

Современная психофармакотерапия при депрессивных расстройствах: В поисках гармонии, или На что еще следует обратить внимание врачу у пациента с депрессией?

Мы продолжаем серию публикаций по итогам крупнейшего научно-практического форума украинских неврологов – XV Международной конференции «Основные направления фармакотерапии в неврологии», которая проходила 24-26 апреля в г. Судак (АР Крым). Сателлитный симпозиум компании «Дилео Фарма» был посвящен современным принципам терапии депрессивных расстройств. В качестве лекторов выступили известные отечественные психиатры и специальный гость из России – академик РАМН А.А. Скоромец, лекции и мастер-классы которого вызывают неизменный интерес у украинских врачей. Аудитория состояла преимущественно из неврологов. Наряду с врачами других соматических специальностей неврологи встречают пациентов с депрессией в своей практике намного чаще, чем психиатры, что обусловлено низкой обращаемостью населения за психиатрической помощью и высокой распространенностью соматизированной депрессии. Поэтому использование в неврологии антидепрессантов, как и других психотропных препаратов, неизбежно и необходимо. Лекторы представили современные возможности гармонизации терапии депрессии и сопутствующих расстройств психики и сна, а также преимущества нового на украинском рынке многофункционального антидепрессанта тразодон (Триттико).

Открыла симпозиум доктор медицинских наук, профессор Наталья Александровна Марута (ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков). Она напомнила слушателям об актуальности проблемы депрессии в психиатрической и общей медицинской практике.



– В Украине 2,5% населения страдают психическими и поведенческими расстройствами. Это намного меньше европейских показателей, которые достигают 38%, что говорит о гиподиагностике, в том числе депрессивных расстройств. В официальной статистике депрессия отдельно не регистрируется, она входит в состав рубрики «аффективные расстройства». За последние 10 лет прирост заболеваемости аффективными расстройствами в Украине составил 6%, в то время как распространенность выросла на 18%, что подтверждает как недостаточную выявляемость данной патологии, так и низкую обращаемость населения за помощью к психиатрам. Инвалидность вследствие психических и поведенческих расстройств за 10 лет выросла на 17,6%, и это чуть ли не самый высокий показатель в странах бывшего СНГ. Улучшить ситуацию можно только одним способом: интегрируя психиатрическую службу в систему первичной медицинской помощи. Психиатрам необходимо активнее сотрудничать с врачами-неврологами, терапевтами, специалистами семейной медицины.

Медико-социальная значимость проблемы депрессии хорошо известна. Депрессия приводит к формированию временной или стойкой нетрудоспособности, резкому ухудшению качества жизни и часто становится причиной суицидов. Кроме того, данное расстройство является фактором риска возникновения соматических заболеваний. Даже если депрессия своевременно диагностируется, пациенту не всегда назначается адекватная терапия, а если и назначается, то врачи забывают о необходимости тщательно контролировать ее эффективность. Далеко не все больные отвечают на терапию антидепрессантами. Правильно подобранный препарат в адекватной дозе назначается лишь каждому четвертому пациенту. Обсуждению проблемных вопросов и перспектив терапии депрессии посвящен этот симпозиум.

Академик РАМН, профессор Александр Анисимович Скоромец (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова) представил точку зрения невролога на проблему депрессии.



– Изучению этиологии и патогенеза депрессии посвящено огромное количество работ. В настоящее время доминирует представление о мультифакторной обусловленности депрессии (концепция уязвимости), согласно которой степень депрессивного воздействия жизненных событий на человека определяется, прежде всего, индивидуальной предрасположенностью. При этом важнейшие роли играют психосоциальные, личностные, генетические (наследственность), нейробиологические (уменьшение объема гиппокампа, дефицит эндогенных аминов, влияние гормонов стресса), а также хронобиологические факторы, например нарушения циркадных ритмов при переходе с летнего на зимнее время, или наоборот. Отдельно выделяют фармакогенные и соматогенные причины развития депрессивного расстройства.

Как невролог хочу обратить внимание врачей на то, что происхождение симптомов аффективных расстройств, в том числе депрессии, хорошо изучено с позиций современных представлений о функционировании и взаимодействии основных нейромедиаторных систем ЦНС – дофаминергической, серотонинергической, ацетилхолинергической, норадренергической. Номенклатура психотропных лекарственных средств также базируется на их рецепторных механизмах действия. Поэтому знания психофизиологической роли нейромедиаторов крайне необходимы врачам для осознанного выбора терапии депрессии.

Основой лечения депрессивного расстройства является психофармакотерапия антидепрессантами. Их классифицируют по особенностям химической структуры, фармакодинамики, основным клиническим эффектам. В клинической практике широко применяются трициклические, тетрациклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН). Относительно новый на украинском рынке антидепрессант тразодон (Триттико, «Дилео Фарма») является селективным ингибитором обратного захвата серотонина с дополнительной высокой степенью сродства к серотониновым рецепторам 5-HT_{2A}. Это пока единственный представитель нового класса – антагонистов постсинаптических серотониновых рецепторов 5-HT_{2A} и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SARI).

Более детально механизм действия тразодона можно представить следующим образом: препарат стимулирует пресинаптические рецепторы подтипа 5-HT_{1A} и одновременно блокирует постсинаптические рецепторы подтипа 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}. Сродство тразодона к 5-HT_{2A} в 10 раз выше, чем к 5-HT_{1A}. Препарат не оказывает влияния на синаптический метаболизм дофамина и слабо подавляет пресинаптический захват норадреналина. Тразодон ценится во всем мире благодаря своей эффективности в борьбе не только с депрессией, но и с развитием бессонницы, тревоги, ажитации как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Сочетание антагонизма к рецепторам 5-HT_{2A} и ингибирования обратного захвата серотонина обеспечивает лучший профиль безопасности тразодона по сравнению с антидепрессантами класса СИОЗС: отсутствуют такие побочные эффекты, как инсомния, тревожное возбуждение, сексуальная дисфункция. Напротив, блокируя рецепторы 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}, тразодон эффективно устраняет тревогу, бессонницу и улучшает структуру сна. Тразодон широко используется для лечения бессонницы вместо препаратов бензодиазепинового ряда, благодаря наличию у него анксиолитического действия и способности нормализовывать сон. Кроме того, тразодон является антагонистом адренергических рецепторов α₁, чем объясняется способность препарата к нормализации сексуальной функции. Мультимодальный рецепторный профиль тразодона представлен на рисунке 1.

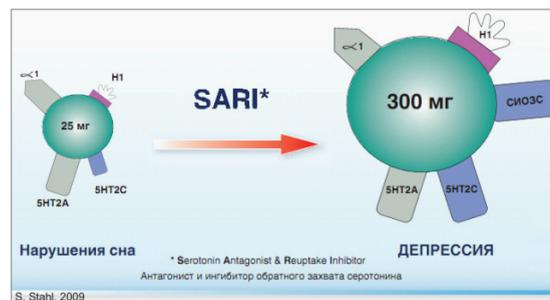


Рис. 1. Мультимодальный рецепторный профиль тразодона

Благодаря уникальному сочетанию рецепторных механизмов действия тразодон оказывает следующие психотропные эффекты: антидепрессивный (тимолептический), анксиолитический, седативный, антифобический, гипнотический, антиангедонический (восстанавливает способность получать удовольствие).

Мы более 15 лет назначаем Триттико пациентам с депрессивными симптомами в структуре неврологических заболеваний, и убедились в его эффективности и безопасности. Длительное применение Триттико приводило к увеличению численности пациентов, у которых была достигнута ремиссия депрессии, а также к повышению качества ремиссии, снижению частоты повторных эпизодов депрессии.

Профессор кафедры психологии и педагогики медико-психологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Олег Созонтович Чабан сравнил современные тенденции в психофармакологии со стремлением к гармонии в музыке. В своей презентации он процитировал французского писателя Жана Анри Фабра: «Одна нота не делает мелодии, нужны различия звуков. Нужны даже несогласия... Прелесть мелодии рождается из сочетания несходства». Гармония лечения депрессии достигается при воздействии на собственную депрессию (сниженное настроение, ангедонию), а также на тревогу и расстройства сна как дополнительные компоненты депрессивного расстройства. Современные антидепрессанты в руках опытного специалиста, который понимает, как и когда их использовать, помогают достигать этой гармонии.



Стремление врача назначить пациенту «самый лучший антидепрессант» не имеет универсального решения, но порождает много вопросов:

– Лучший для чего? (Подразумевает разные цели терапии депрессии: собственно антидепрессивный, тимолептический эффект, нормализация сна, повышение приверженности к лечению основного заболевания и др.)

– Лучший по скорости действия? (Действие всех антидепрессантов развивается примерно с одинаковой скоростью.)

– Какого именно действия? (Антидепрессивного, или, например, седативного, гипнотического, антиобсессивного.)

– Лучший по безопасности?

Во многих случаях критериями выбора могут быть возможность комбинирования с другими препаратами, влияние на коморбидные расстройства, возможность длительного приема (по критериям стоимости, переносимости). Кроме того, антидепрессант как минимум должен не мешать психосоциальной реабилитации пациента, а в идеале – помогать этому процессу.

Ответы на эти вопросы, конечно, сугубо индивидуальны. Например, один пациент связывает свое депрессивное состояние с нарушением сна и просит врача обратить на это внимание в первую очередь. Ранняя нормализация сна у пациента с депрессией служит стимулом к строгому соблюдению лечебного режима, способствует повышению активности в дневное время и общей функциональной активности. У другого пациента в симптомокомплексе депрессии доминирует тревога, для него важен анксиолитический эффект терапии. Трициклические антидепрессанты, до сих пор популярны у психиатров и неврологов, действительно не уступают современным препаратам по скорости развития и выраженности тимолептического действия, но их выраженный седативный эффект не позволяет пациенту вернуться к полноценной жизни.

Тразодон является хорошим примером многофункционального антидепрессанта, эффекты которого зависят от дозы. Титруя дозу, врач может использовать один из эффектов препарата или весь их спектр.

В дозе 50 мг/сут (1/3 таблетки один раз вечером) достигается только гипнотический эффект. В мировой практике по частоте назначения при нарушениях сна тразодон занимает второе место и является альтернативой бензодиазепинам в лечении инсомнии (Mendelson, 2005; Rosenberg, 2006). Результаты контролируемых исследований подтвердили

Продолжение на стр. 50.

Современная психофармакотерапия при депрессивных расстройствах: в поисках гармонии, или На что еще следует обратить внимание врачу у пациента с депрессией?

Продолжение. Начало на стр. 49.

эффективность тразодона в дозе 50-100 мг для лечения инсомнии, возникающей как побочный эффект вследствие приема других антидепрессантов (Nierenberg et al., 1994). По данным Clark & Alexander (2000), тразодон принимает каждый четвертый пациент, который лечится каким-либо другим антидепрессантом.

Влияние тразодона на неорганическую инсомнию (F51.0) в структуре депрессивного эпизода (F32) или рекуррентного депрессивного расстройства (F33) детализировано в односторонне ослепленном плацебо-контролируемом исследовании с перекрестным дизайном (Saletu-Zyhlarz G.M., 2002). В дозе 100 мг/сут тразодон повышал как объективную, так и субъективную оценку качества сна у пациентов с депрессией, увеличивал общее время сна, уменьшал частоту ранних пробуждений (рис. 2).

В дозе 100 мг (2/3 таблетки вечером) и выше тразодон оказывает анксиолитический эффект. По эффективности лечения генерализованного тревожного расстройства тразодон в средней дозе 225 мг/сут сопоставим с имипрамином (143 мг/сут) и золотым стандартом купирования тревоги — диазепамом в дозе 25 мг/сут (Rickets K. et al., 1993; Gale C.K., 2002) (рис. 3).

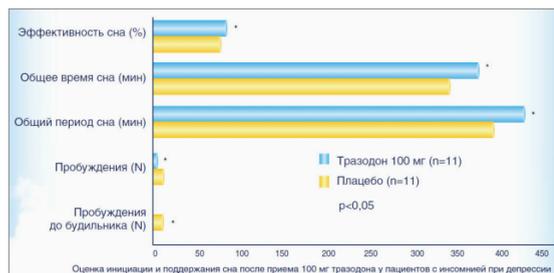


Рис. 2. Повышение качества сна у пациентов с депрессией на фоне приема тразодона (Saletu-Zyhlarz, 2002)

Антидепрессивный эффект тразодон проявляет в дозах от 150 мг/сут (одна таблетка вечером). По мере повышения дозы тимолептический эффект усиливается. Максимальная суточная доза при амбулаторном лечении составляет 450 мг (3 таблетки), а в стационаре — до 600 мг (4 таблетки).

По эффективности лечения депрессии тразодон не уступает

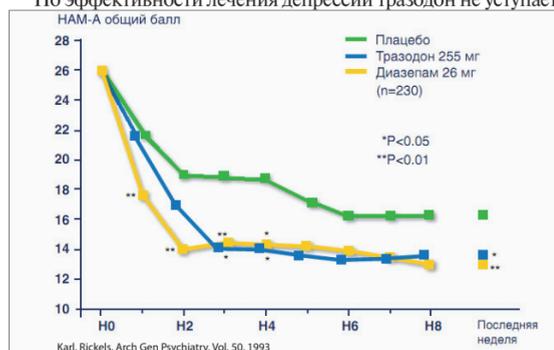


Рис. 3. По выраженности анксиолитического эффекта тразодон сопоставим с диазепамом (Rickets K. et al., 1993)

препаратам класса СИОЗС — флуоксетину, пароксетину, сертралину, но превосходит их по влиянию на нарушения сна. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании S. Kasreg и соавт. (2005) у пациентов с большим депрессивным расстройством (исходная оценка по шкале депрессии Гамильтона 17 баллов) показано, что эффективность и переносимость тразодона в средней дозе 305 мг сопоставима с таковой пароксетина в дозе 20-40 мг (рис. 4).

В заключение О.С. Чабан еще раз напомнил слушателям о важности индивидуального подбора препарата для каждого пациента. Многочисленные и зачастую противоречивые данные доказательной медицины не могут стать заменой

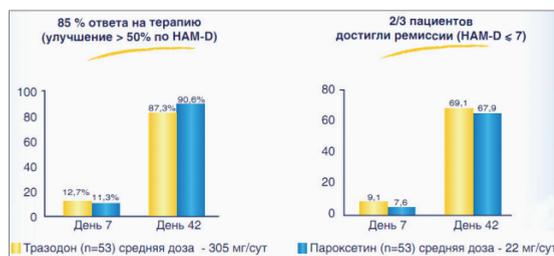


Рис. 4. Сопоставимый антидепрессивный эффект тразодона и пароксетина (S. Kasreg et al., 2005)

клинического опыта и мышления врача. Современные антидепрессанты мультимодального действия, такие как Триттико, при осознанном выборе врача и правильном дозировании позволяют достигать баланса эффективности, безопасности и переносимости терапии.

Заведующая отделом психоневрологии и нейрофизиологии Украинского института социальной и судебной психиатрии (г. Киев), доктор медицинских наук Елена Александровна Хаустова обратила внимание участников симпозиума на новые подходы к классификации психотропных препаратов и более подробно рассмотрела характеристики мультимодального антидепрессанта тразодона.



— В реальной клинической практике для лечения депрессивных расстройств используются препараты разных групп, не только антидепрессанты, но и, например, нейрорегуляторы, анксиолитики. В некоторых случаях это вызывает недоумение и даже тревогу у пациентов. Например, типичный вопрос больного с депрессией: «Неужели мое состояние такое плохое, что вы назначаете мне антипсихотики?». Очевидно, традиционные классификации психотропных препаратов, основанные на нозологических мишенях действия (антипсихотики, антидепрессанты) уже не удовлетворяют потребностям клинической практики. На 25-м Европейском конгрессе по психофармакологии в 2012 г. D. Nutt и S. Stahl представили проект новой многоосевой классификации, которая включает информацию о классе, подтипе, нейробиологической активности (влияние на нейротрансмиттерные системы), клинических данных (включая побочные эффекты) и показаниях к применению лекарственного средства. По механизму действия предложено выделять ингибиторы ферментов, ингибиторы обратного захвата, препараты рецепторного действия и мультимодальные (многофункциональные) лекарственные средства. Последняя группа является самой перспективной. Многофункциональные препараты — это новая концепция психофармакологии. Их объединяет наличие более чем одного механизма действия и дозозависимая многофункциональность. При этом следует учитывать, что дополнительные механизмы действия могут обуславливать как дополнительное терапевтическое влияние, так и побочные эффекты. Например, amitriptilin формально также относится к многофункциональным антидепрессантам, но его дополнительные механизмы действия вызывают выраженные побочные эффекты. А задача врача — выбрать препарат с таким рецепторным спектром действия, чтобы он оказывал максимальное влияние на симптомы расстройства при минимальном количестве побочных эффектов.

Тразодон по новой классификации описывается следующим образом.

Ось 1. Класс — Мультимодальный препарат.

Подтип: 5-НТ_{1А}-агонист; 5-НТ_{2А}-, 5-НТ_{2С}-антагонист, ингибитор обратного захвата серотонина, α₁-антагонист, антагонист Н₁-рецепторов.

Ось 2. Название — мультимодальный 5-НТ-, α₁-, Н₁-рецепторный и SERT-агент.

Ось 3. Нейробиологическая активность: напрямую повышает уровень серотонина и опосредованно — норадреналина и дофамина.

Ось 4. Клинические данные: эффективен при депрессии (эндо-, экзогенной и органической этиологии), в том числе при алкогольной депрессии, тревоге, ажитации, инсомнии, бензодиазепиновой зависимости, расстройствах либидо и потенции. Может быть рекомендован в пожилом возрасте и при сопутствующей соматической патологии.

Ось 5. Показания: большое депрессивное расстройство.

Тразодон был синтезирован в 1966 г. и до сих пор остается одним из лидеров по частоте назначений при депрессии и тревоге в более чем 60 странах мира. Механизмы действия и клинические эффекты тразодона хорошо изучены. Суммарная фармакология наглядно продемонстрирована на рисунке. При назначении тразодона в дозах ниже тех, которые используются для лечения депрессии, он оказывает снотворный эффект, который обусловлен антагонистическим действием на 5-НТ_{2А}-рецепторы, Н₁-рецепторы и α₁-адренорецепторы. Поэтому в низких дозах (50-150 мг/сут) тразодон только на 10% обеспечивает тимолептический эффект. В этих дозах препарат еще не раскрывает антидепрессивный потенциал, но эффективно устраняет нарушения сна и тревогу. По мере увеличения дозы гипнотический эффект тразодона

не усиливается, но за счет усиления подавления обратного захвата серотонина появляется мощный антидепрессивный эффект, который реализуется в дозах от 150 мг.

Каждый из эффектов тразодона подтвержден результатами клинических исследований. При большом депрессивном расстройстве тразодон не менее эффективен, чем имипрамин, amitriptilin, флуоксетин, венлафаксин, мапротинин, бупропион, сертралин, флувоксамин, миансерин, но превосходит СИОЗС в лечении нарушений сна. Эти данные, были подтверждены рядом рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, обобщенных в метаанализе Fragiolini et al. (2013).

Тразодон обладает минимальным потенциалом в плане развития лекарственной зависимости по сравнению с другими препаратами и может использоваться для устранения симптомов отмены бензодиазепинов. Так, прием тразодона в дозе 100 мг/сут с последующей титрацией до 300 мг/сут ежедневно в течение года на фоне снижения доз бензодиазепинов в дальнейшем с отказом от последних эффективно предупреждает развитие бензодиазепиновой зависимости, что мы в своей практике видели на примере гидазепама.

Являясь антагонистом рецепторов 5-НТ_{2А}, тразодон оказывает положительное воздействие на сексуальную функцию пациентов с депрессией, что улучшает качество жизни больных и повышает приверженность лечению.

В заключение Е.А. Хаустова коротко ознакомила с клиническими исследованиями тразодона, которые проводились в Украине.

В исследовании А.П. Романив, Е.А. Хаустова (2012) сравнивалась эффективность тразодона и препаратов класса СИОЗС (пароксетин, эсциталопрам) у 67 пациентов с депрессивными и тревожно-депрессивными расстройствами разной степени тяжести. Включались пациенты в возрасте 21-75 лет с длительностью текущего эпизода депрессии не менее одного месяца. Тразодон в дозе 150-450 мг/сут получали 46 больных, препараты сравнения — 21. На фоне приема тразодона уже в первую неделю лечения регистрировали восстановление сна, редукцию тревоги, стабилизацию вегетативных функций. На второй неделе 74% пациентов отмечали улучшение общего самочувствия, исчезновение суицидальных мыслей, повышение социальной активности и качества жизни, в то время как у больных, принимавших СИОЗС, позитивная динамика наблюдалась только на 2-4-й неделе терапии.

В исследовании О.С. Чабана, Е.А. Хаустовой (2012) приняли участие 100 пациентов с униполярной депрессией, которых рандомизировали к приему тразодона (n=50) или препаратов сравнения (СИОЗС или ИОЗСН, n=50). С первых дней дозы препаратов титровали по стандартным схемам. На 8-й неделе терапии средняя доза тразодона составила 255 мг/сут, пароксетина — 23,75 мг/сут, сертралина — 63,6 мг/сут, эсциталопрама — 12,5 мг/сут, венлафаксина — 170 мг/сут. С первой по четвертую неделю эффект тразодона по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D) был несколько более заметным относительно препаратов сравнения. На 6-8-й неделях по выраженности антидепрессивного эффекта группы уже не различались, что еще раз подтверждает сопоставимую эффективность антидепрессантов (рис. 5). Однако тразодон эффективнее устранял нарушения сна и соматические проявления тревоги.



Рис. 5. Сопоставимый антидепрессивный эффект тразодона, препаратов класса СИОЗС и ИОЗСН (Е.А. Хаустова, О.С. Чабан, 2012)

Многофункциональные свойства и механизмы действия тразодона дают возможность применять его для устранения всех симптомов, сопутствующих депрессии, без развития побочных эффектов, которые часто возникают при терапии препаратами СИОЗС.

В Украине оригинальный тразодон производства Angelini (Италия) представлен компанией «Дилео Фарма» под названием Триттико. Это лекарственная форма тразодона с контролируемым высвобождением, поэтому вся суточная доза может быть принята за один раз. Сочетание нескольких механизмов терапевтического действия делает Триттико многофункциональным препаратом. Дозозависимая многофункциональность позволяет подобрать индивидуальную терапию каждому пациенту.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**