

С.Г. Бурчинский, к.м.н., ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

# Антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: выбор для невролога

**Депрессия — одна из ведущих медико-социальных проблем современного общества. Важнейшей отличительной чертой депрессивных состояний является их выход за пределы психиатрической патологии, неуклонное повышение удельного веса психогенных, соматогенных форм, дистимии, циклотимии и других по сравнению с классическими эндогенными депрессиями. Так, в настоящее время доля непсихотических расстройств в общей структуре депрессивной патологии превышает 60%. Именно этим обусловлен тот факт, что в последние годы все большее количество таких пациентов обращаются не к психиатру, а к врачу первичного звена — участковому терапевту, но преимущественно к неврологам.**



С.Г. Бурчинский

Сегодня можно выделить три особенности, характеризующие современные депрессии непсихотического регистра: 1) преобладание тревожного компонента в клинической картине заболевания (примерно у 77% пациентов); 2) коморбидность, т.е. сочетание депрессивных, невротических и соматических проявлений; 3) доминирование соматовегетативной составляющей в симптоматике.

Тревожность — одно из наиболее частых, а нередко и наиболее ярких проявлений клинической картины как при различных формах психосоматики, так и в неврологической и общемедицинской практике в целом. Распространенность тревожных расстройств в популяции достигает 15-25%, а у пациентов неврологических и терапевтических амбулаторий и стационаров — 30-40%. Рассмотрим кратко проблему сочетанных тревожно-депрессивных расстройств. Известно, что у 75% пациентов с тревожными расстройствами, особенно у лиц пожилого возраста, отмечается наличие той или иной формы аффективной патологии — от слабо выраженной дистимии или циклотимии (сезонное аффективное расстройство) до клинически выраженных депрессивных расстройств. В свою очередь, у 96% больных с депрессивными проявлениями отмечаются один или больше симптомов тревоги. Особенно характерна общность соматовегетативных проявлений тревоги и аффективных расстройств, нередко маскирующих наличие психопатологических реакций картиной типичной соматической патологии.

Существует несколько гипотез относительно природы коморбидности тревоги и депрессивных расстройств. Наиболее обоснованной представляется концепция, согласно которой в основе тревоги лежит выраженная негативная аффектация, а в основе депрессии — сочетание выраженной негативной аффектации (в меньшей мере) и сниженного позитивного аффекта (в большей мере). То есть тревожность и депрессивность являются во многом сходными, но не идентичными по своему патогенезу состояниями, а различия в клинических проявлениях обусловлены наследственным фактором, особенностями индивидуальной психореактивности и рядом других причин.

Сегодня наиболее популярными в мире средствами терапии депрессий остаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Этому способствует высокая эффективность данных средств (во многих случаях равноценная таковой ТЦА) в сочетании с благоприятными характеристиками безопасности.

В то же время в связи с тем, что за последние годы спектр препаратов СИОЗС значительно увеличился, практические врачи оказались перед не менее сложной проблемой выбора оптимального средства для лечения конкретного больного.

Несмотря на наличие одинакового ведущего механизма действия — блокады обратного захвата серотонина — СИОЗС имеют существенные различия по степени селективности и мощности данного действия, по клинико-фармакологическим эффектам и профилю безопасности. Поэтому знание особенностей и преимуществ того или иного препарата упомянутой группы является залогом их успешного применения на практике.

При этом необходимо подчеркнуть, что эффективность отдельных антидепрессантов, в том числе представителей одного класса, существенно отличается при различных синдромах в рамках одной нозологической формы. Представление об одинаковой эффективности препаратов одного класса при лечении пациентов с определенной нозологической формой не только спорно и противоречит клиническому опыту, но и приводит к назначению шаблонной терапии без учета особенностей клинической картины.

Учитывая, что идеального СИОЗС (да и любого антидепрессанта) в принципе не существует, можно отметить препараты, которые выделяются преимуществами и клиническими возможностями. Речь идет о пароксетине и эсциталопраме.

Почему же данные СИОЗС заслуживают особого внимания?

Среди всех СИОЗС именно пароксетин и эсциталопрам обладают максимальными широтой клинико-фармакологических эффектов и мощностью антидепрессивного действия. Кроме того, эти препараты рассматриваются как наиболее перспективные СИОЗС для неврологической практики. Поэтому представляется целесообразным кратко рассказать об особенностях механизмов действия и клинической фармакологии этих средств, возможностях их практического применения, а также очертить рамки рационального использования каждого из них.

По своей химической структуре пароксетин является производным пиперидина, т.е. принципиально отличается в этом отношении как от других СИОЗС, так и от ТЦА.

Пароксетин является одним из наиболее мощных среди всех известных на сегодня СИОЗС. Согласно современным представлениям мощность серотонинергического действия служит основным фактором, определяющим выраженность тимоаналептического эффекта. В то же время пароксетин практически не влияет на обратный захват норадреналина и дофамина, однако все же обладает слабым сродством к различным типам постсинаптических рецепторов: адрено-, серотонин-, гистамин-, ГАМК-эргическим и опиатным. Связывание данного препарата с постсинаптическими холинорецепторами также незначительно по сравнению с ТЦА и сопоставимо с другими представителями СИОЗС.

Если антидепрессивные эффекты пароксетина в достаточной мере объясняются его влиянием на систему обратного захвата серотонина и повышением активной синаптической концентрации данного медиатора, то механизмы реализации анксиолитического и антифобического действия в значительной степени определяются влиянием на динамику количества постсинаптических серотониновых рецепторов (5-НТ-2С типа), а именно снижением плотности упомянутого подтипа серотониновых рецепторов. Постсинаптическая гиперчувствительность 5-НТ-2С-рецепторов может являться важным звеном в развитии различных клинических форм тревожно-депрессивных расстройств, а ее устранение в результате влияния пароксетина может в той или иной мере объяснить эффективность данного препарата в лечении упомянутых форм патологии.

Кроме того, учитывая роль постсинаптических серотонин- и адренорецепторов в патогенезе депрессий, а ГАМК-рецепторов — в развитии тревожных расстройств, именно эти механизмы (адрено- и серотониноблокирующие и ГАМК-миметические) могут играть важную роль в обеспечении антидепрессивного и анксиолитического действия пароксетина, а слабая выраженность холинолитического потенциала — в минимизации риска развития холинолитических побочных эффектов, типичных для препаратов ТЦА.

Также существует ряд других моментов в фармакодинамике пароксетина, которые непосредственно определяют его клиническое действие. Так, ингибирование обратного захвата серотонина под влиянием пароксетина сохраняется и продлевается при повторном применении. Данное наблюдение представляется весьма важным при интерпретации факта повышения эффективности действия этого препарата при длительном приеме.

Таким образом, важнейшей положительной характеристикой пароксетина является оптимальная сбалансированность всех трех его компонентов психотропной активности: тимоаналептического, анксиолитического и стимулирующего действия, что позволяет характеризовать пароксетин как наиболее универсальный СИОЗС для лечения различных форм депрессивных состояний и тревожных расстройств. Несмотря на то что препарат обладает выраженным анксиолитическим действием, у него отсутствуют седативные свойства, что позволяет широко применять его в амбулаторных условиях при необходимости сохранения пациентом полноценных социальных функций.

Весьма значимым моментом для обоснования применения пароксетина в неврологической практике является отсутствие у него, в отличие от других СИОЗС, фармакологически активных метаболитов, что позволяет проводить более прогнозируемую терапию и снижает риск возникновения непредвиденных побочных эффектов или лекарственного взаимодействия. Длительность периода полувыведения от 16 до 21 ч позволяет назначать препарат 1 раз в сутки, что особенно важно при амбулаторном лечении.

В клинической практике пароксетин проявил себя как эффективный инструмент лечения депрессивных, тревожных и фобических расстройств.

Одним из наиболее значимых клинических эффектов пароксетина, особенно для неврологических и соматических больных, является более раннее наступление тимоаналептического эффекта (уже на 3-4-й день после начала приема) по сравнению с ТЦА и другими СИОЗС, причем уже на ранних этапах терапии отчетливо выявляется

Продолжение на стр. 26.



ФАРМАСТАРТ

неврология • психиатрия

## ПАРОКСИН (ПАРОКСЕТИН)



Доказанная эффективность при депрессиях<sup>1,2</sup> и тревогах<sup>3,4</sup>

Высокий профиль безопасности<sup>1,5</sup>

Удобство приема — 1 раз в сутки<sup>6</sup>

Самый доступный по цене пароксетин в Украине<sup>7</sup>

1. Stocchi F, Nordera G, Jokinen R.N., et al. J. Clin. Psychiatry, 2003 Mar; 64 (3), 250-258.
2. Katzman M.A., Tricco A.C., McIntosh D. et al. J. Clin. Psychiatry, 2007 Dec; 68 (12), 1845-59.
3. Liebowitz M.R., Stein M.B., Tancer M. et al. J. Clin. Psychiatry, 2002 Jan; 63 (1), 66-74.
4. Rickels K., Zaninelli R., McCafferty J. et al. Am J. Psychiatry, 1960; 4, 2003.
5. Montgomery S.A. Int Clin Psychopharmacol. 2001 May; 16 (3), 169-78.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата № 406 от 14.05.10.
7. Еженедельник «Аптека», № 13 (934), 31 марта 2014 г.

**Состав.** Действующее вещество — пароксетина гидрохлорида полугидрат. 1 таблетка содержит пароксетина гидрохлорида полугидрата в пересчете на пароксетин 20 мг.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антидепрессанты. Код АТС N06A B05.  
**Побочные эффекты.** Со стороны системы кровообращения: повышенная кровоточивость кожи и слизистых оболочек (экхимоз), тромбоцитопения. Со стороны иммунной системы: аллергические реакции (включая крапивницу и ангионевротический отек). Со стороны эндокринной системы: возможен синдром, обусловленный недостаточной секрецией антидиуретического гормона.

**Фармакодинамика.** Пароксетин является сильнодействующим селективным ингибитором поглощения нейронами головного мозга 5-гидрокситриптамина (5-НТ, серотонина), что предопределяет его антидепрессивное действие и эффективность.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Информация для специалистов здравоохранения.**

Для получения детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства.

О нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете сообщить в ООО «Фарма Старт» по телефону (044) 281-23-33.



Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124,  
г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8;  
Тел.: (+38-044) 281-23-33;  
www.phs.ua





ФАРМАСТАРТ

неврологія • психіатрія

## ЭСЦИТАМ (ЭСЦИТАЛОПРАМ)



- **Высокая эффективность** при депрессиях и тревогах<sup>1,2,3,4</sup>
- **Доказанная биоэквивалентность** оригинальному эсциталопраму<sup>5</sup>
- **Один из самых доступных по цене эсциталопрамов в Украине**<sup>6</sup>

1. Boulenger et al. Curr Med Res Opin 2006; 22: 1331-4.
2. Khan et al. Clin Drug Invest, 2007; 27: 481-92.
3. Montgomery et al. Int J Psychopharmacology 2006; 21: 297-309.
4. Baldwin et al. Br J Psychiatry 2006; 189: 264-1.72.
5. Bioequivalence Study Number: 2007-003996-38, Clin. Report, Dec.2007, Summary, p.8.
6. [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register\\_prices\\_drugs/?\\_pg=1](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_prices_drugs/?_pg=1).

**Состав:** действующее вещество: эсциталопрам;

1 таблетка содержит эсциталопрама гидроген оксалата соответственно 10 мг и 20 мг.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антидепрессанты. Код АТХ N06A B04. Показания. Лечение больших депрессивных эпизодов, панических расстройств с или без агорафобии, социальных тревожных расстройств (социальная фобия), генерализованных тревожных расстройств, обсессивно-компульсивных расстройств.

**Побочные эффекты.** Эсцитам, как правило, являются преходящими и незначительными. Тошнота, снижение или усиление аппетита, диарея, запор, рвота, сухость во рту, тревога, беспокойство, аномальные сны, снижение либидо, аноргазмия у женщин, бессонница, сонливость, головокружение, парестезия, тремор.

**Фармакодинамика.** Эсцитам является антидепрессантом, селективным ингибитором обратного захвата серотонина, который обуславливает клинические и фармакологические эффекты препарата. Он обладает высоким сродством к основному связывающему элементу и сопредельному с ним аллостерическому элементу транспортера серотонина и не обладает совсем или обладает очень слабой способностью связываться с рядом рецепторов, включая серотониновые 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>-рецепторы, дофаминовые D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторы, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β-адренергические рецепторы, гистаминовые H<sub>1</sub>-, M-холинорецепторы, бензодиазепиновые и опиатные рецепторы.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Информация для специалистов здравоохранения.**

Для получения детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства.

О нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете сообщить в ООО «Фарма Старт» по телефону (044) 281-23-33.



Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124,  
г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8;  
Тел.: (+38-044) 281-23-33;  
[www.phs.ua](http://www.phs.ua)

С.Г. Бурчинский, к.м.н., ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

# Антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: выбор для невролога

Продолжение. Начало на стр. 25.

также анксиолитическое действие препарата, нарастающее в процессе дальнейшего лечения.

Кроме того, пароксетин достаточно эффективно и быстро устраняет расстройства сна, связанные с депрессией. Клинически это проявляется в постепенном увеличении продолжительности, а затем и улучшении качества сна при отсутствии гипнотического эффекта.

Наконец, важнейшей стороной клинического применения пароксетина является его эффективность в лечении всего спектра тревожных расстройств. Препарат обладает существенными преимуществами в лечении тревожных, фобических и панических расстройств перед транквилизаторами бензодиазепинового ряда, а именно отсутствие зависимости, появления выраженной седации, необходимости приема несколько раз в сутки — т.е. он лишен свойств, существенно ограничивающих применение бензодиазепинов, особенно при длительном лечении. Кроме того, в отличие от бензодиазепиновых транквилизаторов, применение пароксетина при тревожно-фобических расстройствах является в определенном смысле патогенетическим.

Заметим, что в ряду СИОЗС не все препараты демонстрируют сопоставимую эффективность по отношению к тревожным расстройствам. Так, антидепрессанты с выраженным стимулирующим действием (например, флуоксетин) в некоторых случаях могут усиливать выраженность острых тревожных расстройств (на первых неделях терапии иногда наблюдается обострение проявлений панического расстройства). Исходя из этого наиболее оптимальны и показаны для применения препараты сбалансированного действия, в частности пароксетин.

Еще одним важным преимуществом пароксетина является его хорошая переносимость. Практически во всех проведенных сравнительных исследованиях отмечалось незначительное количество случаев развития побочных эффектов при его приеме, их преходящий характер при продолжении терапии. В этом отношении пароксетин существенно превосходит ТЦА. Таким образом, пароксетин представляет собой один из лучших современных препаратов СИОЗС по критерию широта действия/эффективность/безопасность, что позволяет максимально широко применять его при депрессиях в ангионеврологии, при неврозах, психосоматике и т.д. Во же время определенные сложности в применении данного препарата в условиях полипрагмазии и у пациентов определенных категорий (в гериатрической практике, при патологии печени и почек) обуславливают потенциальные ограничения в его назначении. Поэтому имеет смысл обратиться к оценке возможностей еще одного препарата СИОЗС — самого «молодого» из них, но уже завоевавшего широкую популярность в мире как у психиатров, так и у неврологов и врачей общей практики, — эсциталопрама.

Идеология создания эсциталопрама базировалась на принципиально ином подходе, чем классический химический синтез новой молекулы и последующий ее скрининг в качестве потенциального лекарственного средства. В основу упомянутого подхода был положен принцип стереоселективности, т.е. выделения активного стереоизомера из рацемической смеси ранее известного антидепрессанта из группы СИОЗС — циталопрама.

Оказалось, что известный СИОЗС — циталопрам, который до определенного времени считался эталоном селективности в отношении обратного захвата серотонина, также представляет собой рацемическую смесь R- (правовращающего) и S- (левовращающего) изомеров, причем способность ингибировать обратный захват серотонина у S-изомера в 100 раз выше, чем у R-изомера. Таким образом, практически вся клиническая эффективность циталопрама реализуется за счет одного S-изомера. Поэтому перспективной и многообещающей задачей для психофармакологии с целью усиления фармакологических эффектов стало выделение именно активного S-изомера и создание на его основе нового лекарственного средства. В результате появился эсциталопрам — антидепрессант нового поколения в ряду СИОЗС.

Эсциталопрам — наиболее селективный препарат из всех СИОЗС. Он практически не взаимодействует с какими-либо постсинаптическими рецепторными структурами в ЦНС, не влияет на обратный захват других нейромедиаторов и на нейрональные ионные каналы. При этом эсциталопрам является не только мощным и максимально селективным ингибитором основного высокоаффинного компонента обратного захвата серотонина, но и модулятором другого компонента системы обратного захвата — низкоаффинного аллостерического, обеспечивающего физиологическую регуляцию активности основного высокоаффинного компонента. Это свойство позволяет рассматривать эсциталопрам не только как собственно ингибитор обратного захвата серотонина, но и как препарат с дополнительным регулирующим влиянием на этот процесс, т.е. запускающий физиологические механизмы обратного захвата при снижении концентрации серотонина в синаптической щели, что имеет место при депрессиях. Именно этот механизм лежит в основе мощного тимоаналептического эффекта эсциталопрама, который у него наиболее выражен среди всех препаратов СИОЗС. Благодаря наличию данного механизма эсциталопрам относят к отдельной подгруппе антидепрессантов — аллостерических модуляторов и СИОЗС двойного действия.

В специальном исследовании применения эсциталопрама у постинсультных больных были выявлены не только его высокая профилактическая эффективность в отношении предупреждения развития постинсультной депрессии, но и способность к улучшению когнитивных функций и повышению выживаемости. Это свидетельствует о наличии у данного препарата наряду с антидепрессивным нейропротекторного действия, уникального для антидепрессантов как класса

лекарственных средств, что повышает интерес неврологов к эсциталопраму.

В спектр клинического применения эсциталопрама также входят все основные формы тревожных расстройств: генерализованное тревожное расстройство (ГТР), паническое расстройство (ПР), социальная фобия (СФ), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР). Эсциталопрам оказался высокоэффективным средством лечения всех видов тревожных расстройств как при краткосрочном (10-12 нед), так и при длительном (24 нед) применении.

Безопасность эсциталопрама заслуживает отдельного рассмотрения, поскольку именно этот критерий сегодня ставится во главу угла при выборе того или иного антидепрессанта. К благоприятным в упомянутом плане фармакокинетическим особенностям эсциталопрама относятся:

- 1) линейный дозозависимый характер;
- 2) высокая биодоступность;
- 3) минимальные изменения биотрансформации с возрастом;
- 4) низкий потенциал лекарственного взаимодействия.

Перечисленные особенности свидетельствуют о высокой степени прогнозируемости лечения эсциталопрамом, возможности его безопасного применения у пациентов пожилого и старческого возраста, а также при полипрагмазии, что является весьма важными клиническими преимуществами данного препарата. Кроме того, наличие прямой корреляции между показателями селективности влияния на обратный захват серотонина и уровня безопасности СИОЗС также позволяет говорить об эсциталопраме как одном из наиболее безопасных представителей данного класса.

Таким образом, сегодня эсциталопрам можно рассматривать как один из наиболее эффективных и безопасных антидепрессантов.

В связи с этим возникает вопрос: во всех ли клинических случаях необходимо отдавать приоритет эсциталопраму по сравнению с пароксетином? Очевидно, следует вспомнить и о некоторых преимуществах пароксетина перед эсциталопрамом по ряду критериев.

1. Пароксетин имеет больший объем доказательной базы эффективности при тревожных расстройствах в рамках соматоформных расстройств и психогенных болевых синдромах — весьма частых патологических состояниях в неврологической практике.

2. Хотя и пароксетин, и эсциталопрам относятся к антидепрессантам сбалансированного типа действия, у пароксетина все же несколько более выражен анксиолитический компонент, что может свидетельствовать о целесообразности его выбора при лечении выраженной тревожной депрессии и особенно при агитированных депрессиях.

3. Несколько более раннее начало проявления тимоаналептического эффекта у пароксетина (к концу 1-й недели лечения) может определять его выбор для терапии пациентов с психологической установкой на быструю достижения первых результатов лечения.

4. Отсутствие активных метаболитов в процессе биотрансформации пароксетина является одним из значимых критериев повышения прогнозируемости лечения, т.е. минимизации риска развития неожиданных побочных эффектов.

5. Доказанное улучшение качества сна при отсутствии прямого гипнотического эффекта позволяет рекомендовать именно пароксетин при клинически значимых расстройствах сна на фоне депрессивных расстройств у пациентов с ангионеврологической, психосоматической и неврологической патологией.

6. Относительно более доступная цена препаратов пароксетина по сравнению с таковой препаратов эсциталопрама.

В то же время эсциталопрам имеет ряд определенных преимуществ не только перед пароксетином, но и перед другими препаратами группы СИОЗС.

1. Линейное усиление активности эсциталопрама по мере утяжеления клиники депрессии делает его препаратом выбора при тяжелых клинических формах.

2. Максимальная сбалансированность клинических эффектов данного лекарственного средства позволяет рекомендовать его во всех клинических случаях, при которых нежелательно усиление тормозного либо активирующего компонента.

3. По критерию безопасности эсциталопрам является одним из лучших антидепрессантов в целом, что особенно позволяет выбирать его у пациентов с сопутствующей патологией, а также у лиц пожилого и старческого возраста.

4. Минимальный потенциал лекарственного взаимодействия среди всех СИОЗС определяет целесообразность назначения эсциталопрама в условиях полипрагмазии, которая практически неизбежна у пациентов с депрессией на фоне той или иной неврологической патологии.

И хотя в целом сегодня эсциталопрам можно считать наиболее усовершенствованным препаратом группы СИОЗС, тем не менее по ряду критериев и в определенных клинических ситуациях может быть показано назначение пароксетина.

В этой связи заслуживают внимания специалистов единственные на украинском фармацевтическом рынке препараты пароксетина и эсциталопрама отечественного производства — Пароксин (в форме таблеток, содержащих 20 мг пароксетина) и Эсцитам (в форме таблеток, содержащих 10 мг и 20 мг эсциталопрама) производства завода «Фармастарт». Эти лекарственные средства позволяют проводить максимально гибкую, индивидуализированную антидепрессивную и противотревожную фармакотерапию, что существенно расширяет перспективы использования СИОЗС в отечественной клинической практике, открывая возможность более широкого их применения в неврологии как препаратов выбора в лечении депрессивных и тревожных расстройств различного генеза.

Список литературы находится в редакции.

