

бупропиона и 11% в группе плацебо продолжали воздерживаться от курения. Эти результаты сопоставимы с данными исследований отказа от курения при помощи препаратов никотина. В недавно опубликованном исследовании мы не выявили превосходства бупропиона над плацебо в достижении отказа от курения у подростков. Тем не менее бупропион способствует значительному снижению потребления никотина (Killen J.D. et al., 2004). В настоящее время изучается также способность бупропиона подавлять аппетит.

Последнее из зарегистрированных показаний бупропиона – сезонное аффективное расстройство (САР). Ранее САР лечили фототерапией, антидепрессантами и нормотимиками. Тем не менее бупропион XL стал первым средством, одобренным FDA для терапии САР. По данным исследований, начало приема бупропиона на фоне эутимии предотвращает рецидивы и задерживает развитие симптомов нового депрессивного эпизода в сравнении с плацебо (Modell J.G. et al., 2005). Поскольку некоторые пациенты с САР соответствуют критериям расстройств биполярного спектра, мы обнаружили, что нормотимики, например ламотриджин или литий, также могут быть эффективны в терапии САР, однако эмпирические данные о применении нормотимиков ограничены.

Еще одно распространенное показание к применению бупропиона – СДВГ. Бупропион эффективен при СДВГ как у детей, так и у взрослых (Cantwell D.P., 1998). Поскольку в результате метаболизма бупропиона образуется несколько подобных амфетамину продуктов, этот препарат является безопасной альтернативой стимуляторам при СДВГ. У подростков с коморбидным злоупотреблением психоактивными веществами бупропион может быть средством первого выбора (Riggs P.D. et al., 1998).

Два важных метода практического применения бупропиона – сочетание с СИОЗС для усиления антидепрессивного эффекта и коррекции связанной с СИОЗС половой дисфункции. Бупропион усиливает антидепрессивный эффект СИОЗС и вызывает меньше нежелательных явлений в сравнении с литием или тиреоидными препаратами. В исследовании STAR*D показана эффективность присоединения бупропиона к СИОЗС, однако она не превышает эффективность добавления бупропиона в параллельном нерандомизированном исследовании (Trivedi M.H. et al., 2006). Усиление антидепрессивного эффекта с помощью бупропиона более подробно обсуждается в главе 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях».

Бупропион отличается от других антидепрессантов тем, что, по всей видимости, неэффективен при тревожных расстройствах. В одном предварительном исследовании бупропиона при паническом расстройстве получены отрицательные результаты (Sheehan D.V. et al., 1983). Насколько нам известно, в последних исследованиях не предусматривалось оценки эффективности бупропиона при паническом расстройстве. Многие пациенты с тревогой находят бупропион излишне активирующим средством и предпочитают другие препараты. Метаболизм бупропиона, возможно, протекает с участием нескольких печеночных ферментов, поэтому при взаимодействии с СИОЗС развивается меньше неблагоприятных эффектов, чем можно было бы ожидать.

Тем не менее опубликовано по крайней мере одно сообщение о судорожных расстройствах на фоне сочетанного применения бупропиона и флуоксетина.

Побочные эффекты

Бупропион обладает благоприятным профилем побочных эффектов, отчасти вследствие слабого аффинитета к мускариновым, α -адренорецепторам и гистаминовым рецепторам. Среди побочных эффектов бупропиона замедленного высвобождения в дозах 100–300 мг/сут. только бессонница, сухость во рту и тремор наблюдались чаще, чем на фоне плацебо. При развитии инсомнии следует сместить основную часть дозы ближе к первой половине дня. Между утренней и вечерней дозой рекомендуется выдерживать интервал 8 ч. Бупропион не вызывает ортостатической гипотензии и не повышает аппетит. Некоторые клиницисты полагают, что бупропион особенно показан пациентам, у которых наблюдается прибавка массы тела на фоне других антидепрессантов. Сообщается, что бупропион улучшает состояние у пациентов с половой дисфункцией, связанной с другими антидепрессантами. Также указывается на способность бупропиона корректировать вызванные СИОЗС нарушения половой функции.

В соответствии с опубликованными данными, на фоне применения бупропиона с немедленным высвобождением судорожные расстройства возникают с частотой 4:1000 при дозах менее 450 мг/сут., а при использовании доз свыше 450 мг/сут. риск увеличивается до 4:100. При назначении формы с замедленным высвобождением, которая в значительной степени вытеснила форму с немедленным высвобождением, в дозе менее 400 мг/сут. судорожные расстройства развиваются с частотой 1:1000 пациентов, что сопоставимо с риском развития судорожных расстройств на фоне приема других антидепрессантов. Вероятность этого побочного эффекта повышается при судорожных расстройствах в анамнезе, травмах головы, булимии и анорексии. Одновременное употребление алкоголя, стимуляторов или кокаина также повышает риск судорожных расстройств. Производитель предупреждает, что однократная доза не должна превышать 150 мг для формы с немедленным высвобождением и 200 мг для формы с постепенным высвобождением. Для формы XL (пролонгированное высвобождение) однократная доза не должна превышать 450 мг.

Передозировка

Бупропион относительно безопасен при передозировке. Тем не менее известны случаи самоубийств на фоне монотерапии бупропионом (Rohrig T.P., Ray N.G., 1992). У некоторых пациентов при передозировке бупропиона наблюдаются значимые неврологические осложнения, в том числе, судорожные расстройства и эпилептический статус (Spiller H.A. et al., 1994; Stottow A., 1994). Таким образом, следует соблюдать определенную осторожность, выписывая большое количество бупропиона пациентам с суицидальными намерениями.

Лекарственные взаимодействия

Значимые лекарственные взаимодействия не характерны для бупропиона. Бупропион метаболизируется ферментом 2B6 цитохрома P450, который отвечает за метаболизм очень немногих препаратов (орфенадрин и циклофосфамид). Таким образом, потенциальные фармакокинетические взаимодействия с другими антидепрессантами или препаратами других групп маловероятны.

Любые препараты, которые снижают порог судорожной активности (а именно клозапин, теофиллин и кломипрамин), следует с осторожностью сочетать с бупропионом. Также целесообразно избегать применения бупропиона при зависимости от алкоголя или бензодиазепинов, поскольку резкая отмена этих препаратов на фоне бупропиона повышает риск судорожных расстройств.

Сочетание бупропиона с ИМАО противопоказано. При сочетании бупропиона с фенелзином повышается риск общей токсичности и гипертонических кризов.

Дозы и способы введения

У бупропиона относительно широкий диапазон терапевтических доз (200–450 мг/сут.). В соответствии с нашим опытом модальная оптимальная доза составляет 300–400 мг/сут. Бупропион выпускается в форме с немедленным высвобождением (таблетки 75 и 100 мг), с замедленным высвобождением (Веллбутрин SR, таблетки 100, 150 и 200 мг) для приема 2 раза в сутки и с пролонгированным высвобождением для приема 1 раз в сутки (таблетки 150 и 300 мг).

Миртазапин

Миртазапин (Ремерон), выпущенный в США в 1996 г., химически родственен миансерину – препарату, который в течение многих лет применяется в Европе. Миртазапин одобрен FDA для лечения депрессии, однако эффективен и при многих других расстройствах. Хотя за вторую половину 1990-х годов миртазапин не вошел в список наиболее широко используемых антидепрессантов, он занял значимое место в клинической практике.

Фармакологические эффекты

Миртазапин имеет тетрациклическую химическую структуру (рис. 3–5) и отличается от трициклических антидепрессантов. Механизм действия миртазапина достаточно необычен для антидепрессантов – он является антагонистом центральных пресинаптических α_2 -адренорецепторов. Как блокатор α_2 -адренорецепторов, миртазапин увеличивает выброс норадреналина. Усиление норадренергической активности приводит к быстрому повышению уровня серотонина в синапсах за счет мобилизации и выброса серотонина вследствие стимуляции α_1 -адренорецепторов на теле серото-

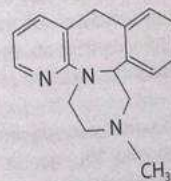
нергических нейронов. Миртазапин также блокирует 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторы. Миртазапин – неспецифический ингибитор обратного захвата всех моноаминовых нейромедиаторов. В то же время он является мощным антагонистом H₁-рецепторов – свойство, с которым связаны некоторые наиболее тяжелые побочные эффекты. Миртазапин не вызывает выраженных антихолинергических эффектов и лишь в незначительной степени блокирует пресинаптические α -адренорецепторы. Поэтому миртазапин обычно не вызывает ортостатической гипотензии.

Миртазапин выпускается в таблетках по 7,5; 15; 30 и 45 мг. Также разработана водная быстрорастворимая форма препарата (Ремерон СолТаб).

Миртазапин хорошо всасывается в ЖКТ и образует не менее 4 активных продуктов биотрансформации. Эти метаболиты, в том числе основной, десметилмиртазапин, менее эффективны, чем исходный препарат. Метаболизм миртазапина протекает с участием изоферментов 2D6, 3A3/4 и 1A2 цитохрома P450, при этом миртазапин не индуцирует и не подавляет активность этих ферментов печени (Fawcett J., Barkin R.L., 1998). Поэтому его можно безопасно принимать с другими психотропными препаратами.

Показания

В предмаркетинговых исследованиях, в которых участвовало несколько тысяч пациентов, миртазапин оказался сопоставим по эффективности с ТЦА амитриптилином и кломипрамином. Миртазапин эффективен как в амбулаторной терапии легкой депрессии, так и в терапии тяжелой депрессии в стационаре. В сравнении с тразодоном миртазапин более эффективен при лечении депрессии в стационаре (van Moffaert M. et al., 1995). Действие миртазапина также изучалось при кратковременных рекуррентных депрессиях, соответствующих всем критериям DSM-IV для большой депрессии, кроме продолжительности (American Psychiatric Association, 1994). Кратковременная депрессия длится менее 2 нед., однако повторяется несколько раз в год. Согласно опубликованным клиническим случаям, миртазапин в малых дозах эффективен при подобных депрессивных эпизодах (Stamenkovic M.).



Миртазапин

Рис. 3–5. Химическая структура миртазапина.

et al., 1998). Миртазапин также может успешно купировать другие формы депрессии, в том числе атипичные и сезонные (Falkai P., 1999).

В последних исследованиях миртазапин изучался в сравнении с СИОЗС в терапии депрессивных расстройств (Fava M. et al., 2001; Leiononen E. et al., 1999; Quitkin F.M. et al., 2001; Wheatley D.P. et al., 1998). Показано, что миртазапин сравним по эффективности с флуоксетином, пароксетином и циталопрамом, причем в каждом исследовании он был незначительно, но более эффективен, чем препараты сравнения. В сопоставлении с СИОЗС миртазапин оказывает более быстрое анксиолитическое и антидепрессивное действие (Thompson C., 1999). При использовании миртазапина, в отличие от циталопрама и пароксетина, антидепрессивный и противотревожный эффекты иногда проявляются на 2-й неделе терапии. По результатам мета-анализа M.E.Thase (2003), миртазапин значительно превосходит по эффективности СИОЗС.

Поскольку миртазапин, обладающий более выраженными седативными свойствами и способностью увеличивать массу тела, часто используют для замены СИОЗС, в исследовании STAR*D оценивалась эффективность миртазапина в достижении ремиссии при его назначении после двух неэффективных курсов терапии другими препаратами (Fava M. et al., 2006b). Миртазапин был сопоставим с нортриптилином по частоте ремиссии после двух безуспешных курсов лечения другими антидепрессантами. На этом позднем этапе исследования частота ремиссии по шкале Гамильтона при терапии миртазапином составила только 8%.

Кроме того, отмена миртазапина из-за побочных эффектов требовалась столь же часто, как отмена СИОЗС.

Ранее мы сообщали о результатах сравнения пароксетина и миртазапина у пожилых больных с депрессией (Schatzberg A.F. et al., 2002). Миртазапин обеспечивал более быстрый эффект при меньшей частоте преждевременной отмены из-за побочных эффектов, чем пароксетин.

Согласно предварительным данным открытых исследований, миртазапин более эффективен при большинстве тревожных расстройств, которые отвечают на СИОЗС или венлафаксин. Например, миртазапин может быть эффективным при паническом расстройстве, в том числе и с сопутствующей депрессией (Carpenter L.L. et al., 1999b). В случаях депрессии с коморбидным ГТР эффект наблюдается при назначении миртазапина в дозах 15–45 мг/сут. (Goodnick P.J. et al., 1999). В предварительных исследованиях миртазапина при ПТСР также получены многообещающие результаты (Connor K.M. et al., 1999).

Другое потенциальное показание к назначению миртазапина – усиление эффекта других антидепрессантов. Учитывая низкий риск фармакокинетического взаимодействия, миртазапин можно свободно комбинировать с другими антидепрессантами. Этот препарат, обладающий комплексными фармакологическими свойствами, может дополнять действие более специфичных антидепрессантов. По предварительным данным, миртазапин повышает эффективность СИОЗС (Carpenter L.L. et al., 1999a). В исследо-

вании STAR*D при сочетании миртазапина (средняя доза 36 мг/сут.) с венлафаксином (средняя доза 210 мг/сут.) ремиссия наступала только у 13% из числа пациентов, у которых были неэффективны 3 последовательных курса антидепрессантов (McGrath P.J. et al., 2006). Эти данные совпадают с показателями частоты ремиссии при назначении транилиципромина после 3 неэффективных курсов терапии другими антидепрессантами. При этом комбинация венлафаксина и миртазапин переносится значительно лучше, чем транилиципромин.

Сообщается, что миртазапин корректирует половую дисфункцию, вызванную СИОЗС (Farah A., 1999), однако в проведенном недавно двойном слепом исследовании не удалось подтвердить эффективность миртазапина в терапии побочных эффектов со стороны половой функции (Michelson D. et al., 2000). Помимо этого, сообщается, что миртазапин способствует редукции негативных симптомов шизофрении (Berk M. et al., 2001), а также экстрапирамидных симптомов, вызванных антипсихотиками.

Побочные эффекты

В клинических исследованиях пациенты в целом хорошо переносили миртазапин. Наиболее частые побочные эффекты включают сухость во рту, седацию, сонливость и прибавку массы тела. Более чем у 50% пациентов, получавших Ремерон, наблюдалась сонливость, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 20%. Сонливость чаще развивается на низких дозах, чем на высоких, поскольку при использовании миртазапина в дозах менее 15 мг/сут. антигистаминные эффекты преобладают над норадренергическими и серотонинергическими. Таким образом, в контексте седации начальная доза 30 мг/сут. часто более эффективна и не уступает по переносимости в сравнении с дозой 7,5 мг/сут. В европейских исследованиях не обнаружено различий между дозами миртазапина 15 и 30 мг/сут. по выраженности седативного эффекта.

У некоторых пациентов терапия миртазапином затрудняется в связи с прибавкой массы тела и повышением аппетита. В краткосрочных исследованиях длительностью 6–12 нед. около 20% пациентов, получавших миртазапин, отмечали повышение аппетита, и у 7,5% пациентов наблюдалось увеличение массы тела на 7% и более. В соответствии с нашим клиническим опытом, при длительном применении миртазапина масса тела увеличивается как минимум у 20% пациентов. Наиболее действенный метод профилактики прибавки массы тела при терапии миртазапином – контроль за аппетитом и физические упражнения. Утверждение о том, что высокие дозы в меньшей степени повышают массу тела, чем низкие, как это показано в отношении седации, требует доказательств. Опубликованы отдельные клинические случаи успешной коррекции связанной с миртазапином прибавки массы тела с помощью H_2 -антагонистов, например ранитидина в дозе 150 мг 2 раза в сутки, однако этот метод требует верификации. Некоторые клиницисты применяют с той же целью стимуляторы или сибутрамин. Однако сибутра-

мин, который является серотонинергическим препаратом, может повысить риск серотониновых побочных эффектов, а назначение стимуляторов требует оформления тройных рецептурных бланков и сопряжено с высокой вероятностью формирования зависимости. Прибавка массы тела реже наблюдается у пожилых больных.

В последние годы тщательно изучалось влияние мirtазапина на обмен холестерина и триглицеридов. Установлено, что приблизительно у 15% пациентов значительно (>20%) повышаются уровни холестерина и у 6% существенно повышаются концентрации триглицеридов. Поэтому целесообразно определять уровни холестерина и триглицеридов перед назначением мirtазапина и периодически повторять их оценку во время лечения, особенно при повышении этих показателей в анамнезе. Опубликованы единичные наблюдения эффективной редукции уровней холестерина и триглицеридов на фоне терапии мirtазапином в дозе 10–80 мг/сут. за счет присоединения ингибиторов ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А)-редуктазы, например аторвастатина (Липитор). Несмотря на все клинические преимущества мirtазапина, иногда при клинически значимом повышении уровня холестерина и триглицеридов проще сменить препарат. Наряду с бупропионом и нефазодоном мirtазапин – один из немногих антидепрессантов, которые не вызывают нарушений половой функции. При замене СИОЗС на мirtазапин исчезает половая дисфункция, вызванная СИОЗС (Koutouvidis N. et al., 1999). Получены данные о том, что добавление мirtазапина в дозе 15–30 мг/сут. к СИОЗС может скорректировать побочные эффекты СИОЗС со стороны половой функции (Koutouvidis N. et al., 1999). Тем не менее в последнем двойном слепом исследовании мirtазапина как средства коррекции побочных эффектов СИОЗС, связанных с половой функцией, не обнаружено его превосходства над плацебо (Michelson D. et al., 2002).

Иногда на фоне мirtазапина наблюдается ортостатическая гипотензия или, напротив, гипертензия. Приблизительно у 7% пациентов развивается выраженное головокружение, которое отчасти связано с положением тела. Во время терапии мirtазапином целесообразно периодически измерять артериальное давление, особенно у пожилых больных. Другой редкий, но клинически значимый побочный эффект мirtазапина – повышение печеночных трансаминаз, которое отмечается примерно у 2% пациентов (такая же частота указывается для СИОЗС). Опасения, связанные с агранулоцитозом, которые высказывались перед внедрением препарата в клиническую практику, не подтвердились.

Передозировка

Мirtазапин достаточно безопасен при передозировке. Не зафиксировано ни одного случая летального исхода после приема мirtазапина в дозах до 2 г. Наиболее частым симптомом передозировки является седация. Медицинская помощь при передозировке включает промывание желудка и общеукрепляющие мероприятия.

Лекарственные взаимодействия

Как отмечалось ранее, мirtазапин характеризуется слабым потенциалом фармакокинетических взаимодействий. Наиболее типичным является синергическое взаимодействие с веществами, угнетающими ЦНС. Одновременный прием бензодиазепинов, барбитуратов или алкоголя повышает риск выраженной сонливости и седации. Сочетание мirtазапина и веществ, угнетающих ЦНС, оказывает аддитивный эффект на двигательные расстройства.

Просеротонинергические свойства мirtазапина повышают риск развития серотонинового синдрома, хотя его вероятность в значительной степени снижается за счет блокады 5-HT₂- и 5-HT₂-постсинаптических рецепторов. Влияние на α₂-адренорецепторы связано с риском гипертонических кризов при сочетанном применении мirtазапина с ИМАО, в связи с чем мirtазапин необходимо отменить за 2 нед. до назначения ИМАО и наоборот.

Дозы и способы введения

Несмотря на то что рекомендуемая стартовая доза составляет 15 мг/сут., мы советуем в большинстве случаев назначать 30 мг/сут. У пожилых больных, а также при выраженной инсомнии следует начинать терапию с дозы 15 мг/сут. Затем можно повышать дозу на 15 мг каждые 2 недели до максимальной допустимой дозы 45 мг/сут. В Европе максимальная разрешенная доза мirtазапина составляет 60 мг/сут., и мы иногда повышаем дозу препарата до этого уровня при резистентных состояниях. Мirtазапин принимается 1 раз в сутки за 1 ч до сна.

Ингибиторы обратного захвата норадреналина (ребоксетин и атомоксетин)

Ребоксетин, селективный ИОЗН, в течение многих лет применялся в Европе и Южной Америке. Другой препарат, атомоксетин (Страттера), был одобрен для лечения СДВГ. Ни один из этих препаратов не зарегистрирован в США для лечения депрессии, хотя оба изучались как потенциальные антидепрессанты. Результаты применения атомоксетина и ребоксетина в США как антидепрессантов или средств адъювантной терапии к серотонинергическим антидепрессантам противоречивы. В исследованиях, проведенных в США, антидепрессантам противоречивы. В исследованиях, проведенных в США, не получено подтверждения эффективности ИОЗН при депрессии. Только в одном американском исследовании выявлен статистически значимый эффект ребоксетина, однако он был незначительным с клинической точки зрения. Исследования монотерапии атомоксетином в целом не дали положительных результатов. В отдельных открытых исследованиях с малыми выборками обнаружен эффект атомоксетина или ребоксетина в сочетании с СИОЗС при резистентных депрессиях (Carpenter L.L. et al., 2005; Lucca A. et al., 2000; Papakostas G.I. et al., 2006), однако в недавней работе D. Michelson и соавт. (2006) не выявлено признаков повышения эффективности терапии после добавления

атомоксетина пациентам, резистентным к монотерапии сертралином. Несмотря на тесные связи между нейромедиаторными системами убедительно показано, что хороший эффект одного антидепрессанта не гарантирует успешного применения другого. Роль ИОЗН в лечении депрессии остается неясной.

Фармакологические эффекты

Ребоксетин и атомоксетин усиливают норадренергическую передачу, селективно блокируя обратный захват норадреналина. Соответственно, эти препараты являются селективными ИОЗН. Получены данные о том, что ребоксетин непосредственно модулирует функцию богатой норадреналином области locus coeruleus в головном мозге.

Давно известно, что при депрессии нарушается функция норадренергической системы. Например, уровень 4-гидрокси-3-метоксифенилгликоля, основного метаболита норадреналина, часто повышается в моче, плазме и спинномозговой жидкости у пациентов с депрессией в сравнении с контрольными субъектами. Обнаружены нарушения различных рецепторов норадреналина, в том числе пресинаптических α_2 -рецепторов и постсинаптических α_1 - и β -рецепторов. Показано, что большинство антидепрессантов, в том числе СИОЗС, оказывают специфическое действие на рецепторы норадреналина. Например, при регулярном приеме большинства антидепрессантов уменьшается количество постсинаптических β -рецепторов. На самом деле сокращение числа β -рецепторов происходит в течение нескольких недель и коррелирует с периодом, который обычно требуется для развития действия антидепрессанта (3–6 нед.).

Многие симптомы депрессии связаны больше с норадренергической функцией, чем с серотонинергической. Например, слабость, сонливость, моторная заторможенность и ангедония, вероятнее всего, зависят больше от нарушений норадреналиновой, а не серотониновой системы, однако обе системы играют важную роль в развитии депрессивных расстройств (Montgomery S.A., 1998). В целом норадренергическая и серотонинергическая системы тесно взаимодействуют.

Остается нерешенным вопрос о том, могут ли ИОЗН превосходить по эффективности антидепрессанты других классов в терапии некоторых форм депрессии. Свойственная ребоксетину селективность обратного захвата норадреналина отличает его от других антидепрессантов в США и Европе.

Показания

Единственное хорошо изученное показание к назначению ребоксетина – большая депрессия. В европейских исследованиях ребоксетин сравнивали с различными антидепрессантами и плацебо. В целом при депрессии ребоксетин не уступает по эффективности дезипрамину и флуоксетину (Massana J., 1998; Massana J. et al., 1999), но превосходит флуоксетин в улучшении социального функционирования. Кроме того, ребоксетин значительно эффективнее флу-

оксетина при тяжелой и меланхолической депрессии. Как и предполагалось, ребоксетин оказался значительно эффективнее плацебо в профилактике повторных депрессивных эпизодов в течение 1 года.

Несмотря на то что норадренергические препараты обычно не рассматривают в числе эффективных средств терапии панического расстройства, известно, что норадренергический антидепрессант дезипрамин успешно применяется в подобных случаях. В двойных слепых исследованиях показана эффективность ребоксетина в сравнении с плацебо при паническом расстройстве. Однако терапевтический эффект развивался через 5 нед. непрерывной терапии и нередко требовались относительно высокие дозы препарата.

В масштабных американских исследованиях получены противоречивые результаты. В одном из них ребоксетин незначительно, но статистически значимо превосходил по эффективности плацебо, но уступал пароксетину. В другом исследовании ребоксетин не отличался от плацебо. Эти результаты стали причиной задержки регистрации ребоксетина в FDA.

Атомоксетин одобрен только для лечения СДВГ как у детей, так и у взрослых. Производитель Eli Lilly предпринял исследования атомоксетина как потенциального антидепрессанта, но не обнаружил значимого уровня эффективности. Атомоксетин также изучался как средство лечения энуреза у детей (Shatkin J.P., 2004), синдрома Туретта (Niederhofer H., 2006) и ожирения (Gadde K.M. et al., 2006).

Побочные эффекты

Учитывая механизм действия, ИОЗН должны отличаться от антидепрессантов других классов профилем побочных эффектов. Действительно, в сравнении с СИОЗС ребоксетин и атомоксетин реже вызывают тошноту, диарею, сонливость и нарушения половой функции (Mucci M., 1997). В отличие от ТЦА, ребоксетин и атомоксетин в меньшей степени оказывают антимускариновые эффекты. Тем не менее возможны некоторые адренергические эффекты, сходные с антихолинэргическими, например сухость во рту. Побочные эффекты, которые чаще встречаются при терапии ребоксетином в сравнении с СИОЗС, включают сухость во рту, запоры, задержку мочеиспускания и артериальную гипотензию. Задержка мочеиспускания у мужчин значительно чаще развивается при использовании ИОЗН, чем флуоксетина, поэтому следует соблюдать особую осторожность при лечении пожилых мужчин. По данным единичных клинических наблюдений, задержку мочи, связанную с ИОЗН, можно купировать с помощью α_1 -адреноблокаторов, например празозина и тамсулозина (Kasper S., Wolf R., 2002). В редких случаях ребоксетин вызывал спазм мышц мошонки, но без каких-либо серьезных последствий.

ИОЗН оказывают незначительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Только у 3% пациентов развивалась артериальная гипертензия в сравнении с 1% в группе плацебо. Тахикардия наблюдалась не чаще, чем при назначении плацебо, однако ортостатическая гипотензия, хотя и слабо выраженная, чаще развивалась на фоне ребоксетина в сравнении с флуоксетином или плацебо.

Передозировка

Как и большинство новейших антидепрессантов, ребоксетин и атомоксетин относительно безопасны при передозировке. До настоящего времени не отмечалось летальных исходов при передозировке только ИОЗН. Симптомы передозировки ИОЗН включают рвоту, нарушение сознания и тахикардию.

Дозы и способы введения

Начальная доза для взрослых обычно составляет 4 мг 2 раза в сутки и в большинстве случаев совпадает с терапевтической. При отсутствии эффекта через 3–4 нед. дозу можно увеличить до максимальной допустимой 10 мг/сут. Период полужизни ребоксетина предполагает 2-кратный суточный прием, однако можно попробовать назначить препарат 1 раз в сутки. У пожилых больных обычно начинают с 2 мг 2 раза в сутки при максимальной допустимой дозе 6 мг/сут.

Стартовая доза атомоксетина у взрослых обычно составляет 40 мг/сут. с последующим ее повышением до 80 мг/сут., но не ранее чем через 3 дня лечения. Максимальная допустимая доза обычно ограничивается 100 мг/сут.

Лекарственные взаимодействия

Не оказывая значимого влияния на систему цитохрома P450, ребоксетин характеризуется малым потенциалом фармакокинетических взаимодействий. Возможен синергизм с другими стимулирующими препаратами, например амфетамином или бупропионом. Кроме того, ИОЗН могут усиливать прессорный эффект таких препаратов, как альбутерол. Сочетание ИОЗН с другими антидепрессантами изучено недостаточно, однако можно предположить целесообразность такого подхода при резистентных депрессиях. По крайней мере в одном исследовании показано, что при комбинированном введении ребоксетина и сертралина количество серотониновых и норадреналиновых рецепторов у крыс изменяется быстрее, чем при монотерапии каждым из этих препаратов (Harkin A. et al., 1999).

ИОЗН нельзя сочетать с ИМАО. Несмотря на малую вероятность серотонинового синдрома, возможно неблагоприятное взаимодействие ИОЗН с ИМАО. По некоторым предположениям, ребоксетин может редуцировать гипертензивный эффект тирамина в пище на фоне приема ИМАО (Dostert P. et al., 1997).

Отмена

Из-за короткого периода полужизни у ребоксетина риск симптомов отмены относительно высок. До настоящего времени не выделено специфического синдрома, связанного с резкой отменой ИОЗН, однако, учитывая особенности фармакокинетического профиля, целесообразно отменять ИОЗН постепенно. Рекомендуется снижать дозу не более чем на 2–4 мг в неделю.

Гепирон

Гепирон – старый препарат, который давно применяют при тревожных расстройствах и не так давно стали применять при депрессии. Гепирон относится к тому же классу, что и бупиرون, однако в большей степени стимулирует серотониновые рецепторы. Форма с замедленным высвобождением гепирона не была одобрена в 2004 г., однако ее регистрация возможна на основании дополнительных исследований. Бупиرون, который в настоящее время доступен в форме дженерика, так и не получил широкого признания в качестве эффективного противотревожного препарата. Тем не менее в некоторых случаях он оказывается эффективным и особенно популярен в первичной помощи. Показания к применению гепирона в психиатрической практике еще не определены.

В исследованиях гепирона, история которых насчитывает более 20 лет, установлена его эффективность при генерализованной тревоге. В недавних исследованиях обнаружено, что в терапии большой депрессии гепирон превосходит по эффективности плацебо (Wilcox C.S. et al., 1996) и может быть сопоставим с имипрамином (Feiger A.D., 1996). В некоторых исследованиях отличие гепирона от плацебо было статистически значимым, но не очень выраженным с клинической точки зрения. При атипичной депрессии гепирон отличался от плацебо в большей степени. В одном из ранних исследований атипичной депрессии доля ответивших на 8-недельную терапию гепироном в дозах до 120 мг/сут. составила 62%, а в группе плацебо – только 20% (McGrath P.J. et al., 1994). В более поздней работе также показано, что гепирон может быть более эффективным при атипичной депрессии (Quitkin F., Gibertine M., 2001).

В клинических испытаниях переносимость гепирона была хорошей. Наиболее частые побочные эффекты включали головокружение, иногда с тошнотой, головную боль и предобморочное состояние. Вероятнее всего, гепирон не влияет на массу тела. Диапазон наиболее эффективных доз для формы с пролонгированным высвобождением при депрессии составляет 40–80 мг/сут.

Мы предполагаем, что гепирон может быть альтернативой бупропиону или мirtазапину в коррекции побочных эффектов, связанных с нарушением половой функции. Кроме того, он может быть препаратом первого выбора после СИОЗС в терапии атипичной депрессии. Применение гепирона для усиления эффекта СИОЗС пока не изучалось, но представляется целесообразным.

Трициклические и тетрациклические антидепрессанты**Химическая структура**

ТЦА и родственные им препараты удивительно мало различаются по химической структуре (см. рис. 3–6). Дезипрамин и нортриптилин – деметилированные метаболиты имипрамина и амитриптилина соответственно. Амоксапин представляет собой производное антипсихотика локсапина и имеет допол-

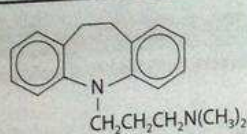
нительный четвертый цикл в боковой цепи. Мапротилин – тетрациклическое соединение, в котором четвертый цикл расположен перпендикулярно трем основным, а боковая цепь не отличается от таковой у дезипрамина.

Фармакологические эффекты

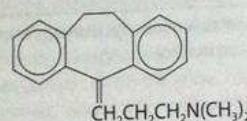
Фармакологические эффекты трициклических и тетрациклических антидепрессантов в значительной степени сходны. Сначала особое внимание уделялось относительной мощности блокады обратного захвата норадреналина и серотонина. На основании этих различий были выдвинуты теории о причинах депрессии, в том числе гипотеза низкого уровня норадреналина и серотонина. В последние годы теории патогенеза депрессии стали более сложными, поскольку обнаружено, что фармакологические эффекты этих препаратов в значительной степени выходят за рамки немедленного блокирования обратного захвата моноаминов и включают более поздние вторичные влияния на пре- и постсинаптические рецепторы, системы вторичных мессенджеров и другие нейромедиаторные системы. Эти эффекты могут быть причиной различий в профилях эффективности и побочных эффектов препаратов. Одно время соотношение блокады обратного захвата норадреналина и серотонина использовалось для объяснения пропорции седативных (серотониновых) и активирующих (норадреналиновых) свойств. Седация, которую ранее объясняли антисеротониновыми и антихолинергическими эффектами, частично связана с антигистаминовым (H_1 -блокирующим) действием ТЦА. По мнению некоторых исследователей, прибавка массы тела также может быть связана с блокадой H_1 -рецепторов. За счет блокады H_1 -рецепторов ТЦА также способствуют заживлению язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Антихолинергические эффекты включают сухость во рту, запоры, задержку мочи, нечеткость зрения и спутанность сознания.

Соотношения блокады обратного захвата норадреналина и серотонина для антидепрессантов, кроме ИМАО, представлены в таблице 3–7. Данные об относительном влиянии препаратов на рецепторы ацетилхолина, а также α_1 -, H_1 -, 5-HT $_1$ - и 5-HT $_2$ -рецепторы приводятся в таблице 3–8. Эти показатели основаны на результатах исследований связывания с рецепторами в лабораторных и клинических условиях. Обратите внимание, что ТЦА, которые в настоящее время выпускаются в США, – относительно слабые ингибиторы обратного захвата серотонина. Кломипрамин – единственное исключение. Действительно, в некоторых моделях *in vivo* ТЦА (помимо кломипрамина), как и trazodon, не подавляют обратный захват серотонина. Более того, в недавних исследованиях показано, что некоторые антидепрессанты блокируют рецепторы серотонина, т.е. являются 5-HT-антагонистами. В целом лабораторные данные свидетельствуют о том, что все ТЦА, кроме кломипрамина (см. гл. 6 «Противотревожные препараты»), проявляют слабые серотонинергические свойства. Напротив, СИОЗС являются относительно селективными блокаторами обратного захвата серотонина со слабыми свойствами рецепторных антагонистов. Таким образом, эти препараты обеспечи-

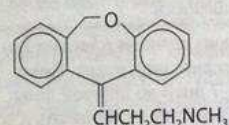
ТЦА: обзор	
Эффективность	Препараты второго или третьего ряда при большой депрессии (все одобрены FDA) Паническое расстройство ОКР (кломипрамин одобрен FDA) Болевые синдромы Профилактика мигрени Энурез (имипрамин одобрен FDA)
Побочные эффекты	Сухость во рту, запор, задержка мочеиспускания, нечеткость зрения, спутанность сознания Прибавка массы тела Седация Половая дисфункция Ортостатическая гипотензия Тахикардия Нарушения сердечной проводимости
Дозы и способы введения	Дозу подбирают индивидуально, начиная с низких доз (25–50 мг) для имипрамина и амитриптилина. Повышают на 25–50 мг каждые 3–7 дней до целевой дозы 150–300 мг/сут. (Нортриптилин следует назначать в дозе 10–25 мг и повышать при необходимости до максимальной допустимой дозы 150 мг/сут.). После стабилизации дозы контролируют уровни препарата в плазме и параметры ЭКГ
Безопасность при передозировке	Передозировка смертельно опасна (вызывают аритмии) Необходимо промывание желудка и подключение к монитору ЭКГ для наблюдения за увеличением комплекса QRS
Отмена	Гриппоподобные и желудочно-кишечные симптомы вследствие изменения холинергической передачи
Лекарственные взаимодействия	Препараты, угнетающие ЦНС: ↑ седация, атаксия Антикоагулянты: ↑ уровень варфарина Антипсихотики: ↑ уровень ТЦА и антипсихотиков Циметидин: ↑ уровень ТЦА Клонидин: гипертонические кризы (избегать) L-дофа: ↓ всасывание ТЦА ИМАО: серотониновый синдром (избегать назначения кломипрамина; имипрамин и амитриптилин можно использовать при условии тщательного наблюдения) Стимуляторы: ↑ уровень ТЦА Гормональные контрацептивы: ↑ уровень ТЦА Хинидин: ↑ аритмии СИОЗС: ↑ уровень ТЦА Симпатомиметики: ↑ аритмии, гипертензия, тахикардия



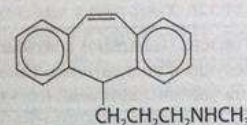
Имипрамин



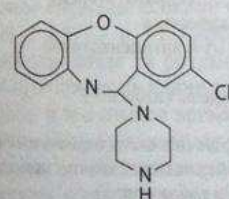
Амитриптилин



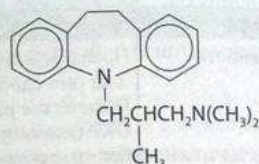
Доксепин



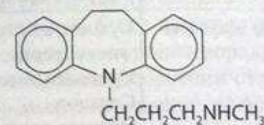
Протриптилин



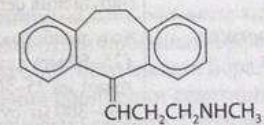
Амоксапин



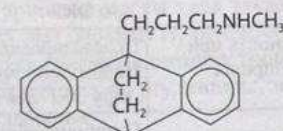
Тримипрамин



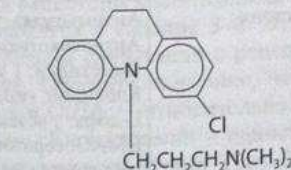
Дезипрамин



Нортиптилин



Мапротилин



Кломипрамина гидрохлорид

вают врачам возможность выбора. Трициклические и тетрациклические антидепрессанты практически лишены свойств ингибиторов обратного захвата дофамина. Из доступных антидепрессантов только сертралин и бупропион оказывают подобные эффекты, но в довольно слабой степени. Различия в биологических эффектах помогают выбрать препарат по основному и побочным эффектам. Типы побочных эффектов трициклических и тетрациклических антидепрессантов представлены в таблице 3–9.

Показания

Основное показание к ТЦА и родственным препаратам, одобренное FDA, – большая депрессия. Другие зарегистрированные в FDA показания включают тревогу (для доксепина) и энурез у детей (для имипрамина в качестве средства дополнительной терапии). Однако клиническое применение этих антидепрессантов значительно выходит за рамки официальных показаний. ТЦА широко используются для лечения таких расстройств, как инсомния (особенно амитриптилин и доксепин), головная боль (чаще амитриптилин, имипрамин и доксепин), агорафобия с паническими атаками (в первую очередь имипрамин и кломипрамин), хронические болевые синдромы (чаще доксепин и мапротилин) и нервная булимия (имипрамин и дезипрамин). Также сообщается, что имипрамин эффективен при ГТР, а тримипрамин и доксепин – при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки. Последний из синтезированных ТЦА, кломипрамин, отличается высокой эффективностью при ОКР и, как и СИОЗС, одобрен FDA для применения по этому показанию. Очевидно, что ТЦА обладают довольно широким спектром фармакологических свойств, что определяет разнообразие клинических эффектов (подробнее о применении ТЦА при тревожных расстройствах см. в пункте об антидепрессантах в главе 6 «Противотревожные препараты»).

В настоящее время в США доступны 8 трициклических и 2 тетрациклических антидепрессанта. Один из ТЦА, кломипрамин, зарегистрирован для лечения ОКР, но не депрессии. Тем не менее во всем мире он применяется как основной антидепрессант, особенно в случаях резистентных депрессий. Международные и торговые названия, формы выпуска и дозировки, а также диапазоны терапевтических доз трициклических и тетрациклических антидепрессантов приведены в таблице 3–10.

Сроки оригинальных патентов на все эти препараты истекли, и в настоящее время выпускаются дженерики (за исключением протриптилина). В США использование дженериков вызывает разногласия. Несмотря на то что дженерики представляются более экономичными для потребителя, некоторые врачи сомневаются в их фармакологической эквивалентности. Одна из проблем связана с принятым FDA определением биоэквивалентности, в соответствии с которым основным требованием является не более чем 20–30% различие в концентрации активного вещества в крови при назначении идентичной дозы дженерика и оригинального препарата. Более того, фармацевтические компании не обязаны доказывать эквивалентность клинического или био-

Рис. 3–6. Химическая структура трициклических и тетрациклических антидепрессантов.

Таблица 3-7. Способность не-ИМАО-антидепрессантов ингибировать обратный захват норадреналина (НА) и серотонина (5-НТ)

Антидепрессант	НА	5-НТ
Амитриптилин	+	++
Амоксапин	++	+
Бупропион	+/-	0
Циталопрам/эсциталопрам	0	+++
Кломипрамин	++	+++
Дезипрамин	+++	+
Доксепин	+	+
Флуоксетин	0	+++
Флувоксамин	0	+++
Имипрамин	+	++
Мапротилин	++	0
Миртазапин	+	-
Нефазодон	0/+	+
Нортриптилин	++	+
Пароксетин	+	+++
Протриптилин	+++	+
Сертралин	0	+++
Тразодон	0	+
Тримипрамин	0	0
Венлафаксин	+	++

Примечание. Данные приблизительно и основаны на результатах исследований *in vivo* и *in vitro*, а также сравнительных клинических исследованиях активности. В данные о кломипраме включены результаты оценки двух активных метаболитов с выраженным влиянием на норадренергическую систему. В определенных моделях *in vivo* ТЦА (кроме кломипрамина) и тразодон не блокировали захват серотонина. Выраженность эффекта представлена по шкале от 0 (нет эффекта) до «+++» (выраженный эффект). «+/-» означает пограничный эффект.

*Эффект проявляется в высоких дозах.

логического действия препаратов. В настоящее время этот вопрос решается, поскольку производители лекарств совершенствуют методы производства.

Концентрация препарата в крови

В последние десятилетия много внимания уделяется определению концентрации препарата в плазме крови для оценки динамики состояния пациентов во время психофармакотерапии. В настоящее время концентрацию препарата в крови измеряют преимущественно для ТЦА, типичных антипсихотиков, клозапина, карбоната лития и антиконвульсантов. Определение этого показателя для СИОЗС и более новых антидепрессантов не имеет смысла. Оценка

Таблица 3-8. Соотношение блокады различных рецепторов для антидепрессантов

Антидепрессант	MXP	α_1	H ₁	5-НТ ₁	5-НТ ₂
Амитриптилин	+++	+++	++	+/-	+/-
Амоксапин	+	++	+	+/-	+++
Бупропион	0	0	0	0	0
Циталопрам/эсциталопрам	0	0	0	0	0
Кломипрамин	+	++	+	0	+
Дезипрамин	+	+	+	0	+/-
Доксепин	++	+++	+++	+/-	+/-
Флуоксетин	0	0	0	0	+/-
Флувоксамин	0	0	0	0	0
Имипрамин	++	+	+	0	+/-
Мапротилин	+	+	++	0	+/-
Миртазапин	0	0	+++	+	+
Нефазодон	0	+	0	+	++
Нортриптилин	+	+	+	+/-	+
Пароксетин	+	0	0	0	0
Протриптилин	+++	+	+	0	+
Сертралин	0	0	0	0	0
Тразодон	0	++	+/-	+	++
Тримипрамин	++	++	+++	0	+/-
Венлафаксин	0	0	0	0	0

Примечание. Данные об относительной активности приблизительно и основаны на результатах исследований *in vivo* и *in vitro*, а также клинических испытаний. MXP – мускариновые холинорецепторы; α_1 – α_1 -адренорецепторы; H₁ – гистаминовые рецепторы типа 1; 5-НТ₁ – серотониновые рецепторы типа 1; 5-НТ₂ – серотониновые рецепторы типа 2. Выраженность эффекта представлена по шкале от 0 (нет эффекта) до «+++» (выраженный эффект). «+/-» – пограничный эффект.

Таблица 3-9. Частые или тяжелые побочные эффекты трициклических и тетрациклических антидепрессантов

Антихолинергические	ЦНС
Сухость во рту	Тремор
Запор	Седация
Нечеткость зрения	Стимуляция
Задержка мочеиспускания	Миоклонические подергивания мышц
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Судорожные расстройства (мапротилин)
	Экстрапирамидные симптомы (амоксапин)
Сердечно-сосудистые	Другие
Ортостатическая гипотензия	Потливость
Сердцебиение	Прибавка массы тела
Замедление сердечной проводимости	Половая дисфункция
Артериальная гипертензия	Импотенция

концентрации бензодиазепинов в крови проводится редко, а сама методика не столь доступна. Концентрацию препарата определяют в сыворотке (например, для карбоната лития и антиконвульсантов) или плазме (например, для ТЦА). Для антипсихотиков помимо измерения их концентрации в крови в некоторых лабораториях также определяют относительное связывание с дофаминовыми рецепторами (так называемый радиорецепторный анализ), однако эта методика не имеет широкого распространения.

Обычно уровень ТЦА в сыворотке определяют через 8–12 ч после последнего приема препарата, чтобы избежать ложного пика концентрации, который регистрируется непосредственно после введения. Уровень в плазме определяется более точно при взятии крови после достижения равновесной концентрации (т.е. значения, при котором доза препарата обеспечивает постоянную концентрацию в крови) при многократном суточном приеме. Для большинства ТЦА этот период составляет 5–7 дней.

Концентрация в плазме — очень важный показатель метаболизма препарата. После однократного приема одной и той же дозы (в миллиграммах на килограмм) концентрация ТЦА в плазме может различаться у разных людей в 30 раз, что отражает индивидуальные различия всасывания и метаболизма препаратов. ТЦА частично метаболизируются при участии изофермента 2D6 семейства цитохромов P450. Приблизительно у 5–7% представителей европеоидной расы выявляется дефицит данного фермента. Кроме того, метаболизм ТЦА зависит от возраста, а также подавления или активации ферментов другими препаратами. Очевидно, что при медленном метаболизме (например, у пожилых) повышается риск достижения токсической концентрации препарата, тогда как при быстром метаболизме концентрацию препарата трудно повысить до терапевтического уровня. Однако у большинства пациентов показатели метаболизма располагаются в центральной части параболической кривой нормального распределения.

Эффект ТЦА наиболее отчетливо проявляется при тяжелой большой депрессии. При неэндогенных депрессиях или дистимии связь между уровнем ТЦА и клиническим эффектом минимальная или вовсе отсутствует. Описаны два типа положительной зависимости клинического эффекта от уровня ТЦА при эндогенной депрессии. A. Glassman и соавт. (1977) сообщают о сигмовидной связи между эффектом и суммарной концентрацией имипрамина и дезипрамина. Клинический эффект нарастает пропорционально увеличению концентрации препарата в плазме приблизительно до 250 нг/мл, а затем стабилизируется (см. рис. 3–7). A. Glassman и соавт. приводят частоту эффекта 30, 67 и 93% для концентраций в плазме менее 150, 150–225 и более 225 нг/мл соответственно. Для нортриптилина установлена криволинейная зависимость, как показано на рисунке 3–8. Эффект увеличивается по мере повышения концентрации в плазме и выходит на плато в интервале концентраций 50–150 нг/мл, а затем ослабевает при концентрациях более 150 нг/мл. Критический интервал 50–150 нг/мл называется терапевтическим окном. Пациенты, не обнаруживающие эффекта при концентрации препарата в плазме примерно 150 нг/мл, могут отвечать на снижение дозы и концентрации

Таблица 3–10. Трициклические и тетрациклические антидепрессанты: названия, формы выпуска и дозировки, стандартные дозы

Международное название	Торговое название*	Формы выпуска и дозировки	Диапазон терапевтических доз, мг/сут. ^b
Трициклические			
Амитриптилин	Элавил	Таблетки: 10, 25, 50, 75, 100, 150 мг	150–300
Кломипрамин	Анафранил	Капсулы: 25, 50, 75 мг	100–250
Дезипрамин	Норпрамин	Таблетки: 10, 25, 50, 75, 100, 150 мг	150–300
Доксепин	Синекван	Капсулы: 10, 25, 50, 75, 100, 150 мг Раствор для приема внутрь: 10 мг/мл (флакон 120 мл)	150–300
Имипрамин	Тофранил	Таблетки: 10, 25, 50 мг	150–300
Имипрамина пamoат	Тофранил РМ	Капсулы: 75, 100, 125, 150 мг	50–150
Нортриптилин	Авентил, Памелор	Капсулы: 10, 25, 50, 75 мг Раствор для приема внутрь: 10 мг/5 мл (флакон 480 мл)	15–60
Протриптилин	Вивактил	Таблетки: 5, 10 мг	150–300
Тримипрамина малеат	Сурмонтил	Капсулы: 25, 50, 100 мг	150–400
Тетрациклические			
Амоксипин	Асендин	Таблетки: 25, 50, 75 мг	150–225
Мапротилин	Людиомил	Таблетки: 25, 50, 75 мг	

* За исключением имипрамина пamoата и протриптилина, все указанные трициклические и тетрациклические антидепрессанты доступны в виде дженериков.

^b Диапазон доз приблизителен. Многие пациенты отвечают на относительно низкие дозы (меньше, чем нижняя граница диапазона в таблице), другим могут потребоваться более высокие дозы.

^c Замедленного высвобождения.

в плазме до минимального предела терапевтического окна. Недостаточный эффект при концентрации выше максимальной границы терапевтического окна не связан с побочными эффектами. Терапевтическое окно возможно и для других препаратов, но оно не столь отчетливо, как у нортриптилина. Приблизительные терапевтические концентрации в плазме для трициклических и тетрациклических антидепрессантов приведены в таблице 3–11.

Некоторые препараты могут повышать или снижать уровень антидепрессанта в плазме, в основном за счет подавления или активации микросомальных ферментов печени. Например, никотин, барбитураты (в том числе буталбитал (Фиоринал)), хлоралгидрат, фенитоин и карбамазепин стимулируют расщепление ТЦА, что необходимо учитывать при назначении ТЦА пациентам, которые употребляют эти вещества. Напротив, антипсихотики (особенно фенотиазины), СИОЗС, метилфенидат, дисульфид и фенфлурамин повышают концентрацию ТЦА в плазме за счет замедления их метаболизма в печени (фенфлурамин (Пондидин) был изъят с рынка в 1997 г., когда было обнаружено, что он вызывает нарушение функции клапанов сердца). Сочетание ТЦА с СИОЗС вызывает определенные опасения, поскольку СИОЗС являются мощными конкурентными ингибиторами фермента 2D6 цитохрома P450, подавление которого может привести к значительному повышению концентрации ТЦА в плазме. В свою очередь, ТЦА повышают концентрацию в плазме фенотиазин. Бензодиазепины и противопаркинсонические препараты незначительно влияют на плазменные концентрации ТЦА.

При анализе данных о концентрации препарата в плазме возникает целый ряд вопросов. Прежде всего следует отметить, что в исследованиях оценивают эффекты фиксированных доз в миллиграммах на килограмм (мг/кг), поэтому возможно, что пациент с определенной концентрацией ТЦА в плазме (например, 250 нг/мл), получающий определенную дозу препарата (например, 300 мг/сут. имипрамина), мог бы ответить на более низкую дозу при более низкой концентрации в плазме. Концентрация в плазме может быть показателем адекватности терапии. Если не наступает улучшения после курса имипрамина длительностью 4–6 нед., а концентрация препарата в плазме не превышает 150 нг/мл, можно добиться эффекта повышением дозы и, соответственно, увеличением плазменной концентрации до 200 нг/мл и более. С другой стороны, если при той же дозе и концентрации наблюдается эффект, то не требуется их повышения, даже если концентрация в плазме ниже минимальной границы терапевтического окна. Некоторые исследователи предлагают измерять концентрацию в плазме у всех пациентов, обнаруживающих эффект ТЦА, чтобы узнать индивидуальную терапевтическую концентрацию для данного пациента. Это может быть важным при повторных депрессивных эпизодах.

Иногда при рутинном определении уровня ТЦА у пациента при значительном улучшении состояния и минимальных побочных эффектах выявляется концентрация в плазме более 400 нг/мл, а попытка снизить дозу приводит к рецидиву. Это свидетельствует о том, что для улучшения состояния данному



Рис. 3–7. Сигмовидный характер зависимости клинического ответа от суммарной плазменной концентрации имипрамина и дезипрамина.



Рис. 3–8. Криволинейная зависимость между клиническим ответом и концентрацией нортриптилина в плазме.

пациенту требуются крайне высокие концентрации препарата в плазме. Предполагается, что некоторым пациентам для достижения эффекта необходимы большие дозы, которые создают крайне высокие концентрации в плазме, однако этот подход связан со значительным риском.

Таблица 3-11. Приблизительный диапазон терапевтических концентраций в сыворотке для трициклических и тетрациклических антидепрессантов

Препарат	Концентрация в сыворотке, нг/мл
Амитриптилин	100–250*
Амоксапин	Неизвестна
Дезипрамин	150–300
Доксепин	120–250*
Имипрамин	150–300*
Мапротилин	150–250
Нортриптилин ^в	50–150
Протриптилин	75–250
Тримипрамин	Неизвестна

* Суммарная концентрация препарата и деметилированного метаболита.

^в Имеет отчетливое терапевтическое окно.

Тем не менее только амитриптилин проявляет отчетливую токсичность при концентрациях в плазме около 500 нг/мл. Очевидно, что в таких случаях требуется клиническая оценка состояния. Если пациенту помогают только высокие дозы ТЦА, необходимо контролировать показатели ЭКГ, чтобы исключить замедление сердечной проводимости.

В прошлом большое значение приобретали различия в методиках измерения концентраций ТЦА между лабораториями, поскольку врачи не могли интерпретировать результаты, полученные в их учреждениях. В связи с этим в государственном масштабе были приняты меры по валидации результатов разных лабораторий, и проблема была решена.

Таким образом, концентрация в плазме может дать врачу ценную клиническую информацию, если он учитывает данный аспект фармакотерапии.

Побочные эффекты

В справочнике *Physician's Desk Reference*, основанном на инструкциях производителей, подчеркивается множество побочных эффектов ТЦА и сходных с ними препаратов. Побочные эффекты можно классифицировать в рамках больших категорий: антихолинергические, сердечно-сосудистые и т.д. (см. табл. 3–9). Однако такое деление представляется искусственным, поскольку один и тот же побочный эффект (например, седация) может быть связан с различными нейрхимическими механизмами (например, блокадой действия гистамина, повышением уровня серотонина, антагонизмом к 5-HT₂-рецепторам) или взаимодействием нескольких механизмов. Кроме того, некоторые побочные эффекты отражают влияние на головной мозг, периферическую нервную систему или оба отдела нервной системы одновременно (например, ортостатическая гипотензия).

Как клиницист может уменьшить побочные эффекты? В некоторых случаях, особенно при наличии сопутствующей соматической патологии, их

не удастся устранить полностью. Тем не менее состояние пациента можно улучшить, особенно при слабо выраженных нежелательных реакциях у соматически здоровых людей.

Крайне важно отношение врача к препарату. Раньше многие врачи были негативно настроены по отношению к фармакотерапии, и это косвенно или непосредственно передавалось пациентам, особенно если инициатива медикаментозного лечения исходила не от врача, а от пациента. По нашему опыту, такое отношение тяжело для пациента, так как он должен полагаться на уверенность врача в необходимости лекарственной терапии и способности справиться с побочными эффектами. За последние годы эта проблема была решена, поскольку клиницисты выработали обоснованную и рациональную точку зрения на медикаментозную терапию.

Общий принцип назначения препаратов состоит в том, что некоторые побочные эффекты могут быть ослаблены снижением дозы или более медленным ее повышением. По нашему опыту, это особенно справедливо для рано появляющегося ощущения «пустоты», деперсонализации, спутанности сознания, ортостатической гипотензии и выраженной седации. Если эти реакции сохраняются при более осторожном повышении дозы, может потребоваться замена на другой ТЦА или препарат другого класса. Для уменьшения антихолинергических побочных эффектов или седации целесообразен перевод на дезипрамин. При ортостатической гипотензии часто помогает замена на нортриптилин, который вызывает этот побочный эффект только в концентрациях выше максимальной границы терапевтического окна. Таким образом, нортриптилин лучше переносится, чем имипрамин, при использовании которого ортостатическая гипотензия часто развивается при низких концентрациях в плазме (см. «Концентрация препарата в крови» на с. 108). Нортриптилин успешно применялся в нескольких исследованиях при депрессиях в пожилом возрасте и депрессиях после инсульта.

Сообщается, что периферические антихолинергические побочные эффекты можно скорректировать назначением прохолинергического препарата бетанехола в дозах 25–50 мг, 3 или 4 раза в сутки; прием следует продолжать в течение всего курса ТЦА. Этот препарат особенно эффективен при задержке мочеиспускания. При антихолинергическом делирии для уточнения диагноза можно ввести физостигмин (прохолинергический препарат центрального действия) внутривенно или внутримышечно.

Нечеткость зрения в результате действия ТЦА можно устранить при помощи капель 4% пилокарпина или бетанехола перорально. Если в остальном ТЦА хорошо переносится и эффективен, в связи с чем планируется применение его длительное время, возможна коррекция зрения с помощью очков.

При выраженной сухости во рту можно использовать 1% раствор пилокарпина, который готовят из 4% раствора (глазные капли), разбавленного тремя частями воды. Этим раствором можно полоскать рот в течение нескольких минут за 30–40 мин до того, как потребуются повышенная саливация. Например, можно использовать этот препарат перед чтением лекции. Для коррекции

того же эффекта можно использовать таблетки бетанехола 5 и 10 мг сублингвально. Нам неизвестны подобные исследования, однако антихолинэргические эффекты можно устранить ингибиторами холинэстеразы.

Прибавка массы тела – серьезный побочный эффект ТЦА, возможно, связанный с антигистаминным действием, особенно характерный для амитриптилина и доксемина, который трудно контролировать фармакологически. Часто пациенты, у которых повышается масса тела на фоне ТЦА, продолжают набирать массу тела после перевода на другой препарат этого класса. В некоторых случаях перевод на один из новейших антидепрессантов – единственный способ сохранить антидепрессивный эффект и скорректировать прибавку массы тела, поскольку ИМАО также повышают массу тела.

К сожалению, некоторые пациенты продолжают набирать массу тела на фоне препарата, оказывающего хороший антидепрессивный эффект. В таких случаях поддержка и советы по диете могут быть единственным средством помощи. Снижение массы тела можно облегчить добавлением топирамата.

Два тетрациклических препарата, мапротилин и амоксапин, вызывают тяжелые побочные эффекты – судорожные расстройства и экстрапирамидные симптомы, которые реже наблюдаются на фоне стандартных ТЦА. В ряде публикаций клинических случаев описаны судорожные расстройства, вызванные мапротилином. Наша группа опубликовала данные об 11 пациентах, у которых мапротилин вызывал судорожные состояния во время лечения в стационаре. Кроме того, было проведено исследование всех связанных с мапротилином судорожных расстройств, зарегистрированных в США (Dessain E.C. et al., 1986). В нашей части исследования основным фактором риска было длительное лечение (более 6 нед.) высокими дозами ТЦА (225–400 мг/сут.). Это было подтверждено исследованием в масштабах страны. Кроме того, по данным национального исследования, еще одним важным фактором риска является быстрое наращивание дозы (до 150 мг/сут. за 7 дней). При исключении этих двух факторов риск судорожных расстройств снижается до уровня, свойственного для классических антидепрессантов (приблизительно 0,2%). Производители мапротилина внесли соответствующие изменения в инструкцию с рекомендациями начинать лечение с 75 мг/сут. и сохранять эту дозу в течение 2 нед., применять максимальную дозу 225 мг/сут. до 6 нед. и использовать для поддерживающей терапии дозу не выше 175 мг/сут. До этих изменений рекомендуемый режим дозирования мапротилина неотличался от такового для имипрамина.

Амоксапин вызывает ряд побочных эффектов, связанных с блокированием дофаминовых рецепторов. Они сходны с типичными побочными эффектами антипсихотика локсапина, например галакторея, акатизия, другие экстрапирамидные расстройства и даже несколько случаев дискинезии. Амоксапин метаболизируется до 7-ОН-метаболита. У некоторых пациентов происходит параллельное гидроксирование в восьмом положении и накопление метаболита, обладающего свойствами антипсихотика. Мы рекомендуем отмену препарата (постепенную или резкую) при появлении этих симптомов (см. «Концентрация препарата в крови» на с. 108).

Передозировка

Передозировка смертельно опасна. У ТЦА узкий диапазон безопасных доз, и при передозировке замедление внутрисердечного проведения и аритмии могут привести к летальному исходу. Кроме того, возможна спутанность сознания, делирий и потеря сознания.

Дозы и способы введения

При обследовании пациента с депрессией необходимо определить, показаны ли ему ТЦА. В первом издании руководства мы рекомендовали ТЦА как препараты первого выбора при эндогенной или большой депрессии. Однако во втором издании ТЦА были смещены на второе место, уступив лидерство СИОЗС, которые более безопасны и лучше переносятся. Тем не менее некоторые клиницисты по-прежнему считают ТЦА более эффективными, чем новые препараты, при тяжелых меланхолических депрессивных эпизодах. Несмотря на то что трудно доказать такое превосходство ТЦА по эффективности (см. «Показания» к СИОЗС на с. 61), этот вопрос остается спорным. Поскольку в подавляющем большинстве исследований для лечения депрессии в стационаре и меланхолических депрессий использовались ТЦА, их следует назначать одними из первых при тяжелых депрессиях.

Вопрос выбора определенного ТЦА остается на усмотрение врача. Клинические эффекты разных ТЦА в значительной степени сходны, однако некоторые препараты оказывают несколько более выраженный стимулирующий эффект (дизипрамин и протриптилин), а другие – седативный (амитриптилин и доксепин). Среди вторичных аминов нортриптилин и дизипрамин стали наиболее популярными ТЦА, с которых часто начинают лечение. Эти препараты обладают наиболее благоприятными профилями побочных эффектов из всех ТЦА. Кроме того, получены убедительные доказательства того, что именно для этих препаратов концентрации в плазме отчетливо связаны с клиническим эффектом. Амитриптилин, напротив, имеет неблагоприятный профиль побочных эффектов, и это не лучший выбор для начала лечения, особенно у пожилых. При назначении любого ТЦА рекомендуется начинать лечение с относительно низких доз, а затем медленно повышать их по необходимости.

Для имипрамина начальная доза и режимы терапии могут варьировать. Один из стандартных режимов – 75 мг/сут. в 1-ю неделю, затем повышение дозы каждую неделю по необходимости: до 150 мг/сут. на 2-ю неделю, 225 мг/сут. на 3-ю неделю и 300 мг/сут. на 4-ю неделю. Другой подход – начинать с 50 мг/сут., повышая дозу на 25 мг каждые несколько дней при хорошей переносимости до 150 мг/сут., а затем приблизительно через 2 нед. повышать дозу 150 мг/сут. на 50 мг/сут. каждые 3 дня до 300 мг/сут. (Сходные режимы дозирования рекомендуются при использовании имипрамина по другим показаниям, например при паническом или болевом расстройстве.)

При назначении имипрамина некоторым пациентам, прежде всего пожилым (они могут особенно тяжело переносить препарат или принимать другие лекарства), целесообразно назначать 25 мг в 1-й день, затем 50 мг на 2-й день, позволяя пациенту привыкнуть к однократной низкой дозе. Мы также рекомендуем более осторожное повышение дозы у пожилых больных, сохраняя в течение недели дозу 50 мг/сут., а затем повышая ее каждые 2 дня до 150 мг/сут. После 7 дней приема дозы 150 мг/сут. при хорошей переносимости дозу можно повышать быстрее. У пожилых больных возрастные проблемы, связанные с лекарственными взаимодействиями (см. гл. 12 «Фармакотерапия в особых ситуациях»). Распространенность соматических заболеваний и относительно медленный метаболизм препаратов в пожилом возрасте обычно заставляют проявлять осторожность при лечении пациентов этой возрастной группы. Тем не менее врачи должны быть внимательными: у некоторых лиц пожилого возраста метаболизм не замедляется, и им требуются достаточно высокие дозы, с чем связан риск недостаточной терапии. Выраженность побочных эффектов может быть ценным показателем переносимости определенной дозы, а определение концентрации препарата в крови может быть полезным для выбора оптимальной дозы (см. «Концентрация препарата в крови» на с. 108 и «Побочные эффекты» на с. 114).

Диапазон доз доксепина, амитриптилина и тримипрамина не отличается от такового для имипрамина как для молодых, так и для пожилых больных. При приеме тримипрамина относительно слабо выражены побочные эффекты у лиц пожилого возраста, кроме того, препарат быстро нормализует сон.

Протриптилин и нортриптилин можно назначать различными способами. У молодых обычно начинают с дозы 15 мг/сут. (5 мг 3 раза в день) в 1-ю неделю, а затем повышают дозу каждую неделю на 5–10 мг/сут. до максимальной дозы 60 мг/сут. У пожилых протриптилин обычно назначают в дозе 10 мг/сут. и повышают дозу до максимальной дозы 30–40 мг/сут. Нортриптилин, единственный ТЦА с отчетливым терапевтическим окном, может быть неэффективным в излишне низких или высоких дозах. Диапазон терапевтических доз нортриптилина у взрослых составляет 50–150 мг/сут. Мы рекомендуем начинать с 50 мг/сут. и каждую неделю повышать дозу на 50 мг до 100 мг/сут. (У пожилых начинают с 25 мг/сут. и повышают дозу до 50 мг/сут. через 3–4 дня.) Через 3 нед. может быть эффективным снижение дозы, что не свойственно другим ТЦА (см. «Концентрация препарата в крови» на с. 108).

Начальная доза амоксапина для здоровых взрослых составляет 150 мг/сут. при максимальной дозе 400 мг/сут. В редких случаях дозу повышают до 600 мг/сут., однако это связано с высоким риском судорожных расстройств. Этот препарат может быть особенно эффективным при психотических депрессиях (Anton R.F., Sexauer J.D., 1983).

Начальная и максимальная доза мапротилина составляет 75 и 225 мг/сут. соответственно. Чтобы не допустить судорожных расстройств, необходимо поддерживать начальную дозу мапротилина в течение 2 нед., а после 6 нед. лечения необходимо снизить дозу до 175 мг/сут. (Dessain E.C. et al., 1986).

Отмена

При отмене или снижении дозы ТЦА рекомендуется менять дозу не более чем на 25–50 мг каждые 2–3 дня. При чрезмерно быстром снижении дозы ТЦА у многих пациентов развиваются холинергические симптомы отмены, включая тошноту, рвоту, дискомфорт в области желудка, спазмы, потливость, головную боль, боль в шее. Мы наблюдали несколько пациентов с выраженными желудочно-кишечными симптомами после отмены ТЦА. В этих случаях был высокоэффективен пропантелина бромид (15 мг 3 раза в сутки по мере необходимости). Кроме того J.C.Nelson и соавт. (1983) отмечают, что при резком прекращении приема ТЦА возможно развитие гипомании или мании отмены, что подтверждается и другими авторами.

При дифференциальной диагностике симптомов отмены и соматического заболевания или рецидива психотических симптомов необходимо учитывать, что однократная доза отмененного препарата быстро редуцирует симптомы, что подтверждает диагноз синдрома отмены. J.C.Nelson и соавт. (1983) сообщают о пациенте, у которого мания отмены была эффективно купирована возобновлением терапии дезипрамином.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Фармакологические эффекты

ИМАО первого поколения, такие как изокарбосазид, фенелзин и транилципромин, оказывают ограниченное непосредственное влияние на обратный захват моноаминов или блокаду рецепторов. Эти препараты подавляют фермент моноаминоксидазу (МАО) в различных органах, в большей степени блокируя моноаминоксидазу типа А (МАО-А), основными субстратами которой являются норадреналин и серотонин, чем МАО-В, которая преимущественно метаболизирует дофамин и другие амины (например, фенилметиламин). МАО-А также содержится в слизистой оболочке кишечника и отвечает за расщепление различных аминов, которые могут действовать как ложные нейромедиаторы и вызывать гипертонические кризы (см. далее в этой главе). Изокарбосазид, фенелзин и транилципромин называются необратимыми ИМАО. После подавления фермента этими препаратами для восстановления ферментативной активности МАО требуется регенерация белка. Селегилин (Элдеприл), селективный необратимый ИМАО, применяется для лечения болезни Паркинсона и в основном действует на МАО-В. Риск гипертонических кризов при его использовании считается низким. Тем не менее в малых дозах, которые назначаются для лечения болезни Паркинсона (5–10 мг/сут.), этот препарат обладает слабым антидепрессивным эффектом, и, по данным T.Sunderland и соавт. (1989), в более высоких дозах, обеспечивающих антидепрессивный эффект, препарат действует как на МАО-А, так и на МАО-В и, соответственно, также может провоцировать гипертонические кризы. Более подробно о селегилине см. «Селективные и обратимые ингибиторы моноаминоксидазы» далее в этой главе.

120 Антидепрессанты

Выделяют два класса ИМАО: гидразиновые (фенелзин) и негидразиновые (транилипромин и селегилин) (см. рис. 3–9; табл. 3–12).

Показания

Основное показание для ИМАО, согласно инструкциям, – депрессии, резистентные к ТЦА. Учитывая, что в настоящее время доступно множество более безопасных антидепрессантов, ИМАО применяют только после нескольких неудачных курсов антидепрессантов. До сих пор у многих пациентов ИМАО оказываются эффективнее, чем антидепрессанты других классов. Фенелзин одобрен FDA для лечения тревожной депрессии. Несмотря на то что британские авторы часто упоминают, что ИМАО не проявляют особенной эффективности при тяжелых формах депрессии, которые ранее называли эндогенными, по нашему опыту в США, это не так. Эти препараты спасли жизнь многим пациентам, особенно тем, которые не отвечали на ТЦА.

Чем можно объяснить это противоречие? Прежде всего, не вызывает сомнения, что ИМАО эффективны при панических атаках, а также тревожной или атипичной депрессии. Тем не менее их эффективность при меланхолической или эндогенной депрессии может проявиться при значительно более высоких дозах, чем те, которые назначались в ранних британских исследованиях (в них изучали относительно низкие дозы). Другая проблема, связанная с определением уровня эффективности, состоит в том, что эндогенная депрессия может сопровождаться выраженными обсессивными расстройствами, ажитацией и тревогой, в связи с чем в ранних исследованиях подобные состояния могли ошибочно диагностировать как тревожную депрессию. Исследователи из колумбийского университета предприняли попытку определить атипичный депрессивный синдром, при котором преимущественно эффективен фенелзин и другие ИМАО, например моклобемид. Согласно полученным данным, при атипичной депрессии ИМАО более эффективны, чем ТЦА. Также при атипичной депрессии эффективны СИОЗС. Поскольку СИОЗС значительно безопаснее ИМАО, после появления флуоксетина ИМАО перестали применять при атипичной депрессии. ИМАО также эффективны при социофобии.

Побочные эффекты

Наиболее типичные побочные эффекты ИМАО приведены в таблице 3–13. Поскольку ИМАО не блокируют холинорецепторы, они в меньшей степени вызывают сухость во рту, нечеткость зрения, запор и задержку мочеиспускания, чем ТЦА. Тем не менее мы наблюдали пациентов, у которых развивалась задержка мочеиспускания, предположительно из-за повышения норадренергической активности. В таких случаях можно улучшить ситуацию снижением дозы. Бетанехол был менее эффективным в случаях применения ИМАО, чем при терапии ТЦА.

Наиболее типичным побочным эффектом ИМАО является головокружение, в первую очередь развивающееся по ортостатическому механизму.

ИМАО: обзор	
Эффективность	Препараты третьего ряда при Большой депрессии (одобрен FDA при резистентных депрессиях) Социальной тревоге Паническом расстройстве Препараты второго ряда при болезни Паркинсона (селегилин одобрен FDA)
Побочные эффекты	Прибавка массы тела Ортостатическая гипотензия Половая дисфункция Сухость во рту Бессонница/сонливость Головная боль
Безопасность при передозировке	Передозировка может быть смертельной. Сообщается о гипертонических кризах, инсульте и инфаркте миокарда. Лечение: промывание желудка, принудительная рвота, тщательный контроль артериального давления и проходимость дыхательных путей
Дозы и способы введения	Фенелзин: начинают с 15 мг 2 раза в сутки и повышают на 15 мг каждую неделю до 60–90 мг/сут. Транилипромин: начинают с 10 мг 2 или 3 раза в день и повышают на 10 мг в неделю до 40–60 мг/сут. Изокарбоксид: начинают с 10 мг 2 раза в сутки и повышают при переносимости на 10 мг каждые 2–4 дня до 40 мг/сут. к концу первой недели. Максимальная рекомендуемая доза 60 мг/сут. в несколько суточных приемов Трансдермальная система с селегилином (Эмсам): начинают с пластыря 6 мг в течение 4 нед., затем переходят на пластырь 9 мг в течение 2 нед., затем (при необходимости) – на пластырь 12 мг. Доза 6 мг не требует ограничений в диете
Отмена	Сообщается о гриппоподобном синдроме, галлюцинациях, гипомании и дисфории при резкой отмене. Дозу снижают на 25% в неделю
Лекарственные взаимодействия	Продукты с высоким содержанием тирамина (противопоказаны) (см. табл. 3–14): гипертонические кризы β-блокаторы: ↑ гипотензия, брадикардия Гипогликемические препараты для приема внутрь: ↑ гипогликемический эффект Бупропион (противопоказан): гипертонические кризы, судорожные расстройства Карбамазепин (противопоказан): гипертонические кризы Меперидин (противопоказан): серотониновый синдром Нефазодон: возможен серотониновый синдром Симпатомиметики: гипертонические кризы СИОЗС (противопоказаны): серотониновый синдром ТЦА: кломипрамин противопоказан

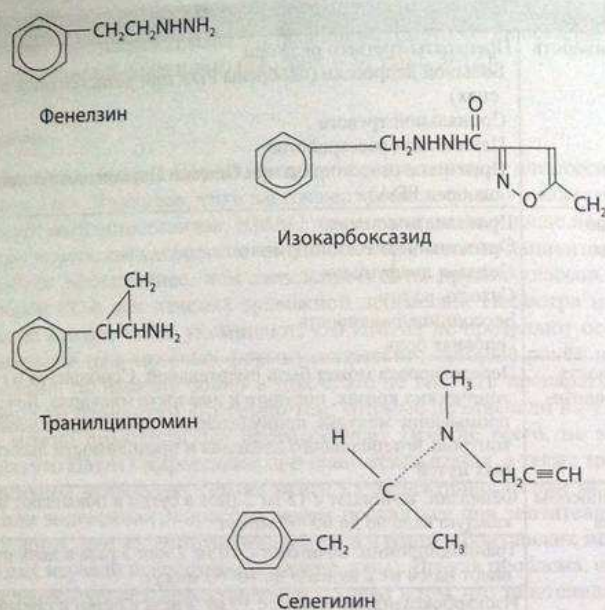


Рис. 3-9. Химическая структура ИМАО.

Таблица 3-12. ИМАО: названия, формы выпуска, дозировки и дозы

Международное название	Торговое название	Дозировки	Стандартные терапевтические дозы, мг/сут. ^a
Фенелзин	Нардил	Таблетки: 15 мг	45-90
Селегилин	Элдеприл Карбекс Эмсам	Капсулы: 5 мг	20-50
		Таблетки: 5 мг	
		Пластырь: 6 мг/24 ч, 9 мг/24 ч, 12 мг/24 ч	
Транилципромин	Парнат	Таблетки: 10 мг	30-60
Изокарбоксазид	Марплан	Таблетки: 10 мг	30-60

^a Диапазон доз приблизителен. Многие пациенты отвечают на относительно низкие дозы (даже более низкие, чем приведенные в таблице).

Побочные эффекты наблюдаются несколько чаще, чем на фоне ТЦА. С целью их коррекции можно уменьшить дозу, однако часто такой подход неприемлем, поскольку чрезмерное снижение дозы может привести к рецидиву депрессивных симптомов. Альтернативные подходы: 1) адекватное потребление жидкости (около 8 стаканов воды в день) и повышенное потребление соли; 2) компрессионный трикотаж, бандажи или корсеты; 3) сочетание

с минералокортикоидами (флудрокортизон [Флоринеф]). Несмотря на то что этот минералокортикоид применяют при нелекарственной ортостатической гипотензии, по нашему опыту, он редко бывает эффективен в стандартной суточной дозе 0,3 мг. По мнению наших коллег, флудрокортизон может быть эффективен в дозе 0,6-0,8 мг/сут. До выхода второго издания руководства появилось интересное сообщение о применении небольших количеств сыра для поддержания артериального давления - логичное, но нестандартное решение. Тем не менее многие врачи опасаются развития гипертонических кризов при использовании сыра, поскольку точное содержание тирамина в пищевом продукте неизвестно. Нам не встречались современные работы по этой проблеме. Сходным образом, можно предположить, что сочетание ИМАО со стимуляторами (D-амфетамином или метилфенилатом) также позволит повысить артериальное давление. Действительно, J.P. Feighner и соавт. (1985) сообщают, что добавление стимуляторов к ИМАО или сочетанию ИМАО с ТЦА нормализует артериальное давление при депрессии у пациентов с выраженной ортостатической гипотензией или позволяет добиться клинического улучшения в случаях резистентности к этим антидепрессантам. При использовании такого подхода не зафиксировано ни одного случая гипертонических кризов, а у некоторых пациентов даже развивалась ортостатическая гипотензия. Применявшиеся суточные дозы стимуляторов составили 5-20 мг для D-амфетамина и 10-15 мг для метилфенидата. Цитируемые авторы рекомендуют начинать с дозы 2,5 мг/сут. для обоих стимуляторов. У нас есть сведения, что некоторые врачи успешно применяют этот подход, однако у нас есть сведения и о том, что при сочетании ИМАО со стимуляторами иногда возникают гипертонические кризы.

Также серьезные проблемы вызывают седация и активация, причем последняя возникает чаще. Активация проявляется в двух формах: стимуляция в течение дня (особенно на фоне транилципромина) и бессонница ночью. Стимулирующий эффект транилципромина связан со сходством его структуры с амфетаминами, хотя фармакологическая связь установлена не полностью. В некоторой степени избыточную стимуляцию можно редуцировать снижением дозы, однако этот побочный эффект нелегко устранить. Если снижение дозы не уменьшает стимуляцию, возможно, следует заменить препарат.

Фенелзин в целом оказывает значительно меньший стимулирующий и больший седативный эффект, чем транилципромин, поэтому его можно использовать как альтернативу при дневной стимуляции. Тем не менее фенелзин может вызывать как бессонницу, так и вторичную дневную седацию. Парадоксально, что этот препарат часто вызывает бессонницу у пациентов, состояние которых в остальном значительно улучшается, что затрудняет коррекцию инсомнии. Можно изменить режим дозирования. Если пациент не принимает фенелзин вечером, можно сместить его прием на вечерние часы. И наоборот, если пациент принимает слишком большую дозу на ночь, можно сместить ее на утренние часы. Этот подход может быть полезным, однако его эффективность различна. Некоторым пациентам требуется назначение

Таблица 3-13. Распространенные или тяжелые побочные эффекты ИМАО

Ортостатическая гипотензия
Гипертонические кризы (взаимодействие с пищей ^a или препаратами)
Гиперпиретические реакции
Аноргизмия или импотенция
Бессонница ночью
Седация (особенно днем в результате бессонницы ночью)
Стимуляция днем
Мышечные спазмы и реакции, сходные с миозитом
Задержка мочеиспускания ^b
Запор ^b
Сухость во рту ^b
Прибавка массы тела
Миоклонический припадок
Раздражение кожи в месте наклеивания пластыря (Эмсам)

^a См. табл. 3-14.^b Менее выраженный побочный эффект, чем у ТЦА.

снотворных для купирования стойкой инсомнии. Ко времени выхода второго издания руководства мы убедились в эффективности добавления низких доз амитриптилина, тримипрамина или trazодона (50–100 мг на ночь) для лечения нарушений сна, вызванных ИМАО. Однако следует с осторожностью сочетать trazодон или ТЦА с ИМАО из-за определенного риска развития серотонинового синдрома. Для trazодона мы рекомендуем пробные дозы 50–100 мг на ночь. При отсутствии ответа на малые дозы и при условии хорошей переносимости можно повысить дозу до 150 мг за 1 ч до сна.

В случаях увеличения доз ИМАО до высоких с целью достижения терапевтического эффекта возможно развитие интоксикации – опьянение, атаксия, спутанность сознания, иногда эйфория. Это признаки передозировки, при их появлении дозу необходимо снизить. У некоторых пациентов возникают боли в мышцах или парестезии, что, возможно, связано с тем, что ИМАО нарушают метаболизм пиридоксина (витамина В₆). В таких случаях может быть эффективен пиридоксин в дозах около 100 мг/сут.

Один из тяжелых побочных эффектов – аноргизмия, которая в некоторых случаях спонтанно редуцируется со временем. Нам не удалось устранить этот побочный эффект какими-либо медикаментами, хотя считается эффективным назначение ципрогептадина. Не следует комбинировать ИМАО с такими препаратами, как бупропион или бупропион.

Передозировка

Передозировка ИМАО не всегда смертельна, обычно проявляется седацией и ортостатической гипотензией. Однако в случаях передозировки ИМАО

часто применяются в сочетании с другими препаратами, что приводит к серотониновому синдрому или гипертоническим кризам.

Лекарственные взаимодействия

Наиболее серьезные проблемы, связанные с побочными эффектами ИМАО, – опосредованные взаимодействия с определенными продуктами питания или противопроостудными препаратами. Такие взаимодействия могут стать причиной гипертонических кризов с острыми нарушениями мозгового кровообращения или серотонинового синдрома, который проявляется гиперпирексией, изменением психического состояния, миоклонусом и делирием и может завершиться комой и смертельным исходом. Одна из функций МАО в ЖКТ – расщепление тирамина. Когда МАО подавляется ИМАО, возникает риск всасывания больших количеств тирамина и, возможно, других веществ (например, фенилэтиламина), которые могут действовать как ложные нейромедиаторы или непрямые агонисты и повышать артериальное давление. К счастью, ограничения в диете могут значительно снизить риск таких осложнений (см. табл. 3-14). Списки запрещенных продуктов питания содержатся в инструкциях к препаратам. Перечисленные в этих списках продукты изучались в ряде исследований, в результате для многих продуктов были определены показатели относительного риска. В качестве общего правила мы советуем пациентам воздерживаться от блюд китайской кухни из-за их ингредиентов (например, соевый соус, херес).

Серотониновый синдром обычно не связан с продуктами питания. Он обусловлен повышенной активностью центральных серотониновых рецепторов и может провоцироваться прежде всего добавлением определенных препаратов.

В некоторых случаях гипертонических или гиперпиретических реакций точная причина их неясна. В контексте лекарственных взаимодействий очень важно предупреждать пациентов, чтобы они советовались со своим врачом перед тем, как принять любой препарат на фоне ИМАО. Особенно опасны меperидин (Демерол), адреналин, местные анестетики (содержащие симпатомиметики) и противоотечные средства.

Часто нас спрашивают, какие противоотечные или антигистаминные препараты можно применять на фоне ИМАО. К сожалению, данные проспективных исследований ограничены. Многие врачи успешно применяют дифенгидрамин. Однако проблема заключается в том, что некоторые безрецептурные настойки дифенгидрамина содержат псевдоэфедрин, и мы наблюдали один случай опосредованного взаимодействия ИМАО с псевдоэфедрин. Можно использовать назальные спреи, однако у некоторых пациентов на фоне сочетанного приема этих препаратов с ИМАО возможно повышение артериального давления.

Другая проблема – общая анестезия во время электросудорожной терапии или хирургических операций на фоне ИМАО. Однако, несмотря на потенциальную опасность этой процедуры, многие пациенты переносят ее без послед-

ствий. Dr. George Murray сообщил нам при подготовке второго издания руководства, что в Massachusetts General Hospital собраны данные приблизительно о 2000 таких случаев. Очевидно, что анестезиолог должен знать о том, что пациент получает ИМАО, и выбрать наиболее безопасный метод. Для этого пациентам, принимающим ИМАО, возможно, следует носить с собой информационную карточку. Наряду с этим во многих больницах хирурги и анестезиологи советуют пациентам прекратить прием ИМАО перед плановыми операциями. Для разработки оптимального решения этой сложной проблемы требуются дальнейшие исследования.

Пациентам следует разъяснить, что при резком повышении артериального давления с сильными головными болями им следует обратиться за неотложной помощью. Для снижения артериального давления можно использовать фентоламин (Регитин), центральный α -блокатор, внутривенно. Несколько лет назад некоторые психофармакологи рекомендовали принимать хлорпромазин перорально при головных болях. Мы отказались от этого метода, за исключением случаев, когда зарегистрировано повышение артериального давления, поскольку у некоторых пациентов головные боли связаны с гипотензией. Вместо этого при повышении артериального давления мы назначаем нифедипин, блокатор кальциевых каналов, 10 мг/ч до снижения давления (обычно одна или две дозы). Чтобы ускорить всасывание, пациенту следует раскусить капсулу перед тем, как проглотить ее. Однако этот подход опасен для пожилых больных, у которых возможно резкое снижение артериального давления или инфаркт миокарда.

Мы рекомендуем пациентам измерять артериальное давление при появлении головной боли. Кроме того, полезно периодически измерять артериальное давление при лечении ИМАО, особенно в первые 6 недель терапии (эти препараты могут оказывать как гипертензивный, так и гипотензивный эффект).

Дозы и способы введения

Стандартный диапазон терапевтических доз для трех ИМАО составляет: фенелзин 45–90 мг/сут.; транилципромин 30–60 мг/сут.; селегилин перорально 20–50 мг/сут. Некоторым пациентам требуются более высокие дозы. Например, при тяжелой депрессии обычно назначается 90 мг/сут. фенелзина.

Терапию фенелзином следует начинать с дозы 30 мг/сут. и повышать ее до 45 мг/сут. через 3 дня. Затем дозу можно увеличивать на 15 мг в неделю до 90 мг/сут. Мы наблюдали случаи, когда требовалась доза 120 мг/сут., однако многие пациенты не переносят ортостатические побочные эффекты препарата. Некоторые клиницисты считают оптимальной дозу 1 мг/кг/сут.

При использовании транилципромина следует начинать терапию с 20 мг/сут. в течение первых 3 дней. Затем можно повысить дозу до 30 мг/сут. и сохранять ее в течение 1 нед., далее повышать на 10 мг в неделю до 50–60 мг/сут. В настоящее время по информации производителя рекомендуемая максимальная доза составляет 40 мг/сут. По мнению Jay Amsterdam, сверхвысокие дозы препарата (110–130 мг/сут.) могут

Таблица 3-14. Продукты питания, употребления которых следует избегать во время терапии ИМАО

Продукты, употребление которых строго запрещено:

Пиво, красное вино
Зрелый сыр (прессованный творог и сливочный сыр разрешены)
Сухая колбаса
Бобы или зеленая фасоль
Пивные дрожжи
Копченая рыба
Печень говяжья или куриная

Продукты, которые могут нанести вред только в больших количествах, однако в меньших количествах не столь опасны:

Алкоголь
Спелый авокадо
Йогурт
Бананы (спелые)
Соевый соус

Продукты, которые считаются вредными, однако в небольших количествах, возможно, безопасны:

Шоколад
Инжир
Отбивное мясо
Напитки, содержащие кофеин
Изюм

Цит. по: McCabe B.T., Tsuang M.T., 1982.

быть эффективны даже при наиболее резистентных депрессиях. Предполагается, что при таких высоких дозах препарат проявляет альтернативные дополнительные эффекты и, возможно, действует как блокатор обратного захвата нейромедиаторов (Amsterdam J.D., Berwisch N.J., 1989). После улучшения состояния следует поддерживать дозу в течение того же времени, как и при использовании ТЦА.

Отмена

Современные ИМАО необратимо связываются с МАО, и для регенерации фермента требуется около 2 нед. после отмены препарата. В этот период возможны взаимодействия с тирамином и лекарственными средствами. Поэтому важно предупреждать пациентов об ограничениях в диете и приеме медикаментов в течение 2 нед. после отмены препарата. Кроме того, ИМАО следует отменять постепенно, чтобы избежать гипомании отмены. В редких случаях отмена ИМАО вызывает психическое возбуждение или психоз, более напоминающий делирий, чем манию. Если врач решает перевести пациента с одного

ИМАО на другой, следует избегать лекарственных взаимодействий между этими препаратами. Необходимо постепенно отменить первый ИМАО и сделать перерыв в терапии на 10–14 дней перед назначением другого ИМАО. У некоторых пациентов развиваются тяжелые нежелательные реакции при замене одного ИМАО на другой, особенно фенелзина на транилципромин, что, возможно, связано с амфетаминоподобными свойствами последнего. Обычно причиной для перехода с одного ИМАО на другой является непереносимость побочных эффектов. При неэффективности одного ИМАО в адекватной дозе маловероятно, что подействует другой ИМАО.

При замене между ТЦА и ИМАО, согласно инструкции, следует отменить все препараты на 10–14 дней. Тем не менее многие врачи считают, что при переводе с ТЦА на ИМАО достаточно более короткого периода (а именно 1–5 дней). При переводе с ИМАО на ТЦА пациент должен оставаться без лечения 10–14 дней. Это различие вызвано тем, что 10–14 дней – именно тот срок, который требуется для восстановления МАО после отмены ИМАО.

Перед назначением флуоксетина после ИМАО также следует сделать перерыв 2 нед. При переводе с флуоксетина на ИМАО производитель рекомендует сделать перерыв в лечении на 5 нед. из-за длительного периода полужизни деметилированного метаболита норфлуоксетина. Для других СИОЗС перед началом приема ИМАО достаточно перерыва в терапии на 2 нед. Также требуется перерыв 1–2 нед. при переводе на ИМАО с венлафаксина и бупропиона. 5-НТ₂-антагонисты нефазодон и тразодон требуют небольшого периода прерывания терапии – достаточно 1 нед.

Селективные и обратимые ингибиторы моноаминоксидазы

Как было указано ранее, все доступные в настоящее время ИМАО в антидепрессивных дозах действуют как неселективные и необратимые ингибиторы МАО, т.е. они необратимо подавляют как МАО-А, так и МАО-В, и для восстановления ферментативной активности необходим синтез новой МАО. Препараты, которые селективно ингибируют МАО-В, например селегиллин, могут значительно снизить риск гипертонических кризов, поскольку они практически не влияют на МАО в кишечнике. Сходным образом, обратимые ингибиторы МАО-А (ОИМАО) имеют низкое сродство к МАО и быстро замещаются прессорными аминами, что снижает риск гипертонических кризов. В США изучались два ОИМАО, моклобемид и брופаромин, однако интерес к продвижению этих препаратов на рынке США значительно уменьшился.

В 1991 г. FDA одобрило селегиллин под торговым названием Элдеприл для лечения болезни Паркинсона. В большинстве ранних клинических и научных публикаций селегиллин обозначался как L-депренил. Селегиллин эффективен при болезни Паркинсона, и возможно, это единственный противопаркинсонический препарат, обладающий нейропротективными свойствами и в некоторой степени замедляющий прогрессирование заболевания. В дозах, применяемых при болезни Паркинсона (5–10 мг/сут.), препарат

селективно, но необратимо ингибирует МАО-В. К сожалению, по данным опубликованных сегодня исследований селегиллина при депрессиях для реализации антидепрессивного эффекта требовались дозы 20–60 мг/сут. В этих дозах селегиллин подавляет как МАО-А, так и МАО-В и может вызывать гипертонические кризы при поступлении тирамина с пищей. В одном из случаев подобная реакция, хотя и в слабой форме, наблюдалась при дозе селегиллина 20 мг/сут.

За последние несколько лет также было изучено применение трансдермальной формы селегиллина при депрессиях. Трансдермальная система с селегиллином, выпускаемая под торговым названием Эмсам, была одобрена FDA в феврале 2006 г.

Опубликованы результаты множества клинических исследований по применению селегиллина при депрессиях (Agosti V. et al., 1991; Mann J.J. et al., 1989; Sunderland T. et al., 1994). Их можно интерпретировать как подтверждение отчетливого терапевтического эффекта селегиллина при атипичной и хронической, а также более тяжелой депрессии. Кроме того, по данным исследования T. Sunderland и соавт., селегиллин в дозах 60 мг/сут. был эффективным и хорошо переносился при резистентной депрессии в гериатрической практике. Препарат заслуживает пристального внимания клиницистов, поскольку в дозах до 40 мг/сут. его профиль побочных эффектов достаточно благоприятен в сравнении с ИМАО первого поколения. Селегиллин не вызывает клинически выраженной ортостатической гипотензии и половой дисфункции, а также в меньшей степени нарушает сон в сравнении со старыми препаратами. Некоторые пациенты с непереносимостью побочных эффектов старых ИМАО хорошо переносили селегиллин. Тем не менее следует отметить, что большинство из опубликованных исследований продолжались 4–6 нед., а при лечении некоторыми из старых ИМАО непереносимые побочные эффекты развивались только через 2–3 мес. после начала терапии. Психиатры, которые имеют опыт лечения ИМАО, могут попробовать селегиллин при резистентных состояниях. Селегиллин показан в первую очередь пациентам с хорошим антидепрессивным эффектом ИМАО при непереносимых побочных эффектах.

В настоящее время селегиллин не рекомендован для лечения депрессии, однако это показание одобрено для трансдермального селегиллина. Поскольку селегиллин метаболизируется до R-изомеров амфетамина и метамфетамина и выступает в роли ингибитора обратного захвата дофамина, мы настоятельно рекомендуем интервал 2 нед. между терапией старыми ИМАО и назначением селегиллина. При терапии трансдермальным селегиллином в дозах выше 6 мг/сут. необходимо придерживаться стандартных для ИМАО диетических ограничений, связанных с содержанием тирамина в пище.

Необходимо сделать три замечания. Во-первых, возможно, не требуется определять содержание ИМАО в тромбоцитах при терапии селегиллином, поскольку через 1 нед. его применения в дозе 10 мг/сут. происходит практически полное подавление МАО. Во-вторых, препарат является достаточно дорогостоящим: около 5 долларов за таблетку 5 мг. И наконец, прием селе-

гилина не следует прекращать резко, поскольку это может привести к развиту синдрома отмены с тошнотой, головокружением и галлюцинациями.

По крайней мере в двух исследованиях показана эффективность трансдермальной формы селегилина при большой депрессии в сравнении с плацебо (Amsterdam J.D., 2003; Bodkin J.A., Amsterdam J.D., 2002). Интересно, что в пластыре селегилин может быть более мощным ингибитором MAO-A в головном мозге, что, возможно, повышает эффективность лечения. Препарат (в форме пластыря) может претендовать на одобрение FDA для лечения острой и хронической большой депрессии с атипичными симптомами или без них. При использовании трансдермальной формы препарат минует кишечник и печень, что позволяет повысить концентрацию в плазме при низком риске взаимодействия с пищевыми продуктами. Препарат доступен в пластырях по 20, 30 и 40 мг/см² (6, 9 и 12 мг/24 ч соответственно), которые меняются 1 раз в сутки. В клинических испытаниях начальная доза обычно составляла 20 мг (6 мг/24 ч), затем повышалась на 10 мг (3 мг/24 ч) каждые 1–2 недели до максимальной дозы 40 мг (12 мг/24 ч). В инструкции указано, что в дозах 6 и 9 мг/24 ч у некоторых пациентов возможно повышение риска взаимодействия с тирамином. Этот вывод основан на результатах исследования с участием здоровых субъектов, у которых на фоне богатой тирамином диеты отмечалось незначительное повышение артериального давления при использовании пластырей 9 и 12 мг. Риск опосредованных взаимодействий в основном теоретический. Мы провели исследование с использованием пластырей 9 и 12 мг без ограничений в диете и не наблюдали случаев повышения артериального давления.

Основным побочным эффектом, который развивается на фоне трансдермального селегилина чаще, чем на фоне плацебо, является сыпь. У большинства пациентов не наблюдается выраженных реакций на пластырь, однако в отдельных случаях подобные реакции достаточно интенсивны. Мы наблюдали нескольких пациентов, у которых развилась эритема, распространявшаяся за пределы пластыря и сопровождавшаяся зудом. Зуд можно устранить с помощью перорального дифенгидрамина. Второй по частоте после местных реакций побочный эффект – инсомния, связанная с амфетаминоподобными эффектами препарата. В этих случаях эффективны и хорошо переносятся стандартные снотворные, например золпидем или темазепам. Поскольку сон нормализуется в течение нескольких недель приема препарата, может быть полезным удаление пластыря на ночь. Однако, к сожалению, такой подход, лишаящий пациента половины суточной дозы трансдермального селегилина, может привести к снижению эффективности терапии. Пластырь, созданный для применения в течение суток, требует ежедневной замены. Некоторые пациенты вынуждены разрезать пластырь 6 мг/24 ч пополам в связи с непереносимостью полной дозы. Несмотря на то что при разрезании пластыря суточная доза должна уменьшаться пропорционально сокращению площади пластыря, производитель не рекомендует повреждать пластырь, поскольку это может ограничить трансдермальную доступность препарата. Риск серотонинового синдрома при трансдермальном введении селегилина

в сочетании с серотонинергическими препаратами низок, но не исключен. По этой причине препарат не следует сочетать с СИОЗС, ИОЗСН и большинством ТЦА. Тем не менее ортостатическая гипотензия, прибавка массы тела и половая дисфункция значительно реже наблюдаются при трансдермальном приеме селегилина, чем при пероральном приеме ИМАО.

Из-за удобства применения и лучшей переносимости трансдермального селегилина в сравнении с пероральными ИМАО мы обычно применяем его перед назначением других ИМАО. Трансдермальный селегилин наиболее показан пациентам с неэффективностью предыдущих курсов терапии антидепрессантами одного или более классов, при депрессии с выраженной слабостью или когнитивным дефицитом, а также при атипичной депрессии.

Среди ОИМАО наиболее изучен моклобемид. Его действие на MAO легко обратимо (т.е. не требует регенерации фермента). Период полужизни моклобемид составляет всего 1–3 ч. Он доступен в Европе, Канаде и других регионах, но не в США. За последние 10 лет в исследованиях моклобемид, в которых участвовали тысячи пациентов с депрессией, была показана эффективность препарата при широком спектре депрессивных состояний, в том числе меланхолических, эндогенных, атипичных, психотических (в сочетании с антипсихотиками) и биполярных депрессиях (Fitton A. et al., 1992).

Моклобемид эффективен как у пожилых, так и у молодых больных, а также при социофобии. По данным неопубликованных южноамериканских исследований, моклобемид был не менее (если не более) эффективен, чем имипрамин, и более эффективен, чем плацебо. Тем не менее в одном европейском метаанализе (Lotufo-Neto F. et al., 1999) показано, что моклобемид не проявляет выраженного антидепрессивного эффекта в сравнении с имипрамином и плацебо. В другом южноамериканском исследовании моклобемид значительно превосходил по эффективности плацебо при социофобии.

Основное преимущество моклобемид перед стандартными ИМАО состоит в переносимости и безопасности. Тошнота – единственный побочный эффект, который наблюдается на фоне моклобемид чаще, чем на фоне плацебо. Обычно не наблюдается выраженной ортостатической гипотензии и других сердечно-сосудистых побочных эффектов. Более того, моклобемид безопасен при передозировках до 20 г.

Поскольку моклобемид не повышает чувствительности к тирамину (Cusson J.R. et al., 1991), риск взаимодействия с пищевыми продуктами низок. В Европе единственное значимое диетическое ограничение – избегать употребления большого количества зрелого сыра после приема препарата. Моклобемид обычно принимают после еды или на ночь, чтобы снизить вероятность диетических взаимодействий.

Риск тяжелых лекарственных взаимодействий у моклобемид также, по-видимому, низкий. Тем не менее сообщается о тяжелых последствиях взаимодействия с меперидином, кломипрамином и, возможно, СИОЗС. Опубликовано одно сообщение о безопасном применении моклобемид в сочетании с флувоксамином и флуоксетином (Dingemans J., 1993). Из-за нескольких исследований с отрицательным результатом маловероятно, что

моклобемид в ближайшее время появится на рынке США, однако он доступен через аптеки Европы и Канады. Разработка другого ОИМАО, брофаромина, была прервана из-за очевидной неэффективности.

Агонисты мелатонина – антагонисты 5-HT_{2C}-рецепторов

Агомелатин представляет собой один из наиболее современных подходов к фармакотерапии депрессии. Его свойства антагониста 5-HT_{2C}-рецепторов обеспечивают как антидепрессивный, так и анксиолитический эффекты, тогда как свойства агониста мелатониновых рецепторов MT₁ и MT₂ обеспечивают снотворный эффект без седации. Давно известно, что при депрессии наблюдается нарушение циркадианных ритмов, а расстройства сна и суточные колебания особенно характерны для меланхолической депрессии. Предстоит выяснить, имеют ли мощные агонисты мелатонина другие преимущества при депрессии.

Агомелатин проявляет анксиолитические и антидепрессивные свойства на моделях у животных (Papp M. et al., 2006). В предварительных клинических испытаниях показано, что дозы выше 25 мг/сут. эффективны при депрессии (Loo H. et al., 2002a, 2002b). Результаты первого исследования фазы III были многообещающими. Агомелатин в дозе 25–50 мг/сут. превосходил плацебо при депрессии и хорошо переносился пациентами (Kennedy S.H., Emsley R., 2006). В результате отдельного анализа выборки из 212 пациентов с более тяжелой депрессией также показана высокая эффективность агомелатина. Таким образом, есть надежда, что агомелатин может оказаться эффективным при тяжелых и, возможно, резистентных к терапии депрессиях.

Даже если агомелатин не превзойдет по эффективности другие антидепрессанты, его благоприятный профиль побочных эффектов будет выгодно отличать его от многих препаратов этого класса. Специфический рецепторный профиль агомелатина обеспечивает снижение частоты половой дисфункции, желудочно-кишечных расстройств и дневной седации в сравнении с большинством серотонинергических антидепрессантов (Dubocovich M.L., 2006). Кроме того, препарат не вызывает прибавки массы тела, а при резком прекращении его приема не наблюдается синдрома отмены.

Считается, что целевая доза агомелатина составит 25 мг/сут., однако некоторым пациентам для достижения эффекта может потребоваться повышение дозы до 50 мг/сут. Мы можем допустить возможность сочетания агомелатина с СИОЗС, бупропионом или ИОЗСН при лечении резистентной депрессии, однако исследований агомелатина в качестве средства усиления эффекта других антидепрессантов пока не проводилось.

Новейшие антидепрессанты

За последние несколько лет разработано множество других новых подходов к терапии большой депрессии. В отличие от всех доступных в настоящее время антидепрессантов, в значительной степени влияющих на обмен моноаминов, новым препаратам свойственны совершенно иные механизмы.

Среди наиболее перспективных направлений для исследований антидепрессантов – вещества, влияющие на гипоталамо-надпочечниковую систему при большой депрессии. Поскольку при тяжелых депрессиях часто наблюдается гиперкортизолемиа, предполагается, что некоторые из симптомов депрессивного эпизода связаны с повышенным уровнем кортизола. Например, получены определенные доказательства того, что когнитивные симптомы, суточные колебания и, возможно, даже психотические симптомы при депрессии, по крайней мере отчасти, связаны с избытком кортизола. В настоящее время изучается несколько типов антикортизоловых препаратов. Антагонисты кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) были синтезированы многими фармацевтическими компаниями и изучены при тревожных расстройствах и депрессии (Mitchell A.J., 1998). Сообщается, что один из них, R121919, оказывает выраженный антидепрессивный эффект (Zobel A.W. et al., 2000), однако его разработка прекращена из-за повышения уровня печеночных ферментов. Также в плане антидепрессивного эффекта перспективны антагонисты рецепторов глюкокортикоидов, которые блокируют влияние кортизола на рецепторах с низким сродством на уровне коры больших полушарий. По предварительным данным, опубликованным нашей группой, мифепристон может быть эффективен при психотических депрессиях (Belanoff J.K. et al., 2002). Биотехнологическая компания, с которой сотрудничают двое из авторов руководства (Schatzberg A.F., DeBattista C.), выполнила более тщательные исследования мифепристона. В двух двойных слепых исследованиях C-1073 в дозе 600 мг/сут. в течение 7 дней при психотической депрессии были получены неожиданные результаты. В первом исследовании не обнаружено преимуществ препарата по главному показателю (редукция психотических симптомов на 30% по Краткой шкале психиатрической оценки [Brief Psychiatric Rating Scale]), однако в результате вторичного анализа выявлены различия при использовании более строгого критерия эффективности – ремиссии. Во втором исследовании установлен быстрый и стойкий эффект в отношении психотических симптомов при депрессии, но при отсутствии значимого превосходства над плацебо по степени редукции симптомов депрессии (DeBattista C. et al., 2006). По нашему мнению препарат в большей степени воздействует на психотические симптомы, чем на собственно депрессию. Во время подготовки данного руководства завершились два исследования фазы III, в которых были получены противоречивые результаты. Частота эффекта в группах сравнения (антидепрессант плюс плацебо) достигал 95% и не менялся после добавления мифепристона. В других группах выявлено улучшение когнитивных функций и настроения при использовании мифепристона у пациентов с биполярной депрессией (Young A.H. et al., 2004).

Антагонисты КРГ также могут быть эффективны при депрессии и тревоге. В первом неконтролируемом исследовании антагонистов CRF на малой выборке пациентов с большой депрессией показано, что препарат редуцирует депрессивные симптомы (Zobel A.W. et al., 2000). В настоящее время разрабатываются различные антагонисты CRF, однако пока не проводилось исследования после ранней фазы II.

Другое направление поиска антидепрессантов – использование антагонистов пептидных гормонов, в том числе вещества Р. В предварительных исследованиях обнаружено, что два антагониста вещества Р, разработанные компанией Merck, превосходили плацебо по эффективности терапии большой депрессии (Kramer M. S. et al., 1998, 2004). При этом препарат хорошо переносился и вызывал небольшое количество побочных эффектов. Тем не менее последние испытания МК-0869, к сожалению, были неудачными во всех пяти исследованиях фазы III (Keller M. et al., 2006), и разработка препарата была прекращена. Тем не менее другие фармацевтические компании разрабатывают другие антагонисты вещества Р, которые в настоящее время изучаются при большой депрессии и социофобии. По нашему мнению, эти средства могут быть более эффективными при тревожных расстройствах, чем при депрессии. Другие пептидные гормоны-нейромедиаторы, которые изучаются в качестве потенциальных антидепрессантов, включают соматостатин и холецистокинин.

Помимо гормональной терапии, исследуются более традиционные антидепрессанты, в том числе антагонисты 5-HT_{1A}-рецепторов. Ранее препараты, подобные бупропиону, например гепирон и ипсапирон, не обнаружили антидепрессивного эффекта, однако для новых веществ получены доказательства более мощного влияния на моноамины, чем у их предшественников. Более того, недавно в центре внимания вновь оказался гепирон. Однако результаты исследований гепирона в высоких дозах в форме длительного действия привели к неоднозначным результатам. Тем не менее, как отмечалось ранее, гепирон не получил одобрения, возможно, из-за ограниченности данных о форме длительного действия.

Продолжаются исследования минаприна, который изучался в течение многих лет. Это атипичный препарат с аффинитетом к серотониновым, дофаминовым и мускариновым рецепторам. Выполнено множество двойных слепых исследований его эффективности и переносимости. Тем не менее пока неясно, появится ли он когда-нибудь на рынке США.

Помимо ребоксетина, остаются актуальными другие, более селективные ИОЗН, в том числе лофепрамин и виллоксазин. Однако место специфических норадренергических препаратов в современном арсенале антидепрессантов пока не определено.

В четвертом издании нашего руководства мы утверждали, что «следующие 10 лет в разработке антидепрессантов могут быть наиболее плодотворными после создания ИМАО и ТЦА в 1950-х годах». В настоящее время мы более скептичны в высказываниях о том, появятся ли новые препараты с альтернативными механизмами действия для амбулаторной терапии депрессий, но ситуация может измениться за несколько лет.

Литература

Agosti V, Stewart JW, Quitkin FM: Life satisfaction and psychosocial functioning in chronic depression: effect of acute treatment with antidepressants. *J Affect Disord* 23:35–41, 1991

- Aguglia E, Casaccia M, Cassano GB, et al: Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 8:197–202, 1993
- Aizenberg D, Zemishlany Z, Weizman A: Cyproheptadine treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol* 18:320–324, 1995
- Altamura AC, Pioli R, Vitto M, et al: Venlafaxine in social phobia: a study in selective serotonin reuptake inhibitor non-responders. *Int Clin Psychopharmacol* 14:239–245, 1999
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994
- Amsterdam JD: A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 64:208–214, 2003
- Amsterdam JD, Berwisch NJ: High dose tranylcypromine therapy for refractory depression. *Pharmacopsychiatry* 22:21–25, 1989
- Amsterdam JD, Hornig-Rohan M, Maislin G: Efficacy of alprazolam in reducing fluoxetine-induced jitteriness in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 55:394–400, 1994a
- Amsterdam JD, Maislin G, Potter L: Fluoxetine efficacy in treatment resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 18:243–261, 1994b
- Ansseau M, De Roeck J: Trazodone in benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry* 54:189–191, 1993
- Ansseau M, Darimont P, Lecoq A, et al: Controlled comparison of nefazodone and amitriptyline in major depressive inpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 115:254–260, 1994
- Anton RF, Sexauer JD: Efficacy of amoxapine in psychotic depression. *Am J Psychiatry* 140:1344–1347, 1983
- Aranda-Michel J, Koehler A, Bejarano PA, et al: Nefazodone-induced liver failure: report of three cases. *Ann Intern Med* 130 (4, part 1):285–288, 1999
- Aranow RB, Hudson JL, Pope HG, et al: Elevated antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 146:911–913, 1989
- Aminien SL, Ikonen U, Pulkkinen P, et al: A 12-week double-blind multi-centre study of paroxetine and imipramine in hospitalized depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 89:382–389, 1994
- Armitage R, Rush AJ, Trivedi M, et al: The effects of nefazodone on sleep architecture in depression. *Neuropsychopharmacology* 10:123–127, 1994
- Åsberg M, Cronholm B, Sjöqvist F, et al: Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J* 3:331–334, 1971
- Ashton AK, Bennett RG: Sildenafil treatment of serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction (letter). *J Clin Psychiatry* 60:194–195, 1999
- Ashton AK, Rosen RC: Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 59:112–115, 1998
- Balon R: Intermittent amantadine for fluoxetine-induced anorgasmia. *J Sex Marital Ther* 22:290–292, 1996
- Banasr M, Soumier A, Hery M, et al: Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 59(11):1087–1096, 2006
- Banham NT: Fatal venlafaxine overdose (letter; comment). *Med J Aust* 169:445, 448, 1998
- Barbey JT, Roose SP: SSRI safety in overdose. *J Clin Psychiatry* 59 (suppl 15):42–48, 1998
- Beasley C Jr, Dornseif BE, Bosomworth JC, et al: Fluoxetine and suicide: a metaanalysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ* 23:685–692, 1991 [also see comments] [erratum: *BMJ* 23:968, 1991]
- Beasley C Jr, Potvin JH, Masica DN, et al: Fluoxetine: no association with suicidality in obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 24:1–10, 1992
- Belanoff J, Flores B, Kalezhan M, et al: Rapid reversal of psychotic major depression using mifepristone. *J Clin Psychopharmacol* 21:516–521, 2001
- Belanoff JK, Rothschild AJ, Cassidy F, et al: An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. *Biol Psychiatry* 52:386–392, 2002 [also see comment]
- Bell IR, Cole JO: Fluoxetine induces elevation of desipramine levels and exacerbation of geriatric nonpsychotic depression (letter). *J Clin Psychopharmacol* 8:447–448, 1988