

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра терапии и клинической фармакологии

Е. Г. Порошина

АНТИДЕПРЕССАНТЫ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

Учебно-методическое пособие

Санкт-Петербург
Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
2019

УДК 615.214:616.89(07)

П59

П59 Порошина, Е. Г.

Антидепрессанты в практике терапевта : учебно-методическое пособие. – СПб. : Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2019. – 52 с.

В учебно-методическом пособии рассматриваются вопросы антидепрессивной терапии в практике терапевта у пациентов с невротическими и аффективными расстройствами. Излагаются современные подходы к назначению психофармакотерапии.

Учебно-методическое пособие предназначено для самостоятельной подготовки ординаторов по специальности 31.08.49 «терапия».

Табл. 15. Библиогр. : 15 назв.

Рецензент: В.А. Винокур, профессор, д-р мед. наук кафедры психотерапии и сексологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Утверждено в качестве учебно-методического пособия методическим советом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, протокол № 1 от 15 марта 2019 г.

УДК 615.214:616.89(07)

© Е. Г. Порошина, 2019

© Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2019

I. Тема: «Антидепрессанты в практике терапевта».

II. Направление подготовки: 31.08.49 «терапия».

III. Актуальность. Терапевтическая стратегия, основанная на лечении больного, а не болезни, включает персонифицированный подход к каждому пациенту. Наличие тревожно-депрессивных или соматоформных расстройств резко ухудшает течение и прогноз соматического заболевания, изменяет клинику соматического заболевания, ослабляет эффективность соматической терапии. Без подключения психотерапии, а иногда психофармакотерапии не удастся купировать соматические и психические симптомы.

IV. Цель дисциплины: подготовка квалифицированного врача-терапевта, обладающего системой знаний, умений, навыков в области психотропной терапии, способного и готового для самостоятельной профессиональной деятельности.

V. Задачи:

– формирование базовых, фундаментальных медицинских знаний по специальности 31.08.49 «терапия»;

– подготовка врача-терапевта, обладающего клиническим мышлением, хорошо ориентирующегося в сложной патологии, имеющего углубленные знания смежных дисциплин;

– формирование умений в освоении новейших технологий и методик в сфере своих профессиональных интересов;

– формирование компетенций врача-терапевта в профилактической, диагностической, лечебной, реабилитационной областях.

VI. Формируемые компетенции:

– готовность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу (УК-1);

– в профилактической деятельности – готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания (ПК-1);

– готовность к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и осуществлению диспансерного наблюдения (ПК-2);

– готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соот-

ветствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МК-5);

– готовность к ведению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании кардиологической медицинской помощи (МК-60);

– готовность к применению природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов у пациентов, нуждающихся в медицинской реабилитации и санаторно-курортном лечении (МК-8);

– готовность к формированию у населения, пациентов и членов их семей мотивации, направленной на сохранение и укрепление своего здоровья и здоровья окружающих (МК-9);

– в организационно-управленческой деятельности – готовность к применению основных принципов организации и управления в сфере охраны здоровья граждан, в медицинских организациях и их структурных подразделениях (МК-10).

VII. В результате изучения учебной дисциплины обучающиеся должны

знать:

– пациент-ориентированный подход в современной медицине;

– роль специалистов в сохранении и укреплении здоровья населения;

– принципы организации работы отделений профилактики, центров здоровья, формы и методы профилактического консультирования по вопросам медицинской профилактики основных неинфекционных заболеваний и формирования здорового образа жизни;

– уровни и методы первичной профилактики, методы диагностики и профилактики иммунологических заболеваний;

– принципы ведения типовой учетно-отчетной медицинской документации, требования и правила получения информированного согласия на диагностические процедуры, правила составления диспансерных групп;

– основные принципы диспансеризации больных с заболеваниями иммунной системы;

– современные методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики больных с заболеваниями иммунной системы, необходимые для постановки диагноза в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем;

– основные характеристики лекарственных препаратов, используемых в терапевтической практике, показания и противопоказания к их назначению, показания к применению методов лечения с учетом этиотропных и патогенетических факторов;

– методы лечения заболеваний согласно установленным стандартам;

– основные подходы к рекомендациям и назначению оптимального режима питания, труда, отдыха в зависимости от морфофункционального статуса;

– показания и противопоказания к назначению физиотерапии, рефлексотерапии, фитотерапии, гомеопатии и других средств немедикаментозной терапии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы;

– механизм лечебно-реабилитационного воздействия физиотерапии, рефлексотерапии, фитотерапии, гомеопатии и других средств немедикаментозной терапии;

– основные курортные факторы при лечении пациентов с заболеваниями иммунной системы;

– основные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний, гендерные аспекты, формирование здорового образа жизни в семье;

– формы и методы профилактического консультирования по профилактике различных зависимостей, в том числе курения табака;

– основы законодательства о здравоохранении и санитарно-эпидемиологическом благополучии населения; основные официальные документы, регламентирующие охрану здоровья населения; нормативные документы по профилактике заболеваний иммунной системы среди населения;

уметь:

– проводить организацию самостоятельного умственного труда (мышления) и работы с информацией (синтез);

– применять современные информационные технологии для решения профессиональных задач, анализировать медицинскую информацию, опираясь на всеобъемлющие принципы доказательной медицины;

– применять нормативно-правовую базу в медицинской профилактике; предпринимать меры профилактики, направленные на предупреждение возникновения или распространения заболеваний, использовать знания по профилактике заболеваний иммунной системы, использовать различные формы мотивации, обучения, консультирования в области формирования здорового образа жизни и навыков медицинской профилактики;

– провести общеклиническое исследование по показаниям, выяснять жалобы пациента, собирать анамнез заболевания и жизни, заполнять документацию; проводить клиническое обследование пациента, внешний осмотр, формировать диспансерные группы;

– выбирать и использовать в профессиональной деятельности возможности различных методов клинико-инструментального обследования и оценки функционального состояния организма для своевременной диагностики заболевания и патологических процессов; оформлять медицинскую документацию. Интерпретировать результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, поставить диагноз согласно Международной классификации болезней на основании данных основных и дополнительных методов исследования;

– оказывать первую помощь, лечебные мероприятия при наиболее часто встречающихся заболеваниях и состояниях, осуществить выбор, обосновать необходимость применения лекарственных средств;

– обосновать выбор физиотерапевтического воздействия, природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии;

– предпринимать меры профилактики осложнений при физиотерапевтическом лечении; лекарственной, немедикаментозной терапии; разработать оптимальную тактику лечения заболеваний с использованием физиотерапевтических методов, природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии;

– применять нормативно-правовую базу в отделениях профилактики, центрах здоровья;

– применять методы мотивации, медикаментозной и немедикаментозной коррекции, контроля за основными факторами риска хронических заболеваний, в том числе табакокурения;

– использовать знания для предотвращения врачебных ошибок; владеть:

– нормативной и распорядительной документацией; современными образовательными технологиями;

– методами оценки природных и медико-социальных факторов среды в развитии болезней, их коррекции, проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни с учетом возрастно-половых групп и состояния здоровья, навыками проведения мероприятий по гигиеническому воспитанию и формированию здорового образа жизни населения, самостоятельной разработки программ и проектов популяционной и индивидуальной профилактики;

– навыками осуществления санитарно-просветительской работы с взрослым населением, направленной на пропаганду здоровья, предупреждение заболеваний иммунной системы, навыками заполнения учетно-отчетной документации, навыками оформления информированного согласия, методами контроля за эффективностью диспансеризации;

– методами обследования (расспрос, сбор объективной и субъективной информации) с целью диагностики и дифференциальной диагностики основных клинических синдромов при заболеваниях иммунной системы; алгоритмом постановки развернутого клинического диагноза пациентам на основании Международной классификации болезней;

– алгоритмом выполнения основных врачебных диагностических и лечебных мероприятий при заболеваниях иммунной системы; оценки тяжести состояния больного; определения объема первой и неотложной помощи и оказания ее; выявления показаний к срочной или плановой госпитализации; составления обоснованного плана лечения; выявления возможных осложнений лекарственной терапии; коррекции плана лечения при отсутствии эффекта или развитии осложнений; своевременного выявления жизнеопасных нарушений;

– реабилитационными навыками, основами физиотерапии, лекарственной, немедикаментозной терапии, использовать в профессиональной деятельности возможности различных методов немедикаментозной терапии с учетом современных подходов к назначению средств;

– навыками психолого-педагогического консультирования для мотивации преодоления основных факторов риска хронических заболеваний у населения, в том числе табакокурения;

– навыками применения основ законодательства о здравоохранении и санитарно-эпидемиологическом благополучии населения; основных официальных документов, регламентирующих охрану здоровья населения.

ВВЕДЕНИЕ

Применение психотропных средств в клинике внутренних болезней приобрело в последние годы широкий и зачастую неконтролируемый характер. По уровню продаж группа антидепрессантов стоит на третьем месте в мире. Это обусловлено, прежде всего, ростом тревожно-депрессивных расстройств, уменьшением назначения анксиолитиков на длительный срок и подключением интернистов к терапии пограничных состояний, в то же время, несколько лет тому назад этим занимались только психиатры. Оказать помощь возрастающему количеству пациентов с пограничными расстройствами одним психиатрам становится невозможно. К тому же надо учесть, что основная масса таких пациентов к психиатрам не обращается. Врач-интернист должен уметь распознавать эти расстройства и использовать как минимум 3–4 антидепрессанта для лечения пациентов.

Важность повышения уровня информированности врачей-интернистов в вопросах тактики использования психотропных средств подтверждается также данными, приводимыми ВОЗ. Из всех побочных эффектов лекарственных препаратов, используемых в соматической практике, 23% относятся к нарушениям со стороны нервной системы и психическим расстройствам. Количество психофармакологических средств, предлагаемых фармацевтическими фирмами, чрезвычайно велико. В последние годы их спектр обогатился новыми группами антидепрессантов, что дает возможность дифференцированной терапии различных расстройств.

Прежде чем перейти к рассмотрению частных проблем применения психотропных средств при функциональных и психосоматических расстройствах, целесообразно отметить различия в подходах психиатра и интерниста к использованию данных препаратов. Как известно, в спектре фармакологической активности всех психотропных препаратов можно выделить четыре основных компонента: психотропный спектр, вегетотропную активность, соматотропные эффекты и побочное действие. Психиатр в своей практической деятельности ориентируется в основном на психотропные эффекты, рассматривая, как правило, все остальные компоненты действия в качестве нежелательных и усложняющих лечение. Интернист должен учитывать по возможности и использовать психотропные, вегетотропные и соматотропные эффекты. Кроме того, пациенты врача соматической практики имеют органическую де-

фектность отдельных висцеральных систем. Это может существенно менять фармакокинетические и фармакодинамические процессы, происходящие в организме после приема психофармакологического средства. Наиболее ярким примером являются пациенты с диффузными заболеваниями печени. Большинство больных, лечащихся у интерниста, получают соматотропную лекарственную терапию. Ряд этих препаратов (например, холинолитики, дофаминергические блокаторы, H₂-гистаминорецепторные блокаторы, нормокинетики – синтетические аналоги энкефалинов) действует на те же рецепторные поля, что и психотропные средства. Результаты такого взаимодействия терапевт также должен прогнозировать.

Количество лекарственных средств с психотропной активностью огромно и исчисляется десятками. Тем не менее, врачи-интернисты должны хорошо знать и использовать лишь ограниченный набор препаратов, имеющих наименьшее количество побочных соматических эффектов и сочетающихся с соматотропными средствами, применяемыми в общеврачебной практике.

На сегодняшний день наибольший удельный вес имеют современные антидепрессанты, поскольку у этих лекарственных средств отсутствуют выраженные побочные эффекты, не развивается психическая и физиологическая зависимость и возможна длительная терапия.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ, ИЛИ ТИМОАНАЛЕПТИКИ

Представляют собой разнородную группу соединений с общими терапевтическими свойствами, наиболее важным из которых является лечение депрессии. Кроме этого, они обладают разнообразными другими фармакодинамическими свойствами. По мнению Ю.Б. Белоусова, антидепрессанты способны повышать лишь патологически сниженное настроение, они не повышают нормального настроения и не являются стимуляторами. Антидепрессанты – основной класс в терапии аффективных расстройств. Спектр фармакологического действия этих препаратов очень широк. И, помимо основного, они обладают противотревожным, седативным, антифобическим, стимулирующим, вегетостабилизирующим, соматотропным, антиноцицептивным свойствами.

В клинике внутренних болезней не требуется мощного тимоаналептического эффекта, поэтому дозы антидепрессантов ниже, чем в психиатрической практике. При ряде расстройств, например соматоформной вегетативной дисфункции, используются вегетостабилизирующие эффекты антидепрессантов, при генерализованном тревожном расстройстве – анксиолитический. Соматотропное (антиульцерозное) действие трициклических антидепрессантов учитывается при лечении язвенной болезни. Эта возможность связана с наличием у этой группы антидепрессантов холинолитических эффектов.

Как известно, тимоаналептическая терапия возникла чисто эвристическим путем, то есть случайным образом. Поначалу R. G. Bloch в 1954 г. обратил внимание на антидепрессивные свойства известного противотуберкулезного препарата ипрониазида. А в 1957 г. R. Kuhn при изучении действия имипрамина при депрессии впервые применил термин «тимоаналептическое действие», то есть повышающее настроение. По своей химической структуре имипрамин близок хлорпромазину, открытому ранее нейролептику, однако имипрамин не обнаружил антипсихотических свойств. Его пытались использовать как антигистаминный препарат, применяли в дерматологии при лечении крапивницы и именно тогда обнаружили его антидепрессивное действие. Вслед за этим было синтезировано большое количество антидепрессантов, многие из которых являются базовыми средствами лечения депрессий.

Механизмы действия антидепрессантов разнообразны и не до конца изучены. В исследованиях Р. К. Шнайдера и Дж. Левенсон показано, что большинство фармакологических эффектов обеспечиваются дейст-

вием антидепрессантов на синаптическую нейротрансмиссию, а именно на моноамины.

Большое внимание в изучении патогенеза депрессий отводится серотонину. Серотонин называют нейромедиатором «хорошего самочувствия». Ему присущи следующие свойства:

- повышение настроения (собственно тимоаналептический эффект);
- контроль за импульсивными влечениями;
- половое поведение;
- снижение уровня агрессии;
- облегчение засыпания;
- регуляция циклов сна (ультрадианный ритм парадоксальной фазы);
- снижение аппетита;
- снижение чувствительности к боли.

Широко известна фармакодинамическая классификация антидепрессантов, в основе которой заложен различный механизм действия на синапс.

I. Блокаторы пресинаптического захвата моноаминов.

1. Смешанного типа (неизбирательные ингибиторы – трициклические антидепрессанты): имипрамин, кломипрамин, амитриптилин, доксепин, бутриптилин, кловаксамин.

2. Преимущественно норадреналина (селективные блокаторы обратного захвата норадреналина – СБОЗН): дезипрамин, мапротилин, амоксипин, нортриптилин, миансерин, досулеин, мirtазапин.

3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС и СИОЗН): милнаципран.

4. Преимущественно серотонина (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – СИОЗС): флуоксетин, сертралин, циталопрам, пароксетин, флувоксамин, тразодон, алапроклат, ифоксетин, фемоксетин, мифофоксамин.

5. Преимущественно дофамина (селективные ингибиторы обратного захвата дофамина – СИОЗД): диклофензин, аминептин, бупропион.

II. Селективный стимулятор обратного захвата серотонина – тианептин.

III. Блокаторы путей метаболического разрушения моноаминов.

IV. Ингибиторы MAO необратимого действия: ипрониазид, ниламид, фенелзин, транилципромин.

V. Ингибиторы MAO обратимого действия: пиразидол, моклобемид, бейфол, толосатон, бромфаромин.

Механизм действия. Современными исследованиями установлено, что механизмы действия антидепрессантов гораздо сложнее, чем только воздействие на моноаминергические синапсы.

Доказана гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при тревожно-депрессивных расстройствах. Среди таких признаков: повышение уровня кортикотропин-рилизинг-фактора (КТРФ) в спинномозговой жидкости пациентов, свидетельствующее о выбросе КТРФ, значительное снижение участков связывания в КТРФ-рецепторах префронтальной коры, а также гиперплазия надпочечников и гиперкортизолемиа. При депрессиях в большинстве случаев определяется отрицательный дексаметазоновый тест. Действие антидепрессантов при длительном применении снижает содержание кортикотропин-рилизинг-фактора в гипоталамусе и уровень АКТГ и кортизола в плазме крови. Известно, что нейропептид – Р-субстанция участвует в формировании и передаче болевых импульсов. Нейроны, содержащие Р-субстанцию, обнаружены в некоторых отделах головного (гипоталамус, миндалина, лимбическая область) и спинного мозга, участвующих в регуляции эмоций и вегетативных реакциях на стресс. В экспериментах на животных установлено, что под воздействием стресса в указанных областях ЦНС возрастает концентрация Р-субстанции, а плотность ее рецепторов быстро уменьшается. Считается, что это защитная реакция мозга в ответ на повышение синтеза Р-субстанции. Анальгетическое действие ряда антидепрессантов связывают именно с воздействием на Р-субстанцию.

Тот факт, что гипотиреозидизм может служить причиной развития депрессии, а лечение тироксином – способствовать ее редукции, был установлен более чем полвека назад. Депрессия и гипотиреозидизм обнаруживают общие клинические проявления, включая пониженное настроение, чувство слабости, когнитивные нарушения. У больных с депрессивными расстройствами наблюдается целый ряд аномалий тиреоидной системы при нормальных концентрациях гормонов щитовидной железы в крови. К таким аномалиям относят: небольшое повышение уровня тироксина (Т4), некоторую задержку с выделением тиреотропного гормона (ТТГ) в ответ на стимуляцию гипофиза тиреотропин-рилизинг-фактором (ТРФ), а также уплощение нормальных колебаний уровней ТТГ в ночные часы. При этом повышение уровня Т4 связано с тем, что у больных с депрессиями нарушается процесс конверсии Т4 в Т3, что может быть обусловлено повышенным уровнем кортизола, а также более активным переносом Т3 через гематоэнцефалический барьер.

ер у больных с аффективной патологией. Повышение уровня Т4 может быть связано и с нарушением (в условиях гиперкортизолеми) функциональных связей между гипоталамусом и другими структурами головного мозга, особенно с гиппокампом, что в свою очередь ведет к прямой стимуляции глюкокортикоидами нейронов, продуцирующих ТРФ. Все подобные нарушения обычно полностью редуцируются при успешной терапии депрессии. Ряд пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами попадают к эндокринологам, и изолированная тиреоидная терапия не вызывает улучшения. И, наоборот, по рекомендациям I. M. Jackson, при резистентных депрессиях дополнительная терапия тиреоидными гормонами у пациентов, у которых имеются изменения в тиреоидном статусе, приводит к успешному результату в 25% случаев.

При тяжелом хроническом стрессе или длительном введении глюкокортикоидов нейроны гиппокампа погибают. В соответствии с данными компьютерно-томографических исследований у пациентов с депрессией и повышением уровня глюкокортикоидов также отмечается уменьшение объема гиппокампа. Тимолептическая активность антидепрессантов может быть связана со способностью предотвращать атрофию нейронов гиппокампа и их гибель в условиях депрессии. Установлено, что премедикация тианептином предотвращает укорочение дендритов у экспериментальных животных, подвергающихся воздействию 6-часового стресса.

Последние достижения в молекулярной и клеточной биологии позволяют исследовать внутриклеточные механизмы, через которые антидепрессанты оказывают воздействие на функции нейронов. Все антидепрессанты обладают внеклеточным действием, в частности на межклеточные белки. Предполагается, что вторичные мессенджеры участвуют в процессе внутриклеточной передачи действия антидепрессантов. Циклический аденозин-3,5-монофосфат (цАМФ) и его фактор транскрипции – цАМФ-реактивный элементсвязывающий протеин (ЦРЭП) могут воздействовать на регуляцию специфических групп генов в гиппокампе, которые участвуют в реализации эффекта антидепрессантов. Недавно получены данные о тимолептической активности цАМФ фосфодиэстеразы – фермента, ответственного за разрушение цАМФ. Возможно, вскоре будут созданы антидепрессанты с прямым внутриклеточным действием, которые теоретически будут обладать более быстрым клиническим эффектом.

Нейротропные факторы также играют роль в развитии депрессии. Один из наиболее изученных нейротропных факторов, сопряженный с депрессией и стрессом, – мозговой нейротрофический фактор (МНФ). Однократное и повторное воздействие стресса нарушает активность МНФ в субрегионе СА3 гиппокампа. Длительное снижение активности МНФ может играть важную роль в процессе атрофии нейронов, а также их повышенной уязвимости к последующим повреждающим воздействиям. Достаточно наглядны взаимосвязи между МНФ и депрессией. Так, на экспериментальных моделях депрессии у животных было показано, что интракраниальное введение МНФ редуцирует поведенческие нарушения, аналогичные наблюдаемым при депрессивных состояниях. Сравнительно большой размер молекулы МНФ затрудняет его проникновение через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, препятствует использованию этого вещества в качестве антидепрессанта. Однако синтез подобных молекул возможен в скором будущем. Целый ряд других нейротропных факторов может участвовать в реализации тимолептического действия антидепрессантов.

Не исключается возможность влияния антидепрессантов на метаболизм фосфолипидов в ЦНС. При депрессивно-тревожных расстройствах наблюдается патологическое снижение уровней ненасыщенных жирных кислот (эйкозапентановой кислоты и других омега-3 жирных кислот) и избыточные уровни омега-6 жирной кислоты (арахидоновая кислота).

Длительная терапия трициклическими антидепрессантами сопровождается адаптивными изменениями в способности N-метил-D-аспарат-рецепторов связывать глутамат. Получены доказательства того, что норадреналин также может влиять на глутаматергическую нейротрансмиссию.

Некоторые антидепрессанты, например кломипрамин, подавляют приток кальция внутрь нейрона. В литературе отмечается непрерывный рост клинических данных о роли гомеостаза кальция в патогенезе депрессии.

Традиционно депрессивные состояния ассоциируются с иммунными нарушениями и, следовательно, с повышенной предрасположенностью к инфекционным и неопластическим заболеваниям. Однако в последние годы были получены новые клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие о роли иммунитета, в первую очередь гиперсекреции цитокинов в манифестации и течении депрессии. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что депрессивные состояния сопровождаются повышением периферической концен-

трации цитокинов (в частности, интерлейкина-6 и гамма-интерферона). Более того, было показано, что ТЦА СИОЗС, СИОЗН, ОИМАО-А обладают способностью подавлять продукцию цитокинов.

Большой интерес представляет и *мелатониновая теория* депрессий. Ее основоположником является А. Lewi (1980). При изучении сезонных аффективных расстройств он показал, что секреция гормона шишковидной железы (эпифиза) – мелатонина подчинена четкому циркадному ритму. Симпатические влияния через адренорецепторы пинеалоцитов регулируют синтез мелатонина в четком циркадном ритме: минимум его образования приходится на светлую часть суток, а максимум – на темную. С помощью мелатониновых рецепторов, обнаруженных в различных мозговых структурах и периферических органах, гормон контролирует состояние таламо-гипофизарной системы и активность многих эндокринных желез. Кроме того, по механизму обратной связи он «вмешивается» в деятельность супрахиазмальных ядер гипоталамуса, которые являются водителями суточного ритма. Согласно результатам многочисленных работ, эпифиз является местом действия антидепрессантов всех известных классов, в том числе средств, которые ресинхронизируют биоритмы. На мелатониновой гипотезе основаны также применение лечения сезонных депрессий ярким светом и отчасти терапия лишением сна.

Не все фармакодинамические механизмы существующих антидепрессантов ясны. И с пополнением знаний о патогенезе депрессий открываются новые перспективы создания антидепрессантов (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная фармакологическая активность современных антидепрессантов (без ингибиторов МАО)

Препарат	Характер воздействия										
	Блокада реаптейка			Блокада постсинаптических рецепторов							NN
	НА	СЕР	ДА	H ₁	Муск	a ₁	a ₂	D ₂	C ₂	C ₃	
Амитриптилин	3	3	4	2	1	1	2	4	3	3	1
Амоксапин	2	4	4	3	4	2	4	1	1	?	2
Бупропион	5	6	3	5	6	5	6	6	6	?	3
Дезипрамин	1	4	5	4	3	3	5	4	5	5	4

Препарат	Характер воздействия										NN
	Блокада реаптейка			Блокада постсинаптических рецепторов							
	НА	СЕР	ДА	H ₁	Муск	a ₁	a ₂	D ₂	C ₂	C ₃	
Доксепин	3	4	5	1	2	1	3	4	3	?	5
Имипрамин	3	3	4	3	2	2	4	4	4	4	6
Кломипрамин	3	2	4	3	2	2	5	2	4	1	7
Мапротилин	2	6	4	2	4	2	5	4	4	?	8
Миансерин	4	5	5	2	4	2	1	4	2	3	9
Нортриптилин	2	4	4	3	2	2	4	4	3	4	10
Пароксетин	4	1	4	6	3	5	5	4	6	2	11
Сертралин	5	2	3	6	5	4	4	5	6	1	12
Тримипрамин	4	5	4	1	2	1	3	3	3	?	13
Тразодон	5	4	6	4	5	1	1	4	2	?	14
Флувоксамин	5	2	4	6	6	5	5	6	6	?	15
Флуоксетин	4	2	4	5	5	5	5	6	5	2	16
Циталопрам	6	2	6	4	5	4	6	6	6	?	17

Примечание. Относительная сила влияния антидепрессантов (одного препарата по отношению к другим) выражена по 6-балльной шкале: 1 – максимальный эффект (лидирующий по этой активности препарат); 2 – выраженный эффект; 3 – умеренный эффект; 4 – слабый эффект; 5 – крайне слабый или сомнительный эффект; 6 – отсутствие эффекта. НА – норадреналин, СЕР – серотонин, ДА – дофамин. Пояснения к таблице приведены в тексте.

Антидепрессанты доказали эффективность при различных расстройствах.

Они эффективны при:

- большой (рекуррентной) депрессии;
- биполярной депрессии;
- профилактике рецидивов большой (рекуррентной) депрессии;
- паническом расстройстве;
- депрессии с психотическими симптомами в комбинации с антипсихотическими препаратами;

- социальной фобии;
- булимии;
- нейропатической боли;
- энурезе;
- обсессивно-компульсивном расстройстве;
- атипичной депрессии;
- соматоформной вегетативной дисфункции;
- нозогении (вторичные тревожно-депрессивные расстройства при соматических заболеваниях).

Вероятно эффективны при:

- нарушении активности внимания (как дефиците, так и гиперактивности);
- каталепсии вследствие нарколепсии;
- дистимии (хронические депрессии);
- генерализованном тревожном расстройстве;
- органических расстройствах настроения;
- посттравматическом стрессовом расстройстве;
- псевдобульбарном аффекте (патологический смех и плач).

Возможно эффективны при:

- школьных фобиях и тревожном расстройстве, вызванном разлукой;
- расстройствах личности.

Для клинициста важно знать, каким собственным спектром психотропной активности обладает антидепрессант, который прежде всего надо учитывать при назначении. В этом помогает клиническая классификация, разработанная А.В. Снежневским на основе континуума П. Кильхольца. В ней выделяют:

– **антидепрессанты со стимулирующим действием:** флуоксетин, моклобемид, нортриптилин, дезипрамин, имипрамин, аминептин, виллоксазин, бупропион;

– **антидепрессанты со сбалансированным действием:** мапротин, тианептин, ципраamil, сертралин, пароксетин, пиразидол, кломипрамин, досулеин, мелитрацен;

– **антидепрессанты с седативным действием:** амитриптилин, доксепин, азафен, флувоксамин, тразодон, миансерин, тримипрамин, амоксипин.

Многочисленные рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования (РКИ) и метаанализы показали, что в целом тимоаналептическая активность всех антидепрессантов примерно одинакова и дос-

тигает от 60 до 70%. Однако при тяжелом депрессивном эпизоде предпочтительны «классические» трициклические антидепрессанты (ТЦА), а при легких и средней степени тяжести расстройствах эффективнее антидепрессанты второго (тетрациклические) и третьего поколения (серотонинпозитивные). По данным I. Hamilton, ТЦА более эффективны у женщин, а селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) наиболее эффективны у мужчин. В недавно проведенном метаанализе было сделано заключение, что новые и традиционные антидепрессанты одинаково эффективны и безопасны, но их прием сопровождается развитием разных побочных эффектов. Частота выбывания из исследования по причине побочных эффектов в двух группах (ТЦА и СИОЗС) была одинакова, но спектр побочных реакций был разный, для ТЦА – это сухость во рту (30%) и запоры (12%). При использовании СИОЗС чаще возникают тошнота (10%) и диарея (9%).

Антиноцицептивные свойства у антидепрессантов были обнаружены почти сразу же после их введения в психиатрическую практику. Антидепрессанты могут оказывать обезболивающий эффект по трем основным механизмам:

- редуцируя депрессию;
- потенцируя действие экзогенных или эндогенных анальгезирующих веществ (в основном опиатных пептидов);
- в силу собственных анальгезирующих свойств.

Нельзя исключить также и ряд других механизмов, в том числе блокаду высокочувствительных при нейропатиях периферических альфа-адренергических рецепторов, антигистаминный эффект и хинидиноподобное действие на нервные окончания. Известно, что хинидин оказывает периферическое обезболивающее действие и угнетает высвобождение простагландинов. Установлено, что ряд антидепрессантов (например, кломипрамин, лудиомил) снижает активность простагландинсинтетазы и уменьшают выработку простагландинов.

В целом применение антидепрессантов является эффективным у 50–75% больных с хроническими болевыми синдромами. При этом наилучшие результаты отмечались при применении amitриптилина, кломипрамина и имипрамина, то есть препаратов со смешанным механизмом действия – мощных блокаторов как реаптейка серотонина, так и реаптейка норадреналина. Эти антидепрессанты превосходили плацебо-эффект в среднем в 2–3,5 раза. Несколько меньшее действие оказывали норадренергические препараты (дезипрамин, мапротилин, нортриптилин и миансерин) и селективные ингибиторы обратного захвата серото-

нина (пароксетин, циталопрам), хотя они также почти в 2 раза превосходили плацебо-эффект. С учетом того, что при хронических болевых синдромах наблюдается снижение активности МАО, применение ингибиторов МАО при этих состояниях рядом авторов признано нежелательным.

Обычно антидепрессанты применяются в комплексе с другой анальгезирующей терапией, и хотя терапевтические дозы при болевых синдромах в среднем в 2–3 раза меньше, чем при депрессиях, нужно учитывать возможность лекарственных взаимодействий и помнить о сниженной толерантности у таких больных. Чтобы избежать побочных явлений, начальная доза должна составлять 12,5–25 мг/сут, которую постепенно наращивают до достижения терапевтического эффекта. Для трициклических антидепрессантов и мапротилина (лудиомил) дозы, как правило, не превышают 75–150 мг/сут, а для миансерина (леривон, миансан) – 60–90 мг/сут, хотя некоторым больным требуется назначение более высоких доз – 90–200 мг/сут. Селективные серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин, пароксетин, циталопрам) применяются в стандартных дозах. Эффект обычно наступает в течение первой недели терапии, то есть быстрее, чем при депрессиях, и усиливается при продолжении лечения.

Вслед за уменьшением боли на 2–3-й неделе лечения обычно проявляется и отчетливое психотропное действие – улучшается настроение, повышается работоспособность, восстанавливаются интересы, исчезает фобическая симптоматика (тревожное ожидание боли). Меняется само восприятие боли и отношение к ней, оно становится более рациональным, устраняется ее аффективная насыщенность, страх перед болью. Боль перестает занимать все мысли больного, то есть происходит постепенное дистанцирование личности от болевых ощущений, что позволяет активизировать ее защитные механизмы и адаптационные возможности и, следовательно, открывает оперативный простор для проведения более глубокой психотерапии и социально-реабилитационных мероприятий.

Побочные эффекты. Для разных групп антидепрессантов характерен свой спектр побочных явлений.

Холинолитические побочные эффекты ТЦА:

- сухость во рту;
- запоры;
- нарушение аккомодации;
- задержка мочеиспускания;

- угнетение перистальтики кишечника;
- задержка эякуляции;
- делириозная симптоматика (чаще у пожилых, атропиноподобный делирий).

Побочные явления серотонин-позитивных антидепрессантов:

- накопление серотонина в кишечной стенке: тошнота, жидкий стул, колики, метеоризм, анорексия;
- нарушения половой сферы – задержка эякуляции, аноргазмия;
- экстрапирамидная симптоматика – тремор;
- холинолитические эффекты – сухость во рту, запоры;
- повышенное потоотделение.

В очень редких случаях при применении СИОЗС может развиваться «серотониновый синдром», включающий следующие симптомы:

- 1) расстройства ЖКТ – колики и бурление в животе, метеоризм, жидкий стул, тошнота, рвота;
- 2) расстройства нервной системы – тремор, дизартрия, мышечный гипертонус, гиперрефлексия, миоклонические подергивания.

В финальной стадии «серотонинового синдрома» отмечается:

- резкое повышение температуры тела;
- профузный пот;
- маскообразность и сальность лица.

Появление «серотонинового синдрома» требует немедленной отмены антидепрессантов. Тираминовые («сырные») побочные реакции при применении необратимых ингибиторов МАО:

- гипертонический криз;
- повышение внутриглазного давления;
- аритмия сердца;
- церебрососудистые нарушения.

Первый антидепрессант ипразид относился к группе ингибиторов МАО (ИМАО). В настоящее время он снят с производства ввиду гепатотоксического действия. Механизм действия ИМАО основан на блокаде энзима – моноаминоксидазы, отвечающего за внутриклеточное разрушение биогенных аминов. В пресинаптических нервных окончаниях МАО осуществляет метаболизм катехоламинов. В печени и кишечнике МАО осуществляет метаболизм биоактивных аминов, поступающих с пищей, обеспечивая таким образом важную защитную функцию. Известно, что активность фермента МАО сильно различается у разных людей и увеличивается с возрастом. Описаны два подтипа МАО: МАО тип А и МАО тип В. МАО тип А осуществляет преимуще-

ственно метаболизм норадреналина и серотонина. МАО тип В действует в основном на фенилэтиламин, дофамин, тирамин и бензиламин. Препараты-ингибиторы МАО делятся на обратимые и необратимые. Необратимые ИМАО приводят к резкому повышению уровня тирамина в крови, что вызывает усиление высвобождения норадреналина и резкому повышению артериального давления. Такой механизм действия необратимых ИМАО определял необходимость соблюдения строжайших диетических ограничений в период терапии, что значительно снижало приверженность (комплаентность) больных. Кроме того, после отмены необратимых ИМАО восстановление ферментативной активности происходило в течение не менее двух последующих недель. Этот период считается минимальным интервалом перед назначением другого антидепрессанта.

Обратимые ИМАО в свою очередь делятся на селективные и неселективные. Селективные ИМАО действуют только на МАО-А. Селективные обратимые ИМАО-А (СОИМАО-А) имеют короткий период блокады фермента, что обеспечивает быстрое восстановление активности МАО в случае избыточной кумуляции тирамина и предотвращает развитие «сырных реакций». Благодаря такому механизму действия СОИМАО-А полностью лишены перечисленных недостатков своих предшественников. В практике внутренних болезней необратимые ИМАО и неселективные обратимые ИМАО применяются мало, так как требуют тщательного мониторинга и ограничения в диете. Отечественный препарат пирлиндол (пиразидол) относится к группе СОИМАО-А и поэтому может быть использован в соматической практике.

В клинике внутренних болезней к антидепрессантам предъявляются особые требования. Так называемый «идеальный антидепрессант» в соматической практике должен обладать следующими свойствами:

- минимальной выраженностью нежелательных нейротропных эффектов;
- минимальной выраженностью нежелательных соматотропных эффектов;
- ограниченностью признаков поведенческой токсичности;
- низкой вероятностью нежелательных взаимодействий с соматотропными препаратами;
- безопасностью при передозировке;
- простотой использования.

В общесоматической практике при назначении антидепрессантов на первый план выступают хорошая переносимость, безопасность и удобство использования. Под руководством акад. РАМН А. Б. Смулевича разработана классификация антидепрессантов по предпочтительности для использования в клинике внутренних болезней, где выделяют психотропные средства первого и второго ряда (табл. 2).

Таблица 2

Классификация антидепрессантов

Антидепрессанты 1-го ряда	Антидепрессанты 2-го ряда
СИОЗС: флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам	ТЦА: амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, доксепин, кломипрамин
ССОЗС: тианептин	СИПС: тразодон
ОИМАО-А: пиразидол, моклобемид	ИМАО: ниламид
СБОЗН: мапротилин	
БЦА: миансерин	
Разные химические группы: адеметионин	

В число препаратов 1-го ряда включены медикаменты, в наибольшей мере соответствующие требованиям общемедицинской сети. Это минимальная выраженность побочных эффектов, нежелательных взаимодействий, простота использования.

К препаратам 2-го ряда отнесены психотропные средства, показанные для применения в специализированных психиатрических медицинских учреждениях. Медикаменты этого ряда должны давать выраженный психотропный эффект, несмотря на повышающийся риск побочного действия (как нейротропного, так и соматотропного), также с неблагоприятными последствиями интеракции с соматотропными средствами.

По данным С. Н. Мосолова и R. Blacker, тразодон (тритико) относится к «малым» антидепрессантам и рекомендуется при неглубоких тревожных депрессиях различного происхождения. Препарат хорошо зарекомендовал себя при соматизированных депрессиях и психосоматических заболеваниях. Назначение этого препарата в дозе 150–200 мг/сут в течение 6 нед не только купирует психопатологическую симптоматику, но и уменьшает интенсивность соматической симптоматики.

Назначая антидепрессант, необходимо учитывать нежелательные взаимодействия с другими препаратами (табл. 3–9).

Таблица 3

**Взаимодействие антидепрессантов
с адреномimetиками**

Антидепрессанты	Характер взаимодействия
ТЦА	Возможно развитие токсических реакций (тахикардии, аритмии)
Ингибиторы МАО	Комбинация противопоказана ввиду опасности «сырного эффекта»
СИОЗС	Возможно развитие токсических реакций (тахикардии, аритмии)

Таблица 4

**Взаимодействие с метилксантинами
(эуфиллин, теофиллин)**

Антидепрессанты	Характер взаимодействия
Ингибиторы МАО	Возможно повышение АД
СИОЗС	Возможно развитие серьезных побочных эффектов теофиллина (аритмии сердца)

Таблица 5

**Взаимодействие с центральными α -адреномimetиками
(клонидин, метилдофа, гуанфацин)**

Антидепрессанты	Характер взаимодействия
ТЦА	Ослабление гипотензивного эффекта
Ингибиторы МАО	Возможно как усиление гипотензивного эффекта, так и развитие гипертензивных реакций
СИОЗН	Ослабление гипотензивного эффекта, потенцирование угнетающего действия на ЦНС

Таблица 6

Взаимодействие с β -блокаторами

Антидепрессанты	Характер взаимодействия
ТЦА	Изредка возможны гипертензивные реакции, но в целом комбинация рассматривается как безопасная. Увеличение риска аритмий
Ингибиторы МАО	Возможно развитие гипертонических кризов
СИОЗС	Усиление эффектов β -блокаторов

Таблица 7

Взаимодействие с блокаторами кальциевых каналов

Антидепрессанты	Характер взаимодействия
ТЦА	Возможно развитие нарушений проводимости при сочетании с верапамилем. Усиление гипотензивного эффекта нифедипина. Потенцирование эффектов имипрамина при сочетании с дилтиаземом и верапамилом
СИОЗС	Убедительные доказательства опасности сочетанного применения отсутствуют

Таблица 8

Взаимодействие с сердечными гликозидами

Антидепрессанты	Характер взаимодействия
ТЦА	Снижение насосной функции левого желудочка, повышение риска развития аритмий сердца
Ингибиторы МАО	Возможно усиление токсичности дигоксина
СИОЗС	Повышение риска развития неблагоприятных побочных эффектов при сочетании с флуоксетином и пароксетином

**Взаимодействие СИОЗС и нефазодона (тразодона)
с лекарственными средствами**

Препарат	Взаимодействие	Рекомендации
Антикоагулянты	Увеличение протромбинового времени с сертралином и флуоксетином, механизм не известен	Контроль МНО (международное нормализующее отношение) при назначении и отмене СИОЗС и варфарина
Нейролептики	Экстрапирамидная симптоматика более вероятная с флуоксетином и пароксетином	Контроль побочных эффектов
Анксиолитики и снотворные	Нефазодон ингибирует метаболизм альпразолама, триазолама, мидозолама и зопиклона. Флуоксетин и флувоксамин повышают содержание в плазме альпразолама и диазепама, усиливают психомоторные нарушения. Сертралин не оказывает подобного действия	Лоразепам, оксазепам, темазепам не подвержены воздействию. Уменьшить дозу бензодиазепина
Циклоспорин, такролимус	Нефазодон тормозит метаболизм и может вызвать токсический эффект	Избегать данную комбинацию
Антибиотики группы макролидов: эритромицин, кларитромицин	Эритромицин увеличивает концентрацию сертралина, циталопрама и нефазодона в плазме	Использовать альтернативный макролид или другой антидепрессант
Серотониновые 5-HT _{1D} агонисты: суматриптан, зольмитриптан	Не исключено развитие серотонинового синдрома, но поскольку суматриптан действует преимущественно периферически, пациенты переносят данную комбинацию, как правило, без осложнений	Своевременно контролировать развитие побочных эффектов
Статины	Нефазодон ингибирует метаболизм ловастатина и симвастатина, может вызвать поражение мышц в виде миозита и рабдомиолиза. Другие СИОЗС имеют меньший риск взаимодействия	Использовать другие статины или антидепрессанты

Риск гепатотоксического действия антидепрессантов, как правило, преувеличивается. Об этом свидетельствуют, в частности, данные специального руководства. Действительно, для значительной части антидепрессантов риск их неблагоприятного воздействия на ткань печени может быть оценен как низкий или средний (табл. 10).

Таблица 10

Риск гепатотоксического действия

Низкий	Средний	Высокий
Протриптилин Пароксетин Миансерин Тианептин	Амитриптилин Имипрамин Нортриптилин Флуоксетин Тразодон Нефазодон Миртазапин	Ингибиторы МАО

Взаимодействие лекарственных средств и, в частности, антидепрессантов происходит под влиянием системы цитохромов. Изоэнзимы цитохрома P₄₅₀ (СУР), к которым относятся СУР1А2, СУР2С9, СУР2С19, СУР2Д6, СУР3А4, играют большую роль в лекарственном взаимодействии, включая и антидепрессанты. Медикаменты, которые являются стимуляторами или ингибиторами данных энзимов, могут вызывать клинически значимое лекарственное взаимодействие. Наличие множественных путей метаболизма (ТЦА) уменьшает влияние цитохромной активности на действие препарата. В табл. 11–13 приведены данные о психотропных средствах, которые являются ингибиторами или индукторами действия цитохромных ферментов.

Таблица 11

Цитохромная активность

Отношение к цитохромам	СУР1А2	СУР2С9	СУР2С19	СУР2Д6	СУР3А4
Ингибитор	Флувоксамин	Флуоксетин Флувоксамин Пароксетин Сертралин	Флуоксетин Флувоксамин Пароксетин	Циталопрам Кломипрамин Флуоксетин Галоперидол	Флуоксетин Флувоксамин

Отношение к цитохромам	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Индуктор	Барбитураты	Барбитураты		Мегадон Моклобемид Пароксетин Сертралин Тиоридазин	Пароксетин Сертралин Нефазодон Барбитураты Карбамазепин

Таблица 12

**Ингибирование изоферментов цитохрома P₄₅₀ СИОЗС
(Greenblain D.J. et al., 1998, 1999)**

Генерическое название	Флувоксамин*	Флуоксетин	Пароксетин	Сертралин	Циталопрам
Цитохром P ₄₅₀ 1A2	+++	0	0	0	+
Фермент CYP2D6	0	+++	+++	+	+
Фермент CYP2C19	++	++	0	++	0
Фермент CYP3A4	+++	++	0	0	0
2C9	++	++	+	+	0
2E1	-	-	-	-	0
3A	++	+	+	+	0

* Клозапин, оланзапин; бензодиазепины; фенитоин, карбамазепин; теофиллин; пропранолол.

Примечание. 0 – отсутствие влияния; (+) – минимальное влияние; (++) – умеренное влияние, (+++) – выраженное влияние.

Наименьшая вероятность возникновения лекарственных взаимодействий отмечается при использовании циталопрама.

Цитохром P₄₅₀: лекарства, метаболизируемые определенными изомерами (Pollock B.G. et al., 1999)

Изомер цитохрома P ₄₅₀	Метаболизируемые лекарственные средства
1A2	Кофеин, диазепам, пропранолол, варфарин, теофиллин. Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства и др.
2C9	Диазепам, флуоксетин, омепразол, лозартран, фенитоин, сертралин, варфарин, трициклические антидепрессанты и др.
2C19	Омепразол, пропранолол, трициклические антидепрессанты и др.
2D6	30% от всех лекарственных средств, включая анальгетики, антиаритмики, антидепрессанты, антипсихотические средства, β-адреноблокаторы и др.
3A4	50% от всех лекарственных средств, включая анальгетики, антиаритмики, противогрибковые средства, антиконвульсанты, антидепрессанты, противоопухолевые средства. Бензодиазепины, буспирон, блокаторы натриевых каналов, гипохолестеринемические средства, цизаприд, имунодепрессанты, макролиды, рифампицин, варфарин, глюкокортикоиды и др.

Препараты, которые ингибируют более чем один изомер цитохрома P₄₅₀, в большей степени взаимодействуют с другими лекарственными средствами.

Соматотропная активность антидепрессантов

О соматотропной активности антидепрессантов сведений гораздо меньше. Тем не менее, хорошо известен противоязвенный эффект ТЦА, анальгетические эффекты ТЦА и СИОЗС, аноректогенный эффект СИОЗС (табл. 14).

Соматотропная активность антидепрессантов

Клинический эффект	Препарат
Противоязвенный	ТЦА (амитриптилин, имипрамин и др.)
Гепатотропный	Адеметионин
Анальгетический	ТЦА (амитриптилин, имипрамин и др.) СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, сертралин)
Антидиуретический	ТЦА (амитриптилин, имипрамин и др.)
Аноректический	СИОЗС
Бронходилатационный	Фенилэтиламины (венлафаксин) ТЦА (амитриптилин, имипрамин и др.)

ТЦА (амитриптилин), блокируя H_2 -рецепторы, оказывает антиульцерогенное действие и может использоваться у больных язвенной болезнью и с депрессивной симптоматикой, при гипермоторных дискинезиях и психогенной диарее в среднесуточной дозировке 75–100 мг однократно на ночь.

Адеметионин (гептрал) в дозе 1200–1600 мг/сут оказывает гепатотропное и умеренно выраженное антидепрессивное действие, является метаболически активным лекарственным средством, поставляя метильные группы. Препарат успешно применяется при диффузных заболеваниях печени и наличии гепатогенной энцефалопатии. Наши данные свидетельствуют о достаточной эффективности адеметионина и при астенических синдромах энтерогенного характера.

В психосоматической практике чрезвычайно важна безопасность препарата при передозировке. В табл. 15 представлены данные Мереу (1996).

При проведении терапии антидепрессантами важными условиями являются:

- правильный выбор пациентов на основании тщательной диагностической оценки;
- адекватность дозы, она должны быть эффективной и желательно без побочных эффектов. В соматической практике дозы ниже, чем в психиатрической;
- выбор препарата с приемлемым для данного пациента спектром побочных эффектов.

Безопасность антидепрессантов при передозировке

Степень безопасности	Число летальных случаев в пересчете на 1 млн	Препараты
Относительно безопасны	<10	Тианептин Флуоксетин Сертралин Пароксетин Миансерин
Потенциально опасны	10–20	Кломипрамин Мапротилин Тразодон
Опасны	20–40	Имипрамин Фенелзин
Очень опасны	>40	Амитриптилин Тринилципрамин

Принцип длительной терапии. Как психотропные, так и соматотропные эффекты при использовании антидепрессантов развиваются лишь к концу 2-й недели приема. Стабилизация состояния пациентов и выход в ремиссию происходит к 3–4-й неделе лечения. В соответствии с рекомендациями ВОЗ (1998) терапия антидепрессантами должна носить длительный характер и продолжаться не менее полугода.

ТЦА требуют «титрования» дозы; начинать необходимо с 25 мг, увеличивая дозу через 3–4 дня, в зависимости от переносимости препарата.

Следует предупреждать пациента о возникновении побочных эффектов, как правило, на первой неделе приема. Необходимы, по крайней мере, хотя бы один раз в неделю консультация пациента и обсуждение с ним наличия побочных эффектов.

Возможные побочные эффекты свидетельствуют о действии препарата. Если возникшие побочные явления не угрожают жизни больного, то нет необходимости отменять препарат. Возможно, следует уменьшить дозировку при выраженности нежелательного явления. Как правило, побочные эффекты исчезают к концу 1–2-й недели. У ряда пациентов они могут продолжаться до 3–4 нед.

Препараты группы СИОЗС не требуют «титрования» дозы.

Необходимо предупредить пациента об индивидуальной толерантности и возможности назначения другого препарата при отсутствии эффекта. Данное решение можно принять через 1–1,5 мес от начала терапии при уверенности, что доза была адекватной. Как показывает практика, назначение другого препарата, даже из той же группы, может оказаться эффективным. Возможно, потребуется назначение двух антидепрессантов (ТЦА и СИОЗС).

Отмену препаратов ТЦА проводят постепенно, уменьшая дозировку на 12,5–25 мг/нед. Препараты группы СИОЗС не требуют такой медленной отмены. Но по психологическим причинам лучше не проводить отмену одномоментно, а растянуть на 1–2 нед.

Среди тяжелых депрессий 30% являются резистентными к монотерапии антидепрессантами. В клинике внутренних болезней чаще встречаются расстройства легкой и умеренной степени тяжести, поэтому резистентные формы встречаются редко.

Ввиду позднего развития эффекта, у пациентов с высоким уровнем тревожности и наличием панических атак можно на первые две недели назначить анксиолитики с постепенной отменой на третьей–четвертой неделе. К этому времени развивается клинический эффект антидепрессантов.

Трициклические антидепрессанты

Несмотря на появление большого числа новых препаратов с более избирательным действием на обратный захват НА, серотонина, классические антидепрессанты имипрамин и амитриптилин по-прежнему широко используются в лечении депрессивных состояний, представляя собой своего рода «золотой стандарт».

В рандомизированных клинических исследованиях эффективность новых антидепрессантов сравнивают с трициклическими. Главным отличием классических ТЦА является относительно широкий нейрохимический профиль, то есть способность воздействовать не только на захват моноаминов, но и на центральные и периферические холинорецепторы мускаринового типа, альфа-, адрено- и гистаминовые рецепторы. С этим свойством связано большинство побочных эффектов антидепрессантов (седативный эффект, ортостатическая гипотензия, аритмогенное действие, кардиотоксичность, нарушение аккомодации, дизурические расстройства и др.).

Наиболее часто назначаемым антидепрессантом в нашей стране является амитриптилин. Он имеет инъекционную форму и может назначаться больным, которые не хотят или не могут принимать препарат per os. В клинике внутренних болезней его можно назначать молодым людям до 40 лет без кардиальной патологии, глаукомы, аденомы предстательной железы, гипокINETической дискинезии ЖКТ и запоров. Он относится к антидепрессантам-седатикам. Суточную дозу до 150 мг можно давать в один прием на ночь. Обычно эта доза является средней в соматической практике. Для избежания побочных эффектов начинают принимать в дозе 25 мг, постепенно повышая дозу на 25 мг через 3–4 дня. Отмена также постепенная.

Успех СИОЗС основывается на отсутствии тяжелых побочных эффектов, свойственных трициклическим антидепрессантам. Более мягкий спектр побочных эффектов сделал возможным назначение пациентам адекватных терапевтических доз, что освободило врачей от необходимости «титровать дозу», а пациентов от необходимости терпеть наличие неприятных побочных явлений. Этот класс антидепрессантов предпочтителен для использования в соматической практике.

СИОЗС также не лишены побочных эффектов, но они переносятся легче, чем при приеме ТЦА. Побочные явления СИОЗС включают в себя изредка возникающие в начале лечения тревогу и возбуждение, тошноту и дискомфорт в животе, головную боль; проходят самопроизвольно в течение 5–10 дней и не требуют отмены. Сексуальная дисфункция (снижение либидо, задержка эякуляции, аноргазмия) часто присутствует на протяжении всего лечения. Хотя это побочное явление присуще всей группе, однако некоторые пациенты переносят один серотонинергический антидепрессант лучше другого. Сексуальная дисфункция развивается при приеме пароксетина чаще по сравнению с другими СИОЗС. Сексуальную дисфункцию не вызывают бупропион, миртазапин, тразодон, бупирон.

Если в начале терапии СИОЗС у некоторых пациентов отмечается уменьшение аппетита, то при длительном приеме возможно увеличение массы тела (более 7%). При приеме пароксетина среднее повышение массы тела в первые месяцы лечения выше, чем при лечении сертралином и флуоксетином.

Уровень СИОЗС в плазме не обнаруживает корреляции с клинической эффективностью. Все СИОЗС имеют сходные побочные эффекты и спектр эффективности приблизительно одинаковый.

Флуоксетин (прозак, продеп, профлузак, портал)

Препарат моноциклической структуры, производное фенилпропиламина. Относится к антидепрессантам-стимуляторам, имеет некоторые преимущества в лечении атипичных депрессий над ТЦА, однако уступает им в лечении глубоких меланхолических депрессий. Эффективен при паническом расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР), посттравматическом стрессовом расстройстве, булимии, предменструальном синдроме. Флуоксетин и его метаболит норфлуоксетин имеют длительный период полураспада (1-й – 60–70 ч, 2-й – 200–300 ч). Поэтому в случае, например, последующего курса лечения ИМАО с целью избежания развития «серотонинового» синдрома необходимо делать более длительный (до 5 нед), чем обычно, перерыв в лечении. Кроме того, при длительном применении в постоянной дозе возможна кумуляция препарата. Флуоксетин интенсивно метаболизируется в печени и большей частью выводится почками, не имеет кардиотоксического свойства, вызывает беспокойство в начале терапии, проникает в грудное молоко. Режим дозирования – 20 мг утром. Побочные эффекты обычные для всей группы СИОЗС. При стойкой депрессии и ОКР можно повысить дозировку до 60 мг/сут. Эффективен у детей и подростков.

Сертралин (золофт, стимулотон)

Препарат бициклической структуры, производное нафтиламина. Относится к сбалансированным антидепрессантам. Является слабым ингибитором обратного захвата допамина. Период полувыведения короче, чем у флуоксетина и составляет примерно 25 ч. В результате метаболизма образуется менее активный метаболит, период полувыведения составляет 60–70 ч. Средняя доза – 50 мг утром, максимальная – 200 мг. В сравнении с флуоксетином сертралин более склонен вызывать гастроинтестинальные симптомы (тошноту, диарею, отрыжку). При этом симптомы возбуждения менее выражены. Не вызывает увеличения массы тела. Реже других СИОЗС вступает в лекарственные взаимодействия. Можно назначать кормящим матерям (в грудном молоке обнаруживается в ничтожной концентрации). Иногда вызывает бессонницу. Может быть синдром отмены. Наиболее эффективен при навязчивых состояниях по сравнению с другими СИОЗС.

Пароксетин (паксил, рексетин)

Производное пиперидина. Препарат сложной бициклической структуры, по стереохимической конфигурации близкий к четырехциклической. Относится к сбалансированным антидепрессантам. Был первым препаратом, одобренным FDA (Food & Drug Association) к применению при паническом расстройстве.

Пароксетин имеет период полувыведения 21 ч.

T_{\max} (время достижения максимальной концентрации) 3–8 ч. Биодоступность – 90%. Активных метаболитов (АМ) не имеет.

Равновесная концентрация в плазме крови достигается при ежедневном приеме 1 таблетки в сутки к 4–14-му дню.

Отсутствие АМ позволяет с первого дня лечения назначить необходимую терапевтическую дозу без опасения последующей передозировки, уменьшить количество вероятных побочных клинических эффектов, перекрестного взаимодействия с другими лекарственными средствами. Обладает легким м-холиноблокирующим действием. Оказывает достаточно выраженное седативное действие. Лучше других СИОЗС помогает при тревожных расстройствах. Рексетин нормализует сон. Не влияет на навыки вождения. Улучшает когнитивные функции. Повышает бдительность и внимание.

Режим дозирования – 20 мг обычно на ночь. Доза может быть увеличена до 60 мг/сут.

Флувоксамин (феварин, авоксин)

Препарат моноциклической структуры, производное аралкетона. Относится к седативным антидепрессантам. Является сильным ингибитором обратного захвата серотонина, имеет слабое влияние на норадренергическую передачу. Обладает слабой способностью связываться с α - и β -адренорецепторами, гистаминовыми, м-холинорецепторами. Эффективен при тревожных расстройствах. Обычно не вызывает беспокойства в начале терапии. Вступает в лекарственные взаимодействия. Из побочных эффектов – часто вызывает понос.

Имеет короткий период полувыведения 13–15 ч, необходим прием 2 раза в сутки. T_{\max} 3–8 ч. Имеет два главных метаболита с ничтожной фармакологической активностью.

Режим дозирования – 50–100 мг/сут на ночь. Доза может быть увеличена до 300 мг.

Циталопрам (ципрамил)

Производное изобензофурана бициклической структуры. Относится к сбалансированным антидепрессантам.

Наиболее селективный из СИОЗС. Отсутствуют значимые фармакодинамические воздействия, кроме ингибиции переносчика серотонина. Имеет наиболее благоприятный спектр побочных явлений среди СИОЗС. Риск возникновения лекарственных взаимодействий самый низкий в этой группе вследствие его минимального воздействия на систему цитохрома P₄₅₀.

Имеет период полувыведения 30 ч. T_{max} 2–4 ч. Биодоступность – около 80%. Связывание с белками – менее 80%.

Нет синдрома отмены. Частота развития сексуальной дисфункции такая же, как и у других СИОЗС.

Режим дозирования – 20 мг/сут утром, можно увеличить до 60 мг/сут. В психосоматической практике, как правило, этого не требуется.

В последние годы существенно возрос интерес к стереохимической структуре препаратов. Выяснилось, что циталопрам состоит из двух энантиомеров. Энантиомеры имеют идентичные физико-химические свойства, за исключением того, что обуславливают вращение плоскости поляризации света в противоположные стороны: правовращающие (R или (+)) или левовращающие (S или (–)) энантиомеры. Циталопрам представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров: активный S-энантиомер и неактивный R-энантиомер. Ингибирование реаптейка серотонина (5-HT) у препарата ципраAMIL обусловлено S-энантиомером, что и определяет антидепрессивный эффект.

Выяснилось, что моноизомерные препараты эффективнее, чем рацемические смеси. В результате использования новых технологий оказалось возможным проведение стереоселективного биоанализа и получение энантиомеров в чистом виде и достаточном количестве. Разделение двух изомеров циталопрама позволило создать на базе S-энантиомера препарат ципралекс, который является представителем второго поколения СИОЗС. Селективность ципралекса превосходит все другие СИОЗС. Его применение приводит к значительно большему увеличению уровня серотонина в мозге, чем при использовании циталопрама.

В опытах на животных, при использовании экспериментальных моделей депрессии и тревоги, эсциталопрам продемонстрировал более мощное и быстрое действие, чем циталопрам, поскольку R-циталопрам

ингибирует действие эсциталопрама. В хорошо проведенных рандомизированных клинических исследованиях было доказано, что ципралекс превосходит по эффективности и скорости наступившего эффекта циталопрам. Побочные явления носят кратковременный преходящий характер. Эффект от приема ципралекса в дозе 10 мг превосходит прием циталопрама в дозе 20 мг.

Другие антидепрессанты

Тразодон (тритико), гидрохлорид тразодона – мощный антагонист рецепторов постсинаптического серотонина 5-НТ_{2А} и умеренный ингибитор обратного захвата серотонина. Флуоксетин – классический представитель СИОЗС, почти не имеет сродства к 5-НТ_{2А} и 5-НТ_{1А}, однако он тормозит обратный захват серотонина гораздо сильнее, чем тразодон и нефазодон (не зарегистрирован в России). Стимуляция всех рецепторов серотонина из-за повышения уровня 5-НТ в некоторых участках головного мозга (например, в лимбической коре) и спинного мозга, может вызвать негативные реакции: возбуждение, тревожность, нарушение сна и сексуальные дисфункции. Тразодон, одновременно блокирующий обратный захват серотонина и являющийся сильным антагонистом 5-НТ_{2А}-рецепторов, не обладает активирующим эти параметры свойством. Тразодон также имеет сродство с рецепторами 5-НТ_{2С}, что обеспечивает его анксиолитическое действие. Тразодон не имеет сродства с холинергическими рецепторами, поэтому не обладает заметными холинолитическими свойствами. Высокая и умеренная степень сродства с адренорецепторами соответственно альфа-1 и альфа-2 ответственны за гипотензивные эффекты тразодона и такой необычный побочный эффект – приапизм и повышение либидо у женщин. Эти эффекты связывают с альфа-блокирующими свойствами тразодона, влияющими на симпатический контроль за уменьшением припухлости полового члена.

Тразодон относится к седативным антидепрессантам по клиническому действию. Обладает выраженным седативным эффектом, который имеет тенденцию к уменьшению на 3–4-й неделе приема. Еще одно из позитивных свойств тразодона – это способность воздействовать на сон. 90% пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами имеют нарушения сна. Стимуляция рецепторов 5-НТ₂, как считается, лежит в основе бессонницы и изменений в структуре сна. Блокирующее действие на эти рецепторы тразодона снижает симптомы бессонницы и

улучшает качество сна. Улучшение сна наблюдается с первого–второго дня приема в дозе 100–150 мг, при этом тразодон не имеет риска привыкания. Поэтому тразодон может быть альтернативой бензодиазепиновым снотворным препаратам. Тразодон показан для терапии лиц с бензодиазепиновой зависимостью, а также лиц, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками.

Многочисленные рандомизированные, «двойные, слепые», плацебо-контролируемые исследования доказали сопоставимую тимолептическую эффективность тразодона и имипрамина, мапротилина, флуоксетина, флувоксамина, сертралина, миансерина, мirtазапина, бупропиона и венлафаксина. Действие тразодона на структуру сна определялось с помощью полисомнографических исследований. Доказана способность тразодона увеличивать продолжительность сна в целом, снижать продолжительность бодрствования в ночное время и ранние утренние часы у больных с депрессией и больных, страдающих бессонницей по разным причинам.

Необычный побочный эффект – приапизм побудил исследователей использовать тразодон для лечения сексуальной дисфункции. Однако полученные результаты оказались столь противоречивыми, что делать выводы преждевременно. У мужчин с психогенной эректильной дисфункцией эффект от монотерапии тразодоном был гораздо выше, чем в подгруппе со смешанным или физиологическим характером дисфункций.

Гипотензивный эффект тразодона проявляется, как правило, при одновременном антигипертензивном лечении и является позитивным у лиц с артериальной гипертензией, способствует снижению дозировок гипотензивных средств. Собственные данные, полученные в ходе натуралистических клинических исследований, проведенных на нашей кафедре, подтверждают это. У пациентов с гипертонической болезнью и тревожно-депрессивными расстройствами на фоне терапии тразодоном (триттико) в дозе 150 мг/сут помимо достоверного снижения тревоги и депрессии, определяемого с помощью ряда экспериментально-психологических методик, отмечалось снижение артериального давления, что требовало снижения гипотензивных средств.

Миртазапин (ремерон, мirtазен)

Гексагидро-2-метилпиразино-пиридо-бензапин: рацемическая смесь, относится к антидепрессантам-седатикам тетрациклической структуры.

Миртазапин – единственный антидепрессант из класса НАССА (норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант).

Миртазапин – антидепрессант двойного действия, который усиливает высвобождение норадреналина и серотонина. Блокируя α_2 -норадренорецепторы, миртазапин «снимает торможение» с высвобождения серотонина и норадреналина. Двойное действие миртазапина обуславливает его быстрый и сильный эффект в отношении большого спектра симптомов депрессии.

Активизация серотонинергической передачи опосредована 5-НТ₁-рецепторами (5-НТ – серотонин), в то время как 5-НТ₂- и 5-НТ₃-рецепторы блокированы миртазапином. Только 5-НТ₁-рецепторы отвечают за развитие антидепрессивного эффекта. Два других типа рецепторов ответственны за развитие сексуальной дисфункции и желудочно-кишечных неблагоприятных реакций. СИОЗС и венлафаксин воздействуют на все три типа рецепторов, миртазапин – только на первый тип. Таким образом, миртазапин не вызывает побочных эффектов, характерных для СИОЗС.

Миртазапин блокирует еще один тип рецепторов – Н₁-гистаминовые рецепторы, которые отвечают за некоторый седативный эффект миртазапина. Однако седативный эффект частично нивелируется норадренергическим действием миртазапина.

Миртазапин является эффективным антидепрессантом с более быстрым наступлением эффекта по сравнению с СИОЗС. Миртазапин обладает минимальным антихолинергическим действием, не дает кардиотоксических побочных эффектов и безопасен при передозировке. Имеет заметное седативное действие, в связи с чем назначается на ночь. Иногда седативный эффект сохраняется долго, что тяжело переносится больными. Однако в большинстве случаев седативный эффект уменьшается спустя несколько дней от начала лечения. Иногда отмечается повышение аппетита и увеличение массы тела, что может быть связано с действием на гистаминовые рецепторы. Если увеличение массы тела не отмечалось в первые месяцы, то в последующем оно маловероятно. Препарат особенно эффективен при болевых синдромах депрессивного генеза. Режим дозирования – 30–45 мг/сут на ночь.

Венлафаксин (эфектин, эфектин-депо)

Производное фенетиламина (рацемическая смесь изомеров) – структурно новый препарат, который одновременно ингибирует обрат-

ный захват серотонина и норадреналина и практически не действует на мускариновые, гистаминовые и альфа-адренергические рецепторы. В эксперименте вызывает наиболее быстрое среди других антидепрессантов снижение чувствительности бета-рецепторов. Период полувыведения венлафаксина и его активного метаболита о-десметилвенлафаксина составляет 5–11 ч, поэтому дозу препарата разделяют на 2–3 приема. По общей эффективности при эндогенных депрессиях препарат не уступает ТЦА и несколько превосходит СИОЗС. Большое преимущество венлафаксина заключается в его незначительном подавлении системы цитохрома P₄₅₀, осуществляющей метаболизм лекарственных препаратов. Режим дозирования – от 75 до 375 мг/сут, средняя дозировка – 200–250 мг/сут. Эффектин-депо является препаратом с медленным высвобождением химического вещества, максимально допустимая дозировка – 225 мг/сут. Отмену необходимо проводить медленно, чтобы избежать развития явлений отмены. По сравнению с ТЦА побочные явления выражены значительно меньше и приближаются к таковым у СИОЗС. Подобно ТЦА может вызывать повышенное потоотделение. В высоких дозах у 5–7% пациентов может развиваться умеренное, но стойкое повышение артериального давления. Возможно развитие сексуальной дисфункции. Частота ремиссий при приеме венлафаксина может быть выше, чем при СИОЗС.

Милнаципран (иксел) – моноциклическое производное карбоксамида. Селективный ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина. Относится к антидепрессантам-стимуляторам. Не имеет сродства с м-холинорецепторами, α₁-адренорецепторами, гистаминовыми, допаминовыми и опиоидными рецепторами. Не обладает седативным эффектом, при этом физиологически улучшает сон и не влияет на познавательную функцию. Иксел не оказывает влияния на проводящую систему сердца и артериальное давление.

Метаболиты не обладают фармакологической активностью. Период полувыведения – 8 ч. Выводится почками.

Назначают 50–100 мг в 2 приема в первой половине дня. Максимальная доза 250 мг.

Селективные обратимые ингибиторы МАО-А

Пиразидол (пирлиндол) – оригинальный отечественный антидепрессант, являющийся совместной разработкой авторских коллективов Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического

института им. С. Орджоникидзе и отдела терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии МЗРФ. Пиразидол – первый в мире препарат, механизм действия которого основан на обратимом селективном ингибировании MAO тип А. В середине 90-х годов в связи с экономическим кризисом, имевшим место в России, и приостановкой большинства фармацевтических заводов производство пиразидола было прекращено. В этот период фармацевтическая компания «Stragene» (Швейцария–Италия) приобрела патент на препарат и в настоящее время производит его под названием пирлиндол. Препарат широко применяется в европейских странах. Его эффективность и безопасность подтверждены в ряде мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований. В настоящее время производство пиразидола возобновлено в России.

По своему химическому строению пиразидол относится к тетрациклическим соединениям и является производным индола. В нейрохимическом механизме действия пиразидола существенную роль играет его влияние на содержание в центральной нервной системе катехоламинов и других биогенных аминов. Влияние на обмен норадреналина носит комбинированный характер и складывается из тормозящего влияния на нейрональный захват норадреналина пресинаптическими нервными окончаниями, а также из ингибирующего влияния на активность моноаминоксидазы. По влиянию на нейрональный захват пиразидол приближается к наиболее активным ТЦА. Ингибирующее действие на MAO носит обратимый непродолжительный и избирательный в отношении MAO тип А характер. Полное восстановление активности фермента происходит через 6 ч в печени и через 24 ч в мозге. Наиболее сильно под влиянием пиразидола тормозится дезаминирование серотонина и мало тормозится дезаминирование тирамина. Пиразидол с современных позиций является препаратом с уникальным механизмом действия в силу дополнительной способности блокировать обратный захват моноаминовых нейромедиаторов, то есть одновременно он разделяет свойства ИMAO и ТЦА, не вызывая при этом холинолитических побочных эффектов. Активация нейротрансмиттерных систем, ответственная за антидепрессивные свойства пиразидола, определяет и ряд других весьма ценных его эффектов: антиамнестического, антигипоксического, адаптогенного и противосудорожного. Отмечены также антиоксидантные свойства пиразидола. Пиразидол относится к антидепрессантам сбалансированного действия, при этом его стимулирующие свойства выражены несколько слабее, чем у имипрамина, а седативные – сла-

бее, чем у амитриптилина. Четкой зависимости активирующего и седативного эффектов от уровня принимаемой дозы нет. Седативное действие препарата проявляется несколько позднее тимоаналептического и стимулирующего эффектов, поэтому в начале лечения может создаться впечатление о преобладании у препарата активирующих свойств. Пиразидол оказался эффективным при широком круге депрессивных состояний, включая эндогенные меланхолические депрессии, невротические, соматизированных форм, вторичных нозогенных депрессиях у соматических больных, алкогольных, климактерических депрессиях. Режим дозирования: начальная доза 50–100 мг/сут с постепенным наращиванием по 25 мг в день до 150–300 мг/сут. Доза может быть увеличена до 400–500 мг/сут. Отсутствие холинолитических и кардиотропных действий позволяет успешно применять пиразидол у пациентов с соматической патологией и у физически ослабленных лиц, стариков и детей. Пиразидол хорошо переносится. В редких случаях могут наблюдаться сухость во рту, тремор рук, тахикардия, тошнота, головокружения. Отменять препарат следует постепенно в течение 4 нед. Часто используют в клинике кожных болезней при псориазе, экземе, нейродермите.

Средства других фармакологических групп с антидепрессивным эффектом

Гептрал (S-аденозил-L-метионин). Адеметионин – биологическое вещество, входящее в состав всех тканей и жидких сред организма, участвующее в трех наиболее важных метаболических реакциях: трансметилирования, транссульфурирования и аминопропилирования.

Гептрал, участвуя в реакции трансметилирования (первый тип), одним из результатов которой является синтез фосфатидилхолина, способствует:

- восстановлению текучести и поляризации клеточной мембраны;
- обеспечению молекулярного транспорта;
- делению и дифференцировке клеток;
- восстановлению активности ферментных систем;
- синтезу желчи.

Второй тип метаболической реакции транссульфурирования приводит к синтезу цистеина – предшественника глутатиона, таурина, сульфатов, коэнзима А, что способствует увеличению:

- антиоксидантной защиты и детоксикации;
- растворимости и снижению токсичности желчных кислот;

- синтезу стероидов и мукополисахаридов;
- синтезу ацетилхолина и желчных кислот.

Третий тип реакции аминопропилирования ответствен за синтез полиаминов (путресцина, спермидина, спермина), которые участвуют в:

- формировании структуры рибосом;
- пролиферации гепатоцитов;
- регенерации печени;
- регенерации нервов и восстановлении синаптической передачи.

Благодаря своему механизму действия гептрал обладает следующими фармакодинамическими свойствами:

- детоксицирующим,
- антиоксидантным,
- холеретическим,
- холекинетическим,
- регенерирующим,
- антифиброзирующим,
- нейропротективным.

Кроме гепатопротективных эффектов гептрал является атипичным антидепрессантом, он проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывает стабилизирующее влияние на уровень нейротрансмиттеров. Механизм антидепрессивного действия точно не известен. Метаанализ 19 клинических исследований с участием 498 больных, страдающих депрессиями различной степени тяжести, позволил установить достоверное (на 30–68%) превышение антидепрессивной активности адеметионина над плацебо и совпадение его эффектов с антидепрессивными действиям ТЦА – имипрамина, дезипрамина, амитриптилина.

Эффективен при рекуррентных эндогенной и невротической депрессиях, резистентных к амитриптилину. Антидепрессивная активность проявляется постепенно, начиная с конца первой недели лечения, и стабилизируется в течение 2 нед. Назначают по 1 (400 мг) таблетке 2–3 раза в день. Имеет благоприятный спектр побочных эффектов, которые развиваются крайне редко (боль в эпигастрии, диспепсия, изжога, аллергические реакции). Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется его прием перед сном.

Гептрал является препаратом выбора у пациентов с хроническими гепатитами различного генеза. Он показан у таких больных при тревожно-депрессивных расстройствах любой этиологии, а также при печеночной энцефалопатии и алкогольных депрессиях.

Гептрал вошел в качестве стандарта в Методические рекомендации по реабилитации наркологических больных в условиях амбулатории, утвержденные МЗ РФ в 2004 г.

Тенотен представляет сверхмалые дозы аффинно-очищенных антител к мозгоспецифическому белку S-100: смесь гомеопатических разведений C_{12} , C_{30} и C_{200} – 0,003 г. Семейство S-100 включает более 20 представителей и составляет большую группу Ca^{2+} -связывающих белков, ассоциированных с возникновением широкого круга патологии, в который входят нейродегенеративные расстройства. Белки S-100 определяются как регуляторы интерактивной деятельности мозга. Они принимают участие в реализации фундаментальных базовых функций нейронных систем, таких, как генерация и проведение нервного импульса, синаптическая передача. Являясь Ca^{2+} -связывающими белками, они наряду с другими регуляторными системами, участвующими в кальциевом обмене, участвуют в обеспечении длительной посттетанической потенциации гиппокампа. Повышенная экспрессия S-100 в мозге приводит к гиперактивности и нарушению функций гиппокампа, вызывает нарушение когнитивных функций по дементному типу.

Препарат оказывает анксиолитическое, антидепрессивное, ноотропное, стресс-протективное, антиастеническое, антиамнестическое, противогипоксическое, нейропротекторное действие. Модифицирует функциональную активность белка S-100, осуществляющего в мозге сопряжение синаптических (информационных) и метаболических процессов. Оказывая ГАМК-миметическое и нейротрофическое действие, повышает активность стресс-лимитирующих систем, способствует восстановлению процессов нейрональной пластичности. Не вызывает седативного, миорелаксантного, холинолитического действия. В условиях интоксикации, гипоксии, при состояниях после острого нарушения мозгового кровообращения оказывает нейропротективное действие, ограничивает зону повреждения, восстанавливает процессы обучения и памяти в ЦНС, ингибирует процессы перекисного окисления липидов. Назначают в зависимости от тяжести состояния от 1 до 12 таблеток в сутки (держат во рту до полного растворения). Курс лечения 1–3 мес, при необходимости можно продлить до 6 мес. Возможны аллергические реакции. Побочные эффекты крайне редки. Рекомендуются пациентам с легким течением депрессивного расстройства, реактивной депрессии, тревожно-депрессивными расстройствами невротического круга.

В настоящее время на кафедре проводится апробация препарата у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей и тревожно-депрес-

сивными расстройствами. Полученные к настоящему моменту данные свидетельствуют о клинической эффективности тенотена у этой категории больных.

Фитопрепараты, обладающие антидепрессивными свойствами (негрустин, гелариум, гиперикум, деприм)

Основными действующими компонентами являются гиперидин и гиперфорин. Препараты получают из экстракта травы зверобой перфорированный. В стеблях, листьях и цветах содержатся конденсированные антраценовые производные – полициклические диантрохиноны (гиперидин). Лечебные свойства зверобой были известны давно, о нем упоминалось в египетских папирусах. Зверобой применяли Гиппократ, Авиценна, Парацельс. Препараты зверобой используются повсеместно в народной медицине в течение более 2000 лет по множеству показаний, в том числе при депрессии, бессоннице, тревожных расстройствах. В Англии зверобой называют травой Святого Иоанна Крестителя (St. John's Wort). Официально препараты зверобой были лицензированы по показаниям депрессии, бессонницы и тревожности в 1998 г. в Германии и Австрии. На основании метаанализа 13 моно- и мультицентровых, рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых участвовало 848 больных мягкими и умеренными депрессиями, установлено, что эффективность препаратов зверобой в среднем в 2,5 раза превышала эффективность плацебо по частоте проявления значимого антидепрессивного эффекта. Таким образом, собственная антидепрессивная активность препаратов доказана. Сравнительных исследований антидепрессивного эффекта препаратов зверобой и синтетических антидепрессантов недостаточно, чтобы говорить определенно. Механизм действия препаратов зверобой связывают с ингибированием МАО. Предполагается, что развитие антидепрессивного эффекта обусловлено комбинированным действием активных компонентов зверобой на нейротрансмиттерные системы. Препарат обладает анксиолитическим действием, хорошим вегетостабилизирующим свойством, анальгетическим при соматоформных болевых синдромах, нормализует сон, повышает стресс-толерантность, является адаптогеном.

Компоненты этого растения включают гиперидин и гиперфорин, обладающие способностью подавлять активность МАО тип А, снижать скорость обратного захвата серотонина и стимулировать ГАМК-бензодиазепиновые рецепторы. Все это определяет антидепрессивные и седа-

тивные эффекты зверобоя. Существенным побочным действием зверобоя является его способность вызывать фотодерматозы.

Режим дозирования – 425 мг сухого экстракта зверобоя (1300 мкг гиперидина) 2 раза в сутки. Побочные явления редкие. Возможны аллергические реакции, жалобы со стороны ЖКТ, беспокойство, явления фотосенсибилизации у лиц со светлой кожей в солнечные дни. Установлено наличие у препаратов зверобоя ферментоиндуцированной активности, способной снижать содержание варфарина, циклоспорина, дигоксина, амитриптилина, теofilлина. Не рекомендуется применять с ингибиторами MAO. Может сочетаться с другими соматотропными препаратами. Имеет широкие показания: мягкие и умеренные депрессивные расстройства, невротические, соматоформные расстройства, нозогении, специфические фобии, соматизированные депрессии, предменструальный синдром, синдром хронической усталости и др.

Фитотерапия целесообразна при субклинических, нечетко очерченных личностных расстройствах и реакциях на стресс с доминированием ситуационной тревоги, эмоциональной лабильности, астенической симптоматики и перманентных вариантов синдрома вегетативных дисфункций.

Неэффективна фитотерапия при ипохондрических расстройствах и нарушениях пищевого поведения в виде нервной анорексии и нервной булимии. В таких ситуациях врач должен прибегать к назначению психофармакологических препаратов.

Применение антидепрессантов у пожилых. Пожилые пациенты в основном легче переносят побочные эффекты СИОЗС, чем антихолинэргические и кардиоваскулярные побочные эффекты ТЦА и родственных им циклических соединений. Однако у пожилых людей может быть нарушен печеночный метаболизм, особенно так называемая 1-я фаза реакции, которая включает деметилирование и гидроксильрование. Эти процессы необходимы для метаболизма как СИОЗС, так и ТЦА. Кроме того, может быть снижена функция почек, и возрастает чувствительность органов-мишеней к эффектам антидепрессантов. В клиническом отношении это означает, что пожилые пациенты должны получать меньшие дозы в начале терапии; титрацию дозы следует проводить медленно, а максимальная терапевтическая дозировка должна быть меньше, чем у больных молодого возраста. Учитывая широкое терапевтическое окно новых антидепрессантов, в случаях, когда пациент хорошо переносит лечение, следует применять полноценные дозировки, прежде чем признавать лечение неудачным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показания для назначения антидепрессантов в последнее двадцатилетие значительно расширились. Это не только депрессивные расстройства, но и выраженные проявления вегетативной дисфункции в рамках соматоформных расстройств, генерализованные тревожные расстройства, панические атаки, усиление анальгезирующей терапии при недостаточной эффективности анальгетиков и др. Антидепрессанты представлены многочисленными фармакологическими группами, отличающимися механизмом действия, различными побочными эффектами, клинической эффективностью. Подбор препарата должен быть строго по показаниям, учитывая характер симптоматики, возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии. По мнению Дж. Арана, каждый доктор должен хорошо знать и использовать в своей практике по 2–3 препарата каждой группы, учитывая их особенности, персонифицировано назначать каждому пациенту.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Аведисова, А.С. Апатическая депрессия – клинический и нейрофизиологический анализ / А.С. Аведисова // Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. – 2016. – Т. 48, № 4. – С. 5–9.

Аведисова, А.С. Факторы, определяющие повышение доз антидепрессанта при терапии депрессивных расстройств / А.С. Аведисова // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2012. – № 1. – С. 64–74.

Александровский, Ю.А. Звоночек и все остальное / Ю.А. Александровский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 416 с.

Быков, Ю.В. Депрессия и резистентность / Ю.В. Быков, Р.А. Беккер, М.К. Резников. – М. : ИНФА-М, 2013. – 374 с.

Мазо, Г.Э. Терапевтически резистентные депрессии / Г.Э. Мазо, Н.Г. Незнанов. – СПб., 2012. – 448 с.

Мосолов, С.Н. Основы психофармакотерапии / С.Н. Мосолов. – М., 1996. – 282 с.

Мосолов, С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / С.Н. Мосолов. – М. : Социально-политическая мысль, 2012. – 1075 с.

Пограничные психические расстройства: фундаментальные, клинические и социальные аспекты / под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт, А.С. Аведисовой, Н.В. Гуляевой. – М. : ФЦОЗ, 2014.

Психиатрия : руководство для врачей в 2 т. / под ред. акад. РАМН А.С. Тиганова. – М. : Медицина. – 2012. – Т. 1. – 807 с. – Т. 2. – 895 с.

Собенников, В.С. Соматизация и соматоформные расстройства / В.С. Собенников. – Иркутск, 2014. – 304 с.

Anderson, I.M. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines / I.M. Anderson [et al.] // J. Psychopharmacol. – 2008. – V. 22, N 4. – P. 343–396.

Moller, H.J. Antidepressants: controversies about their efficacy in depression, their effect on suicidality and their place in a complex psychiatric treatment approach / H.J. Moller // World J. Biol. Psychiatry. – 2009. – V. 10, N 3. – P. 180–195.

Montgomery, S.A. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? / S.A. Montgomery, H.J. Moller // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2009. – V. 24, N 3. – P. 111–118.

Seemüller, F. Prediction of response and remission in inpatients with depressive symptoms / F. Seemüller [et al.] // J. Affect Disord. – 2011. – V. 133, N 1–2. – P. 137–149.

Uhr, M. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression / M. Uhr [et al.] // Neuron. – 2008. – V. 57, N 2. – P. 203–209.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

ВЫБЕРИТЕ ПРАВИЛЬНЫЙ ОТВЕТ

1. АНТИДЕПРЕССАНТЫ НЕ ОБЛАДАЮТ СЛЕДУЮЩИМ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ
 - а) противотревожным
 - б) антифобическим
 - в) антипсихотическим
 - г) вегетостабилизирующим
 - д) антиноцицептивным
2. ОСНОВНОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ
 - а) повышение настроения (собственно тимоаналептический эффект)
 - б) контроль за импульсивными влечениями
 - в) половое поведение
 - г) снижение уровня агрессии
 - д) облегчение засыпания
3. АМИТРИПТИЛИН ОТНОСИТСЯ К
 - а) селективным блокаторам обратного захвата норадреналина (СБОЗН)
 - б) селективным ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС и СИОЗН)
 - в) селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС)
 - г) селективным ингибиторам обратного захвата дофамина (СИОЗД)
 - д) неизбирательным ингибиторам – трициклическим антидепрессантам
4. НАИБОЛЬШАЯ БЛОКАДА НОРАДРЕНАЛИНОВЫХ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ НАБЛЮДАЕТСЯ У
 - а) мапротилина
 - б) сертралина
 - в) имипрамина
 - г) дезипрамина

ВЫБЕРИТЕ ВСЕ ПРАВИЛЬНЫЕ ОТВЕТЫ

5. К АНТИДЕПРЕССАНТАМ СО СБАЛАНСИРОВАННЫМ ДЕЙСТВИЕМ ОТНОСЯТСЯ
 - а) флуоксетин
 - б) ципрамил

- в) пиразидол
 - г) имипрамин
 - д) амитриптилин
6. К ПОБОЧНЫМ ЯВЛЕНИЯМ СЕРОТОНИН-ПОЗИТИВНЫХ АНТИДЕ-
ПРЕССАНТОВ ОТНОСЯТСЯ
- а) запоры
 - б) нарушение аккомодации
 - в) диарея
 - г) потливость
 - д) повышение артериального давления

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

- | | | |
|------|------|---------|
| 1: в | 3: д | 5: б, в |
| 2: а | 4: г | 6: в, г |

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	8
Антидепрессанты, или тимоаналептики	10
Соматотропная активность антидепрессантов	28
Трициклические антидепрессанты	31
Другие антидепрессанты	36
Селективные обратимые ингибиторы МАО-А	39
Средства других фармакологических групп с антидепрессивным эффектом	41
Фитопрепараты, обладающие антидепрессивными свойствами (негрустин, гелариум, гиперикум, деприм)	44
Заключение	46
Рекомендуемая литература	46
Тестовые задания	48
Ответы на тестовые задания	49

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Е. Г. Порошина

Антидепрессанты в практике терапевта

Учебно-методическое пособие

Редактор *М. С. Башун*

Технический редактор *Г. С. Гайворонская*

Подписано в печать 20.05.2019. Формат 60×84¹/₁₆.

Гарнитура «таймс». Усл. печ. л. 3,25.

Тираж 100 экз. Заказ № 132

Санкт-Петербург, издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41

Отпечатано в типографии СЗГМУ им. И. И. Мечникова

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41