболізму і чутливості до інсуліну [67, 26].

У світлі сучасних досліджень тканинної регенерації жирова тканина інтенсивно вивчається, як можливе нове джерело стовбурових клітин [9, 68]. Стовбурові клітини жирової тканини отримали з підшкірної жирової клітковини [61]. Доведено, що ці стовбурові клітини мають мультипотентні властивості є ідеальними для регенеративної медицини [48, 60, 7, 44, 58].

Жирова тканина розповсюджена в організмі, доступна і зручна для забору, здатна диференціюватися в кількох напрямках і забезпечувати терапевтичний ефект на моделях

травм і хвороб за допомогою імуномоделюючих процесів [13]. Фундаментальні дослідження показали, що з жирових стовбурових клітин можна отримати клітини і тканини, які походять не тільки з мезенхіми, але й з екто- та ендодерми [45]. Тобто, жирова тканина є ідеальним донором для трансплантації автологічних стовбурових клітин у людини [36]. Останнім часом темпи відкриття похідних жирових клітин прискорюються як на доклінічному, так і клінічному рівнях. Проведено більше 40 клінічних досліджень із використанням жирових стовбурових клітин у 15 країнах, більшість з яких мають фази I і II клінічної безпеки [27].

Стовбурові клітини жирової тканини, переважно, локалізуються в периваскулярних ділянках. Місцево вони диференціюються в гладкі міоцити та ендотеліальні клітини при ангіо- та неоваскулогенезі, а також в адипоцити. Їхніми маркерами є CD34+, CD31+ [22, 21]. Із стовбурових клітин, які експресують CD34+, більшість належить до резидентних перичитів [2]. Саме CD34(+) і L-NGFR(+)h ASCs – клітини можна вважати кандидатами для тканинної інженерії та регенеративної медицини [11]. Навколо судини розрізняють два шари клітин: внутрішній, який складається з клітин із CD146+/CD34+ (із перичитогенним), і зовнішній – CD146/CD34+SA-ASK (з адипогенним потенціалом) [64].

У свіжовиділених жирових клітинах M.J. Varma et al. [55] виявили експресію CD34+, CD117+, HLA-DR, CD105+ і незначну кількість CD166+. Автори під час операції абдомінопластики в людини отримали жирову тканину і методом проточної цитометрії виокремили з неї 4 популяції клітин: - кандидати на периваскулярні з маркерами (CD146+/CD34+) та ендотеліальні (CD31+/CD34+) клітини; зрілі (CD31+/CD34) і незрілі (CD31+/CD34-) ендотеліальні клітини та преадипоцити (CD31+/CD34-) і (CD90+ без CD146+) [3].

Біологію адипоцитів і механізми, які залучені в процеси проліферації, диференціації, адипокінової секреції та експресії генних білків вивчали *in vitro*. Враховуючи переваги і недоліки адипоцитів, на підставі цих досліджень нещодавно заснована клітинна лінія 3T3-L1, яка є більш сталою і легшою у використанні, ніж попередні [57].

Численні дослідження щодо можливостей диференціювання стовбурових жирових клітин на інші тканини, проведені в останні 25 років, і отримані нові дані щодо їхнього використання, у першу чергу, для лікування серцево-судинних захворювань [53, 59, 14, 54]. Так, N.J. Palpant et al. [50] із жирової тканини навколо судин у мишей виділили адипоцити, культивували їх *in vitro*, впливали антитілами, міченими магнітними наночасточками та фармакологічними засобами на Wnt та цитокінові сигнали. Ці клітини на початку розвитку експресували ізоформи білків серцевих