

Норадренергический парадокс и его значение при лечении депрессии и тревоги

Большое депрессивное расстройство (БДР) остается актуальной медико-социальной проблемой во всем мире. Анализ данных, полученных в глобальном исследовании бремени заболеваний в 2010 году, показал, что психические заболевания и злоупотребление психоактивными веществами занимают 7,4% в общей нозологической структуре болезней человечества, а одно только БДР в этой структуре имеет долю 40% (Н.А. Whiteford, L. Degenhardt, J. Rehm et al., 2013).

Эра интенсивного поиска средств психотерапии началась в 1950-х годах с открытия терапевтических свойств лития при биполярном расстройстве и хлорпромазина при шизофрении. В это же время были сделаны два революционных открытия, которые ознаменовали появление первых антидепрессантов. Первое из них состояло в том, что у ипрониазида, разработанного для лечения туберкулеза, обнаружилось неожиданное свойство улучшать настроение пациентов с этим заболеванием. Впоследствии именно ипрониазид стал первым антидепрессантом для клинического применения. Вторая находка — это имипрамин, «родственник» хлорпромазина по химической структуре, который изначально считали перспективным антипсихотиком, но в клинических исследованиях он проявил себя как эффективное средство от депрессии. При более детальном изучении обнаружилось, что ипрониазид ингибирует моноаминоксидазу (МАО), а имипрамин блокирует обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина (F. Lopez-Munoz, C. Alamo, 2009). Оба механизма действия приводят к повышению концентрации, а значит, и синаптической активности указанных моноаминовых нейромедиаторов. Подавление активности транспортеров норадреналина и серотонина или ингибирование МАО увеличивает время, в течение которого эти трансмисмиттеры присутствуют в синаптической щели. Параллельно в исследованиях антигипертензивного препарата резерпина было показано, что он может вызывать депрессию посредством истощения биогенных аминов (G. Lemieux et al., 1956). В совокупности эти наблюдения легли в основу моноаминовой гипотезы происхождения депрессивного расстройства, согласно которой депрессия является результатом абсолютного или относительного дефицита норадреналина и серотонина (W.E. Bunney Jr., J.M. Davis, 1965; J.J. Schildkraut, 1965). Со временем моноаминовая гипотеза подвергалась пересмотру и была дополнена новыми сведениями об изменении чувствительности норадреналиновых и серотониновых рецепторов, а также о возможной роли дофамина при депрессии (G.R. Heninger, P.L. Delgado, D.S. Charney, 1996; D.A. Slattery, A.L. Hudson, D.J. Nutt, 2004).

В настоящее время моноаминовая гипотеза остается базовой в представлениях о механизмах действия традиционных и новых препаратов для лечения БДР. Первые антидепрессанты — ингибиторы МАО и трициклические производные — кроме антидепрессивного действия проявляли множество побочных или нежелательных эффектов в результате взаимодействия с другими нейромедиаторными системами. В попытках избавиться от этих эффектов были разработаны «атипичные» ингибиторы обратного захвата моноаминов, а позже — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС, например, флуоксетин, циталопрам), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН, например, атомоксетин, ребоксетин) и, наконец, смешанные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН, например, венлафаксин, дулоксетин, милнаципран, дезвенлафаксин). Представители группы СИОЗС (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам и эсциталопрам), действие которых

направлено на уменьшение обратного захвата серотонина и усиление серотонинергической трансмиссии, позволяют достигать значительных успехов при лечении БДР. Однако они недостаточно эффективны у некоторых пациентов. Более того, уменьшая проявления БДР, они могут оставлять пациентов с резидуальными симптомами, такими как расстройство сна, тревожность, нарушения когнитивных функций и боль (P. Blier, M. Briley, 2011; H.J. Conradi et al., 2011). Поэтому большой интерес вызывали публикации о том, что эти резидуальные симптомы в некоторых случаях уменьшаются при назначении препаратов класса ИОЗСН (P. Blier, M. Briley, 2011, 2013). Кроме того, сообщалось, что применение ИОЗСН в некоторых случаях позволяет переломить ситуацию при депрессии, резистентной к СИОЗС. Например, после переключения «неответчиков», принимавших флуоксетин, на терапию дулоксетином наблюдалось улучшение состояния (D.G. Perahia et al., 2008). Эти наблюдения демонстрируют, что влияния только на трансмиссию серотонина может быть недостаточно для эффективной терапии БДР, и указывают на сложность взаимодействия между моноаминергическими системами, регулирующими настроение. В данном контексте важно подчеркнуть, что для реализации дополнительного терапевтического эффекта блокады обратного захвата норадреналина ИОЗСН следует назначать в достаточно высоких дозах.

С другой стороны, усиление центральной норадренергической активности может сопровождаться активацией нейросетей, ответственных за ощущения страха и тревоги. Соответственно, можно предположить, что вмешательства, усиливающие трансмиссию норадреналина, потенциально способны инициировать и поддерживать эти негативные эмоции. Существование такого механизма породило мнение среди некоторых клиницистов о том, что ИОЗСН и СИОЗН являются анксиогенными, по крайней мере, в начальной фазе терапии (S.M. Stahl, J. Mendels, G.E. Schwartz et al., 2002; P. Roy-Byrne, 2014). В то же время ИОЗСН широко применяются для лечения как депрессивных, так и тревожных расстройств, и не доказано, что эти препараты вызывают тревогу при условии правильной титрации доз. Это очевидное противоречие между усилением норадренергической трансмиссии и отсутствием клинического эффекта усиления тревоги получило название «норадренергический парадокс» (P. Blier, M. Briley, 2011).

Влияние норадренергических антидепрессантов на тревогу Обзор доказательной базы

Последний обзор на эту тему опубликовали в марте 2016 года А. Montoya и соавт. Ученые проанализировали основные базы исследовательских данных в поисках ответа на вопрос, способны ли популярные представители классов СИОЗН и ИОЗСН вызывать или усиливать тревогу при лечении пациентов с различными диагнозами, особенно БДР и тревожными расстройствами. В обзор включали все рандомизированные контролируемые исследования, в которых изучалось влияние терапии на проявления тревоги с применением валидированных методик оценки (шкал и опросников) или упоминалось усиление тревоги при лечении БДР и других расстройств

у взрослых пациентов (18-65 лет). В центре внимания были СИОЗН и ИОЗСН: атомоксетин, ребоксетин, милнаципран, дезипрамин, нортриптилин, венлафаксин, дезвенлафаксин, дулоксетин и др. В результате было найдено 52 исследования, удовлетворявших критериям поиска. Девять из них были посвящены лечению БДР, в остальных изучалась терапия тревожных расстройств, включая генерализованное тревожное расстройство (ГТР), социальное, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и соматоформные расстройства. По данным исследований, терапия некоторыми препаратами класса ИОЗСН не только не сопровождается усилением тревоги в ходе лечения БДР, но и эффективна в терапии широкого спектра тревожных расстройств. Особенно многочисленными являются доказательства терапевтических эффектов венлафаксина.

Венлафаксин

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным исследований венлафаксин в дозах от 37,5 до 225 мг/сут постоянно демонстрировал превосходство над плацебо по влиянию на симптомы тревоги по шкале НАМА и другим критериям у пациентов с ГТР или тревогой в рамках БДР. В краткосрочных (8 нед) и долгосрочных (28 нед) исследованиях на фоне приема венлафаксина улучшались как общие оценки по шкале НАМА, так и оценки отдельных аспектов тревожного поведения. В дозах 150 и 225 мг венлафаксин достоверно улучшал индивидуальные оценки психического компонента тревоги и чувства напряжения по шкале НАМА (J.T. Haskins et al., 1998). Достоверная положительная динамика наблюдалась также по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) и шкале тревоги Кови. При наблюдении сроком до 1 года рецидивы, определяемые по шкале НАМА как оценка ≥ 16 баллов, достоверно чаще возникали в группе плацебо, чем в группе венлафаксина: 53,7 против 9,8% соответственно ($p < 0,001$) (K. Rickels et al., 2010).

По данным исследования A.J. Gelenberg и соавт. (2000) длительностью 6 мес, в котором венлафаксин назначали для лечения ГТР, частота терапевтического ответа в группе венлафаксина составила 69% по сравнению с 42-46% в группе плацебо ($p < 0,001$). При долгосрочном наблюдении положительная динамика по шкале НАМА сопровождалась улучшением социального функционирования пациентов (P. Boyer et al., 2004).

В некоторых исследованиях венлафаксин сравнивали с другой активной терапией. В рандомизированном исследовании у пациентов с ГТР 8-недельная терапия венлафаксином (75-225 мг/сут) и эсциталопрамом (10-20 мг/сут) улучшала общие оценки по шкале НАМА, однако только в группе венлафаксина изменения были статистически достоверными по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) (A. Bose et al., 2008). Согласно данным двух других исследований венлафаксин достоверно превосходил буспирон при лечении ГТР по критериям шкал HADS и НАМА (J.R. Davidson et al., 1999; J.T. Haskins et al., 1998).

У пациентов с БДР и коморбидной тревогой эффект венлафаксина достоверно превышал эффект флуоксетина при оценке по шкале НАМА (P.H. Silverstone et al., 1999). В нескольких плацебо-контролируемых

исследованиях венлафаксин улучшал настроение у пациентов с депрессией по рейтинговой шкале депрессии Гамильтона (HAM-D), а также снижал оценку тревоги по шкале НАМА у пациентов с коморбидной тревогой или при использовании в условиях первичной практики у пациентов с соматоформными расстройствами (J.P. Feighner et al., 1995; J.P. Feighner et al., 1998; K. Kroenke et al., 2006).

В условиях общей практики у пациентов с БДР венлафаксин превосходил имипрамин по критериям рейтинговой шкалы социальной адаптации (Social Adjustment Rating Scale) (Y. Lecrubier et al., 1997). Как венлафаксин, так и имипрамин улучшали настроение, что показали оценки по рейтинговой шкале депрессии Монтоммери-Асберг и шкале общего клинического впечатления (CGI). Кроме того, терапия венлафаксином сопровождалась положительными оценками по шкалам CGI и опроснику социальной фобии у пациентов с социальным тревожным расстройством (M.R. Liebowitz et al., 2005), а также улучшала исходы в аспектах социального функционирования и работоспособности (K. Rickels et al., 2004). Исследования с участием пациентов с ПТСР подтвердили, что терапия венлафаксином, как и препаратами сравнения из класса СИОЗС — сертралином и пароксетином, снижает гипервозбудимость центральной нервной системы (ЦНС), положительно влияет на такие аспекты ПТСР, как повторное переживание травматического опыта, избегание и эмоциональное оцепенение (J. Davidson et al., 2006).

Венлафаксин проявил эффективность при лечении панического расстройства в двух больших исследованиях (M.H. Pollack et al., 2007). В первом 653 пациента с паническим расстройством с или без агорафобии рандомизировали в 4 группы: 1) венлафаксин в дозе 75 мг/сут; 2) венлафаксин 225 мг/сут; 3) пароксетин 40 мг/сут; 4) плацебо. Длительность терапии составляла 12 нед. Во втором исследовании 664 пациента с таким же диагнозом принимали 75 или 150 мг венлафаксина, 40 мг пароксетина или плацебо также в течение 12 нед. В обоих исследованиях исключалось участие пациентов с первичным диагнозом депрессии или ГТР. Первичным критерием эффективности лечения был процент пациентов, которые избавились от панических атак. Вторичные исходы включали изменения по шкалам тяжести панического расстройства (PDSS) и НАМА, уменьшение частоты панических атак и проявлений тревоги ожидания (по шкале паники и тревоги ожидания — Panic and Anticipatory Anxiety Scale). Венлафаксин достоверно превосходил плацебо во всех дозах по первичному критерию эффективности и по большинству вторичных критериев, так же, как и типичный представитель СИОЗС пароксетин. Более того, в дозе 225 мг/сут венлафаксин даже превосходил пароксетин при сопоставлении процента пациентов, избавившихся от панических атак, а также улучшения по PDSS.

Заслуживают внимания результаты рандомизированного исследования M.H. Pollack и соавт. (2014). В нем пациентов с социальным тревожным расстройством, которые плохо отвечали на терапию сертралином, переводили на прием венлафаксина (225 мг/сут), оставляли на сертралине с добавлением клоназепам или на сертралине с добавлением плацебо. В результате и венлафаксин, и сертралин + плацебо обеспечивали сопоставимую частоту терапевтического ответа (46%), определяемого как оценка по LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale) $\leq 50\%$. Не наблюдалось случаев усиления тревоги по шкалам LSAS или НАМА.

Дулоксетин

Аналогичным образом в нескольких исследованиях у пациентов с ГТР было показано, что дулоксетин также улучшает оценки тревоги по шкалам HAMA или HADS (M. Rynn et al., 2008; W.Y. Wu et al., 2011). В двух исследованиях дулоксетин в дозе 60 мг/сут служил препаратом сравнения при изучении нового антидепрессанта мультимодального действия — вортиоксетина в лечении пациентов с БДР и ГТР (J.P. Boulenger et al., 2014; A.R. Mahableshwarkar et al., 2014). Терапия дулоксетином сопровождалась достоверным снижением (то есть улучшением) оценок по шкале HAMA у пациентов с депрессией и коморбидной тревогой. У пациентов с ГТР дулоксетин в отличие от вортиоксетина достоверно превосшел плацебо по первичной конечной точке эффективности — уменьшению оценок по шкале HAMA, а также по вторичному критерию — шкале HADS. В обеих популяциях пациентов не сообщалось о случаях усиления тревоги, хотя на второй неделе после отмены дулоксетина как минимум 10% пациентов испытывали ухудшение симптомов, включая нервозность, тревогу, ажитацию и инсомнию.

Атомоксетин

В небольшом 10-недельном исследовании у 27 пациентов с социальным тревожным расстройством СИОЗН атомоксетин в режиме гибкого дозирования (40–100 мг/сут) не продемонстрировал достоверного эффекта в отношении тревоги при оценке по LSAS. Частота терапевтического ответа в группах атомоксетина и плацебо составила 21 и 33% соответственно (L.N. Ravindran et al., 2009). Таким образом, эффективность атомоксетина в лечении социального тревожного расстройства не доказана, однако и о случаях усиления тревоги на фоне терапии этим препаратом также не сообщалось.

Ребоксетин, дезипрамин и кломипрамин

Подобно атомоксетину ребоксетин относится к СИОЗН, то есть проявляет преимущественно норадренергическое действие. В плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании длительностью 8 нед у 42 пациентов с паническим расстройством терапия ребоксетином привела к достоверному уменьшению частоты панических атак и симптомов фобии по сравнению с группой плацебо (M. Versiani et al., 2002). Анализ девяти исследований у пациентов с БДР, проявляющих признаки коморбидной тревоги, ажитации и инсомнии, выявил достоверное превосходство ребоксетина над плацебо по влиянию на эти симптомы (S.M. Stahl et al., 2002).

Терапия дезипрамином и кломипрамином в рамках перекрестного исследования также достоверно сокращала частоту панических атак и улучшала поведенческие оценки по некоторым шкалам тревоги (Y. Sasson et al., 1999). В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с паническим расстройством с или без агорафобии в результате лечения дезипрамином достоверно уменьшилась частота панических атак, улучшились оценки тревоги по шкале HAMA и глобальные оценки фобии (R.B. Lydiard et al., 1993).

Обсуждение и выводы

Предположение об анксиогенном действии ИОЗСН и СИОЗН вытекает из современных представлений о роли норадреналина при стрессе и тревоге. В экспериментах стресс и тревога ассоциировались с усиленным высвобождением норадреналина, особенно в гипоталамусе, миндалине и синем пятне (locus coeruleus) (M. Tanaka et al., 2000). Нейроны синего пятна гиперактивны в состоянии тревоги. Оттуда возбуждение передается в миндалину, которая ответственна за формирование ощущений опасности, тревоги и страха. Норадренергические проекции в гипоталамус, неокортекс и мозжечок также происходят почти исключительно из синего пятна. Стимуляция паравентрикулярных ядер гипоталамуса активирует гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось, что обеспечивает мобилизацию резервов организма в ответ на стресс и тревогу. Более того, повышенная активность

гипоталамуса приводит к дальнейшей стимуляции норадренергических отделов мозга, и таким образом замыкается круг циркуляции тревоги (K. Itoi, N. Sugimoto, 2010).

С другой стороны, норадреналин играет важную роль в реализации высших корковых функций. Когнитивные функции находятся в обратной U-образной зависимости от норадренергической активности в префронтальной коре (ПФК). Для оптимального функционирования ПФК необходимы умеренные уровни норадреналина, активирующие α_2 -рецепторы и усиливающие предпочтительные входящие сигналы. В состояниях сонливости или усталости высвобождение норадреналина в ПФК снижается. А при стрессе избыток норадреналина активирует α_1 - и β -адренергические рецепторы, приводя к коллапсу функционирующих нейросетей и нарушениям рабочей памяти (A.B. Hains, A.F. Arnsten, 2008).

Сомнения в безопасности препаратов, обладающих эффектом усиления норадренергической передачи в ЦНС, не подтверждаются данными доказательной медицины. Обзор исследований,

в которых анксиогенные или анксиолитические эффекты могли быть объективно измерены стандартизованными клиническими инструментами, не подтвердил потенциала усиления тревоги. Ни в одном из 52 рандомизированных контролируемых исследований терапия препаратами класса ИОЗСН или СИОЗН с разной степенью селективности в отношении норадреналиновой передачи не приводила к усугублению проявлений тревоги у пациентов с депрессивными, тревожными и соматоформными расстройствами. Анксиолитические свойства обнаружены даже у «чистых» ингибиторов обратного захвата норадреналина — атомоксетина и ребоксетина.

Норадренергический парадокс может быть объяснен сложностью взаимодействий между норадренергическими ядрами и серотонин- и дофаминергическими отделами в аспектах регуляции функций гипоталамуса и коры головного мозга. Высвобождение норадреналина из норадренергических терминалей аксонов может регулироваться дофаминергическими, серотонинергическими, а также пресинаптическими α_2 -ауторецепторами. Более того, разные подтипы

дофаминергических и серотонинергических рецепторов являются возбуждающими или ингибирующими. Поэтому изменения в экспрессии определенного типа рецепторов и/или доступности соответствующего ему нейромедиатора могут быть скорректированы компенсаторными изменениями в остальных трансмиссивных системах (B.P. Guiard et al, 2008).

Для практики можно сделать один важный вывод: усиление норадренергической трансмиссии при использовании препаратов из групп ИОЗСН или СИОЗН у пациентов с депрессивным или тревожными расстройствами является безопасным и не приводит к появлению или усилению тревоги. Более того, некоторые из упомянутых препаратов с норадренергической активностью проявляли выраженный и клинически значимый анксиолитический эффект. Наиболее полная доказательная база эффективности при тревожных, фобических, соматизированных расстройствах, а также в отношении коморбидной тревоги при БДР накоплена в настоящее время для венлафаксина.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

ВЕЛАКСИН® ВЕНЛАФАКСИН **Європейський антидепресант подвійної дії**

- Унікальний дозозалежний ефект¹
- Достовірне зниження рівня тривоги вже з першого тижня лікування²
- Більш ефективний ніж СИЗС при лікуванні депресії³
- Хороша переносимість⁴
- Прийом препарату 1 раз на добу

Велаксин® — препарат першого вибору для лікування депресії і тривоги в міжнародних і українських протоколах по психіатрії

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Супутнє застосування з інгібіторами моноамінооксидази (МАО), а також протягом 14 днів після відміни інгібіторів МАО. Тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (АТ 180/115 та вище до початку терапії). Закритокутова глаукома. **Побічні реакції.** Артеріальна гіпертензія, вазодилатація, зниження апетиту, запор, нудота, порушення сну, сухість у роті, слабкість, втома. **Р.С.** № UA/3580/02/01-03. **Виробник.** Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

1. PH. Roseboom, NH. Kalin: Neuropharmacology of Venlafaxine Depression and Anxiety, Vol 12, Suppl 1:20–29 (2000). 2. Khan A. et al 1998 «The use of Venlafaxine in the treatment of Major Depression and Major Depression associated with anxiety: a dose-response study». 3. Bauer M, Tharmanathan P. al, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci: 2009 Apr 259(3):172–85. 4. Pollack et al, Depress Anxiety 2007;24 (1):1–14

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

