zu_2014_neuro3_full.qxd 22.10.2014 14:18 Page 51

Д.Ю. Вельтищев, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ФГБУ Московский НИИ психиатрии, РФ

Некоторые психотропные и соматотропные эффекты сертралина (Золофта) при лечении депрессий у больных общей медицинской практики

Селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) сертралин (Золофт) в течение нескольких десятилетий успешно применяют для лечения депрессий у больных общей медицинской практики. Выбор антидепрессанта для лечения депрессий при соматических заболеваниях обусловлен психопатологической структурой психических расстройств с существенной представленностью сопутствующей генерализованной тревоги, дисфории, панического и стрессового синдромов.

Кроме того, на эффективность лечения влияет наличие общих с соматическими заболеваниями симптомов, таких как усталость, боль и когнитивные нарушения. В связи с разнообразными положительными эффектами, направленными как на регуляцию нейромедиаторного обмена, так и на некоторые общие патогенетические механизмы депрессии и соматических заболеваний, помимо улучшения психического состояния больных, могут решаться сопутствующие, не менее актуальные задачи. В частности, адекватное применение антидепрессантов в комплексном лечении депрессии у больных соматическими заболеваниями приводит не только к повышению качества их жизни, но и к улучшению соматического здоровья и прогноза заболеваний. Этот эффект обусловлен как повышением комплайенса и приверженности лечению, улучшением восприятия и мотивации больных в связи с редукцией депрессии, так и положительным действием антидепрессантов на нейроиммунную, нейроэндокринную и нейромедиаторные системы, вовлеченные в патогенез хронических соматических заболеваний.

Сертралин обладает несомненными преимуществами над другими представителями группы СИОЗС при лечении депрессии у соматических больных. Препарат эффективен не только при терапии депрессивных, но и тревожных расстройств, способствует редукции усталости, боли, улучшает когнитивные функции. Кроме того, сертралин обладает минимальными побочными эффектами и лекарственными взаимодействиями.

За длительный (начиная с 1990 г.) период изучения сертралина проведено большое количество сравнительных исследований эффективности препарата с другими антидепрессантами. Показана сходная эффективность препарата с антидепрессантами разных групп. При этом при лечении меланхолической депрессии (с соматическим синдромом) препарат превосходит флуоксетин, пароксетин и миансерин и сходен по эффективности с трициклическими антидепрессантами – амитриптилином и кломипрамином. При поддерживающем лечении (24 нед) большой депрессии сертралин доказал свою эффективность в профилактике обострений.

Кроме того, сертралин эффективен при лечении дистимии и атипичной депрессии, сопровождающейся дисфорией. Сертралин используют в лечении тревожных расстройств, включая обсессивно-компульсивное, социальную фобию, паническое и посттравматическое стрессовое расстройство, а также при расстройствах, относимых к обсессивно-компульсивному спектру: трихотилломании, парафилии, булимии, а также при синдроме Туретта с дефицитом внимания и гиперактивностью.

Период полувыведения сертралина, составляющий около 26 ч, позволяет назначать его однократно в сутки, при этом отсутствуют накопление препарата в плазме и связанные с этим негативные эффекты. Достаточно быстрая аккумуляция сертралина до стабильной концентрации в плазме (около 1 нед при ежедневном приеме) отражается в быстром начале терапевтического действия. Концентрация сертралина в плазме пропорциональна назначенной дозе, что свидетельствует о линейном фармакодинамическом профиле. В этой связи подбор и титрация суточной дозы осуществляются значительно легче, чем, например, при назначении флуоксетина или пароксетина. При этом в условиях коморбидности депрессии с соматическим заболеванием дозы редко превышают 50 мг, а в психиатрической практике могут доходить до 200 мг. Прием сертралина с пищей существенно повышает биодоступность сертралина примерно на треть, поэтому рекомендуют принимать его во время еды.

Благоприятные фармакокинетический и фармакодинамический профили сертралина обеспечивают препарату преимущества при применении в общей медицинской практике, в этой связи он заслуженно отнесен к группе препаратов первого выбора.

Сертралин способен подавлять обратный захват серотонина в 2-10 раз активнее, чем флувоксамин, флуоксетин и кломипрамин. Препарат имеет непрямой подавляющий эффект на постсинаптические рецепторы, а также невыраженное действие на обратный захват норадреналина и дофамина. Действие на обратный захват серотонина в 60 раз сильнее его эффекта на обратный захват норадреналина и дофамина.

Между тем, по своему действию на дофаминовую регуляцию сертралин более активен, чем многие другие антидепрессанты (венлафаксин, пароксетин, дезипрамин и др.), что проявляется в его клиническом действии, в частности улучшении когнитивных функций и психомоторных процессов, редукции ангедонии, апатии и дисфории.

Кроме того, сертралин не обладает выраженным аффинитетом к адренергическим, холинергическим, гистаминным, мускариновым, дофаминергическим, серотониновым-1 и серотониновым-2 рецепторам, что проявляется минимальным числом негативных эффектов.

В экспериментальных исследованиях выявлен высокий аффинитет сертралина к центральным σ_1- и низкий – к σ_2-рецепторам. При этом, обладая умеренным действием на σ_1-рецепторы, сертралин уступает по этой характеристике только флувоксамину. Некоторые положительные эффекты сертралина, в частности на когнитивные функции, связывают с влиянием σ-рецепторов на другие нейромедиаторы, а также на глютаматную нейротрансмиссию. Высокая частота встречаемости когнитивных нарушений у больных с депрессией в общей практике во многом определяет назначение сертралина, действующего на регуляцию как дофамина, так и σ_1-рецепторов.

Сертралин и его метаболит дезметилсертралин имеют незначительное воздействие на ферменты системы цитохрома P450. В связи с минимальным эффектом антидепрессант не обладает значимыми лекарственными взаимодействиями с препаратами, влияющими на систему ферментов цитохрома P-450, в частности с варфарином. Этот антикоагулянт многие годы используется для профилактики и лечения тромбоэмболий (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, профилактика тромбоза коронарной артерии в постинфарктном периоде и профилактика инсульта).

Среди СИОЗС наибольшим риском угнетения метаболизма варфарина обладают флувоксамин и флуоксетин, наименьшим – сертралин и циталопрам.

Несмотря на некоторое увеличение протромбинового времени при назначении сертралина в течение длительной терапии, этот эффект не имеет особой клинической значимости, однако в высоких дозах и у чувствительных пациентов пожилого возраста может проявляться в повышенной склонности к образованию гематом после ушибов.

При назначении с трициклическими антидепрессантами сертралин может повышать концентрацию в плазме имипрамина, дезипрамина и нортриптилина. Препарат не влияет на концентрацию лития и галоперидола, алпразолама, клоназепама, диазепама и карбамазепина, однако в 2 раза повышает концентрацию клозапина в плазме, что, несомненно, сказывается на динамике психического расстройства при одновременном назначении этих препаратов.

При назначении сертралина с препаратами, увеличивающими концентрацию серотонина в центральной нервной системе (ЦНС), возможно развитие серотонинового синдрома (повышение возбудимости, тремор, вегетативные реакции, спутанность сознания). Это серьезное осложнение возникает при одновременном назначении сертралина с антидепрессантами – ингибиторами моноаминоксидазы, а также возможно при сопутствующей терапии трамадолом амантадином, леводопой/карбидопой, повышающими концентрацию серотонина в ЦНС.

У больных пожилого возраста возможно развитие гипонатриемии, обусловленной гиперсекрецией антидиуретического гормона на фоне приема сертралина. Эти нарушения клинически проявляются физической слабостью, тошнотой, потерей аппетита, дезориентировкой и судорожными явлениями. При развитии синдрома гипонатриемии необходимы отмена сертралина и коррекция электролитного баланса. Следует отметить, что тошнота, как и диарея, являются наиболее распространенными побочными эффектами, наблюдаемыми в первые дни лечения. К другим побочным эффектам можно отнести тремор, акатизию, дистонию. Кроме того, в начале лечения, как правило, при изначально выраженной тревоге наблюдаются нарушения сна, тревога и возбуждение. К типичным для приема СИОЗС побочным явлениям относят также эректильную дисфункцию и аноргазмию. Большинство из перечисленных негативных эффектов, как правило, редуцируются спустя 2-4 нед лечения.

Отсутствие негативных и побочных эффектов препарата, влияющих на сердечно-сосудистую систему, определяет безопасность сертралина в терапии депрессии при кардиальной патологии, в частности при ишемической болезни сердца и в постинфарктном периоде.

Показана высокая эффективность антидепрессанта при лечении депрессии у больных диабетом, ревматоидным артритом, эндометриозом и СПИДом. Однако следует отметить, что при лечении депрессии сертралином у больных гипотиреозом необходим контроль концентрации гормонов в плазме, поскольку возможно подавление тиреоидной функции.

Исследования последних лет в области нейроиммунологии депрессии позволили выявить значимые изменения иммунной функции при большой депрессии. В частности, установлено повышение таких иммунных медиаторов в плазме, как провоспалительные интерлейкины (IL): IL-1β, IL-6, IL-12, IL-6R, IL-2, IL-2R, IL-1Rα, IFNγ. Считается, что повышение концентрации цитокинов проявляется в таких распространенных симптомах депрессии, как потеря аппетита, нарушения сна и концентрации внимания.

Вовлеченность иммунной системы в патогенез депрессии предполагает возможность нормализации последней при успешном лечении антидепрессантами. Сегодня имеются подтверждения, что антидепрессанты снижают соотношение про- и противовоспалительных цитокинов при лечении депрессии. В частности, установлено, что сертралин может снижать продукцию провоспалительных цитокинов IL-2, IL-12 и фактора некроза опухоли и повышать концентрацию противовоспалительных цитокинов.

Эти результаты свидетельствуют о наличии двусторонней взаимосвязи патогенеза депрессии с воспалительными процессами, наблюдаемыми при многих хронических соматических заболеваниях. Депрессия может провоцировать соматическое заболевание, так же как хроническое воспаление может способствовать развитию депрессии. При этом активно изучаемый в настоящее время противовоспалительный эффект антидепрессантов имеет особую значимость при лечении депрессии в общей медицинской практике, в частности при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Применение сертралина обусловлено значительной представленностью тревоги, апатии, астении и когнитивных нарушений в структуре депрессии у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, болезнью Бехчета, болезнью Шегрена, системной склеродермией).

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о широком спектре применения препарата как в психиатрии, так и в общей медицине, а разнообразные психотропные и соматотропные эффекты сертралина могут способствовать улучшению не только психического состояния больных, но и клинических проявлений и прогноза хронического соматического заболевания.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.

Психические расстройства в общей медицине, № 3, 2013 г.