

Антидепрессанты

Антидепрессанты остаются одними из самых часто применяемых в медицине препаратов. Несмотря на уменьшение числа назначений антидепрессантов в 2003–2005 гг., которое преимущественно связывают с предупреждением FDA о повышении суицидального риска у детей, частота назначений антидепрессантов, по-видимому, восстанавливается. Повышение доступности относительно недорогих дженериков, возможно, будет стимулировать назначение антидепрессантов в ближайшие годы. Фактически 9 из 10 наиболее часто назначаемых антидепрессантов в настоящее время доступны в виде дженериков или появятся к 2012 г.

СИОЗС остаются основным классом антидепрессантов. Удобство применения, разнообразие и безопасность определяют предпочтительность СИОЗС в психиатрии и общей медицине. Флуоксетин, циталопрам, пароксетин и сертралин доступны в виде дженериков. Только эсциталопрам имеет патент, срок его истекает в 2012 г. Несмотря на то что не все СИОЗС одобрены для применения при тревожных расстройствах, эти препараты стали средствами первого выбора при ГТР, ПТСР, паническом расстройстве и ОКР. В последнее время эсциталопрам был зарегистрирован в FDA для применения при ГТР, однако производитель не получил одобрения по показаниям панического расстройства и социальной тревоги. Несмотря на это, появляется все больше убедительных доказательств эффективности эсциталопрама при тревожных расстройствах помимо ГТР.

ИОЗСН венлафаксин и дулоксетин также получили широкое распространение как средства первой или второй линии, и они превосходят СИОЗС по эффективности при невропатических болевых синдромах. Предполагается, что ИОЗСН более эффективны, чем СИОЗС, в достижении ремиссии при депрессии, однако данные пока противоречивы и не позволяют прийти к окончательному выводу.

Бупропион, который, предположительно, обладает как норадренергической, так и дофаминергической активностью, с 1998 г. выпускается в форме замедленного высвобождения (Веллбутрин SR), а с 2004 г. — в пролонгированной форме (XL) для однократного суточного приема. Кроме того, бупропион получил разрешение FDA на применение для отказа от курения под торговым названием Зибан. Бупропион остается препаратом, который наиболее часто сочетают с СИОЗС для усиления эффекта. Результаты исследований, например, STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives for Resistant Depression; Trivedi M.H. et al., 2006) подтверждают эффективность добавления бупропиона к СИОЗС, однако в STAR*D также показано, что гораздо реже применяемый бупропион, по всей видимости, так же эффективен.

Применение других препаратов, например мirtазапина, замедлило свой рост. Мirtазапин чаще применялся в сочетании с другими антидепрессантами при резистентной депрессии и депрессиях в пожилом возрасте. В настоящее время срок патента на него истек. Нефазодон сейчас используется реже, поскольку был внесен в черный список FDA из-за риска гепатотоксичности, и его доступность ограничена (только как дженерик). Бупропион, нефазодон и мirtазапин, в отличие от практически всех других антидепрессантов, редко вызывают побочные эффекты, связанные с половыми функциями.

Вслед за ведущими европейскими регулирующими организациями FDA рекомендовало внести изменения в инструкции к СИОЗС, венлафаксину, бупропиону, нефазодону и мirtазапину. В действующих инструкциях по применению этих препаратов у детей в настоящее время рекомендуется тщательное наблюдение на предмет утяжеления депрессии и суицидального поведения, и возможно, в ближайшее время будет добавлено соответствующее предупреждение о применении в молодом возрасте (18–25 лет). Это неоднозначная рекомендация. Хотя с начала 1990-х годов отмечено учащение суицидального поведения на фоне СИОЗС, трудно отграничить вызванный антидепрессантами эффект появления суицидальных мыслей от нарастания суицидальных тенденций вследствие прогрессирования основного заболевания. Суицидальные мысли обычно плохо выявляются в клинических исследованиях, поэтому данные по суицидальному риску, полученные в этих исследованиях, трудно интерпретировать. В действительности в исследованиях у детей не зафиксировано ни одного случая самоубийства. Хотя в большинстве случаев успешная терапия депрессии связана с уменьшением суицидальных мыслей, у некоторых пациентов депрессия связана с уменьшением суицидального поведения. Это пациенты с частичным эффектом, которые становятся достаточно активными, чтобы реализовать еще не редуцировавшиеся суицидальные намерения. При латентном БАР также возможно ухудшение при использовании антидепрессантов без нормотимиков. И наконец, у некоторых пациентов на фоне приема серотонинергических антидепрессантов может развиваться ажитация с ухудшением состояния и обострением суицидальных мыслей. Тщательное наблюдение за пациентом во время приема антидепрессантов никогда не бывает лишним, однако рекомендации FDA разубедили некоторых пациентов и их семьи обращаться за необходимой помощью.

В результате последнего анализа данных производителей, полученных у взрослых пациентов, выявлено повышение суицидальной активности у пациентов в возрасте 18–25 лет, получавших активный препарат, в сравнении с плацебо. В других группах взрослых не обнаружено подобной тенденции на фоне приема препаратов. У пожилых (>65 лет), напротив, отмечается значительное снижение суицидальной активности.

Старые антидепрессанты, включая ТЦА и ИМАО, продолжают играть важную, но ограниченную роль в современной клинической практике. Встречаются пациенты, у которых эти антидепрессанты прошлого поколения значительно эффективнее, чем СИОЗС или более новые препараты. Продолжаются споры о том, действительно ли ТЦА и другие препараты с более комплексным фармакологическим действием, например венлафаксин, превосходят по эффективности СИОЗС при более тяжелых формах депрессии или при депрессиях в пожилом возрасте. Тем не менее в настоящее время ТЦА и ИМАО считаются препаратами второй, а чаще третьей линии из-за возможности неблагоприятных лекарственных взаимодействий, токсичности и трудностей при титровании дозы. Несмотря на то что цена ТЦА и ИМАО значительно ниже, чем у более новых препаратов, в конечном итоге они имеют менее выгодное соотношение цена/качество вследствие необходимости более частых осмотров, дополнительных лабораторных анализов, из-за частых перелазов и более частой преждевременной отмены из-за побочных эффектов.

В последнее время изучалось несколько антидепрессантов. Один из них — трансдермальная форма селегилина (Эмсам), первый антидепрессант для кожного применения, который был одобрен для лечения большой депрессии в феврале 2006 г. Трансдермальная форма селегилина является ИМАО, который применяется в виде пластыря. Всасывание препарата через кожу в некоторой степени предотвращает ряд побочных эффектов, связанных с традиционными ИМАО, в том числе тирамин-индуцированную гипертензию и снижение биодоступности при первом прохождении через печень. Кроме того, по данным основных исследований, трансдермальный селегилин в меньшей степени вызывал половую дисфункцию, прибавку массы тела и ортостатическую гипотензию, чем пероральные ИМАО. В настоящее время в США исследуется другой ИОЗСН, милнаципран, для лечения фибромиалгии. В ряде исследований показано, что милнаципран эффективен как антидепрессант. Этот препарат доступен во Франции и Японии. Если милнаципран будет одобрен для лечения фибромиалгии, то он дополнительно будет использоваться по такому не одобренному показанию, как депрессия. Гепирон — частичный агонист серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов, который в некоторой степени эффективен при депрессии. Он не имеет значимых побочных эффектов, связанных с половой функцией, и поэтому может быть ценной альтернативой для многих пациентов, которые не могут переносить побочных эффектов СИОЗС. Тем не менее FDA не одобрило гепирон для лечения депрессии. На момент подготовки этого издания разрабатывалось производство десметилвенлафаксина — основного метаболита венлафаксина, и ожидалось, что он может быть выпущен в 2007 г. Остается неясным, какое он имеет преимущество перед венлафаксином.

50 Антидепрессанты

в эффективности и профиле побочных эффектов. Агомелатин – самый новый из антидепрессантов. Он действует как антагонист серотониновых 5-HT_{2C} рецепторов и агонист мелатониновых MT₁- и MT₂-рецепторов. В европейских исследованиях подтвержден антидепрессивный и анксиолитический эффект агомелатина в сочетании с благоприятным профилем побочных эффектов. В США проводятся исследования III фазы.

История

История

Современные антидепрессанты были открыты случайно. В начале 1950-х годов было замечено, что у пациентов с туберкулезом стойко и длительно повышалось настроение на фоне лечения ипрониазидом (Марсилидом) – оказался неэффективен при туберкулезе, однако его влияние на настроение привело к проведению одних из самых первых двойных слепых исследований в психофармакологии. Биологические и фармакологические данные о том, что ИМАО действуют как антидепрессанты, а также знания о том, что моноаминоксидаза разрушает норадреналин и серотонин (5-НТ), легли в основу так называемой моноаминовой теории депрессии.

Несколько лет назад ипрониазид был изъят с рынка США из-за опасения, что он вызывает некроз печени. На многие годы применение других ИМАО было прервано, отчасти из-за появления ТЦА, частично из-за развития у пациентов гипертонических кризов.

ТЦА также были открыты случайно. Первые сообщения об эффективности ТЦА при депрессии поступили от профессора Kuhn R. (1958) из Швейцарии. Он заметил, что трициклическое соединение имипрамин, который исследовался в качестве препарата от шизофрении, повышает настроение, хотя и неэффективен при психозе. Структура препарата была сходна с фенотиазинами, но замещение атома азота на атом серы в центральном кольце определило уникальные антидепрессивные свойства препарата.

Два антидепрессанта с тетрациклической структурой, мапротилин и амоксапин, оказывают фармакологический эффект, сходный с таковым у более традиционных ТЦА. Эти эффекты прогнозируемы, поскольку разработка многих ранних антидепрессантов была основана на эквивалентности действию прототипических ТЦА в моделях у животных – сходство, за которое некоторые называют их «я тоже лекарство» (англ. me-too drugs). Тем не менее многие из этих препаратов в той или иной степени отличаются друг от друга. Например, амоксапин является мощным антагонистом 5-НТ₂-рецепторов.

Успехи традиционных антидепрессантов в лечении депрессий стимулировали фармацевтическую промышленность к поиску веществ, сопоставимых с ТЦА по эффективности, но лишенных свойственных ТЦА многочисленных побочных эффектов, например кардиотоксичности. В 1972 г. группа исследователей, в которую входили Brayn Malloy, Dave Wong и Ray Fuller, синтезировала вещество, обладающее этими качествами. Компания Eli Lilly присвоила этому веществу номер LY86032. Сегодня это вещество с неко-

торыми модификациями известно как флуоксетина гидрохлорид (Прозак). После инициального выпуска в Бельгии и ЮАР в 1988 г. флуоксетин был зарегистрирован в США. Первый серотонинергический препарат тразодон был выпущен в 1981 г., но он не произвел даже подобия эффекта флуоксетина. Ни один психофармакологический препарат не привлекал такого внимания (и позитивного, и негативного), как флуоксетин. Во всяком случае, флуоксетин и подобные ему антидепрессанты потеснили ТЦА и заняли место препаратов первого выбора в лечении большой депрессии. В США продажи только флуоксетина достигли в 2000 г. 2 млрд долларов (патент на флуоксетин истек в середине 2001 г.). Этот успех спровоцировал фармацевтические компании искать другие вещества, которые усиливают серотонинергическую функцию, в результате чего появилось несколько других препаратов.

Поиск селективных веществ привел к появлению новых классов антидепрессантов. Венлафаксин, который относится к ИОЗСН, близок по эффективности к ТЦА, но без риска летальности при передозировке и без множества побочных эффектов ТЦА. Миртазапин повышает высвобождение норадреналина путем блокады пресинаптических α_2 -рецепторов. Высвобождение норадреналина, в свою очередь, стимулирует высвобождение серотонина. Селегелин, селективный ингибитор моноаминоксидазы типа В (ИМАО-В), при пероральном приеме в низких дозах позволяет избежать некоторых побочных эффектов традиционных ИМАО, особенно при трансдермальном или, по крайней мере, сублингвальном введении. Селективное и обратимое ингибирование моноаминоксидазы типа А представляет собой другую попытку улучшения переносимости ИМАО.

Несмотря на огромный успех новых классов антидепрессантов в повышении безопасности и переносимости, каких-либо значимых изменений в эффективности и скорости развития эффекта не произошло. Как и при использовании традиционных препаратов, не более 50–60% пациентов с большой депрессией отвечают на определенный новый антидепрессант, и ни один из препаратов не обеспечивает надежного эффекта раньше, чем через 3 нед. терапии. В будущем важным направлением исследований станет повышение эффективности и сокращение латентного периода до начала действия антидепрессанта.

Общие принципы применения антидепрессантов

Несмотря на значительные различия антидепрессантов по механизму действия, токсичности, режиму дозирования и возможности лекарственных взаимодействий, некоторые клинические принципы применимы ко всем препаратам этого класса. Это критерии выбора антидепрессанта, адекватной дозы и оптимальной продолжительности лечения.

Выбор антидепрессанта

Выбор антидепрессанта

Поскольку количество антидепрессантов постоянно увеличивается, выбор препарата становится все более сложным. Несмотря на то что профиль

побочных эффектов обычно упоминают как основной фактор при выборе антидепрессанта, оптимальное назначение определенного препарата определенному пациенту остается в значительной степени искусством. Индивидуальные особенности пациента, в том числе тип депрессии, возраст, пол, дуальные особенности пациента, сопоставляют с характеристиками антидепрессанта (например, побочные эффекты, безопасность и цена).

Обычно предполагается, что все антидепрессанты, доступные на фармацевтическом рынке, одинаково эффективны при депрессии. Это маловероятно. Депрессии слишком гетерогенны, чтобы препараты с различным действием одинаково действовали при различных депрессиях.

Утверждение о том, что все антидепрессанты одинаково эффективны, основано на том, что ни для одного из антидепрессантов в клинических исследованиях не удалось показать эффективность выше 50–70%. Напротив, эффект плацебо в исследованиях амбулаторной терапии регистрируется примерно у 30% пациентов. Эффективность обычно определяют как улучшение на 50% по стандартной оценочной шкале депрессии, например Шкале депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS). Если критерием эффективности служит достижение ремиссии, а не симптоматическое улучшение, между антидепрессантами возникают различия. Предполагается, что антидепрессанты с более комплексным действием на нейромедиаторы, например ТЦА, венлафаксин, дулоксетин, мirtазапин и ИМАО, способны обеспечить более полную ремиссию, чем СИОЗС, и в настоящее время эта гипотеза проверяется. В некоторых исследованиях, например в метаанализе М.Е. Thase и соавт. (2001), показано, что венлафаксин значительно чаще позволяет достичь ремиссии, чем СИОЗС. Тем не менее этот вопрос пока не решен окончательно. FDA осудило компанию Wyeth за использование результатов исследования М.Е. Thase и соавт. в маркетинге, указав на то, что превосходство венлафаксина может быть отнесено только к флуоксетину. Действительно, в последнем метаанализе, который выполнили С.В. Nemeroff и соавт. (2003), в дополнительных 20 исследованиях не обнаружено преимуществ венлафаксина над пароксетином. Основная трудность заключается в том, что оригинальные исследования венлафаксина не предусматривали сравнения максимальных доз через определенное время или достижения ремиссии.

При оценке подтипов депрессии (т.е. апатической, меланхолической и психотической) появляются различия между классами антидепрессантов. Атипичные депрессии, которые характеризуются реактивностью настроения, а также парадоксальными вегетативными симптомами, например, повышенной сонливостью и аппетитом, как давно показано, лучше отвечают на ИМАО, чем на ТЦА. Поскольку атипичные депрессии также могут отвечать на СИОЗС и бупропион, эти препараты все же остаются в первой линии при лечении этого подтипа депрессии. Тем не менее обоснованно использовать ИМАО при резистентной депрессии с атипичными признаками. Трансдермальный сеlegилин с его благоприятным профилем побочных эффектов и отсутствием ограничений в диете, возможно, станет первым ИМАО, показанным при атипичной и резистентной депрессии.

Остается нерешенным вопрос о том, превосходят ли ТЦА или ИОЗСН по эффективности СИОЗС в терапии меланхолической или психотической депрессии. Несмотря на то что в большинстве исследований эффективности антидепрессантов при этих типах депрессий включали ТЦА, никогда не проводилось проспективного парного сравнения, поэтому данные литературы не позволяют сделать однозначного вывода. Меланхолическая депрессия отчетливо отвечает на ТЦА, и было бы более обоснованным начинать ее терапию с венлафаксина или мirtазапина, сходных с ТЦА своим двойным действием, нежели с СИОЗС. Сходным образом, психотическая депрессия отвечает на электросудорожную терапию (ЭСТ), амоксапин, который относится к тетрациклическим препаратам, или на сочетание ТЦА и антипсихотиков. По данным некоторых из современных контролируемых исследований, сочетание флуоксетина и оланзапина так же эффективно и может быть рекомендовано в качестве стратегии первой линии за счет ее безопасности и удобства применения.

При выборе антидепрессанта важно учитывать возраст пациента. У пожилых более вероятно развитие токсичности из-за взаимодействия со множеством принимаемых препаратов, повышенного соотношения жировой и мышечной ткани и сниженных функции печени и почечного клиренса. Среди СИОЗС эсциталопрам, циталопрам и сертралин проявляют наилучшую переносимость и не вступают в значимые фармакокинетические взаимодействия. Венлафаксин и мirtазапин также связаны с низким риском взаимодействия у пожилых больных. Тем не менее вызывает сомнение безопасность венлафаксина у ослабленных больных при наблюдении на дому (Oslin D.W. et al., 2003). ТЦА и ИМАО значительно хуже переносятся пожилыми больными и относятся к препаратам второй или третьей линии для данной возрастной группы, несмотря на то что некоторые психиатры предпочитают применять нортриптилин при меланхолической депрессии в пожилом возрасте, а в исследованиях, выполненных несколько лет назад, установлена хорошая переносимость изокарбоксазида у пожилых больных.

Пол также играет важную роль в переносимости и эффективности определенного класса антидепрессантов. Существует множество доказательств того, что мужчины лучше отвечают на ТЦА и лучше переносят эти препараты, чем женщины. И наоборот, женщины перед менопаузой лучше реагируют на СИОЗС, чем мужчины. Таким образом, мужчин лучше лечить венлафаксином, дулоксетином или ТЦА, а женщин – СИОЗС или антагонистами 5-HT₂-рецепторов. Несмотря на то что рекомендуется не начинать терапию с ТЦА из соображений безопасности, в начале лечения у мужчин лучше использовать препараты с норадренергическими свойствами, чем СИОЗС. Тем не менее требуются парные сравнения перед тем, как можно будет дать однозначные рекомендации, поскольку этот вопрос остается спорным.

При выборе антидепрессанта следует учитывать соматическое состояние пациента. При болевых синдромах более предпочтительны дулоксетин, венлафаксин или ТЦА. Получены доказательства того, что дулоксетин, венлафаксин и ТЦА эффективны как при депрессии, так и при некоторых болевых

синдромах. При судорожных расстройствах, инсульте или черепно-мозговой травме в анамнезе безопаснее применять СИОЗС или венлафаксин, чем ТЦА или бупропион. Сходным образом, при аритмиях или ишемической болезни сердца безопаснее применять серотонинергические препараты, чем ТЦА или ИМАО. Следует с осторожностью назначать нефазодон пациентам со СПИДом, которые принимают ингибиторы протеаз, поскольку это может усилить токсичность ингибиторов протеаз вследствие фармакокинетических взаимодействий.

Один из основных факторов выбора антидепрессанта – побочные эффекты и безопасность. В связи с этим СИОЗС стали наиболее популярными антидепрессантами среди большинства врачей. СИОЗС относительно безопасны в плане передозировки и лучше переносятся большинством пациентов, чем ТЦА и ИМАО. Учитывая аспекты безопасности, трудно оправдать применение ТЦА или ИМАО в качестве первого назначаемого препарата. Большинство СИОЗС принимаются 1 раз в сутки, а начальная доза часто является терапевтической. Таким образом, СИОЗС – одни из самых удобных в применении препаратов. Недавно в Великобритании организация, аналогичная FDA, издала предупреждение о том, что при передозировке флуоксетина более вероятно достижение летальной дозы, чем при передозировке других СИОЗС, и выступила против применения этого препарата в первой линии терапии. FDA не поддержало эту позицию.

Побочные эффекты различных классов антидепрессантов значительно различаются. К важнейшим отдаленным побочным эффектам, которые влияют на комплаентность, относятся прибавка массы тела и половая дисфункция. ТЦА, ИМАО и мirtазапин наиболее часто вызывают прибавку массы тела, тогда как флуоксетин и бупропион – наименее часто. Нарушения половой функции типичны для большинства антидепрессантов, особенно ИМАО, кломипрамина и СИОЗС. Число препаратов, которые редко вызывают половую дисфункцию, значительно меньше: нефазодон, бупропион и мirtазапин. Помимо этого, новые антидепрессанты, например агомелатин и трансдермальный селегилин, также характеризуются низким риском половой дисфункции.

Другой распространенный подход к выбору антидепрессанта основан на синдромальных особенностях депрессивного эпизода. Например, пациенту с бессонницей в рамках депрессии показаны седативные антидепрессанты, такие как мirtазапин или третичные циклические амины. При выраженной тревоге показаны СИОЗС или ИОЗСН. При бессоннице или тревоге также можно сочетать СИОЗС или ИОЗСН со снотворными препаратами или бензодиазепинами. И напротив, многие врачи выбирают более стимулирующий антидепрессант, например бупропион или трансдермальный селегилин, для лечения нарушений или недостаточности исполнительных функций можно использовать норадренергические препараты, например бупропион или атомоксетин. Такой подход к лечению депрессии по принципу симптомов-мишеней интуитивно понятен, но не всегда подтверждается эмпирическими данными. Таким образом, несмотря на разнообразие предложений по оптимизации выбора антидепрессантов, доказано, что СИОЗС и новейшие антидепресс-

санты являются препаратами первой линии для большинства пациентов. Тем не менее ТЦА и ИМАО сохраняют значение для определенной группы пациентов с депрессией.

Дозы и способы введения

Оптимальная доза антидепрессанта – это наименьшая эффективная доза, которая вызывает минимальные побочные эффекты. Решение вопроса о том, до какого уровня повышать дозу, всегда сводится к балансированию между эффективностью и побочными эффектами. Если при определенной дозе антидепрессанта эффект не наблюдается через 4 нед., то в дальнейшем эффект на этой дозе маловероятен (Quitkin F.M. et al., 1996). С другой стороны, частичный эффект в первые 4 недели позволяет предсказать более выраженный эффект в течение последующих 8 недель даже при неизменной дозе. Если доза хорошо переносится, но не обеспечивает даже частичного улучшения в первые 4 недели, следует ее увеличить, но не менять препарат. В целом повышение дозы 1 раз в 2 нед. позволяет врачу оценить эффективность и побочные эффекты каждой дозы. Если повышение дозы хорошо переносится, но не позволяет достичь полной ремиссии, дозу постепенно повышают вплоть до максимальной рекомендуемой.

Продолжительность лечения

Стандартные исследования антидепрессантов в 1960-е и 1970-е годы часто продолжались всего 4 нед., тогда как в настоящее время эталонным сроком считается 6–12 нед. Трудно оценить эффективность антидепрессанта при приеме в течение менее чем 4 нед. Более того, маловероятно, что можно будет оценить эффект высоких доз у толерантных пациентов. F.M.Quitkin и соавт. (1984) в результате наблюдения за большой выборкой пациентов с депрессией, которые получали традиционные ТЦА, обнаружили, что лишь у немногих пациентов значительное улучшение отмечалось в первые 2 недели лечения, тогда как многим для развития эффекта требовалось 6 нед. Много лет назад наша группа (Schatzberg A.F. et al., 1981) установила, что пациентов с медленным и быстрым ответом на мапротилин можно выявить биологическим методом по уровню 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (МГФГ), который является показателем функции норадреналина. Пациенты с низким уровнем МГФГ реагировали быстро (менее чем через 14 дней), а пациентам с очень высоким уровнем МГФГ требовалось 4–6 нед. для развития эффекта мапротилина. В более новых обзорах A.A.Nierenberg и соавт. (1995, 2000) также сообщают, что отсутствие признаков улучшения на фоне определенной дозы флуоксетина в течение первых 4 нед. является предиктором неэффективности препарата в течение 8–12 нед.

Все пациенты, которые отвечают на определенную дозу антидепрессанта, должны получать эту дозу не менее 6–12 мес. В настоящее время во всех длительных исследованиях антидепрессантов показано, что их применение связано со снижением риска рецидива. В масштабном исследовании Нацио-

нального института психического здоровья (National Institute of Mental Health, NIMH) (Prien R.F. et al., 1984) имипрамин превосходил плацебо и литий в эффективности профилактики рецидива большой депрессии в течение 2 лет поддерживающей терапии. И напротив, в двух более ранних крупных исследованиях, одно из которых выполнено в США, а другое в Великобритании, обнаружено, что литий сопоставим с ТЦА в профилактике рецидивов униполярной депрессии. В американском исследовании R.F.Prien и соавт. (1984) зафиксирована относительно высокая общая частота рецидивов (64% для всех изученных препаратов; в группе униполярной депрессии (49% в группе имипрамина). Авторы подчеркивают необходимость разработки новых альтернативных стратегий, возможно, с применением препаратов, отличающихся от ТЦА. (Обсуждение поддерживающей терапии при аффективных расстройствах см. также в главе 4 «Антипсихотики».) В первом издании данного руководства мы указывали, что после проведения поддерживающей терапии в течение 3–4 мес. в дозе, на которую наблюдался ответ, многие пациенты могут получать более низкие дозы (1/2–3/4 от исходной дозы) в течение оставшихся месяцев. Тем не менее в работе E.Frank и соавт. (1990) показано, что для успешной поддерживающей терапии необходимы полные дозы препаратов. Эти исследователи обнаружили, что у 80% пациентов с рекуррентной депрессией не наблюдалось рецидива в течение 3 лет при сохранении полных доз имипрамина (200 мг/сут.). Мы присоединяемся к рекомендациям E.Frank и соавт., в соответствии с которыми пациент должен продолжать прием терапевтической дозы, если нет выраженных побочных эффектов. Тем не менее сравнительных исследований высоких и низких доз СИОЗС при поддерживающей терапии не проводилось, поэтому неизвестно, насколько эффективны на этом этапе лечения низкие дозы СИОЗС. Поскольку депрессия является рекуррентным заболеванием, длительная поддерживающая терапия необходима всем пациентам, которые перенесли 3 тяжелых депрессивных эпизода или более либо 2 эпизода за последние 5 лет.

Длительная терапия антидепрессантами требует больших усилий от пациента в соблюдении назначенного режима лечения. Можно рекомендовать несколько подходов, позволяющих повысить комплаентность. Полезно объяснять пациентам и их близким закономерности течения депрессивного заболевания, сроки развития эффекта антидепрессантов и необходимость продолжать лечение после нормализации самочувствия. Также полезно обсуждать основные побочные эффекты антидепрессантов. С помощью обратной связи и ответов на вопросы пациента можно проверить, насколько он понимает смысл лечения. Полезно советовать пациенту не снижать дозу препарата и не отменять его без консультации со своим врачом.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Несмотря на то что ТЦА были основным классом антидепрессантов в мире в течение более 30 лет, СИОЗС превзошли их по популярности менее чем

за 10 лет. В настоящее время класс СИОЗС включает флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам и эсциталопрам (см. рис. 3–1). Флувоксамин не имеет одобрения FDA для лечения депрессии. Тем не менее этот препарат используется во многих странах как антидепрессант. В отличие от ТЦА и других рецептурных психотропных препаратов, СИОЗС, особенно флуоксетин, широко представлены в научной литературе.

Эти препараты как осуждали, так и восхваляли в средствах массовой информации, однако СИОЗС остаются очень популярными среди пациентов и врачей. Огромная популярность этих препаратов в незначительной степени обусловлена благоприятным профилем безопасности и побочных эффектов в сравнении с ИМАО и ТЦА. Подтвержден широкий спектр действия СИОЗС при различных психических расстройствах. Дополнительным преимуществом является легкость достижения терапевтической дозы. Тем не менее не все пациенты переносят СИОЗС и отвечают на них, и, как отмечалось ранее (см. «Выбор антидепрессанта» ранее в данной главе), они уступают в эффективности традиционным антидепрессантам при некоторых расстройствах.

Фармакологические эффекты

Как следует из названия класса, СИОЗС избирательно блокируют обратный захват серотонина за счет подавления работы Na^+/K^+ -АТФазы в пресинаптических нейронах. По сравнению со стандартными ТЦА, например амитриптилином, который приблизительно в равной степени блокирует обратный захват серотонина и норадреналина, флуоксетин в 200 раз мощнее блокирует обратный захват серотонина, чем норадреналина. Флуоксетин подавляет обратный захват серотонина *in vitro* приблизительно в 4 раза, а пароксетин – приблизительно в 80 раз сильнее, чем амитриптилин. Из 5 доступных в настоящее время (в США) СИОЗС пароксетин и циталопрам являются наиболее мощными ингибиторами обратного захвата серотонина. Тем не менее селективность – относительное понятие. Несмотря на то что СИОЗС более селективны, чем, например, ТЦА, все СИОЗС влияют и на другие нейромедиаторные системы, как минимум в умеренной степени. Например, *in vitro* показано, что пароксетин в высоких дозах (более 40 мг/сут.) может быть таким же, если не более мощным, ингибитором обратного захвата норадреналина, чем венлафаксин. Сертралин также блокирует обратный захват дофамина и может превосходить по этому показателю бупропион. Сходным образом, пароксетин может оказывать такой же антихолинергический эффект, как дезипрамин.

Свойство СИОЗС блокировать обратный захват нейромедиаторов повышает общий серотонинергический тонус как минимум за два этапа. Прежде всего СИОЗС значительно повышают доступность серотонина в синаптической щели. Тем не менее маловероятно, что этот эффект связан с антидепрессивной активностью, поскольку для СИОЗС характерно такое же отсроченное действие, как и у всех антидепрессантов. При повторном приеме препарата, однако, снижается чувствительность соматодендритных и терминальных

СИОЗС: обзор	
Показания	Препараты первого выбора при следующих состояниях: Большое депрессивное расстройство (одобрены FDA все препараты, кроме флувоксамина), дистимия Паническое расстройство (FDA одобрены флуоксетин, пароксетин и сертралин) ОКР (FDA одобрены все, кроме циталопрама и эсциталопрама) Социальное тревожное расстройство (FDA одобрены сертралин и пароксетин) ПТСР (FDA одобрены сертралин и пароксетин) Близость (FDA одобрен флуоксетин) ГТР (FDA одобрены пароксетин и эсциталопрам) Предменструальное дисфорическое расстройство (FDA одобрен флуоксетин [только Сарафем], пароксетин [только с контролируемым высвобождением] и сертралин)
Побочные эффекты	Желудочно-кишечные (тошнота, диарея, изжога) Сексуальные расстройства (↓ либидо, задержка оргазма) Головная боль Бессонница/сонливость
Безопасность передозировки	В целом безопасен при передозировке до 30–90 суточных доз, лечится поддержанием дыхания и сердцебиения, промыванием желудка Судороги/эпилептический статус (редко)
Дозы и способы введения	Циталопрам, пароксетин, флуоксетин: 1 раз в сутки, начиная с 10–20 мг, повышая до максимальной дозы 40 мг (циталопрам), 50 мг (пароксетин) и 80 мг (флуоксетин) Эсциталопрам: 1 раз в день, начиная с 10 мг, повышать до 20 мг не ранее чем через 1 нед. Сертралин: начинать с 25–50 мг и повышать при необходимости максимум до 200 мг
Отмена	Полный эффект развивается через 4–8 нед. Пароксетин, флуоксамин, сертралин: отмена связана с парестезиями, тошнотой, головными болями, гриппоподобными симптомами в течение 1–7 дней после резкой отмены
Лекарственные взаимодействия	ИМАО противопоказаны: серотониновый синдром ↑ уровень ТЦА (пароксетин, флуоксетин) ↑ уровень карbamазепина, фенобарбитала, фенитоина ↑ уровень галоперидола, клозапина (флуоксамин) ↑ уровень теофиллина (флуоксамин) ↑ уровень энкаина, флекаина (избегать)

серотониновых ауторецепторов 5-HT_{1A}, и динамика развития этого эффекта более тесно связана с антидепрессивным эффектом.

В отличие от ТЦА, СИОЗС имеют относительно низкое сродство к гистаминовым (H₁, H₂), мускариновым и α₁-адренорецепторам. Хотя *in vitro* сертралин проявляет 25% сродства к α₁-адренорецепторам относительно имипрамина, это имеет небольшое клиническое значение. С другой стороны, пароксетин

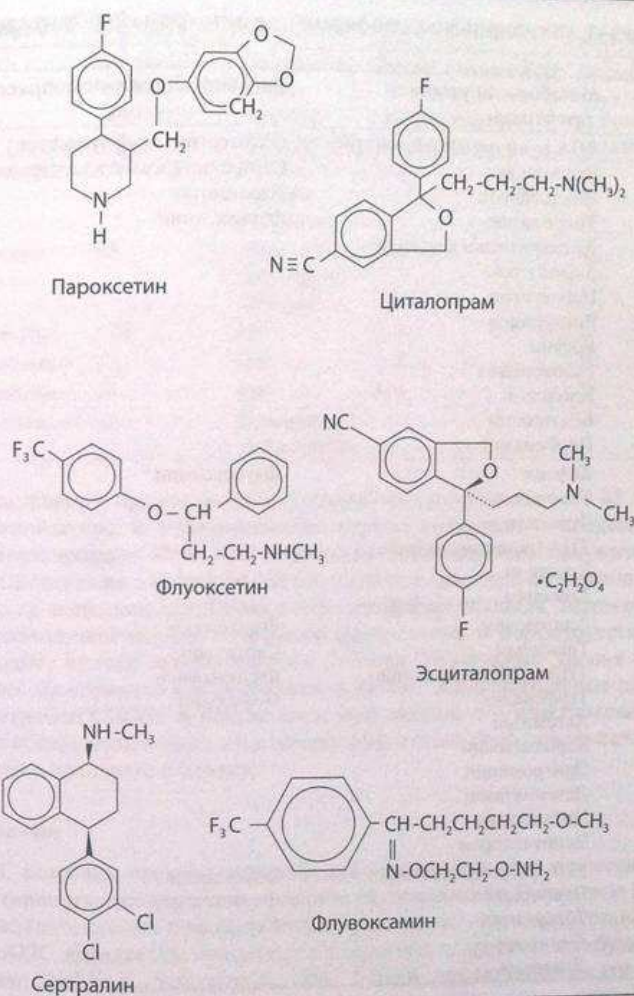


Рис. 3-1. Химическая структура СИОЗС.

обладает слабой, но клинически значимой антимускариновой активностью. По степени антихолинергического аффинитета пароксетин практически эквивалентен дезипрамину. Тем не менее в целом селективность СИОЗС связана с очень благоприятным профилем побочных эффектов и высоким терапевтическим индексом. СИОЗС в основном метаболизируются ферментами печени, особенно изоферментом 2D6 цитохрома P450 (см. табл. 3-1). Сертралин также

Таблица 3-1. Ингибирование изоферментов цитохрома P450 антидепрессантами

Фермент	Метаболизируемые препараты	Ингибирующие антидепрессанты
2D6	ТЦА (гидроксилирование) Бупропион Венлафаксин Тиоридазин Антиаритмики класса IC β-блокаторы Пароксетин Рисперидон Кодени Галоперидол Клозапин Бензтропин Перфеназин	Флуоксетин (норфлуоксетин) Сертралин (десметилсертралин) Пароксетин Флувоксамин
1A2	Кофеин Теofilлин Фенацетин ТЦА (деметилирование) Клозапин Диазепам	Флувоксамин
3A3/4	Алпразолам Триазолам ТЦА (деметилирование) Терфенадин Астемизол Карбамазепин Эритромицин Дексаметазон Циталопрам Эсциталопрам	Флуоксетин Сертралин Флувоксамин Нефазодон
2C19	ТЦА (деметилирование) Варфарин Толбутамид Фенитоин Диазепам	Флуоксетин Флувоксамин Сертралин

метаболизируется изоферментом 3A3/4 цитохрома P450. Только флуоксетин и сертралин имеют фармакологически активные метаболиты (табл. 3-2). Флуоксетин деметируется с образованием норфлуоксетина, а сертралин превращается в N-десметилсертралин и гидроксикетон. В результате функциональный период полужизни флуоксетина и сертралина значительно больше, чем пароксетина и флувоксамина.

Период полужизни флуоксетина равен приблизительно 34 ч, а период полужизни норфлуоксетина – не менее 1 нед. Период полужизни сертра-

Таблица 3-2. Фармакокинетика СИОЗС

СИОЗС	Период полужизни, ч	Метаболит и его период полужизни	Время достижения пиковой концентрации в плазме, ч	Процент связывания с белками плазмы
Флуоксетин	24–72	Норфлуоксетин, 7–14 дней	6–8	94
Сертралин	25	N-десметилсертралин, 2–3 дня	6–8	95
Пароксетин	<20	Нет	2–8	99
Флувоксамин	15	Нет	2–8	77
Циталопрам	35	Нет	4–6	91
Эсциталопрам	32	S-десметилциталопрам	5	56

лина составляет примерно 26 ч, тогда как его метаболита – от 48 до 72 ч. И у пароксетина, и у флувоксамина период полужизни в пределах 20 ч, а у циталопрама – 35 ч. При повторных дозах периоды полужизни всех СИОЗС, особенно пароксетина и флуоксетина значительно увеличивается, поскольку препараты ингибируют собственный метаболизм. Таким образом, функциональный период полужизни флуоксетина и норфлуоксетина при регулярном приеме приближается к 2–3 нед. Мониторинг уровня СИОЗС в плазме не оправдан в клинической практике. Индивидуальные различия концентрации СИОЗС в плазме настолько велики, что практически невозможно обнаружить корреляцию между эффективностью или токсичностью и уровнем препарата в плазме.

Показания

СИОЗС показаны преимущественно для лечения большой депрессии, и их эффективность подтверждена во многих исследованиях. В большом количестве двойных слепых плацебо-контролируемых исследований установлено, что СИОЗС эффективны при легких и умеренных депрессиях в амбулаторной практике (Rickels K., Schweizer E., 1990). СИОЗС эффективны при атипичных депрессиях, в сочетании со стандартными антипсихотиками – при психотических депрессиях, а также в поддерживающей терапии при рекуррентной депрессии в исследованиях продолжительностью 1 год. СИОЗС также эффективны при хронической большой депрессии с дистимией. Некоторые врачи считают эти препараты средствами первого выбора при указанных расстройствах.

Тем не менее остается спорным вопрос о роли СИОЗС при более тяжелых депрессиях, в том числе меланхолических. В крупных метаанализах и обзорах не удалось показать значимого различия в эффективности СИОЗС и ТЦА при

тяжелых депрессиях (Hirschfeld R.M., 1999; Nierenberg A.A., 1994). При этом лишь в отдельных исследованиях СИОЗС участвовали пациенты с тяжелой депрессией, получавшие лечение в стационаре, причем в некоторых исследованиях, в которые такие пациенты включались, не проводилось прямого сравнения СИОЗС с более старыми препаратами, в частности ТЦА. В работах с очным сравнением препаратов показано, что пароксетин менее эффективен, чем кломипрамин в достижении ремиссии при терапии меланхолической депрессии в условиях стационара (Danish University Antidepressant Group, 1990), а также что флуоксетин значительно уступает в эффективности нор-триптилину при лечении меланхолической депрессии у пожилых пациентов с заболеваниями сердца (Roose S.P. et al., 1994). В этих исследованиях эффект определяли не как уменьшение общей тяжести состояния, а как достижение фактической ремиссии. В других исследованиях не обнаружено различий между ТЦА и СИОЗС при лечении пациентов с тяжелой депрессией в стационаре. Вопрос эффективности СИОЗС при тяжелых депрессиях остается нерешенным. В соответствии с накопленными данными, СИОЗС могут быть менее эффективными, чем ТЦА, при тяжелой депрессии у пожилых больных, получающих лечение в стационаре, однако обладают более благоприятным профилем побочных эффектов.

Второе показание к применению СИОЗС – ОКР. Эффективность кломипрамина (серотонинергического ТЦА) при ОКР была обнаружена в 1968 г. Затем стало очевидным, что другие серотонинергические препараты тоже эффективны при этом расстройстве, которое всегда плохо поддавалось терапии (Chouinard G. et al., 1990; Tollefson G.D. et al., 1994). Флувоксамин, флуоксетин, сертралин и пароксетин одобрены FDA для лечения ОКР, однако все СИОЗС эффективны при этом расстройстве. Дозы СИОЗС, требуемые для терапии ОКР, обычно выше, чем при депрессии, а эффект обычно развивается позднее.

Третье достаточно хорошо изученное показание к применению СИОЗС – расстройства пищевого поведения, прежде всего нервная булимия. Показано, что флуоксетин эффективен против цикла переедание–рвота у некоторых пациентов с булимией (Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group, 1992). СИОЗС также уменьшают потребление углеводов и расстройства настроения, связанные с нервной булимией и ожирением. Показано, что флуоксетин и сертралин оказывают умеренное влияние на массу тела и потребление пищи при ожирении. К сожалению, большинство пациентов, которые теряют массу тела во время приема флуоксетина, снова его набирают через некоторое время после отмены препарата. Данные о применении СИОЗС при классической нервной анорексии немногочисленны. В одном из исследований показано, что флуоксетин может быть эффективен при этом расстройстве (Kaye W.H. et al., 1991). В крупнейшем к настоящему времени контролируемом исследовании флуоксетина в профилактике рецидивов нервной анорексии не обнаружено превосходства флуоксетина перед плацебо (Walsh B.T. et al., 2006). Тем не менее в этом исследовании участвовали взрослые пациенты с затяжными формами заболевания, и можно предпо-

ложить существование определенной подгруппы пациентов с анорексией, у которых на фоне приема СИОЗС наступает улучшение.

И наконец, СИОЗС играют важную роль в лечении большинства других тревожных расстройств, в том числе панического расстройства, социофобии, ГТР и ПТСР. Несмотря на то что пациенты с паническим расстройством могут быть чувствительны к активирующему влиянию некоторых СИОЗС, большинство хорошо переносит медленное повышение дозы. Например, сообщается, что при плохой переносимости начальной дозы флуоксетина 20 мг некоторыми пациентами во многих случаях эффект проявлялся при назначении препарата в стартовой дозе 5 мг/сут. (Schneier F.R. et al., 1990).

Согласно опубликованным данным, СИОЗС, включая циталопрам и флувоксамин, эффективны при панических атаках. Пароксетин, сертралин и флуоксетин одобрены FDA для лечения панического расстройства.

В 1999 г. пароксетин получил одобрение FDA для лечения социофобии. Предварительные данные подтверждают эффективность и других СИОЗС при этом расстройстве. В нескольких двойных слепых исследованиях показано, что пароксетин в дозах 20–50 мг/сут. превосходит плацебо по степени редукции симптомов, в том числе безотчетного страха и избегания межличностного взаимодействия. Более того, флуоксетин корректирует значительные нарушения адаптации, связанные с наиболее тяжелыми формами этого расстройства (Stein M.B. et al., 1998).

ПТСР сопряжено с различными коморбидными состояниями, чаще всего с депрессией и зависимостью от психоактивных веществ. С 1980-х годов СИОЗС используются для лечения некоторых симптомов ПТСР, включая депрессию, бессонницу, возбужденность и агитацию. Получены убедительные доказательства того, что флуоксетин, пароксетин и сертралин способствуют ослаблению этих симптомов и даже могут влиять на коморбидное злоупотребление психоактивными веществами. В 1999 г. сертралин стал первым препаратом, который получил одобрение FDA для лечения ПТСР. Многим пациентам с ПТСР для максимального эффекта требуются дозы сертралина свыше 100 мг/сут. Для пароксетина при ПТСР доза 20 мг так же эффективна, как 40 мг/сут.

СИОЗС должны быть эффективны при ГТР. Пароксетин и эсциталопрам уже получили одобрение FDA для применения по этому показанию. На фоне применения пароксетина в дозе 20–50 мг/сут. суммарный балл Шкалы тревоги Гамильтона снижается на 60%. В масштабных исследованиях эсциталопрама показана его эффективность при генерализованной тревоге.

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) – крайне дезадаптирующее ежемесячное расстройство, которым страдает приблизительно 3% женщин. В 1995 г. выполнено первое крупное исследование флуоксетина при ПМДР (Steiner M. et al., 1995), в котором подтверждена эффективность препарата в дозах 20 и 60 мг относительно плацебо в рамках 6 последовательных менструальных циклов. Эффект развивался в первом цикле после начала приема препарата. Впоследствии в нескольких исследованиях было подтверждено действие СИОЗС, особенно флуоксетина и сертралина, при

данном расстройстве. Оба эти препарата также с эффектом применялись прерывистыми циклами в лютеиновую фазу (Jermain D.M. et al., 1999). В 1999 г. флуоксетин (Сарафем) стал первым препаратом, одобренным для лечения ПМДР.

Расстройства, в которых задействована серотонинергическая система, многочисленны, и потенциальный спектр показаний для СИОЗС неуклонно расширяется. СИОЗС эффективны в купировании гнева и импульсивной агрессии при некоторых расстройствах личности (Kavoussi R.J. et al., 1994; Salzman C. et al., 1995). Возможно, СИОЗС также способны облегчать определенные болевые расстройства, в частности при диабетической невропатии и фибромиалгии (Wolfe F. et al., 1994), однако в таких случаях, по-видимому, значительно более эффективны блокаторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Побочные эффекты

Как отмечалось ранее, СИОЗС безопаснее и лучше переносятся, чем их предшественники. В клинической практике наблюдалось множество случаев передозировки, однако они редко приносили вред. Фактически из 234 случаев передозировки флуоксетина с дозой до 1500 мг не было ни одного летального исхода, а более половины из них были абсолютно бессимптомными (Boruss D.J. et al., 1992). Ни одному из пациентов не понадобилась помощь, помимо общеукрепляющих мероприятий. Умеренная передозировка (5–30 суточных доз) редко приводила к серьезным последствиям. Смертельная передозировка любого из СИОЗС теоретически возможна, однако такие случаи очень редки. Самая распространенная причина смерти при передозировке СИОЗС – осложнения судорог или эпилептического статуса, что обычно связано с приемом тысяч миллиграммов (Barguey J.T., Roose S.P., 1998). Не вызывает сомнений, что СИОЗС имеют значительное преимущество в безопасности перед ТЦА и ИМАО.

В ранних клинических исследованиях из-за побочных эффектов ТЦА вышло приблизительно в 2 раза больше пациентов, чем из-за побочных эффектов СИОЗС. СИОЗС в основном лишены антихолинергических побочных эффектов, которые свойственны ТЦА. Более того, СИОЗС обычно не вызывают ортостатической гипотензии. Это не означает, что все пациенты переносят СИОЗС лучше, чем ТЦА. Появляются данные о том, что мужчины могут переносить и отвечать на ТЦА лучше, чем женщины. Причина этого явления не выяснена. Тем не менее даже лучшая переносимость, если таковая присутствует, не может сделать ТЦА безопаснее, и они остаются препаратами второй линии.

Наиболее частые причины прекращения приема СИОЗС на ранних этапах лечения – желудочно-кишечные симптомы, к которым относятся тошнота, диарея, спазмы, изжога и др. В кишечнике расположены серотониновые рецепторы, в том числе 5-HT₃, действие на которые приводит к развитию желудочно-кишечных симптомов. В ранних исследованиях показано, что

при использовании флуоксетина приблизительно у 20–30% пациентов развиваются побочные эффекты со стороны ЖКТ, хотя в клинической практике их частота значительно ниже. В ранних исследованиях флуоксетин обычно назначали в стартовой дозе 20 мг/сут., однако с повышением до 60 мг/сут. к концу первой недели. В клинической практике начальная доза 20 мг/сут. сохраняется в течение 20 нед., и тошнота при таком режиме приема возникает реже и менее интенсивно. Более того, побочные эффекты со стороны ЖКТ обычно уменьшаются в течение первых 2–4 недель лечения.

При помощи нескольких приемов можно уменьшить вызванные СИОЗС желудочно-кишечные расстройства. Во-первых, медленное наращивание дозы препарата. Начиная с половины или менее половины обычной стартовой дозы и медленно повышая дозу у чувствительных пациентов, можно добиться адаптации к препарату. Другая стратегия – принимать препарат во время еды. Наполненный желудок уменьшает выраженность некоторых желудочно-кишечных расстройств. И наконец, появилось сообщение о случае применения цизаприда, антагониста 5-HT₃-рецепторов, 2 раза в день, для уменьшения желудочно-кишечных расстройств, вызванных СИОЗС (Bergeron R., Blier P., 1994). К сожалению, цизаприд был снят с рынка в 1999 г. из-за риска аритмии. Другие антагонисты 5-HT₃-рецепторов, например доласетрон (Анземет) и ондансетрон (Зофран), также несомненно полезны, однако они слишком дороги для рутинного использования. Миртазапин (Ремерон) – умеренный антагонист 5-HT₃-рецепторов, который может потенциально использоваться в сочетании с СИОЗС.

Другая группа побочных эффектов, связанных с СИОЗС, – явления активации ЦНС. Не менее 10–20% пациентов, принимающих СИОЗС, жалуются на бессонницу, повышенную возбудимость и возбужденность в ходе лечения. Эти побочные эффекты отчасти прогнозируемы, учитывая селективное, но неспецифическое влияние СИОЗС на серотонинергическую передачу в ЦНС. Таким образом, СИОЗС влияют на широко представленные в ЦНС серотонинергические пути, некоторые из которых связаны с возбуждением ЦНС. Поэтому флуоксетин, который считается активирующим препаратом, следует принимать утром, тогда он с меньшей вероятностью вызывает бессонницу. Сходным образом, если у пациента развивается бессонница из-за СИОЗС, часто эффективно сместить прием препарата на первую половину дня. Иногда требуются умеренные дозы бензодиазепинов (например, клоназепам 0,5 мг 2 раза в день, алпразолам 0,25 мг 2 раза в день) в начале курса терапии, чтобы устранить агитацию и бессонницу. Тразодон – другой часто применяемый препарат, который эффективен в дозе 50–100 мг на ночь при бессоннице, вызванной СИОЗС. Опубликованы клинические наблюдения успешного применения тразодона для усиления эффекта СИОЗС.

При этом у некоторых пациентов, получающих СИОЗС, развивается сонливость. В основном этот эффект развивается на фоне пароксетина. В случае седации перенос приема препарата на 20:00 позволяет достичь пикового уровня в плазме в оптимальное для седации время суток (около 2:00). У некоторых пациентов на фоне приема СИОЗС развивается эмоциональное притупление

или слабость на фоне ровного настроения. Для устранения этого эффекта Donald Klein рекомендует низкие дозы бромокриптина (2,5 мг 1–2 раза в день) или стимуляторы. Модафинил (Провигил) применяют для коррекции вызванной антидепрессантами сонливости. Модафинил – стимулятор с низким риском зависимости, одобренный FDA для лечения нарколепсии и идиопатической гиперсомнии. Нами обнаружено, что в дозе 100–200 мг утром модафинил устраняет сонливость, вызванную медикаментами (DeBattista C. et al., 2003).

За последние годы стало очевидным, что половая дисфункция на фоне лечения СИОЗС – значительно более серьезная проблема, чем предполагалось ранее. Согласно предмаркетинговым исследованиям, частота половой дисфункции (задержки эякуляции, аноргазмии, импотенции и снижения либидо) составляет не менее 4%. Однако, в соответствии с более современными данными, этот показатель может достигать 30–40% для всех СИОЗС. Несмотря на то что некоторые пациенты адаптируются к побочным эффектам терапии, этот процесс занимает месяцы и даже годы. По некоторым источникам, пропуск дозы СИОЗС с коротким периодом полужизни, например пароксетина и сертралина, за 24 ч до предполагаемой сексуальной активности был эффективным у 50% пациентов. Длительный период полужизни флуоксетина делает этот подход нецелесообразным.

Описано несколько способов коррекции половой дисфункции, возникшей во время лечения (табл. 3–3), однако большинство из них мало изучены. Практически все сообщения об эффективности лекарственной коррекции половой дисфункции, связанной с СИОЗС, основаны на единичных наблюдениях или данных открытых исследований. Выполнено несколько контролируемых исследований, однако их результаты противоречивы. В одном из немногих опубликованных двойных слепых исследований показано, что частичный агонист 5-HT_{1A}-рецепторов бупиرون в дозе 20–60 мг/сут. эффективен при нарушениях половой функции, вызванных СИОЗС (Landen M. et al., 1999). Однако в другом двойном слепом исследовании бупирона при вызванной СИОЗС половой дисфункции его эффективность не подтвердилась (Michelson D. et al., 2000). В контролируемом исследовании мirtазапин также оказался неэффективен, тогда как оланзапин, антагонист 5-HT₂/D₂-рецепторов, превосходил плацебо по эффективности коррекции половой дисфункции (Michelson D. et al., 2002). В некоторых случаях оказывается эффективным перевод на бупропион (Walker P.W. et al., 1993) или добавление бупропиона в дозе 75–150 мг/сут. к СИОЗС (Ashton A.K., Rosen R.C., 1998; Hirshfeld R.M., 1999; Labbate L.A., Pollack M.H., 1994). В проведенном нами двойном слепом исследовании бупропиона как средства дополнительной терапии (DeBattista C., 2001) обнаружен эффект, заключающийся в улучшении настроения, но без признаков коррекции половой дисфункции при назначении препарата в фиксированной дозе 150 мг/сут. (DeBattista C. et al., 2004). Обнаружено слабое влияние бупропиона на развитие сексуального возбуждения; однако для улучшения половой функции требуются дозы 300 мг и выше. А.Н. Clayton и соавт. (2004) обнаружили, что бупропион в дозе 150 мг 2 раза в день повы-

Таблица 3–3. Препараты, применяемые для коррекции половой дисфункции, вызванной СИОЗС

Препарат	Доза	Исследования
Бупиرون	20–60 мг/сут.	Landen M. et al., 1999; Norden M.J., 1994
Бупропион	75–150 мг/сут.	Ashton A.K., Rosen R.C., 1998; Labbate L.A., Pollack M.H., 1994
Силденафил	50–100 мг на ночь	Ashton A.K., Bennett R.G., 1999; Gupta S. et al., 1999; Nurnberg H.G. et al., 1999a, 1999b; Fava M. et al., 2006a
Варденафил	10–209 мг	Rosen R.C. et al., 2006
<i>Ginkgo biloba</i>	60–240 мг/сут.	Wheatley D., 2004
Амантадин	100–300 мг/сут.	Balon R., 1996; Shrivastava R.K. et al., 1995
Ципрогептадин	4–12 мг на ночь	Aizenberg D. et al., 1995; Keller Ashton A. et al., 1997
Йохимбин	5,4 мг 3 раза в день	Jacobsen F.M., 1992; Price J., Grunhaus L.J., 1990

шает половое влечение и интерес к сексуальной активности по некоторым показателям половой функции через 4 нед. терапии.

При половой дисфункции у мужчин, вызванной СИОЗС, силденафил (Виагра) значительно более эффективен, чем плацебо (Nurnberg H.G. et al., 2001; Fava M. et al., 2006a). Эффективность силденафила при сексуальных нарушениях, вызванных СИОЗС, кажется неожиданной, поскольку СИОЗС чаще снижают либидо и приводят к задержке оргазма, а не к нарушению эрекции. Тем не менее сообщается, что силденафил повышает общую сексуальную удовлетворенность как у женщин, так и у мужчин. По нашим данным, силденафил в дозе 50–100 мг/сут. более эффективен у мужчин, чем у женщин. Сходные препараты, например варденафил, так же эффективны при связанной с антидепрессантами половой дисфункции, по крайней мере у мужчин (Rosen R. et al., 2006). Ципрогептадин в дозе 4–12 мг/сут. может устранить некоторые из нарушений половой функции. К сожалению, ципрогептадин может также редуцировать собственно антидепрессивный и антиобсессивный эффекты СИОЗС и вызвать седацию. Некоторым пациентам помогает α-адреномиметик йохимбин (Jacobsen F.M., 1992), однако он оказался неэффективным в контролируемых исследованиях (Michelson D. et al., 2002). Кроме того, йохимбин может вызывать тревогу у некоторых пациентов, и этот эффект оказывает противоположное действие. Сходным образом, в опубликованных клинических наблюдениях сообщается, что дофаминергические препараты, например амантадин, амфетамин и бромокриптин, могут быть эффективны у некоторых пациентов. Давно известное растение *Ginkgo biloba*, по некоторым данным, помогает корректировать нарушения половой функции, вызванные СИОЗС. Тем не менее могут потребоваться высокие дозы (например, 240 мг/сут.) этого препарата в течение нескольких

недель, а такие дозы иногда вызывают расстройства ЖКТ, кровоточивость и спутанность сознания у пожилых. Как это часто бывает, в более тщательно спланированных контролируемых исследованиях не удалось подтвердить эффективность *Ginkgo biloba* при вызванной антидепрессантами половой дисфункции (Wheatley D., 2004). Учитывая недостаточное количество данных в пользу применения гинкго и вероятность побочных эффектов, мы не рекомендуем назначать этот препарат.

С СИОЗС связаны некоторые другие побочные эффекты, однако они менее значимы. У некоторых пациентов в начале лечения могут возникать головные боли, однако с другой стороны, СИОЗС эффективны в профилактике мигрени при длительном применении. Часто наблюдаются вегетативные симптомы, например потливость и сухость во рту. У некоторых пациентов потливость вызывает значительный дискомфорт. Основанные на отдельных наблюдениях подходы к коррекции потливости, вызванной СИОЗС, например применение β -блокаторов и антихолинергических препаратов, мало изучены. В таких случаях могут быть эффективны α_2 -адренергические препараты. Может развиваться дозозависимый тремор, который часто купируется пропранололом в умеренных дозах (10 мг 3 раза в день). Сухость во рту наблюдается у 20% пациентов, принимающих пароксетин, что отражает легкий антихолинергический эффект этого препарата.

Остается нерешенным вопрос о том, связано ли длительное применение СИОЗС с прибавкой массы тела. В целом трудно надежно связать повышение массы тела с лечением СИОЗС. После 1 года терапии СИОЗС масса тела либо не меняется, либо незначительно увеличивается. Из СИОЗС пароксетин в наибольшей степени связан с прибавкой массы тела, тогда как флуоксетин – в наименьшей.

М.Н. Teicher и соавт. (1990) сообщают о появлении выраженных суицидальных намерений у 6 пациентов в начале терапии флуоксетином. Такое возможно и при лечении другими антидепрессантами. В последующих исследованиях и анализах объединенных данных не было обнаружено более тесной связи суицидальных намерений с приемом флуоксетина в сравнении с другими антидепрессантами (Beasley C. Jr et al., 1991). Кроме того, не обнаружено влияния флуоксетина на суицидальное поведение при булимии (Wheaton D.E. et al., 1992) или ОКР (Beasley C. Jr et al., 1992). Это свидетельствует о том, что провокация лечением суицидального поведения может быть артефактом, в большей степени связанным с депрессией, чем с препаратом. Тем не менее флуоксетин может вызвать ажитацию и сходные с акатизией побочные эффекты, и возможно, что у некоторых пациентов в депрессии усиливаются суицидальные тенденции при развитии таких побочных эффектов (Rothschild A.J., Locke C.A., 1991). A.J. Rothschild и C.A. Locke (1991) повторно назначали флуоксетин трем пациентам, которые ранее предпринимали суицидальные попытки на фоне терапии флуоксетином. У всех 3 пациентов развивалась тяжелая акатизия при повторном назначении препарата. В 2 из 3 случаев суицидальные намерения были ослаблены пропранололом. Таким образом, при появлении на фоне лече-

ния суицидальных мыслей можно рекомендовать смену антидепрессанта на менее активирующий препарат, добавление к СИОЗС бензодиазепина (клоназепама или лоразепама) или β -блокатора. Некоторые пациенты, которые испытывали подобные явления во время приема ТЦА, не испытывают их при терапии флуоксетином.

Второй из авторов руководства (J.O. Cole) был одним из соавторов в исследовании навязчивых суицидальных мыслей, связанных с флуоксетином, выполненного М.Н. Teicher и соавт. (1990), он считает, что в редких случаях это явление возможно. S. Fisher и соавт. (1992) в исследовании рецептурных назначений обнаружили, что у 0,5% пациентов, которым недавно был назначен флуоксетин, звонили в службу психологической помощи, чтобы сообщить о суицидальном вождении. Ни один из пациентов, которым был назначен тразодон, не сообщил о таком побочном эффекте. Редкое появление суицидальных мыслей, вызванных препаратом, – не повод для того, чтобы избегать назначения СИОЗС. В противоречивом обзоре FDA, посвященном антидепрессантам и суицидальным явлениям у детей, сообщается о повышении риска приблизительно на 3% в группе антидепрессанта и на 1,5% в группе плацебо. Это стало причиной публикации предупреждения о риске применения антидепрессантов у подростков и детей. Тем не менее повышение риска должно уравниваться исчезновением суицидальных мыслей, которое происходит у значительно большего числа пациентов во время приема антидепрессантов.

В исследованиях, проведенных после предупреждения FDA, в которых изучался риск суицидального поведения на фоне терапии антидепрессантами, не было получено подтверждения такой связи (Hammad T.A. et al., 2006a, 2006b; Kaizar E.E. et al., 2006; Simon G.E. et al., 2006; Sondergard L. et al., 2006a, 2006b). Заслуживает особого внимания исследование, выполненное G.E. Simon и соавт. (2006), в котором установлено, что риск суицидальных попыток был максимальным за месяц до назначения терапии. В недавнем инициированном FDA исследовании с участием 100 000 пациентов в возрасте 18–25 лет риск развития суицидального поведения составил 2% против 1% в группе плацебо. В более старшей группе повышения риска вообще не обнаружено, а в группе пожилых больных суицидальный риск значительно снижался. Тем не менее, возможно, существует небольшая подгруппа пациентов с повышенным риском суицидального поведения во время приема антидепрессантов (например, пациенты юношеского возраста). Это могут быть пациенты с латентным БАР, у которых развивается ажитация во время приема антидепрессантов и появляется активность, достаточная для того, чтобы осуществить суицидальные намерения до того, как значительно улучшится настроение.

Мы по-прежнему рекомендуем применять эти препараты как у детей и подростков, так и у взрослых, однако с необходимыми предосторожностями и наблюдением. Ввиду накопления сообщений о побочных эффектах пароксетина у детей, не следует его использовать в качестве препарата первого выбора у пациентов детского возраста.

Передозировка

Популярность СИОЗС отчасти основана на их безопасности при передозировке (Barbey J.T., Roose S.P., 1998). За последние 15 лет зафиксированы тысячи случаев передозировки, однако лишь немногие из них были передозировками только СИОЗС с летальным исходом. Наибольшее число смертельных передозировок связано с флуоксетином, первым и наиболее часто используемым СИОЗС в США. Умеренная передозировка (до 30 суточных доз) обычно сопровождается лишь незначительными симптомами. Наиболее частые симптомы тяжелой передозировки включают тошноту, рвоту, тремор и седацию. В очень высоких дозах (более 75 суточных доз) развиваются более тяжелые побочные эффекты, сердечно-сосудистые нарушения, судороги, изменение или нарушение сознания.

Наиболее частая причина смерти при передозировке СИОЗС – осложнение эпилептического статуса и сердечно-сосудистые нарушения, например аритмии.

В большинстве смертельных случаев наблюдалась одновременная передозировка многих веществ, особенно алкоголя или препаратов, метаболизируемых изоферментом 2D6 системы цитохрома P450, например ТЦА (Dalfen A.K., Stewart D.E., 2001).

При передозировке СИОЗС обычно требуется только промывание желудка и общеукрепляющие меры в реанимационной палате. При тяжелой передозировке или сочетании с другими препаратами может потребоваться мониторирование сердечной деятельности или лечение судорог.

Лекарственные взаимодействия

Риск тяжелых последствий лекарственных взаимодействий при терапии СИОЗС достаточно низок. Тем не менее возможно взаимодействие нескольких типов. Наиболее серьезное из них – взаимодействие с ИМАО. Зарегистрировано несколько случаев серотонинового синдрома с летальным исходом при замене между СИОЗС и ИМАО, даже когда препараты не применялись одновременно. В двух из этих случаев после отмены флуоксетина с небольшим интервалом был назначен ИМАО. Поэтому после отмены СИОЗС требуется длительный период без приема препарата перед назначением ИМАО (см. «Отмена»). Серотониновый синдром плохо поддается лечению. При терапии серотонинового синдрома наиболее важно отменить вызвавшие его препараты и начать лечебные мероприятия, в том числе при необходимости снизить температуру тела. Кроме того, в более легких случаях при наличии миоклонических подергиваний может быть эффективным ципрогептадин в дозе 16 мг/сут. Также можно применять дантролен (см. гл. 10 «Терапия в отделениях неотложной помощи»).

Взаимодействие другого типа обусловлено способностью СИОЗС конкурентно подавлять изоферменты системы цитохрома P450 (см. табл. 3–1). В большей степени такие взаимодействия СИОЗС связаны с подавлением фермента 2D6. Многие препараты метаболизируются этим ферментом, в том

числе ТЦА, антиаритмические препараты класса IC, некоторые β -блокаторы, бензтропин и многие антипсихотические препараты. Большинство СИОЗС могут ингибировать фермент 2D6, что приводит к повышению концентрации других препаратов в плазме. Например, флуоксетин в 8 раз повышает концентрацию ТЦА в плазме при одновременном приеме препаратов. В мольных соотношениях флуоксетин, пароксетин и сертралин практически в одинаковой степени конкурентно ингибируют ферменты 2D6, тогда как циталопрам (и эсциталопрам) и флувоксамин значимо не ингибируют этот фермент. Sheldon Preskorn из Канзасского университета сообщает, что доза флуоксетина 20 мг повышает концентрацию дезипрамина в несколько раз больше, чем 50 мг сертралина. Тем не менее в других исследованиях показано, что более высокие дозы сертралина (например, 150 мг/сут.) могут значительно повысить уровень дезипрамина. Флувоксамин в 10 раз меньше подавляет фермент 2D6, чем другие СИОЗС, однако у 2 пациентов он вызывал двукратное повышение концентрации амитриптилина и у еще одного пациента семикратное повышение концентрации кломипропина (Bertshy G. et al., 1991). По отдельным наблюдениям, флувоксамин также может значительно повышать концентрацию клозапина, вероятно за счет подавления фермента 1A2 цитохрома P450. Таким образом, при сочетании любых СИОЗС с препаратами, метаболизм которых протекает преимущественно с участием фермента 2D6, следует соблюдать осторожность, поскольку может повышаться токсичность одновременно принимаемого вещества. Например, при комбинированном применении любого ТЦА с СИОЗС необходимо контролировать уровень ТЦА в плазме и показатели ЭКГ. Тем не менее в гериатрическом исследовании G.M. Murphy и соавт. (2003) не обнаружено связи между определенными аллелями 2D6 и риском выбывания из исследования из-за побочных эффектов, даже если пациенты принимали препараты, которые известны как субстраты фермента 2D6.

Несмотря на то что 2D6 изучен больше других ферментов цитохрома P450, известно не менее 5 других ферментов, и, как отмечалось ранее, СИОЗС могут конкурентно ингибировать некоторые из них. Флувоксамин ингибирует фермент 1A2, который отвечает за метаболизм теофиллина, кофеина, некоторых бензодиазепинов и галоперидола. Поэтому обоснованно применять более низкие дозы теофиллина при астме у пациентов, принимающих флувоксамин. Кроме того, флувоксамин ингибирует фермент 3A3/4, который также метаболизирует часто используемые препараты, например алпразолам, триазолам и тразодон. Сообщают о развитии сонливости при одновременном приеме СИОЗС и алпразолама, однако не наблюдается выраженных реакций. Одно время считалось, что H_2 -блокаторы вступают в особенно неблагоприятные взаимодействия, однако это не подтвердилось.

Из СИОЗС в настоящее время наименьший потенциал фармакокинетического взаимодействия проявляют циталопрам и эсциталопрам. Они слабо ингибируют не только изофермент 2D6 цитохрома P450, но и изоферменты 3A3/4, 1A2 и 2C19. Наряду с венлафаксином циталопрам связан с низким риском лекарственного взаимодействия, что делает его популярным в гериатрической практике.

Дозы и способы введения

Одним из факторов большой популярности СИОЗС является то, что начальная доза препарата часто совпадает с оптимальной терапевтической (см. табл. 3–4). При свойственном антидепрессантам латентном периоде действия СИОЗС обычно не требуют длительного титрования дозы, как ТЦА или ИМАО.

Обычно флуоксетин назначают в дозе 20 мг, а максимальная рекомендуемая доза – 80 мг/сут. В анализе данных по эффективности и в двойных слепых исследованиях флуоксетина при большой депрессии выявлено, что флуоксетин проявляет максимальный эффект в дозе 20–40 мг/сут. и меньший – в дозе 60 мг/сут. Фактически доза 60 мг менее эффективна и вызывает больше побочных эффектов, чем дозы 20–40 мг/сут. Поскольку доза 20 мг часто оказывается эффективной и препарат имеет долгий период полужизни, в итоговых рекомендациях производителя указана начальная доза 20 мг/сут. в течение 3 нед. с последующим повышением при необходимости до 40–80 мг/сут. В случаях значительной психомоторной заторможенности требуется не менее 40 мг/сут. У других пациентов может быть эффективна доза 10 мг/сут. В настоящее время препарат выпускается в капсулах по 10, 20 и 40 мг, таблетках по 10 и 20 мг и в суспензии. В форме суспензии можно получить дозу 2 мг/сут., что особенно удобно при плохой переносимости более высоких доз. При отсутствии ответа на низкую дозу (20 мг) можно повысить ее до 40–60 мг/сут. (Fava M. et al., 1994).

Несколько лет назад была выпущена форма 90 мг для приема 1 раз в неделю. Эта форма разработана как эквивалент ежедневному приему 20 мг и предназначалась только для поддерживающей терапии. Некоторые пациенты предпочитают принимать 1 капсулу не каждый день, а 1 раз в неделю. Прием 1 капсулы 90 мг 1 раз в 3 дня эквивалентен 40 мг/сут. Некоторые пациенты вместо ежедневного приема дозы 40 мг предпочитают 2 капсулы 90 мг 1 раз в неделю в один и тот же день недели. (Не доказано, что прием 2 капсул 90 мг соответствует 40 мг/сут.). Тем не менее прием препарата каждые 3 дня уменьшает побочные эффекты. Прием еженедельной формы флуоксетина каждые 3 дня хорошо переносится. Режим дозирования пароксетина похож на таковой для флуоксетина с начальной дозой 20 мг/сут. В настоящее время выпускаются таблетки с немедленным высвобождением по 10, 20, 30 и 40 мг. Таблетки можно делить, и при плохой переносимости целой таблетки дозу можно уменьшить вдвое на 2–3 нед. При отсутствии ответа дозу можно повышать каждую неделю на 10–20 мг/сут. до достижения максимальной дозы 50 мг/сут. Известно, что при более тяжелых депрессиях требуются более высокие дозы (30–50 мг/сут.). Пароксетин с контролируемым высвобождением (CR) в настоящее время выпускается в таблетках по 12,5; 25 и 37,5 мг, что эквивалентно таблеткам с немедленным высвобождением по 10; 20 и 30 мг соответственно. (В определенный момент после выхода последнего издания руководства форма CR была изъята с рынка из-за проблем с контролем качества на производстве.)

Циталопрам принимают в дозе 20–60 мг/сут. Новая версия циталопрама под названием эсциталопрам (Лексапро) действует эффективнее и назнача-

ется в дозе 10–20 мг/сут. Побочные эффекты эсциталопрама в дозе 20 мг/сут. полностью соответствуют таковым у циталопрама в дозе 40 мг/сут.

Диапазон доз сертралина несколько шире, чем флуоксетина, пароксетина и циталопрама. Кроме того, более линейный характер кривой доза–эффект отличает сертралин от других СИОЗС, у которых эта кривая имеет относительно плоскую форму. Терапию обычно начинают с 50 мг/сут., однако, как и для других СИОЗС, иногда требуется более низкая начальная доза. Дозу 50 мг/сут. можно сохранять в течение 2 нед. и при отсутствии ответа можно повышать ее каждую неделю на 50 мг/сут. до максимальной дозы 200 мг/сут. Сертралин выпускают в таблетках по 25; 50 и 100 мг, а также в форме концентрата. Стоимость таблетки не зависит от дозы. Таким образом, экономичнее покупать таблетки 100 мг и делить их пополам, чтобы получить 50 мг/сут.

Флувоксамин (Феварин) имеет более широкий диапазон доз. Обычно начинают с 50–100 мг/сут. Поскольку у флувоксамин короткий период полувыведения, дозы выше 100 мг/сут. требуют дробного введения для оптимальной доступности. В предмаркетинговых исследованиях большинству пациентов с большой депрессией требовались дозы 100–200 мг/сут. Тем не менее некоторые отвечают только на дозу 300 мг/сут.

Отмена

Симптомы отмены СИОЗС наблюдаются реже, чем при отмене ТЦА, однако в нескольких сообщениях о случаях из практики и двойных слепых исследованиях показано, что при резкой отмене некоторых СИОЗС, особенно короткого действия (пароксетин, сертралин и флувоксамин), может наблюдаться синдром отмены.

Наиболее часто синдром отмены СИОЗС представлен гриппоподобным состоянием со слабостью, тошнотой и головной болью в течение 2–7 дней после отмены препарата. При резкой отмене также наблюдаются парестезии, головокружение, жажда и возобновление депрессии. Механизм, лежащий в основе этого явления, неясен. Из-за более выраженного влияния пароксетина на переносчик серотонина, более короткого периода полужизни и антихолинергических свойств симптомы отмены при прекращении приема пароксетина развиваются чаще, чем при остановке терапии другими СИОЗС. Очень длительный период полужизни флуоксетина и средний по длительности период полужизни циталопрама снижают риск симптомов отмены при завершении их приема. Из всех СИОЗС резкая отмена без риска осложнений возможна только для флуоксетина. Тем не менее короткодействующие СИОЗС лучше отменять после медленного снижения дозы в течение нескольких недель, особенно если в начале терапии повышение дозы было медленным из-за побочных эффектов. Обоснованно снижать дозу на 25% в неделю для доз выше 30 мг пароксетина, 100 мг сертралина и 150 мг флувоксамин. Если длительность курса терапии не превышает 4 нед., возможно более быстрое снижение дозы.

При возникновении симптомов отмены прежде всего можно вернуться к предыдущей высокой дозе, а затем снижать ее более медленно. Часто после

Таблица 3-4. СИОЗС и другие антидепрессанты: названия, формы выпуска, дозировки и диапазон доз			
Международное название	Торговое название	Формы выпуска* и дозировки	Стандартные терапевтические дозы (мг/сут.) ^b
СИОЗС			
Циталопрам	Целекса	Таблетки: 10; 20; 40 мг Раствор для приема внутрь: 10 мг/5 мл (флакон 240 мл)	20-40
Эсциталопрам	Лексапро	Таблетки: 5; 10; 20 мг Раствор для приема внутрь: 5 мг/5 мл (флакон 240 мл)	
Флуоксетин	Прозак	Капсулы: 10; 20; 40 мг Капсулы (еженедельный прием): 90 мг Раствор для приема внутрь: 20 мг/5 мл (флакон 120 мл)	20-60
Флувоксамин	Феварин	Таблетки: 10; 20 мг Таблетки: 25; 50; 100 мг	100-200
Пароксетин	Паксил Паксил CR (с контролируемым высвобождением)	Таблетки: 10; 20; 30; 40 мг Суспензия для приема внутрь: 10 мг/5 мл (флакон 250 мл)	20-50
Сертралин	Золофт	Таблетки: 12,5; 25; 37,5 мг Таблетки: 25; 50; 100 мг Концентрат для приема внутрь: 20 мг/мл (флакон 60 мл)	50-200
5-HT ₂ -антагонисты			
Нефазодон	Только дженерик	Таблетки: 50; 100; 150; 200; 250 мг	300-500
Тразодон	Дезирел и дженерик	Таблетки: 50; 100; 150*; 300* мг	150-300

Таблица 3-4 (окончание)			
Международное название	Торговое название	Формы выпуска* и дозировки	Стандартные терапевтические дозы (мг/сут.) ^b
Другие			
Бупропион	Велбутрин и дженерик Велбутрин SR (замедленного высвобождения) Велбутрин XL (пролонгированного высвобождения)	Таблетки: 75; 100 мг Таблетки: 100; 150; 200 мг Таблетки: 150; 300 мг	200-450
Миртазапин	Ремрон	Таблетки: 7,5; 15; 30; 45 мг Растворимые таблетки: 15; 30; 45 мг	15-45
Венлафаксин	Эффексор Эффексор XR (с замедленным высвобождением)	Таблетки: 25; 37,5; 50; 75; 100 мг Капсулы: 37,5; 75; 150 мг	75-375
Дулоксетин	Симбалта	Капсулы: 20; 30; 60 мг	60-120

Примечание. 5-HT₂ - серотониновый рецептор типа 2.
* Не выпускается в инъекционной форме.
^b Диапазон доз приблизителен. Многие пациенты отвечают на относительно низкие дозы (даже меньшие, чем нижняя граница приведенного здесь диапазона); в других случаях могут потребоваться более высокие дозы.
* Тразодон также выпускается в форме делемых таблеток 150 и 300 мг.

возобновления приема препарата симптомы отмены редуцируются в течение 48 ч. Иногда при выраженных симптомах отмены препарат с коротким периодом полужизни, например пароксетин, заменяют на препарат с длительным периодом полужизни, например флуоксетин. Однако убедительных доказательств эффективности и безопасности такого подхода не получено.

При назначении ИМАО после отмены СИОЗС длительность интервала без терапии зависит от периода полужизни препарата и его метаболитов. Для флуоксетина производитель рекомендует интервал 5 нед. между отменой флуоксетина и назначением ИМАО. Этот период в 5 раз больше, чем период полужизни активного метаболита флуоксетина – норфлуоксетина. Можно предположить, что достаточен более короткий период (например, 3 нед.), однако соответствующих данных нет. Для других СИОЗС, которые имеют более короткий период действия, чем флуоксетин, может быть достаточным 2-недельный период без лечения. При переходе с ИМАО на СИОЗС рекомендуется интервал в 2 нед. Часто у врачей возникает вопрос: имеет ли смысл при неэффективности одного СИОЗС переводить пациента на другой СИОЗС? Несмотря на то что в практике перевод с одного СИОЗС на другой встречается часто, число проспективных исследований крайне мало. Однако установлено, что при непереносимости одного СИОЗС может быть эффективен другой. W.A. Brown и W. Harrison (1995) сообщают, что пациент может отвечать на сертралин и не отвечать на флуоксетин. На данный момент крупнейшее исследование, посвященное вопросу замены одного СИОЗС на другой, – исследование STAR*D (Rush A.J. et al., 2006). В этом исследовании 727 пациентов, которые не достигли ремиссии на фоне приема циталопрама, были переведены на сертралин, венлафаксин или бупропион. Частота достижения ремиссии и эффекта при переводе на сертралин были такими же, как при переводе на венлафаксин и бупропион. При том, что открытый дизайн исследования мог быть причиной сходства результатов сравнения, эти данные подтверждают, что смена препаратов внутри класса СИОЗС так же целесообразна, как замена между представителями разных классов антидепрессантов. M.E. Thase и соавт. (1997) обнаружили, что пациенты, у которых не наблюдалось эффекта от исходного курса сертралина, часто отвечают на флуоксетин. У 50% пациентов, которые не реагируют на один СИОЗС, наблюдается ответ на другой препарат этого класса. Тем не менее пациенты с меланхолической депрессией, которые не отвечают на адекватные дозы одного СИОЗС, со значительно меньшей вероятностью реагируют на другие СИОЗС. В подобных исследованиях E. Sacchetti и соавт. (1994) обнаружили, что пациенты с рекуррентной большой депрессией с большей вероятностью отвечают на тот же СИОЗС, который был эффективен во время предыдущего обострения, а не на другие СИОЗС. Например, если в терапии предыдущего депрессивного эпизода у пациента был эффективен флуоксетин, то он с вероятностью 90% будет так же эффективен и во время следующих эпизодов, тогда как вероятность эффективности флуоксамина оценивается лишь в 50%. Однако по сведениям в публикации неясно, было ли исследование слепым. В практике известно, что многие пациенты начинают

с приема одного СИОЗС, а затем принимают другие препараты этой группы. По результатам ретроспективного анализа, не менее 25% пациентов, которые получают один СИОЗС, впоследствии переводятся на другой СИОЗС (Nurnberg H.G. et al., 1999c). Авторы приходят к выводу, что СИОЗС не являются взаимозаменяемыми, поскольку пациенты, которые меняют препараты этого класса из-за неэффективности или плохой переносимости, могут обнаруживать эффект других СИОЗС или хорошо переносить их. Сходным образом, в другом исследовании 91% пациентов, которые не переносили флуоксетин, хорошо переносили сертралин (Brown W.A., Harrison W., 1995).

Антагонисты 5-HT₂-рецепторов (тразодон и нефазодон)

Антидепрессанты этого класса действуют как антагонисты серотониновых 5-HT₂-рецепторов (см. рис. 3–2, табл. 3–5) и вызывают определенные эффекты, которые отличают их от СИОЗС. В настоящее время к препаратам данного класса относятся фенилпиперазин, нефазодон и производное триазолопиридина тразодон. Тразодон был синтезирован в Италии в середине 1960-х годов и поступил в аптечную сеть в США в 1981 г. Тразодон стал первым 5-HT-специфичным препаратом в США. Нефазодон был синтезирован в 1980 г. фирмой Bristol-Myers Squibb (BMS) с целью улучшения профиля побочных эффектов тразодона. Нефазодон был введен в клиническую практику в США в 1995 г. В декабре 2001 г. FDA опубликовало предупреждение о риске гепатотоксических эффектов при использовании нефазодона. В конце 2003 г. фирма BMS изъяла Серзон (торговое название нефазодона) с рынка США и Канады, однако препарат до сих пор применяется в виде дженерика.

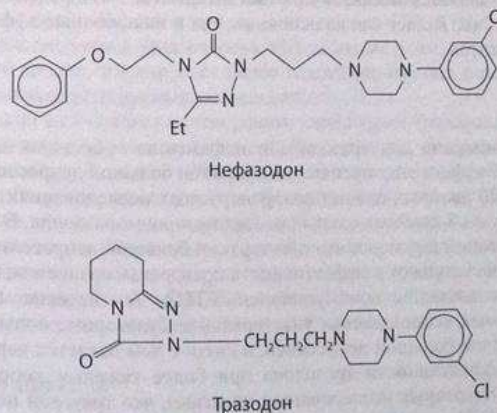


Рис. 3–2. Химическая структура антагониста серотониновых рецепторов типа 2 (5-HT₂).

Таблица 3-5. Антагонисты рецепторов серотонина типа 2 (5-HT₂)

Препарат	Стартовая доза, мг/сут	Максимальная доза, мг/сут
Тразодон (Дезирел)	50–100	600
Нефазодон (Серзон)	50–100	600

Фармакологические эффекты

Спектр фармакологических эффектов антагонистов 5-HT₂-рецепторов шире, чем предполагает их название, а механизм действия этих препаратов до сих пор окончательно не установлен. Основным эффектом тразодона и нефазодона считается антагонизм к постсинаптическим 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-рецепторам. Нефазодон является более мощным антагонистом указанных рецепторов. Вследствие такого антагонизма происходит парадоксальное уменьшение количества рецепторных участков связывания 5-HT₂, чем можно объяснить антидепрессивный эффект антагонизма к 5-HT₂-рецепторам. 5-HT₂-рецепторы также связаны с другими рецепторами, в том числе 5-HT_{1A}, которые имеют большее значение при депрессии, тревоге и импульсивных действиях. Появляется все больше доказательств того, что нефазодон и тразодон стимулируют образование 5-HT_{1A}-рецепторов, возможно, за счет антагонизма к 5-HT₂-рецепторам. Помимо антагонизма к 5-HT₂-рецепторам, тразодон и нефазодон частично подавляют обратный захват серотонина. Несмотря на то что эти препараты блокируют переносчик серотонина в значительно меньшей степени, чем СИОЗС, этот эффект может быть клинически значимым. И наконец, *m*-хлорфенилпиперазин, основной метаболит нефазодона и тразодона, является мощным прямым агонистом 5-HT-рецепторов, особенно 5-HT_{2C}, что влияет как на основные, так и на побочные эффекты этих антидепрессантов.

Показания

Основное показание для тразодона и нефазодона – большая депрессия. Клинический эффект этих препаратов в терапии большой депрессии доказан более чем в 20 двойных слепых контролируемых исследованиях тразодона и как минимум в 8 двойных слепых исследованиях нефазодона. В большинстве исследований показано, что при терапии большой депрессии тразодон и нефазодон не уступают в эффективности препаратам сравнения, в качестве которых использовались преимущественно ТЦА. Тем не менее во многих контролируемых исследованиях участвовали амбулаторные больные с легкой и умеренной большой депрессией, в связи с чем остается нерешенным вопрос об эффективности тразодона при более тяжелых депрессивных состояниях. Некоторые исследователи полагают, что тразодон недостаточно эффективен при затяжных депрессиях. Однако по результатам анализа данных опубликованных исследований (Schatzberg A.F., 1987) тразодон не отличался по эффективности от ТЦА при терапии депрессии в стационаре

и при депрессии с классическими эндогенными признаками. Заслуживает внимания тот факт, что в исследованиях наиболее неблагоприятные результаты были получены при резком наращивании доз тразодона до высоких (300–450 мг) в течение первой недели лечения. Таким образом, тразодон был более эффективен и лучше переносился в низких дозах, особенно в первые дни терапии. Как минимум в одном исследовании показано, что нефазодон эффективен при лечении более тяжелых депрессий в стационаре (Ansseau M. et al., 1994). И тразодон, и нефазодон эффективны как анксиолитики. Причем противотревожный эффект этих препаратов часто проявляется раньше, чем антидепрессивный. Тразодон в низких дозах был сопоставим с хлордiazепоксидом при генерализованной тревоге (Schwartz D., Blendl M., 1974). Сходным образом, установлено, что тразодон сравним по эффективности с имипрамином и диазепамом при ГТР (Rickels K. et al., 1993). При терапии депрессии анксиолитический эффект нефазодона проявляется в дозах ниже 250 мг/сут. (Fontaine R. et al., 1994), а тразодон, будучи антидепрессантом, обнаруживает выраженные снотворные свойства в дозах 25–100 мг на ночь. Поскольку тразодон обладает седативным эффектом и не вызывает зависимости, он может быть безопасной альтернативой бензодиазепинам. Сходным образом, тразодон успешно применялся при бессоннице, вызванной СИОЗС или ИМАО.

Помимо эффектов при депрессии, лучше всего изучены эффекты нефазодона при ПТСР. В настоящее время нефазодон относится к препаратам, которые наиболее часто назначаются при ПТСР для коррекции нарушений сна, ажитации, а также коморбидной депрессии и злоупотребления психоактивными веществами. Как минимум в 6 открытых исследованиях показана эффективность нефазодона в купировании ночных кошмаров, повышенной возбудимости и приступов гнева при ПТСР (Hidalgo R. et al., 1999). Установленные в этих работах эффективные дозы, которые составили 300–600 мг/сут., планируется более тщательно изучать в последующих масштабных контролируемых исследованиях.

Нефазодон не обладает снотворными свойствами тразодона, поскольку не вызывает столь выраженной седации. Тем не менее, по предварительным данным (Armitage R. et al., 1994), нефазодон, в отличие от многих психотропных препаратов, может увеличивать продолжительность фазы парадоксального сна и (в некоторых случаях) медленноволновой сон.

Получены отдельные данные о других потенциальных свойствах нефазодона. В частности, сообщается о его эффективности при социальных фобиях, паническом расстройстве и ПМДР, а также в качестве дополнительного препарата в коррекции негативных симптомов шизофрении.

Побочные эффекты

Несмотря на то что антагонисты 5-HT-рецепторов специфично действуют на серотониновые рецепторы, они отличаются по механизму действия и побочным эффектам от СИОЗС (см. табл. 3–6). Один из наиболее частых

побочных эффектов всех известных серотонинергических антидепрессантов – желудочно-кишечные расстройства. Тразодон и нефазодон вызывают тошноту реже, чем СИОЗС. Тем не менее именно эти эффекты были наиболее частой причиной отмены терапии в исследованиях нефазодона, выполненных до регистрации препарата. Высокие дозы тразодона, особенно при приеме натощак, также могут вызвать тошноту. Как и в случае СИОЗС, прием тразодона и нефазодона во время еды способствует ослаблению тошноты.

Сообщается, что ни тразодон, ни нефазодон не оказывают выраженных антихолинергических эффектов, однако могут вызывать сухость во рту за счет блокады α_1 -адренорецепторов (поскольку саливация регулируется как холинергической, так и адренергической системами). За счет блокады α_1 -адренорецепторов тразодон может вызвать выраженную ортостатическую гипотензию, особенно в пожилом возрасте. При приеме высоких доз тразодона натощак, а также при назначении нефазодона пожилым больным возможны головокружения и даже обмороки. У склонных к подобным реакциям пациентов необходимо контролировать артериальное давление и рекомендовать потребление достаточного количества жидкости. Также могут быть эффективны компрессионные чулки. Нефазодон реже вызывает ортостатическую гипотензию, чем тразодон, однако у предрасположенных пациентов применение нефазодона в высоких дозах может сопровождаться ортостатической гипотензией. Тразодон также отличается от нефазодона по степени седативного действия. Тразодон вызывает значительную седацию и оказывает снотворный эффект в умеренных дозах. Нефазодон может вызвать дневную сонливость, однако чаще это происходит при высоких дозах. Нежелательную седацию можно скорректировать смещением приема основной части суточной дозы на вечернее время.

Тразодон и нефазодон не оказывают активирующего действия на ЦНС. Тем не менее при дефиците фермента 2D6 цитохрома P450 или при сочетанном применении с СИОЗС возможно развитие центрального активирующего эффекта под влиянием метаболита *m*-хлорфенилпиперазина, который метаболизируется указанным ферментом. У некоторых пациентов мы наблюдали развитие дисфории на фоне терапии нефазодоном даже в отсутствие СИОЗС, поэтому целесообразно назначать нефазодон в низких дозах.

Опубликованы сообщения о 200 случаях приапизма при использовании нефазодона. В целом частота этого побочного эффекта была невысокой (1:6000 пациентов), однако приапизм – тяжелое состояние. Риск связанного с тразодоном приапизма повышен у молодых мужчин с продолжительной эрекцией после утреннего пробуждения или с частыми эрекциями за относительно короткий период времени (несколько часов). Некоторым пациентам требовалось хирургическое вмешательство для коррекции приапизма. Неотложная помощь включает инъекции антагониста α -адренорецепторов (например, адреналина) в половой член. Без быстрого медицинского вмешательства приапизм может вызвать стойкую импотенцию. Мужчин следует предупреждать о необходимости немедленно прекратить прием препарата при появлении симптомов приапизма (периодические эрекции к ним не отно-

Таблица 3–6. Частые или тяжелые побочные эффекты тразодона и нефазодона

Желудочно-кишечные
Тошнота
Диспепсия
Печеночная недостаточность (нефазодон – редко)
Блокада адренорецепторов
Ортостатическая гипотензия (тразодон >> нефазодон)
Головокружение
Неврологические
Головные боли
Нарушения зрения (нефазодон > тразодон)
Угнетение ЦНС
Седация (тразодон > нефазодон)
Активация ЦНС
Неусидчивость (нефазодон > тразодон)
Половые
Приапизм (тразодон)

Примечание. >> – намного больший эффект.

сятся) и обращаться за неотложной помощью, если эрекция сохраняется более 1 ч. Также сообщается по крайней мере об одном случае клиторного приапизма (Pescatori E.S. et al., 1993). Поскольку приапизм связан с адренергической системой, вероятность его развития при терапии нефазодоном ниже, чем при использовании тразодона. Пока не зафиксировано случаев приапизма, связанного с нефазодоном, однако опубликованы отдельные сообщения о длительных эрекциях и более выраженных ночных эрекциях у пациентов, принимавших этот препарат. Также сообщается о вызванной нефазодоном реакции (наполнении кровью, но не о приапизме) клитора.

Нефазодон в целом редко вызывает половую дисфункцию, которая развивается не чаще, чем на фоне плацебо. В работе A. Feiger и соавт. (1996) показано, что сертралин и нефазодон были сопоставимы по уровню антидепрессивного эффекта, однако сертралин, в отличие от нефазодона, негативно влиял на половую функцию.

Приблизительно у 12% пациентов, принимающих нефазодон, наблюдаются побочные эффекты, связанные со зрением. Часто эти нарушения включают остаточные образы при наблюдении за движущимися объектами. Следует отметить, что остаточные образы во время слежения за объектом могут быть следствием избытка серотонина, поскольку другие агонисты 5-HT, например диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), также вызывают подобные эффекты. Пациентам следует объяснить, что обычно связанные с терапией нарушения зрения со временем исчезают.

В 1999 г. в одном из клинических центров было зафиксировано 3 случая развития печеночной недостаточности на фоне приема нефазодона. Все пациенты были женщинами в возрасте от 16 до 57 лет, которые получали 200–400 мг

нефазодона в течение нескольких месяцев (Aranda-Michel J. et al., 1999). У всех пациентов наблюдалось значительное повреждение гепатоцитов. Двум пациентам потребовалась трансплантация печени, третья пациентка выздоровела без трансплантации. По крайней мере в одном из указанных случаев сопутствующая терапия могла соучаствовать в поражении печени. В последующем было зафиксировано еще несколько случаев гепатотоксичности, что побудило FDA указать BMS на необходимость добавления в инструкцию предупреждения о риске тяжелых гепатотоксических эффектов. Риск оценивается как 1:250 000 пациентов за 1 год лечения нефазодоном. Иными словами, если четверть миллиона пациентов будут принимать нефазодон в течение года, у одного из них ожидается повреждение печени. Хотя этот показатель невысок, он в 3–4 раза выше, чем в популяции. После внесения в инструкцию предупреждения о риске гепатотоксичности применение нефазодона резко уменьшилось, и компания BMS добровольно изъяла нефазодон с рынка, однако он доступен в виде дженерика. Многие антидепрессанты, в том числе ТЦА, в единичных случаях могут вызывать идиосинкрию в форме фульминантной печеночной недостаточности. На сегодня не обнаружено каких-либо определенных демографических предикторов гепатотоксичности того или иного антидепрессанта. Тем не менее у всех пациентов с заболеваниями печени в анамнезе целесообразно предварительно оценивать исходные уровни печеночных ферментов и наблюдать за динамикой этих показателей в ходе терапии. Нефазодон не следует назначать пациентам с заболеваниями печени в анамнезе.

Часто нас спрашивают, следует ли продолжать лечение пациенту, который чувствует себя хорошо на фоне приема нефазодона. Обычно мы не отменяем препарат, который оказался эффективным. При наличии обоснованной альтернативы нефазодону следует рассмотреть возможность замены. Если назначенный вместо нефазодона препарат неэффективен или плохо переносится, следует возобновить прием нефазодона, предупредив пациента о возможном риске. Следует также рассказать пациенту о симптомах заболевания печени, в частности желтухе, анорексии, желудочно-кишечных расстройствах и слабости, а также о том, что при любых признаках интоксикации необходимо отменить препарат.

Передозировка

Тразодон и нефазодон имеют широкий диапазон безопасных доз. Дозы тразодона выше 10 г не вызывают тяжелых последствий. Летальная доза у животных составляет в среднем 500 мг/кг. Несмотря на то что риск летального исхода при передозировке тразодона и нефазодона крайне низок, в некоторых публикациях сообщается о возможности угрозы жизни при сочетании применения тразодона с веществами, угнетающими активность ЦНС, например алкоголем. Наиболее частая причина смерти в таких случаях – угнетение дыхания. Несмотря на то что передозировка только тразодона может вызвать судорожные расстройства или остановку дыхания, летальная доза в миллиграммах у животных приближается к половине массы тела в граммах,

т.е. составляет 500 мг/кг. В случаях приема нефазодона в количестве 12 г или 20 суточных доз, не отмечалось никаких серьезных последствий.

Лекарственные взаимодействия

Антагонисты 5-HT₂-рецепторов достаточно безопасны в плане лекарственных взаимодействий. Тразодон может потенцировать эффекты других веществ, угнетающих ЦНС, и вызывать избыточную седацию. Сходным образом, постуральная гипотензия, связанная с тразодоном, усиливается при одновременном приеме антигипертензивных препаратов, и при таких сочетаниях необходимо часто измерять артериальное давление в положении лежа и стоя. Поскольку оба антагониста 5-HT₂-рецепторов обладают просеротонинергическими эффектами, то при сочетании с ИМАО, особенно в высоких дозах, возникает риск развития серотонинового синдрома. Однако ни тразодон, ни нефазодон не подавляют в значимой степени обратный захват катехоламинов (нефазодон оказывает лишь слабый подобный эффект), поэтому риск гипертонических кризов при одновременном применении антагонистов 5-HT₂-рецепторов и ИМАО считается низким.

Нефазодон является мощным ингибитором фермента 3A3/4 цитохрома P450. Как отмечалось выше, этот фермент отвечает за метаболизм таких широко используемых медикаментов, как триазолобензодиазепины алпразолам и триазолам, кетоназол, эритромицин и карбамазепин. Сочетание нефазодона с антиаритмическими препаратами, а также пимозидом или зипрасидоном может усилить их кардиотоксические эффекты вследствие повышения концентрации этих медикаментов в плазме, поэтому в случаях подобных комбинаций следует соблюдать осторожность.

Иногда замена СИОЗС на антагонисты 5-HT₂-рецепторов, особенно нефазодон, может вызывать затруднения. Повышение уровня одного из метаболитов нефазодона – *m*-хлорфенилпиперазина (метаболизируется ферментом 2D6 цитохрома P450) может быть причиной дисфорической ажитации. Соответственно одновременный прием СИОЗС и нефазодона либо назначение нефазодона вскоре после отмены СИОЗС (до полного выведения СИОЗС) может плохо переноситься некоторыми пациентами. Флуоксетин может повышать уровень *m*-хлорфенилпиперазина в плазме в течение 4–5 нед. после его отмены, а другие СИОЗС – в течение 1–2 нед. после отмены. Поэтому целесообразнее начинать терапию нефазодоном по истечении определенного периода времени после отмены СИОЗС. Альтернативной стратегией может быть назначение нефазодона непосредственно после отмены СИОЗС, но в низких дозах (50–100 мг/сут.) и с более постепенным последующим их повышением.

Дозы и способы введения

Производитель рекомендует назначать тразодон в стартовой дозе 150 мг/сут., а затем повышать дозу до 600 мг/сут. (см. табл. 3–5). По нашему опыту, это препарат с достаточно выраженным седативным эффектом, в связи

с чем мы начинаем терапию с 50 мг/сут., а затем повышаем дозу до 150 мг/сут. в течение первой недели. Далее каждую неделю мы повышаем суточную дозу на 50–75 мг до 300 мг/сут. По нашему опыту, эффективные дозы тразодона варьируют от 150 до 300 мг/сут. Из-за короткого периода полужизни тразодона оптимально использовать режим дву- или трехкратного суточного приема при терапии депрессии. Основную часть дозы следует назначать во второй половине дня, чтобы избежать дневной сонливости.

Некоторые исследователи полагают, что тразодон имеет терапевтическое окно, т.е., как и в случае нортритилина, чрезмерно высокие концентрации в плазме неэффективны. Это подтверждается и нашим опытом. В ряде исследований установлены корреляции между уровнем препарата в плазме и эффективностью (Monteleone P., Gnocchi G., 1990; Spar E., 1987). Стабильная концентрация в плазме свыше 650 нг/мл может быть оптимальной для антидепрессивного эффекта. Тем не менее требуются дополнительные исследования, чтобы определить, насколько целесообразно рутинное определение концентрации тразодона в плазме.

Рекомендуемая производителем стартовая доза нефазодона составляет 100 мг 2 раза в сутки. Мы рекомендуем начинать с дозы 50 мг 2 раза в сутки или менее, а затем повышать дозу на 50 мг каждые 4 дня до уровня 200 мг/сут. Далее каждую неделю суточную дозу можно повышать на 100 мг до достижения терапевтической дозы. Минимальная терапевтическая доза при депрессии составляет 300 мг/сут., но большинству пациентов требуется не менее 400 мг/сут. Таким образом, целесообразно титровать дозу до 400 мг/сут. и затем сохранять ее на этом уровне в течение 3–4 нед. При отсутствии эффекта возможно дальнейшее повышение дозы до максимальной допустимой 600 мг/сут. Начальная доза у пожилых должна составлять 50 мг/сут. Некоторые пациенты испытывают чрезмерную седацию или возбуждение при дозе 100 мг 2 раза в день, но часто хорошо переносят дозу 50 мг 2 раза в день. В последнее время мы пришли к выводу, что всем пациентам следует назначать нефазодон в дозе 50–100 мг/сут. Производитель рекомендует прием 2 раза в день, однако некоторые врачи назначают всю дозу препарата на ночь, что особенно оправданно, если пациент получает стабильную дозу в течение нескольких недель. Разрабатывается лекарственная форма нефазодона с замедленным высвобождением, которую можно будет принимать 1 раз в сутки, однако на момент написания книги эта форма еще не выпущена.

Отмена

Для тразодона и нефазодона не характерны симптомы отмены, однако опубликованы отдельные сообщения об их развитии. В некоторых случаях быстрая отмена тразодона может сопровождаться нежелательными явлениями, в первую очередь инсомнией (Otani K. et al., 1994). Как и в отношении СИОЗС, сообщается о парестезиях и головокружении, связанных с резкой отменой нефазодона (Benazzi F.L., 1998; Kotlyar M. et al., 1999; Lauber C., 1999). Поэтому рекомендуется медленно снижать дозу этих препаратов

и избегать их резкой отмены. Суточную дозу нефазодона и тразодона можно снижать на 50–100 мг каждую неделю.

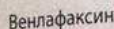
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин и дулоксетин)

Венлафаксин (Эффексор) (см. рис. 3–3) – фенилэтиламин, который был выпущен на рынок США в 1994 г. В 1998 г. он стал доступен в форме с пролонгированным высвобождением (Эффексор XR), который принимают 1 раз в сутки. Наряду с показаниями FDA для лечения депрессии и социофобии, Эффексор XR стал первым антидепрессантом, одобренным для лечения ГТР. За последние несколько лет венлафаксин приобрел популярность как препарат, сопоставимый с ТЦА по эффективности и механизму действия, но без побочных эффектов и токсичности, свойственных ТЦА.

Дулоксетин (Симбалта) – ИОЗСН, который был выпущен в 2004 г. после длительной задержки. Как и венлафаксин, он имеет слабое сродство к рецепторам других нейромедиаторов, например мускариновым или гистаминовым. Тем не менее он является относительно более мощным ИОЗСН, чем венлафаксин. Приводит ли эта высокая мощность к более выраженному эффекту, пока неясно. Вначале мы воспринимали дулоксетин как антидепрессант, который станет препаратом первого ряда при депрессиях с такими коморбидными состояниями, как боль или реакция на стресс. Дулоксетин также должен был стать препаратом первого ряда при тяжелых депрессивных состояниях, включая меланхолические и психотические депрессии. Мы предполагаем, что он будет играть важную роль в лечении резистентных депрессий. Со временем и венлафаксин, и дулоксетин могут стать препаратами первого ряда и при менее тяжелых депрессиях. Третий ИОЗСН, милнаципран, исследуется в США как средство терапии фибромиалгии. В европейских исследованиях показана эффективность милнаципрана при депрессиях. Хотя в настоящее время исследуются и другие препараты для лечения фибромиалгии, милнаципран в наибольшей степени разработан в этом направлении и, вероятно всего, первым получит одобрение FDA для применения по этому показанию.

Фармакологические эффекты

В отличие от СИОЗС, у венлафаксина выраженный эффект блокады обратного захвата серотонина дополняется мягким или умеренным влиянием на обратный захват норадреналина. Дулоксетин, напротив, является мощным ингибитором обратного захвата и серотонина, и норадреналина. ИОЗСН также отличаются от СИОЗС рядом других фармакологических эффектов. Например, ИОЗСН вызывают быстрое уменьшение количества связанного с β-адренорецепторами цАМФ (циклического аденозинмонофосфата). Этот эффект может коррелировать с более ранним началом действия ИОЗСН, что было подтверждено в некоторых предмаркетинговых исследованиях. Кроме того, венлафаксин слабее связывается с белками (27%), чем другие



Дулоксетин

Рис. 3-3. Химическая структура ИОЗСН венлафаксина и дулоксетина.

Показания

Несмотря на затруднения в получении надежных доказательств различий между СИОЗС и ИОЗСН по уровню эффекта в отдельных исследованиях, полученные данные, предполагающие различия в частоте достижения ремиссии. При этом следует учитывать, что в исследованиях продолжительностью 6-8 нед. частота 50% снижения балла стандартной шкалы, например шкалы Гамильтона (стандартный инструмент для исследований антидепрессантов), необязательно соответствует частоте ремиссии. В результате метаанализа обнаружено, что венлафаксин чаще позволяет достичь ремиссии, чем ТЦА и СИОЗС (Einarson T.R. et al., 1999). На основании метаанализа M.E. Thase и соавт. (2001) также приходят к выводу о том, что венлафаксин более эффективен, чем СИОЗС, в контексте достижения ремиссии. Однако в упоминавшемся выше более позднем метаанализе выявлено, что венлафаксин превосходит по эффективности только флуоксетин, но не отличается от других СИОЗС (Nemeroff C.B. et al., 2003).

Венлафаксин одобрен для лечения социофобии в 2003 г. Как и при использовании СИОЗС, эффективность венлафаксина при социальной тревоге может быть не меньше, чем при депрессии или ГТР. Поскольку по механизму действия ИОЗСН похожи на ТЦА, ИОЗСН также применяются при некоторых болевых синдромах. Выполнены исследования эффектов венлафаксина при невропатических болях, фибромиалгии и других хронических болевых состояниях (Davis J.L., Smith R.L., 1999; Kiayias J.A. et al., 2000; Pernia A. et al., 2000). Показано, что при хронических болях венлафаксин не уступает по эффективности ТЦА и превосходит СИОЗС. В таких случаях часто требуются дозы венлафаксина свыше 150 мг/сут. Дулоксетин также эффективен при некоторых соматических и болевых симптомах. В исследовании M.J.Dette и соавт. (2002) терапия дулоксетином сопровождалась не только

улучшением настроения, но и значительным ослаблением болей в плечах, спине и другой локализации, которые препятствовали повседневной деятельности пациентов. Вероятнее всего, как и в случае ТЦА, купирование боли не связано с уменьшением выраженности депрессии. Действительно, в специальных исследованиях показана высокая эффективность дулоксетина в терапии диабетической невропатии, и препарат одобрен для лечения невропатии вскоре после его одобрения в качестве антидепрессанта. Также сообщается об эффективности дулоксетина при фибромиалгии.

Эффекты ИОЗСН изучались и при других расстройствах. Например, в нескольких исследованиях венлафаксин в дозах 150–300 мг/сут. был эффективен в терапии СДВГ как у детей, так и у взрослых. Как и другие антидепрессанты, эффективные при СДВГ, включая дезипрамин и бупропион, венлафаксин лишен недостатков, свойственных препаратам других классов, используемых при СДВГ, например психостимулятору метилфенидату, который может вызывать зависимость и для назначения которого требуется специальная форма Управления по борьбе с наркотиками (DEA) в трех экземплярах. Другое состояние, при котором может быть эффективен дулоксетин, – связанное со стрессом недержание мочи. В действительности за пределами США дулоксетин уже зарегистрирован как средство лечения связанного со стрессом недержания мочи. В масштабном исследовании с участием 533 женщин дулоксетин в дозах 20–80 мг/сут. превосходил плацебо в эффективности сокращения частоты эпизодов недержания мочи. На фоне дулоксетина частота эпизодов недержания мочи снизилась на 64%, тогда как в группе плацебо – на 41% (Norton P.A. et al., 2002). У пациентов с высокой частотой недержания мочи превосходство дулоксетина над плацебо было еще более выраженным.

Побочные эффекты

Многие побочные эффекты ИОЗСН совпадают с таковыми СИОЗС. Например, ИОЗСН часто вызывают желудочно-кишечные расстройства. Более того, дулоксетин и венлафаксин чаще вызывают тошноту, чем некоторые СИОЗС. Как и в случае с СИОЗС, пациенты быстро (в течение 2–3 нед.) адаптируются к этому побочному эффекту. Хотя в нескольких ранних работах показана более низкая частота половой дисфункции при терапии ИОЗСН в сравнении с СИОЗС, такое различие представляется сомнительным. Любимый ингибитор обратного захвата серотонина может вызвать половую дисфункцию, а оба ИОЗСН являются в значительной степени серотонинергическими препаратами. При этом маловероятно, что норадренергические свойства ИОЗСН способны скорректировать серотонин-зависимые побочные эффекты со стороны половой функции.

Один из побочных эффектов, отличающих венлафаксин от СИОЗС, – артериальная гипертензия. Этот норадренергический эффект наблюдается у 5% пациентов при использовании венлафаксина (форма немедленного высвобождения) в дозах менее 200 мг/сут. и у 13% пациентов в дозах более 300 мг/сут.

Повышение артериального давления обычно умеренное, со средним увеличением диастолического давления на 5–7 мм рт.ст. на фоне высоких доз венлафаксина и примерно на 2 мм рт.ст. на фоне дулоксетина. Тем не менее важно следить за артериальным давлением, особенно в первые 2 месяца лечения при назначении высоких доз венлафаксина (в основном немедленного высвобождения). Мы наблюдали несколько случаев подъема артериального давления на 20–30 мм рт.ст. В целом пока не доказано, что существующая изначально артериальная гипертензия предрасполагает к более выраженному повышению артериального давления при назначении венлафаксина (Thase M.E., 1998). В целях коррекции гипертензии часто эффективно снижение дозы препарата. Однако если это недопустимо, можно использовать β- или α-блокаторы. Создается впечатление, что при использовании венлафаксина с замедленным высвобождением гипертензия возникает реже, что, возможно, объясняется более низкой суточной дозой или редукцией эффекта пика.

Побочный эффект, который наблюдается еще реже на фоне венлафаксина, – обморок. Он может быть вызван влиянием препарата на натриевые каналы у генетически предрасположенных лиц. При обмороке следует заменить ИОЗСН на препарат другого класса. Обладая более мощным норадренергическим действием, дулоксетин также вызывает эффекты, сходные с антихолинергическими, в том числе сухость во рту, запоры и задержку мочеиспускания. К задержке мочеиспускания могут быть особенно предрасположены пожилые мужчины, поэтому они нуждаются в наблюдении.

Передозировка

Случаи смертельной передозировки венлафаксина, как и СИОЗС, крайне редки, однако иногда возможны. Как и для СИОЗС, умеренные передозировки в пределах 30 суточных доз чаще всего сопровождаются желудочно-кишечными расстройствами. В таких случаях умеренной передозировки часто помогает промывание желудка. При более тяжелых передозировках (10 г и более) иногда развиваются судорожные расстройства (Bhattacharjee C. et al., 2001; Gittelman D.K., Kirby M.G., 1993; Mainie I. et al., 2004) и серотониновый синдром (Spiller Y.A., et al., 1994). В Великобритании подробно обсуждался вопрос о безопасности венлафаксина при передозировках (Buckley N.A., McManus P.R., 2002). Недавно в инструкцию к венлафаксину было добавлено предупреждение о риске летального исхода при передозировке, механизм которого пока не установлен. До настоящего времени не зафиксировано ни одного летального случая передозировки дулоксетина. Передозировку до 1200 мг купируют промыванием желудка и общеукрепляющими мероприятиями.

Лекарственные взаимодействия

ИОЗСН могут вызывать серотониновый синдром при сочетанном применении с ИМАО, поэтому такие комбинации противопоказаны. Сходным образом,

необходимо ждать минимум 2 нед. после отмены ИМАО перед назначением ИОЗСН. Поскольку у венлафаксина период полужизни короткий (5 ч для венлафаксина и 11 ч для его метаболита, *O*-десметилвенлафаксина), перед назначением ИМАО достаточно сделать перерыв в лечении 1 нед.

Венлафаксин и дулоксетин слабо подавляют цитохром 2D6. Как циталоопрам и эсциталоопрам, ИОЗСН не являются мощными ингибиторами других печеночных ферментов. Тем не менее и дулоксетин, и венлафаксин метаболизируются ферментом 2D6 и, в некоторой степени, ферментом 1A2. Поэтому циметидин, пароксетин и другие препараты, которые ингибируют метаболизм 2D6, могут вызывать более выраженное повышение артериального давления и другие побочные эффекты. Венлафаксин может повышать уровень галоперидола в крови, но это не связано с влиянием на ферменты 1A2 и 2D6. Вероятнее, это результат влияния на экскрецию.

Комбинированные норадренергические-дофаминергические антидепрессанты (бупропион)

Бупропион (Веллбутрин) — моноциклический антидепрессант (рис. 3–4). Бупропион был разработан в 1966 г., однако его выпуск был отложен в связи с необходимостью оценки риска развития судорожных расстройств. Препарат не выпускался до середины 1989 г., когда было установлено, что риск судорожных расстройств зависит от дозы и свойственен определенным группам пациентов. В 1988 г. бупропион вышел на рынок в форме с замедленным высвобождением (Веллбутрин SR), которая позволяет принимать его 2 раза в сутки и характеризуется лишь незначительным повышением риска судорожных расстройств, практически сопоставимым с СИОЗС. С 2003 г. бупропион выпускается в форме с замедленным высвобождением (Веллбутрин XL) для однократного суточного приема.

Фармакологические эффекты

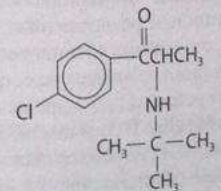
Бупропион не блокирует обратный захват серотонина и не подавляет моноаминоксидазу. Биохимический механизм его действия пока не уточнен. Предположительно клинические эффекты бупропиона связаны с блокадой обратного захвата дофамина, однако его свойства ингибитора обратного захвата дофамина у животных проявляются в очень высоких концентрациях, значительно превышающих его стандартные плазменные уровни у человека. Свойство блокировать обратный захват дофамина у бупропиона выражено в меньшей степени, чем у сертралина. Дофаминергические эффекты у человека, выявленные в одном из исследований, были, вероятно, связаны с психотической реакцией на антидепрессант, а не с собственно антидепрессивным эффектом препарата. Тем не менее дофаминергические эффекты могут быть важны, поскольку уровень гомованилиновой кислоты, первичного метаболита дофамина, снижается у пациентов, которые отвечают на бупропион, но не меняется у пациентов, не обнаруживающих эффекта препарата (Golden R. N. et al., 1988).

В последние годы получено больше доказательств норадренергических эффектов бупропиона. Основной активный метаболит бупропиона, гидроксибупропион, блокирует обратный захват норадреналина у крыс. В более ранних исследованиях, в том числе на мышах, не было обнаружено признаков норадренергического эффекта, однако у этого вида препарат метаболизируется иным путем. Косвенным доказательством влияния на норадренергическую активность является способность препарата снижать суточную экскрецию метаболитов норадреналина.

Показания

Бупропион эффективен при разных формах депрессии. Он успешно применяется в амбулаторной терапии легкой или умеренной депрессии, а также при лечении более тяжелых депрессивных расстройств в стационаре. Препарат безопасен у пациентов с заболеваниями сердца. Сообщается, что бупропион реже провоцирует манию или быстрые циклы, хотя в отдельных случаях возможно развитие маниакальных состояний. Установлено, что применение бупропиона не сопровождается быстрыми циклами при БАР. Поскольку прямого сравнения бупропиона с другими антидепрессантами при БАР не проводилось, трудно оценить способность препарата вызывать манию относительно других антидепрессантов. Таким образом, при депрессии в рамках БАР бупропион целесообразно использовать как препарат первого ряда в сочетании с нормотимиками.

Второе зарегистрированное в FDA показание для бупропиона — отказ от курения. В двух контролируемых клинических исследованиях показано, что бупропион в форме с замедленным высвобождением (выпускается под торговым названием Зибан) в дозе 300 мг/сут. способствует отказу от курения (Goldstein M. G., 1998). В исследовании бупропиона с замедленным высвобождением при отказе от курения участвовало более 3000 пациентов. Как и при депрессии, эффект бупропиона наступал через несколько недель. После 7 нед. лечения более чем в 2 раза больше людей в группе бупропиона 300 мг/сут., чем в группе плацебо, прекратили курение (36 и 17% соответственно). Однако через 26 нед. наблюдения только 19% пациентов в группе



Бупропион

Рис. 3–4. Химическая структура бупропиона.