

Еволюція антидепресантів: може ли форма изменить содержание?

По материалам Международной научно-практической конференции «Практика, образование, исследования»
(17 мая 2018 года, г. Харьков)



гольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Анна Владимировна Зайченко.

Эволюция антидепрессантов

Эффективность препаратов для лечения БДР в терапевтических дозах можно назвать сопоставимой. При этом они отличаются спектром своих механизмов действия и т.н. шлейфом побочных эффектов. Неслучайно сегодня огромное значение имеет персонализация в каждой области медицины, поскольку индивидуальные особенности пациента в совокупности с индивидуальными особенностями лекарства — это и есть т.н. золотое сечение, которое позволяет очень гибко подойти к вопросам эффективности и безопасности терапии. При этом лекарственные средства (ЛС) — это не только активный фармацевтический ингредиент (АФИ), обеспечивающий основную фармакодинамику, но еще и «одежда», в которую он облачен, — ЛФ. Последняя значит не меньше, чем содержание препарата, так как может изменить применение известных молекул.

История создания антидепрессантов интересна и увлекательна. Одним из препаратов, прошедших настоящую эволюцию в своем развитии, является тразодон, который проделал путь от простой таблетки до инновационной ЛФ в психофармакологии.

Лектор отметила, что таблетка тразодона 50 мг, попадая в организм, выгружала действующее вещество подобно самосвалу: препарат быстро поступал в кровь, создавал пиковую концентрацию и так же быстро выводился из организма. В психиатрии такие ЛС не очень удобны, ведь комплаенс падает, а побочные эффекты, напротив, увеличиваются. Это способствовало появлению новых поколений ЛФ, позволяющих прежде всего увеличить время контакта с рецептором, изменить профиль фармакокинетической кривой (сделать ее более плавной), обеспечить длительное равномерное поступление ЛС в кровь, увеличить продолжительность лечебного действия и контролировать симптоматику в течение 24 ч.

Модифицированное высвобождение

Современный врач должен не только хорошо знать ЛС и АФИ, но и понимать их фармакодинамику, а также учитывать особенности ЛФ, в частности ЛФ с контролируемым высвобождением.

Под контролируемым высвобождением понимают выделение АФИ с линейной скоростью за период, который может увеличиваться до 24 ч.

ЛФ с модифицированным (контролируемым) высвобождением, как правило, обеспечивают:

- длительное (без скачков и пиков) поступление АФИ в кровь;
- увеличение продолжительности лечебного эффекта, 24-часовой контроль симптомов заболевания;
- удержание лекарства в зоне максимальной абсорбции;
- увеличение биодоступности АФИ;
- равномерное насыщение рецепторов;
- уменьшение резких колебаний эффекта, улучшение профиля безопасности ЛС;
- удобство для пациента, повышение комплаенса, а также эффективности фармакотерапии.

Изменение ЛФ влечет за собой модификацию фармакокинетики, режима дозирования, фармакодинамики и показаний к назначению.

При этом нужно понимать, что форма может изменить содержание.

Во-первых, ЛФ с модифицированным высвобождением нельзя крошить, растворять, рассасывать в полости рта, а также делить дозу (если нет особых указаний или разделительной отметки). Во-вторых, такие ЛФ используются только для длительной поддерживающей терапии заболеваний: их не применяют при неотложных состояниях, так как они не оказывают быстрого эффекта. Также важно контролировать кратность приема, чтобы избежать передозировки и накопления в организме.

Триттико XR 300 мг — инновация в психофармакологии

В 2017 г. хорошо изученный эффективный антидепрессант тразодон получил новую форму и приобрел новые свойства. Триттико — тразодон в форме контролируемого (пролонгированного) высвобождения с шифром XR и дозой 300 мг.

Поскольку фармакокинетика препарата сводится к скорости абсорбции, метаболизма, распределения, выведения, то все эти параметры претерпели изменения у лекарства с новой инновационной ЛФ Contramid. При этом изменилась не только возможность контролировать кратность введения препарата, но и фармакодинамика как таковая: универсальная форма таблетки обеспечивает постоянно высокую концентрацию в плазме на протяжении суток.

Таблетка, произведенная по технологии Contramid, в жидкой среде слегка набухает, сохраняя структурную целостность и эластичность; снаружи она покрыта гелевой полимерной мембраной (полупроницаемая мембрана обеспечивает контроль уровня высвобождения АФИ).

Благодаря инновационной ЛФ Триттико XR имеет правильную фармакокинетическую модель: без пиков, с быстрым формированием плато, обеспечивая равномерное 24-часовое поступление АФИ в кровь. Таким образом, т.н. лечебное окно открыто 24 ч, при этом уменьшается количество побочных эффектов.

Фармакологический профиль Триттико

Механизм действия препарата в совокупности с ЛФ позволяет нам лучше понять его место среди других антидепрессантов, а также профиль тех пациентов, которые нуждаются в его назначении.

Современная парадигма лечения БДР смещается от избирательного ингибирования обратного захвата серотонина к объединению этого механизма с другим фармакологическим действием внутри серотониновой системы (S. Stahl, 2014). Триттико является лучшим примером современного модулятора серотониновой системы с мультимодальным рецепторным действием.

В малых дозах (50–150 мг) он блокирует рецепторы 5HT_{2A}, что обеспечивает гипнотическое и анксиолитическое действие. При этом возникает блокада рецепторов 5HT_{2A} и 5HT_{2C}, что способствует уменьшению порога боли, антидепрессивному действию, а также уменьшению тревожности. Стимуляция рецепторов 5HT_{1A}, в свою очередь, обуславливает усиление выделения дофамина и норадреналина в префронтальной коре (S. Stahl, 2014).

Профессор А.В. Зайченко обратила внимание на тот факт, что стимуляция/агонизм рецепторов 5HT_{1A} способствует снижению агрессивности, импульсивности, опиоидной депрессии дыхания, улучшению эректильной функции, а также уменьшает аппетит, влечение к алкоголю и другим психоактивным веществам. Вместе с тем повышаются социальная активность и либидо, отмечается пролонгирование латентной фазы до наступления REM-фазы сна, особенно у пациентов с сомнологическими расстройствами (у больных без нарушений сна этот эффект менее выражен).

Влияние на другие медиаторные системы проявляется эффектами блокирования

α₁-адренорецепторов (снижение антигипертензивного действия клонидина, приапизм) и эффектами блокирования H₁-гистаминовых рецепторов (снотворное действие; не опасен при синдроме ночного апноэ).

Также лектор акцентировала внимание на том, что тразодон в экспериментальных исследованиях продемонстрировал способность к восстановлению синтеза белка и торможению развития нейродегенерации при длительном применении.

По мере увеличения дозы происходит снижение сродства тразодона к рецепторам и проявляется второй механизм действия: ингибирование обратного захвата серотонина, поэтому в дозе 300–600 мг проявляется выраженное антидепрессивное действие.

Показана эффективность тразодона у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством, злоупотребляющих психотропными препаратами и алкоголем, с бензодиазепиновой зависимостью, а также при алкогольном делирии.

Таким образом, фармакологическая активность Триттико обуславливает выраженное антидепрессивное, анксиолитическое и нейропротекторное действие со свойствами улучшения когнитивных функций, улучшение пищевого поведения и сексуальной функции, а также способствует восстановлению физиологической структуры сна.

Фармакодинамический «портрет» Триттико

Фармакологические эффекты:

- гипнотический;
- антидепрессивный;

- стабилизация настроения (тимолептический);
- противотревожный (анксиолитический);
- седативный;
- антифобический;
- восстановление чувства удовольствия (антиангедонический).

Клинические преимущества:

- коррекция нарушений сна;
- коррекция поведенческих расстройств (агрессии, возбуждения);
- нормализация аппетита;
- вегетостабилизирующее действие;
- умеренное болеутоляющее действие (анальгетик-адьювант);
- усиление эффектов нейролептиков, транквилизаторов, наркотических анальгетиков, алкоголя и др.;
- отсутствие отрицательного влияния на когнитивные функции.

Профессор А.В. Зайченко подчеркнула, что мощный трехкомпонентный антидепрессивный эффект позволяет назначать Триттико — мировой бренд с 45-летней историей — при БДР любой степени тяжести. Благодаря уникальному механизму действия препарат соответствует самым современным требованиям, предъявляемым к антидепрессантам.

Инновационная ЛФ Contramid обеспечивает минимум побочных эффектов. Хорошую переносимость Триттико подтверждает успешный опыт применения миллионами пациентов в 67 странах мира.

Подготовила **Александра Демецкая**



ТРИТТИКО XR 300 мг

Тразодону гідрохлорид 300мг

мультимодальний модулятор серотонінової системи¹

НОВІ МОЖЛИВОСТІ В ЛІКУВАННІ ДЕПРЕСІЇ²

- Потужний антидепресивний ефект³⁻⁵
- Швидка відповідь на терапію²⁻⁴
- Високий відсоток досягнення ремісії^{5,6}
- Баланс ефективності й безпеки²
- Швидке повернення до повноцінного життя⁶

Стисла характеристика лікарського засобу Триттико.
Триттико є похідним тразолопірдину. Ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресії, що поєднуються з тривогою і порушеннями сну, і відрізняється швидким початком дії. Триттико стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів Триттико не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку сечовидільної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттико є антидепресантом із седативними властивостями, що може призводити до сонливості упродовж перших днів прийому препарату. Іноді можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування.
Виробник лікарського засобу: Азієндр Кіміне Ріуніте Анжеліні Франческо - А.К.Р.А.Ф. - С.п.А., Біа Венкіо Дел Пінокіо, 22 - 60100 Анкона (АН), Італія.
Р.П. МОЗ України для Триттико XR 300мг № 1275 UA/15577/01/02 від 24.11.2016.
Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.

04119, м. Київ,
вул. Мельникова, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26,
факс: (044) 538-01-27

ANGELINI

1. Stahl S., University of California, San Diego, Debbi Ann Morrisette Neuroscience Education Institute «Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder-ERRATUM». Article in CNS spectrums. — December 2014.
2. Sheehan D.V., Croft H.A., Gosses E.R. et al. Extended release Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study // Psychiatry (Edmont). — 2009. — 6. — 20-33.
3. Kasper S., Olivieri L., Di Loreto G., Dioniso F.A. comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of major patients with major depressive disorder // Current Medical Research and Opinion. — 2005. — V. 21. — P. 1139-1146.
4. Munizza C., Olivieri L., Di Loreto G. et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder // Current Medical Research and Opinion. — 2006. — V. 22. — P. 1703-1713.
5. Eva Ceskova. Чешский опыт лечения депрессии тразодоном // МНЖ. — 2013. — № 7 (61). — С. 161-162.
6. Fagiolini A. et al. Rediscovering Trazodone for the treatment of major depressive disorder // CNS Drugs. — 2012. — 26. — 1033-1049.