

АКТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ



Фофанова Юлия Сергеевна
Кафедра психиатрии, наркологии
и психотерапии
Академии постдипломного образования
ФМБА

Показания к применению антидепрессантов:

- депрессивный эпизод;
- дистимия;
- тревожные расстройства;
- паническое расстройство;
- обсессивно-фобические расстройства;
- обсессивно-компульсивные расстройства;
- алкоголизм и другие зависимости;
- расстройства пищевого поведения;

- органические неврозы (синдром раздражения толстого кишечника, гипервентиляционный синдром, синдром Да Коста – кардионевроз);
- соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы;
- соматизированные расстройства;
- болевые синдромы;
- синдром хронической усталости.

Классификация антидепрессантов:

Классификация, основанная на особенностях химической структуры:

1. **Моноциклические** антидепрессанты: флуоксетин, флувоксамин, милнаципран и др;
2. **Бициклические** антидепрессанты: сертралин, пароксетин, циталопрам, тразодон и др;
3. **Трициклические** антидепрессанты: кломипрамин, amitриптилин, дезипрамин, доксепин, тианептин и др;
4. **Тетрациклические** антидепрессанты: миансерин, мапротилин, лудиомил, мirtазапин и др;
5. Производные **бензамидов**: моклобемид;
6. Производные **гидразина**: фенелзин, ниаламид и др.

Классификация антидепрессантов:

Классификация, основанная на фармакодинамическом принципе, предполагает выделение следующих групп антидепрессантов.

1) антидепрессанты, нарушающие обратный захват (re-uptake) моноаминов:

а) **Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)** — флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам;

б) **Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН)** — ребоксетин, атомоксетин;

в) **Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН)** — венлафаксин, дезвенлафаксин, милнаципран, левомилнаципран, дулоксетин;

г) **Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина (ИОЗНиД)** — бупропион;

д) **Трициклические антидепрессанты, которые нарушают обратный захват серотонина, норадреналина и обладают холинолитическим действием** — амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, протриптилин, нортриптилин, тримипрамин, мапротилин, кломипрамин, лофепрамин.

2) антидепрессанты, препятствующие разрушению моноаминов:

а) **ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО):**

– необратимые неселективные ИМАО (нарушают работу MAO типа А и В): фенелзин, транилципромин, изокарбоксазид;

– обратимые селективные ИМАО: моклобемид, пирлиндол (нарушают работу MAO типа А), селегилин (нарушает работу MAO типа В);

3) атипичные антидепрессанты:

а) **антагонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов**, угнетающих высвобождение серотонина, в результате чего серотонинергическая нейротрансмиссия усиливается, и постсинаптических серотониновых рецепторов, что ведет к модуляции серотонинергической нейротрансмиссии: миртазапин, миансерин;

б) **модуляторы серотониновых рецепторов:** тразодон, вортиоксетин, агомелатин;

в) **активаторы нейронального захвата моноаминов:** тианептин.

Классификация антидепрессантов:

Систематика Кильгольца с выделением препаратов с преимущественно седативным и стимулирующим действием, а также группы препаратов поливалентного сбалансированного действия:

С преимущественно седативным действием: amitriptilin, mianserin, mirtazapin, trazodon, fluvoxamin, agomelatine.

Сбалансированного действия: sertraline, paroxetine, citalopram, escitalopram, venlafaxine.

С преимущественно стимулирующим действием: fluoxetine, moclobemide, duloxetine, milnacipram, vortioxetine, clomipramine.

Трициклические антидепрессанты: АМИТРИПТИЛИН

- Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, антагонист рецепторов серотонина 2 типа. Проявляет сродство к мускариновым и гистаминным рецепторам H1, блокируя их.
- Показания к применению: депрессивный эпизод, в том числе в рамках шизофрении; рекуррентное депрессивное расстройство; нервная булимия; эмоционально неустойчивое расстройство личности; расстройства поведения; энурез неорганической природы; мигрень; постоянная некупирующаяся боль.
- Использование «off-label» (вне официальных показаний): синдром раздражённой кишки; посттравматическое стрессовое расстройство; профилактика мигрени; анорексия; различные тревожные расстройства.
- Целевые симптомы: депрессивное настроение, тревожность, психосоматические симптомы, хроническая боль, бессонница. Препарат продемонстрировал эффективность при тяжелой, резистентной к терапии другими антидепрессантами депрессии, при депрессии с выраженной тревогой, бессонницей, при хронических болевых синдромах при различных соматических и психических расстройствах.
- Дозировка и подбор дозы: терапевтическая доза 50-250 мг/сутки. Начинать следует с 25 мг перед сном, повышать на 25 мг каждый 3-7 дней. Максимум – 300 мг/сутки. При лечении хронической боли достаточно низких доз (25-50 мг/сутки). Постгерпетическая невралгия: 50-100 мг/сутки. Расстройства пищевого поведения: 150 мг в течение 8 недель. Профилактика мигрени: 10-25 мг/сутки. Если в начале лечения или после прерывания лечения появляются тревожность, бессонница, ажитация, акатизия, нужно рассмотреть возможность биполярного аффективного расстройства и сменить терапию на стабилизатор настроения или атипичный антипсихотик.
- При лечении тревожности и бессонницы может дать незамедлительный эффект. Обычно терапевтическое антидепрессивное действие появляется на 2-4 неделе.
- Дозу препарата следует снижать постепенно, чтобы избежать синдрома отмены. Стоит помнить, что даже при постепенном снижении синдром отмены может появиться в течение 2 недель после прекращения приема. Схема постепенного снижения: доза, уменьшенная на 50 % – 3 дня, еще раз уменьшенная на 50 % – 3 дня, затем полное прекращение.

Трициклические антидепрессанты: АМИТРИПТИЛИН

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

- Предостережения: начинать лечение другими антидепрессантами следует только через 2 недели после окончания приема amitриптилина; не использовать вместе с ИМАО; начинать прием через 14 дней после прекращения приема ИМАО;
- У пациентов с заболеваниями печени и почек применять только низкие дозы до 50-75 мг/сут.
- Не назначать пациентам в восстановительном периоде после инфаркта; избегать использования с любыми лекарствами, которые продлевают интервал QT. Сердечно-сосудистые побочные действия чаще встречаются у пациентов с недостатком массы тела. Во время терапии – контроль ЭКГ.
- Соблюдать осторожность у пациентов с задержкой мочи, открытоугольной глаукомой, сниженной моторикой желудочно-кишечного тракта (возможны запоры).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

- Передозировка смертельно опасна. С осторожностью назначать пациентам с суицидальным риском.
- У пожилых пациентов рекомендованные дозы – не более 100 мг/сутки.
- Дети: не назначать детям младше 12 лет. Эффективность при лечении депрессии под сомнением. У подростков: начальная доза 50 мг/сутки, повышать постепенно до максимально 100 мг/сутки.
- Противопоказано взаимодействие с индапамидом, селегелином, соталолом, астемизолом, цизапридом, дизопирамидом, пентамидином, пимозидом, прокаиномидом, прокарбазином, хинидином, терфенадином. Вместе с трамадолом повышает риск судорог. Вместе с антихолинергическими препаратами вызывает кишечную непроходимость и гипертермию. Вместе с циметидином вызывает антихолинергические симптомы. Изменяет эффект антигипертензивных средств.

Трициклические антидепрессанты: АМИТРИПТИЛИН

ИДЕАЛЬНЫЙ ПАЦИЕНТ:

Молодой пациент без соматической отягощенности с тревожной депрессией и нарушениями сна, в том числе в рамках шизофрении, т.к. не провоцирует психотическую симптоматику (обладает слабым антипсихотическим эффектом).



Трициклические антидепрессанты: КЛОМИПРАМИН

- Механизм действия заключается в ингибировании обратного захвата норадреналина и в большей степени серотонина. Обладает адреноблокирующей (преимущественно β_1 , α_1), м-холинолитической и антигистаминной активностью.
- Антихолинергическая активность вызывает седацию, сухость во рту, запоры и расплывчатость зрения. Антигистаминные свойства связаны с набором веса и седацией. Блокада альфа адренергических 1 рецепторов объясняет головокружения, седацию и сниженное давление. Блокада ионных каналов вызывает аритмию и судороги при передозировке.
- Показания к применению: постшизофреническая депрессия; депрессивный эпизод; рекуррентное депрессивное расстройство; фобическое тревожное расстройство неуточненное; паническое расстройство; обсессивно-компульсивное расстройство; нарколепсия и катаплексия; другие уточненные виды недержания мочи; недержание мочи неуточненное; постоянная некупирующаяся боль.
- Применение «off-label»: расстройства с обсессивно-компульсивным компонентом (депрессия, шизофрения, синдром Туретта); паническое расстройство; хроническая боль; катаплексия и ассоциированная нарколепсия (ограниченные данные); аутизм; трихотилломания; онихофагия; заикания; преждевременная эякуляция; предменструальный синдром.
- Препарат продемонстрировал эффективность в лечении пациентов с тяжелой и устойчивой к терапии другими антидепрессантами депрессией, у пациентов с сочетанием обсессивно-компульсивного расстройства и депрессии, у пациентов с катаплексией. В отличие от amitриптилина обладает более сбалансированным и даже мягким активирующим действием.
- Дозировка и подбор дозы: рекомендуемый диапазон 100-200 мг/сутки. Начинать с 25 мг/сутки, затем за 2 недели повысить до 100 мг/сутки. Максимальная доза – 250 мг/сутки. Если принимать один раз в день, то лучше перед сном. Если пациент страдает от ночных кошмаров, перед сном большую дозу не давать. При лечении хронической боли достаточно низких доз. При лечении обсессивно-компульсивного синдрома эффективны высокие дозы 200-250 мг/сутки. Риск судорог особенно высок на дозе 250 мг/сутки. Доза 300 мг/сутки повышает риск возникновения судорог до неприемлемо высокого уровня. Если в начале лечения или после прерывания лечения появляются тревожность, бессонница, ажитация, акатизия, нужно рассмотреть возможность биполярного аффективного расстройства и изменить терапию на стабилизатор настроения или атипичный антипсихотик.

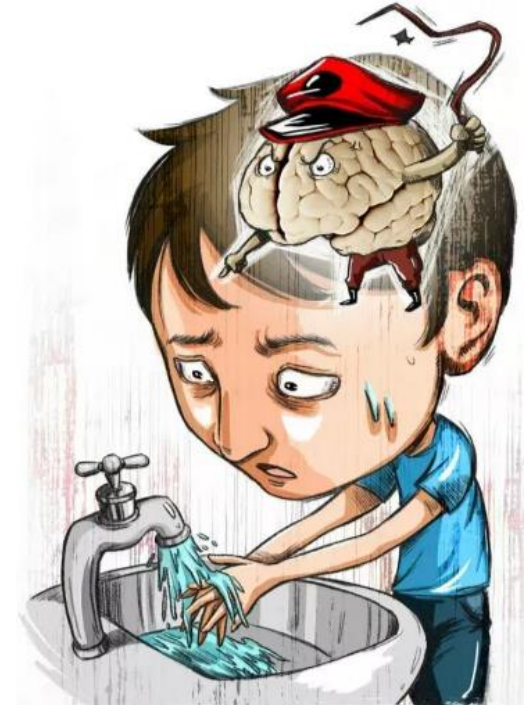
Трициклические антидепрессанты: КЛОМИПРАМИН

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

- Снижать дозу рекомендовано постепенно, чтобы избежать синдрома отмены.
- Кардиологические риски такие же, как у amitриптилина, в связи с чем нужен контроль ЭКГ.
- У пациентов с заболеваниями печени и почек рекомендованы более низкие дозы – 75 мг/сут.
- Во время терапии необходим контроль набора веса.
- У детей: не назначать детям младше 10 лет. Эффективность при лечении депрессии под сомнением. Эффективен при лечении обсессивно-компульсивного расстройства у детей. Титровать дозу до максимально 100 мг/сутки или 3 мг/кг веса в течение 2 недель.
- Взаимодействие: Трамадол повышает риск судорог. Вместе с антихолинергическими препаратами вызывает кишечную непроходимость и гипертермию. Изменяет эффект антигипертензивных лекарств. У кломипрамина самое опасное сочетание с ИМАО (серотониновый синдром).

ИДЕАЛЬНЫЙ ПАЦИЕНТ

Молодой пациент без соматической отягощенности с обсессивно-компульсивным синдромом, в том числе в рамках расстройств шизофренического спектра.



ИМАО: МОКЛОБЕМИД

- Избирательный ИМАО типа А. Ингибирует главным образом метаболизм серотонина, а также норэпинефрина и дофамина в мозге, повышает их содержание в ЦНС.
- Проявляет умеренные тимоаналептические и отчетливые психостимулирующие свойства: улучшает настроение, увеличивает психическую и двигательную активность, повышает способность к концентрации внимания.
- По эффективности при типичных эндогенных депрессиях несколько уступает трициклическим антидепрессантам. Клинический эффект моклобемида развивается к концу 1-й недели лечения, обычно уже в первые дни приема отмечается выраженное активирующее действие. Эффективен у пациентов с депрессивной деперсонализацией, с социальным тревожным расстройством.
- Показания: депрессия различной этиологии, социофобия, деперсонализация/дереализация.
- Суточная дозировка 300-600 мг/сут. Прием осуществляется 1-2 раза в день. Начинают лечение с 300 мг/сут, затем дозировку увеличивают: увеличение суточной дозировки можно начинать через 7 дней после начала приема.
- Взаимодействие: не рекомендуется сочетать лекарство с препаратами, которые повышают уровень серотонина в крови из-за риска развития серотонинового синдрома. Лекарство усиливает эффекты от приема агонистов опиоидных рецепторов и симпатомиметиков. Сочетание препарата с леводопой может усилить головные боли, вызвать бессонницу, тошноту. Одновременный прием моклобемида и селегина приводит к повышению чувствительности к тирамину. Под действием Циметидина замедляется метаболизм лекарства.
- Наиболее частыми побочными действиями моклобемида являются сухость слизистых оболочек, головокружения, головные боли, тошнота, бессонница. У пациентов с биполярной депрессией возможна смена депрессивной фазы на маниакальную. Возможны также ажитация, возникновение психотических симптомов. Отмечались случаи возникновения при монотерапии моклобемидом серотонинового синдрома.
- При переходе с терапии моклобемидом на другие антидепрессанты требуется 2х недельный перерыв в лечении. Перед началом терапии моклобемидом после лечения другими антидепрессантами необходим перерыв в 1 неделю.

ИМАО: МОКЛОБЕМИД

ИДЕАЛЬНЫЙ ПАЦИЕНТ:

Пациент с астено-апатической депрессией с
социофобией или депрессивной
деперсонализацией/дереализацией.



ИМАО: ПИРЛИНДОЛ

- Оригинальный российский антидепрессант, обратимый селективный ингибитор моноаминоксидазы типа А. Отличается регулирующим влиянием на ЦНС (проявляет активирующее действие у больных с апатическими, анергическими депрессиями и седативное действие у больных с ажитированными состояниями). Обладает также ноотропной активностью и улучшает познавательные (когнитивные) функции. Структурно пирлиндол имеет сходство с серотином. Сильно блокирует дезаминирование серотонина и норадреналина и относительно мало влияет на дезаминирование тирамина, что создаёт меньше предпосылок для развития «сырного» синдрома.
- Показания: депрессии, в том числе при шизофрении, преимущественно с психомоторной заторможенностью и астеническими расстройствами, с тревожно-депрессивным или тревожно-бредовым компонентом.
- Хорошая переносимость позволяет применять пирлиндол у больных с сопутствующими соматическими заболеваниями. Отсутствие холиноблокирующего действия у пирлиндола позволяет использовать его у больных с глаукомой и аденомой предстательной железы.
- Препарат назначают в начальной дозе 50-75 мг/сут, разделенной на 2 приема. Затем дозу постепенно увеличивают на 25-50 мг до 150-300 мг/сут. Максимальная суточная доза – 400 мг. Кратность приема – 2-3 раза/сут.
- Взаимодействие: не назначают одновременно с другими ИМАО, фуразолидоном, прокарбазином, селегилином. При одновременном применении повышается эффективность эпинефрина (в связи с антимонаминоксидазной активностью).
- Препарат противопоказан при печёночной и почечной недостаточности, заболеваниях кроветворной системы, в период беременности и кормления грудью, детям до 15 лет.
- При применении могут наблюдаться небольшая сухость во рту, потливость, тремор рук, тахикардия, тошнота, головокружение, аллергические реакции, нарушение сна, в редких случаях – обострении психопродуктивных симптомов.

ИМАО: ПИРЛИНДОЛ

ИДЕАЛЬНЫЙ ПАЦИЕНТ:

Пациент с астено-апатической депрессией с соматизацией или соматической отягощенностью.



СИОЗС: СЕРТРАЛИН

- Помимо ингибирования обратного захвата серотонина слабо ингибирует обратный захват дофамина, поэтому повышает мотивацию, но может вызывать беспокойство.
- Воздействует на сигма1-рецепторы, в связи с чем оказывает прокогнитивный и анксиолитический эффекты, может использоваться в терапии психотической депрессии без риска возникновения психопродуктивной симптоматики, а также деменции.
- Препарат выбора при генерализованном тревожном расстройстве.
- Является препаратом выбора у кардиологических пациентов (не удлиняет QT, в клинических исследованиях продемонстрировал увеличение выживаемости у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями).
- Режим дозирования: 50-200 мг/сут, предпочтительно в первой половине дня.
- Применяется у детей: Начальная доза для детей 6-12 лет 25 мг в сутки с дальнейшим увеличением до 50 мг в сутки. Начальная доза для детей старше 12 лет и взрослых составляет 50 мг 1 раз в сутки; суточную дозу при необходимости можно постепенно, не раньше, чем через неделю, увеличивать с 50 мг до максимальной суточной дозы 200 мг (желательно не выше 150 мг/сут).
- С осторожностью – у пациентов с нарушением функции печени. Больше, чем другие СИОЗС токсически воздействует на печень.
- Наиболее безопасен при беременности.
- Эффективен при зуде.
- Меньше других СИОЗС вызывает синдром «серотониновой безмятежности» (апатии, ангедонии).

СИОЗС: ПАРОКСЕТИН

- Обладает холиноблокирующим действием, что опосредует седативные эффекты.
- Ингибирует синтетазу оксида азота – вызывает сексуальную дисфункцию у мужчин.
- Нельзя резко отменять из-за короткого периода полувыведения и антихолинергической отдачи – развивается синдром отмены (акатизия, беспокойства, покалывания в теле, расстройство ЖКТ, головокружение).
- В первые 2 недели терапии возможно развитие акатизии.
- Режим дозирования: 20-40 мг/сут (желательно в 2 приема), максимальная суточная доза 60 мг/сут. Паническое расстройство требует более высоких доз препарата (40-60 мг/сут).
- Является наряду с эсциталопрамом препаратом первого выбора терапии панического расстройства.
- Среди всех СИОЗС продемонстрировал наибольшую эффективность в терапии психопатологических нарушений в рамках атипичного климактерия и в постклимактерическом периоде.
- Увеличивает выживаемость у пациентов после инсульта (по данным клинических исследований).
- Противопоказан при беременности.
- Препарат выбора при грудном вскармливании.

СИОЗС: ФЛУОКСЕТИН

- Антагонизм в отношении 5HT_{2c}-рецепторов, что опосредует дезингибирование высвобождения норадреналина и дофамина и определяет активирующее действие, антибулимический эффект, но может провоцировать панические атаки, увеличивать риск суицида у депрессивных пациентов.
- При применении высоких доз слабо ингибирует обратный захват норадреналина.
- Длительный период полувыведения, в связи с чем нерезкая выраженность реакции отмены.
- Режим дозирования: во время еды, в 1-2 приема (преимущественно в первой половине дня). Поддерживающая и начальная дозы составляют 20 мг/сут. Если необходимо, дозу повышают еженедельно на 20 мг/сут. Максимальная суточная доза составляет 80 мг, для пожилых пациентов – 60 мг.
- Применяется в терапии астенических, апатических депрессий, нервной булимии.
- Применяется с оланзапином для лечения биполярной депрессии.
- Наиболее эффективен при атипичной депрессии.
- Может применяться при ажитации при деменции.
- Эффективен при синдроме Рейно.

СИОЗС: ФЛУВОКСАМИН

- Способность связываться с сигма1-рецепторами, в связи с чем оказывает прокогнитивный и анксиолитический эффекты, может использоваться в терапии психотической депрессии без риска возникновения психопродуктивной симптоматики.
- Эффективен в терапии обсессивно-компульсивного расстройства, тревожных и психотических депрессий.
- В начале лечения суточная доза составляет 50-100 мг (рекомендуется принимать на ночь). Далее суточная доза может быть увеличена до 150-200 мг. Максимальная суточная доза – 300 мг. Если суточная доза более 100 мг, то ее следует разделить на 2-3 приема.
- При ОКР рекомендованная доза 250-300 мг/сут.
- Применяется у детей старше 8 лет для лечения обсессивно-компульсивного расстройства: в дозах 50-150 мг/сут.
- Является сильным ингибитором цитохромов CYP1A2 и 3A4, в связи с чем требует проверки совместимости при назначении с психотропными (оланзапин, вальпроаты, амитриптилин и др.), а также соматотропными препаратами (варфарин, теофиллин, кофеин, пропранолол и др.).
- Снижает риск тромбозов. В том числе ассоциированных с covid-19.
- В США используется только для лечения ОКР и социальной тревожности.

СИОЗС: ЦИТАЛОПРАМ

- Состоит из двух энантиомеров – лево- и правовращающихся.
- Обладает умеренно выраженным антигистаминным свойством, что обуславливает седацию, способствует повышению веса.
- Удлиняет интервал QT, в связи с чем требует ЭКГ контроля. Нельзя применять с препаратами, удлиняющими QT.
- При ОКР рекомендованная доза 30-40 мг/сут.
- Применяется в терапии тревожных депрессий, обсессивно-компульсивных и фобических синдромов.
- Режим дозирования: пациенты в возрасте до 65 лет – 10-40 мг/сут, старше 65 лет – 5-20 мг/сут.

СИОЗС: ЭСЦИТАЛОПРАМ

- Представляет собой левовращающийся энантиомер – S-циталопрам. В связи с отсутствием правовращающегося энантиомера не обладает антигистаминовой активностью.
- Характеризуется наилучшей среди всех СИОЗС переносимостью и меньшим количеством цитохром-опосредованных лекарственных взаимодействий.
- Самый селективный серотонинергический препарат.
- Удлиняет QT, поэтому требует контроля ЭКГ, нельзя назначать с препаратами, удлиняющими QT (гидроксизин, тиоридазин и др.).
- Используется в терапии депрессий, как тревожных, так и апатических, тревожных расстройств.
- Является препаратом выбора для терапии панического расстройства.
- Режим дозирования: до 65 лет 5-20 мг/сут, после 65 лет 5-10 мг/сут.
- Самое слабое воздействие на сексуальную сферу.

ИОЗСН: ВЕНЛАФАКСИН

- Подавляет обратный захват серотонина и норадреналина в синапсе. Чем выше доза, тем больше подавляет обратный захват норадреналина. В высоких дозах (225 мг/сут) подавляет обратный захват дофамина. В отличие от трициклических антидепрессантов и некоторых антидепрессантов из группы СИОЗС, не активен в гистаминергических, мускариновых или α -1-адренергических рецепторах. По данным некоторых исследований обладает более выраженным антидепрессивным действием, чем СИОЗС.
- Показания: лечение и профилактика депрессии, тревожных расстройств, навязчивых состояний. Использование «off-label»: ПТСР, СДВГ, приливы жара во время химиотерапии, нейропатическая боль.
- Режим дозирования: легкие и среднетяжелые депрессии 75-150 мг/сут, тяжелые депрессии 150-300 мг/сут, навязчивые состояния 150-300 мг/сут. Генерализованное тревожное расстройство: 150-225 мг/сут. Повышать дозу не быстрее чем 75 мг каждые 4 дня. Максимальная доза: 375 мг/сут. При ПТСР возможно применять в диапазоне 37,5-300 мг/сут. При СДВГ – 18,75-75 мг/сут, спустя 4 недели возможно увеличить до 150 мг, а затем и до 225 мг/сут. Нейропатическая боль – 75-225 мг/сут. При приливах жара в течение химиотерапии возможно применять в диапазоне 37,5-150 мг/день в течение 4-12 недель. Пациентам с тревожностью рекомендуется титровать дозу медленно.
- Начинает действовать через 2-4 недели. Если не начал действовать через 6-8 недель, нужно повысить дозу или отменять. При ГТР действие начинает разворачиваться после 8 недель.
- У некоторых пациентов может развиваться синдром отмены. Им можно рекомендовать очень медленное уменьшение дозы по схеме: снижать на 1 % каждый 3 дня, раскрошенную таблетку, растворять во фруктовом соке (100 мл) и затем отливать 1 мл, сокращая таким образом количество потребленного венлафаксина на 1 %. Через 3-7 дней – отливать 2 мл и т.д. Вторая схема – добавить флуоксетин во время снижения венлафаксина. Важно отличать синдром отмены от возврата симптомов заболевания.
- У пациентов с нарушениями функции печени или почек снижать дозу на 50%.
- Среди побочных эффектов – потливость, повышение АД, агитация в первые недели, ощущение «прострела молнии». В высоких дозах из-за дофаминергической активности может провоцировать психотическую симптоматику.
- Применять с осторожностью, если у пациентов случались судороги, при заболеваниях сердца. Может повыситься уровень АЛТ и АСТ поэтому требует контроля уровня трансаминаз плазмы. С осторожностью у пациентов с суицидальными идеями. Не применять при закрытоугольной глаукоме, вместе с ингибиторами МАО. Вместе с антикоагулянтами повышает риск кровотечений.
- Комбинация с мirtазапином («Калифорнийское ракетное топливо») оказывает мощный антидепрессивный эффект при резистентной депрессии.

ИОЗСН: МИЛНАЦИПРАН

- Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Норандренергический эффект больше, чем у дулоксетина и венлафаксина.
- Практически не взаимодействует с другими препаратами, так как не подвергается расщеплению цитохромной системой печени, не имеет активных метаболитов.
- Показания в России: депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство, «off-label» – для лечения болевых синдромов. Применяет для лечения фибромиалгии в США, но не в Европе (не доказана эффективность). В США не применяется для лечения депрессии.
- Целевые симптомы: боль, депрессивное настроение, пониженная энергия и мотивация. Фибромиалгию вылечивает быстрее, чем депрессию.
- Применяется для лечения преимущественно астено-апатической депрессии. Оказывает активирующее действие, редуцирует «fibro-fog» («туман в голове») при фибромиалгии, усталость, обладает прокогнитивным эффектом.
- Режим дозирования: 50-200 мг/сут в 2 приема (большая доза в первой половине дня или последний прием в 16.00) 1-й день: 12,5 мг утром; 2-й день: 25 мг в 2 приема; 4-й день: 50 мг в 2 приема; 7-й день: 100 мг в 2 приема. Максимальная доза: 200 мг/день. Прием 1 раз в день дает значительно меньший эффект, чем прием 2 раза в день. Доза выше 200 мг/сут оказывает более выраженного антидепрессивного действия по сравнению с более низкими дозами. Однако есть пациенты, которым помогают только высокие дозы: 200-300 мг/день. Пациентам с тревожностью рекомендуется титровать дозу медленно.
- Для прекращения терапии постепенное снижение дозы не обязательно.
- Не рекомендован у пациентов с выраженной почечной недостаточностью. При заболевании почек доза препарата не должна превышать 50 мг/сут.
- Может повышать АД, требуется контроль. Применять с осторожностью, если у пациентов случались судороги, если имеются суицидальные тенденции. Не применять при закрытоугольной глаукоме, вместе с ингибиторами МАО.
- Препарат выбора у пациентов с печеночной недостаточностью, т.к. не метаболизируется в печени.
- В отличие от большинства других антидепрессантов не вызывает прибавку массы тела.
- Потливость и нарушения мочеиспускания – чаще, чем у других ИОЗСН.

ИОЗСН: ДУЛОКСЕТИН

- Мощный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина и менее мощный ингибитор обратного захвата дофамина. Не имеет существенного сродства к адренергическим, холинергическим, гистаминергическим, опиоидным, глутаматным и ГАМК-рецепторам. Считается, что его антидепрессивное и болеутоляющие действия связаны с потенцированием серотонинергической и норадренергической активности в ЦНС. Обладает противотревожной активностью.
- Показания: депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, диабетическая полинейропатия гонартроз, боль внизу спины, миалгия, постоянная некупирующаяся боль. Применение «off-label»: стрессовое недержание мочи. Механизм действия при стрессовом недержании мочи пока не определен, но, считается, что он связан с потенцированием активности серотонина и норадреналина в спинном мозге, что усиливает работу клапанов уретры и, тем самым, уменьшает недержание мочи.
- Целевые симптомы: депрессивное настроение, недостаток энергии, мотивации и интереса, нарушение сна, тревожность, боль.
- Режим дозирования: Депрессия: 30-60 мг/день в 1-2 приема. Начинать с 30 мг/день, в 2 приема; можно повысить до 60 мг/день в 1-2 приема; максимум – 120 мг/день. Нейропатия и фибромиалгия: 60 мг/день в 1 прием. Начинать с 30 мг/день, через неделю повысить до 60 мг/день. ГТР: 60 мг/день. Начинать с 60 мг/день в 1 прием; максимум – 120 мг/день. Нет данных об эффективности доз выше 60 мг/день. Не разжевывать, не крошить, глотать целиком.
- Обладает прокогнитивным эффектом у пожилых.
- В отличие от милнаципрана и венлафаксина реже повышает АД.
- Реже вызывает синдром отмены, чем венлафаксин, но чаще, чем милнаципран. Схема постепенного снижения: доза, уменьшенная на 50% – 3 дня, еще раз уменьшенная на 50% – 3 дня, полное прекращение. Если появились симптомы синдрома отмены, поднять дозу, дождаться ухода симптомов синдрома отмены и продолжить снижение.
- Не рекомендован пациентам с нарушением функции печени, аденомой простаты. Применять с осторожностью, если у пациента были судороги. Не использовать при закрытоугольной глаукоме, при злоупотреблении алкоголем, если пациент принимает тиоридазин. Нельзя использовать с ИМАО. Вместе с антикоагулянтами повышает риск кровотечений.

АНТАГОНИСТЫ α 2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ: МИАНСЕРИН

- По своему строению миансерин является тетрациклическим антидепрессантом, который обладает антигистаминным и седативным эффектами, при этом почти не оказывает антихолинергического эффекта. Механизм терапевтического действия миансерина не совсем понятен. Известно, что он является антагонистом α 2-адренорецепторов, блокирует гистаминергические H1-рецепторы, а также некоторые типы рецепторов серотонина, в первую очередь 5-HT₂. Он является слабым ингибитором обратного захвата норадреналина, однако сильно стимулирует высвобождение норадреналина.
- Показания: психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью, органические расстройства настроения, органическое тревожное расстройство, депрессивный эпизод, смешанное тревожное и депрессивное расстройство, соматоформные расстройства.
- Целевые симптомы: депрессивное настроение, тревожность, нарушения сна.
- Дозировка: 30-60 мг/сут. Начальная доза – 30 мг; максимум – 90 мг. Можно принимать в один и в два приема.
- У пациентов с бессонницей и тревожностью может начать действовать сразу же. Антидепрессивный эффект развивается после 2-4 недель приема. Если нет эффекта через 6-8 недель, надо повысить дозу или перейти на другой препарат. Для предотвращения рецидива можно принимать в течение многих лет.
- С осторожностью применять, если у пациента были судороги, если у пациента есть биполярное расстройство. Не применять, если пациент принимает ИМАО.
- Наиболее частые побочные эффекты: седация (со временем слабеет), повышенный аппетит, набор веса. Опасные побочные эффекты: судороги, дискразия крови. Не вызывает сексуальную дисфункцию.
- Необходим контроль массы тела. Если на фоне приема миансерина пациент набрал больше 5 % изначального веса, нужно провести диагностику диабета, дислипидемии, и, возможно, заменить антидепрессант.
- Подходит для пациентов, которым важно отсутствие побочных эффектов в сексуальной сфере; для пациентов с тревожностью. Работает как аугментация при приеме других антидепрессантов. При комбинации с другими антидепрессантами убирает тревожность, улучшает сон.

АНТАГОНИСТЫ α 2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ: МИРТАЗАПИН

- Имеет тетрациклическую структуру. Действует как антагонист «тормозных» центральных пресинаптических α 2 ауторецепторов, препятствуя отрицательной обратной связи и вызывая высвобождение норадреналина. Блокада гетерорецепторов, α 2 рецепторов, содержащихся в серотониновых нейронах, предположительно способен увеличивать высвобождение серотонина, усиливая взаимодействие между серотонином и 5HT1 рецепторами и способствуя, тем самым, анксиолитическому эффекту мirtазапина. Также действует как слабый антагонист рецепторов 5HT1 и как сильный антагонист 5HT2 (особенно подтипов 2A и 2C) и 5HT3 рецепторов. Блокада этих рецепторов может объяснить более низкую частоту таких побочных эффектов, как тревога, бессонница и тошнота, которые часто встречаются при назначении антидепрессантов из группы СИОЗС. Проявляет значительный антагонизм к гистаминовым H1 рецепторам, что приводит к седации. Не влияет на обратный захват норадреналина и серотонина, а также обладает минимальной активностью в дофаминергических и мускариновых рецепторах.
- Показания: депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство.
- Использование «off-label»: ПТСР, приливы жара, инсомния, синдром раздраженного кишечника, депрессия при онкозаболеваниях.
- Целевые симптомы: депрессивное настроение, тревожность, нарушение сна.
- Дозировка: для депрессии – 15-45 мг/сут. Начальная доза – 15 мг вечером; повышать каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут эффект; максимум – 45 мг/сут. С увеличением дозы седация не усиливается. Дробление таблетки 15 мг на две половинки усилит седацию. При приливах жара: 7,5-60 мг. Инсомния и ПТСР: 15-45 мг.
- У пациентов с бессонницей и тревожностью может начать действовать сразу. Антидепрессивный эффект развивается после 2-4 недель терапии. Если нет эффекта через 6-8 недель, надо повысить дозу или перейти на другой препарат. Для предотвращения рецидива можно принимать в течение многих лет.
- Лечебные комбинации: применяется для аугментация терапии СИОЗС и ИОЗСН. Комбинация в венлафаксином («Калифорнийское ракетное топливо») – одна из самых мощных комбинаций антидепрессантов, но необходимо следить за возможностью инверсии фазы в случае биполярного расстройства и появления суицидальных идей.
- Повышает массу тела, нарушает липидный профиль. Если за 3 месяца пациент набрал больше 5% массы тела имеет смысл заменить препарат.
- Преимущества: подходит для пациентов, которым важно отсутствие побочных эффектов в сексуальной сфере; для пациентов с тревожностью и нарушениями сна, а также отсутствием аппетита; из-за благоприятного профиля взаимодействия хорош для пациентов, принимающих большое количество препаратов.

МОДУЛЯТОРЫ 5HT- РЕЦЕПТОРОВ: ТРАЗОДОН

- Был синтезирован в 1966 г. и введен в клиническую практику в 1970 г., при этом в течение 10 лет нейрохимический субстрат его антидепрессивного действия оставался неизвестным. Данные о его влиянии на 5HT систему были получены только в 1976 г. Было показано, что он ингибирует обратный захват серотонина в несколько сотен раз сильнее, чем захват норадреналина и дофамина. Однако вскоре установили, что этот его эффект выражен гораздо слабее, чем аналогичная способность трициклических антидепрессантов и флуоксетина. В конце 1970х годов была определена способность тразодона блокировать постсинаптические серотониновые 5HT₂-рецепторы, чем в первую очередь и объяснялась его антидепрессивная активность.
- Является производным триазолопиридина. Обладает способностью выборочно ингибировать обратный захват серотонина в головном мозгу. Выступает в роли антагониста 5HT_{2A/2C} рецепторов. Обладает антигистаминной активностью.
- Показания: депрессивный эпизод, сексуальная дисфункция, не обусловленная органическими нарушениями или болезнями, постоянная боль, неблагоприятные реакции при терапевтическом применении бензодиазепинов, реабилитация при алкоголизме, реабилитация при наркомании.
- Применение «off-label»: снижение либидо и эректильная дисфункция психогенная, а также при терапии антидепрессантами, бензодиазепиновая лекарственная зависимость, алкогольный абстинентный синдром, приступы мигрени.
- Дозировка и подбор дозы: 150-600 мг/сут. Депрессия (в качестве монотерапии): начинать с 150 мг в два приема, при необходимости повышать каждые 3-4 дня на 50 мг, максимум 400 мг (амбулаторно), 600 мг (в стационаре). Бессонница: начинать с 50 мг перед сном, и, если хорошо переносится, в течение недели повысить до 100-150 мг. В начале лечения седация может быть очень заметной. Из-за короткого периода полураспада суточную дозу принимать в два приема или принимать пролонгированную форму 1 раз в сутки.
- Редко используют как антидепрессивную монотерапию (только при легких депрессиях с нарушениями сна). При бессоннице оправдана монотерапия, в тяжелых случаях может комбинироваться с бензодиазепинами. Тразодон – самый часто назначаемый препарат при составлении комбинаций с антидепрессантами, он не только лечит бессонницу, но и усиливает антидепрессивное действие и устраняет сексуальную дисфункцию.
- У детей разрешен, но с пометкой «с осторожностью». Необходимо помнить о риске приапизма.
- При депрессиях целесообразно назначение в тех случаях, когда принципиально важно отсутствие побочных действий в сексуальной сфере и отсутствие риска набора веса. Реже других антидепрессантов вызывает инверсию в манию при биполярном расстройстве.
- Используется в терапии делириев на фоне деменции и ночной агитации.

МОДУЛЯТОРЫ 5HT- РЕЦЕПТОРОВ: АГОМЕЛАТИН

- Агомелатин был синтезирован в 2005 г. К тому времени среди теорий развития депрессивных расстройств одной из перспективных являлась хронобиологическая, основанная на концепции десинхронизации биологических ритмов при депрессивных состояниях. Механизм терапевтического действия агомелатина реализуется посредством влияния на мелатонинергическую и серотонинергическую системы, соответственно предполагая ресинхронизацию циркадианных ритмов за счет агонизма к MT1- и MT2-рецепторам и селективный антагонизм к 5HT_{2C} серотониновым рецепторам, приводя к специфическому и опосредованному высвобождению двух основных нейротрансмиттеров – норадреналина и дофамина во фронтальной коре, играющих важную роль в патогенезе депрессии.
- Представляет собой химически стабильный аналог человеческого гормона мелатонина – является агонистом мелатониновых MT1 и MT2 рецепторов и оказывает блокирующее действие на 5HT_{2C} рецепторы.
- Действует на «внутренние часы», синхронизирует циркадный ритм. 5HT_{2C}-блокада обуславливает антидепрессивный эффект.
- Показания: депрессия. Эффективен при легких депрессиях с нарушением сна и соматизацией. Обладает антиангедонистическим эффектом.
- «Off-label» используется в качестве аугментирующего средства, нормализующего сон, при лечении другими антидепрессантами (преимущественно СИОЗС).
- Целевые симптомы: депрессивное настроение, нарушения сна.
- Дозирование: в первые 2 недели 25 мг на ночь. Далее при отсутствии эффекта можно увеличить до 50 мг/сут в один прием на ночь.
- Антидепрессивный эффект развивается через 4 недели терапии. Нормализация сна должна происходить в течение первых трех дней лечения. Если препарат был назначен для улучшения сна (в том числе в качестве аугментирующего средства), но в течение трех дней сон не нормализовался, дальнейшая терапия препаратом представляется не целесообразной.
- Не вызывает реакции отмены при резком прекращении.
- Может вызывать изменение биохимических показателей функции печени, в связи с чем требуется регулярный контроль трансаминаз крови (на 3, 6, 12 и 24 неделях терапии).
- Противопоказан при печеночной недостаточности, циррозе печени, других заболеваниях печени в активной фазе; не рекомендовано одновременное применение с сильными ингибиторами цитохрома CYP1A2 (таких как флувоксамин, ципрофлоксацин).

МОДУЛЯТОРЫ 5HT- РЕЦЕПТОРОВ: ВОРТИОКСЕТИН

- Вортиоксетин – один из новейших препаратов, который был введен в клиническую практику в 2013 г. Его эффекты связывают с прямым влиянием на 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5HT_{1D}-, 5HT₃- и 5HT₇-серотониновые рецепторы и ингибированием обратного захвата серотонина.
- Ингибитор обратного захвата серотонина, частичный агонист 5HT_{1A} рецепторов, антагонист 5HT₃ рецепторов. Классифицируется как модулятор и стимулятор серотонина, поскольку имеет мультимодальный механизм действия на серотониновую нейромедиаторную систему. Более конкретно механизм действия вортиоксетина объясняется с помощью следующих биологических механизмов: ингибирование обратного захвата серотонина посредством торможения переносчика серотонина, частичный агонизм к 5HT_{1B} рецептора, агонизм к 5HT_{1A} и антагонизм к 5HT₃, 5HT_{1D} и 5HT₇ рецепторов.
- Дозирование: 5-20 мг/сут (есть мнение, что дозы выше 10 мг/сут не отличаются более высокой эффективностью). Начинать с 10 мг/сут; в зависимости от реакции пациента, понизить до 5 мг или повысить до 20 мг. Можно принимать вне зависимости от приема пищи. При комбинации с ингибиторами цитохрома CYP2D6 уменьшить дозу вортиоксетина на 50%.
- Начинает действовать через 2-4 недель терапии. Если нет эффекта через 6-8 недель, надо повысить дозу или перейти на другой препарат. Для предотвращения рецидива можно принимать в течение многих лет.
- Побочные эффекты вызваны повышением уровня серотонина: ажитация, тревога, бессонница, расстройство ЖКТ. Большинство побочных эффектов возникают сразу после начала лечения и со временем регрессируют.
- Преимущества: подходит для пациентов с когнитивными симптомами депрессии; подходит для пожилых пациентов; не вызывает прибавку в весе, не вызывает сексуальной дисфункции.

СЕРОТОНИНОВЫЙ КОКТЕЙЛЬ



«Калифорнийское ракетное топливо»
(«California rocket fuel»)



Комбинация антидепрессантов из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) с препаратами, блокирующими пресинаптические тормозные $\alpha 2$ -адренорецепторы и отключающими патологически усиленную при депрессиях внутрисинаптическую отрицательную обратную связь (миртазапин, миансерин), приводит к тому, что терапевтический эффект не просто суммируется (как при сочетании СИОЗС или СИОЗСН с тразодоном), а многократно усиливается.

Связано это с тем, что при монотерапии СИОЗС или ИОЗСН увеличение концентрации серотонина и норадреналина в синапсах при блокаде их обратного захвата ограничивается наличием патологической гиперчувствительности пресинаптических ауторецепторов, и эффект не наступает раньше, чем произойдет их десенситизация под влиянием антидепрессантов. В случае же блокады $\alpha 2$ -адренорецепторов миртазапином или миансерином этот механизм не ограничивает выброс моноаминов в синапс, что резко повышает эффективность терапии СИОЗС или ИОЗСН.

СЕРОТОНИНОВЫЙ КОКТЕЙЛЬ



«Делхаусовский
коктейль»

серотониновый

(«Dalhousie serotonin cocktail»)

Такое название получила комбинация **L-триптафана** (аминокислота-предшественник серотонина), **пиндолола** (селективный парциальный 5HT1A агонист, а также β -блокатор) и **тразодона** (ингибитор обратного захвата серотонина и одновременно блокатор 5HT2 рецепторов).

Авторы данной комбинации в открытом исследовании обнаружили, что у 100% пациентов (5 больных), ранее не давших терапевтического ответа на четыре курса лечения антидепрессантами, эффект, выразившийся в не менее чем 50% редукции симптомов по шкале Гамильтона.

СЕРОТОНИНОВЫЙ КОКТЕЙЛЬ



«Ньюкаслский серотониновый коктейль»
(«Newcastle serotonin cocktail»)

В следующем коктейле комбинируют **фенелзин** (необратимый неселективный ИМАО), **литий** (повышает чувствительность серотониновых рецепторов и одновременно является кофактором 5-триптофан-декарбоксилазы, ключевого фермента в биосинтезе серотонина, повышая тем самым его содержание в ЦНС), а также **L-триптофан**.

Авторы, применившие вышеописанную комбинацию, отметили эффективность у 11 из 20 пациентов с терапевтически резистентными депрессиями, ранее не давших эффекта на три курса антидепрессантами.

СЕРОТОНИНОВЫЙ КОКТЕЙЛЬ



«Лондонский серотониновый коктейль»
(«London serotonin cocktail»)

Авторы данной комбинации кломипрамина (трициклический антидепрессант с выраженным преобладанием серотонинергической активности, являющийся наиболее мощным ингибитором обратного захвата серотонина среди всех известных антидепрессантов), лития и L-триптафана описывают 7 случаев терапевтически резистентных депрессий, в которых было получено улучшение от применения такой комбинации.

СЕРОТОНИНОВЫЙ КОКТЕЙЛЬ



«Дофаминовый коктейль» («Dopamine cocktail»)

Такое название получили лекарственные комбинации, основанные на предположении, что максимальное усиление дофаминергической нейротрансмиссии при помощи разных механизмов способно принести эффект при терапевтически резистентных депрессиях, особенно при вяло-апатических, ангедонических депрессиях. Известны различные варианты этой стратегии, например, **сочетание психостимуляторов, вызывающих выброс дофамина в синаптическую щель, с ИМАО.**