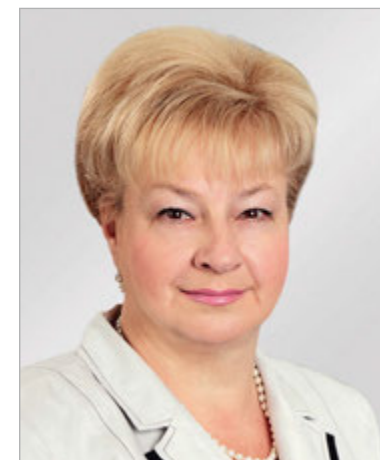


Принципи лікування депресії та новітні можливості сучасних антидепресантів

Цьогоріч у березні відбулася науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю «Сучасна парадигма раціональної терапії неврологічних захворювань». Захід був присвячений обговоренню сучасних аспектів діагностики, лікування та реабілітації при найпоширеніших психічних розладах та неврологічних захворюваннях, а також впливу пандемії COVID-19 на психічне здоров'я населення. Із доповіддю на тему «Ефективність антидепресивної терапії: проблеми та рішення» виступила д. мед. н., професорка, заступниця директора з наукової роботи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» **Наталія Олександрівна Марута**.



Н.О. Марута

Депресія як найпоширеніше психічне захворювання у світі

Депресія зустрічається у клінічній практиці не лише психіатрів, але й лікарів загальної практики, неврологів, кардіологів тощо. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кожна шоста людина хоча б раз у житті переживала депресивний епізод, а близько 350 млн осіб у світі страждають на депресію. Захворювання чинить суттєвий негативний вплив на якість життя пацієнта, зменшує працездатність та може бути причиною самогубства, тож своєчасна діагностика й ефективне лікування мають принципово важливе значення.

Окрім того, депресія пов'язана з високим рівнем інвалідації та суттєвим зниженням соціального функціонування. Показник DALY (від англ. Disability Adjusted Life Years – роки життя з поправкою на непрацездатність при депресії), що відображає загальний тягар захворювання, виражений у кількості років, втрачених через поганий стан здоров'я, інвалідність або передчасну смерть, при депресії становить 40,5%.

Дослідження експертів Світового банку показали, що в Україні найпоширенішими психічними захворюваннями є депресія, тривожні розлади та розлади, пов'язані з вживанням алкоголю й інших психоактивних речовин. При цьому депресія – лідер з-поміж психічних патологій серед українців.

Пандемія чинить суттєвий негативний вплив на психічне здоров'я населення, зокрема осіб, які перехворіли на COVID-19. Згідно з результатами дослідження S. Kisely et al. (2020), через один рік після виписки зі стаціонара сукупна поширеність клінічно значущих депресивних, тривожних та посттравматичних стресових розладів (ПТСР) становить 29%. Серед осіб, які одужали від COVID-19, розлади психіки та поведінки зустрічаються з такою частотою:

- пригнічений настрій – 10,5%;
- безсоння – 12,1%;
- тривожність – 12,3%;
- дратівливість – 12,8%;
- порушення пам'яті – 18,9%;
- втома – 19,3%;
- травматичні спогади – 30,4%;
- розлади сну – майже 100%.

Виділяють такі чинники формування депресії, як виховання та вплив середовища, генетична схильність, життєвий досвід, органічна церебральна патологія, а також особистісні чинники як акумуляційний провідний фактор.

Нині наукова спільнота приділяє велику увагу вивченню обтяженої спадковості як одного з факторів ризику розвитку депресії. Професорка підкреслила, що висока поширеність депресії серед найближчих родичів корелює з її тяжкістю, високою частотою рецидивів та раннім дебютом захворювання.

Патогенез розвитку та топічний діагноз депресії

У патогенезі депресії основну роль відіграють порушення нейротрансмітерного функціонування, зокрема серотонінергічних, дофамінергічних, норадренергічних та інших систем. Провідне значення при цьому має порушення обміну в серотонінергічній системі, що відповідає за функцію позитивного підкріплення, відчуття задоволення при досягненні результату тощо (Yang et al., 2011). З точки зору анатомічних структур із виникненням депресії найбільшою мірою пов'язані зміни у так званих фронтостріальних колах головного мозку. Так, лобові частки та підкіркові сірі вузли інтегровані у замкнені нейрональні системи – «кола», циркуляція збудження в яких залучена до керування емоціями. Загальновідомо, що депресія частіше супроводжує захворювання підкіркових базальних гангліїв та порушення зв'язку між ними у лобовій корі. Кінцевим патофізіологічним аспектом розвитку депресії, імовірно, є дисфункція лобових часток.

Депресія асоційована зі зменшенням об'єму гіпокампа в осіб усіх вікових груп. Так, згідно з результатами дослідження E. Douven et al. (2018), серед пацієнтів, які страждають на депресію та перебувають у фазі ремісії, відзначається на 19% менший розмір гіпокампа порівняно з контрольною вибіркою.

Депресія при органічних захворюваннях головного мозку

Депресія часто спостерігається при органічних захворюваннях головного мозку, зокрема інсультах, судинних енцефалопатіях, хворобі Паркінсона, нейродегенеративних патологіях з переважним ураженням підкіркових базальних гангліїв та розсіяному склерозі (Гусев, Богопєпова, 2018). Згідно з результатами дослідження Н.Н. Яхно та співавт. (2016), депресія відзначається також в 65% осіб із дисциркулярною енцефалопатією, при цьому в 35% наявні ознаки «малої» депресії, а у 38% – великого депресивного розладу.

Депресія може розглядатися як чинник ризику інсульту, оскільки на її тлі:

- змінюється рівень кортизолу, що призводить до розвитку атеросклерозу та симпатоадреналової гіперактивності;
- змінюється вміст катехоламінів, що спричиняє вазоконстрикцію, активацію тромбоцитів та стимуляцію коагуляції, кардіоритмічні порушення;
- розвивається дисфункція тромбоцитів, асоційована зі змінами серотонінових рецепторів, що є підґрунтям для гіперкоагуляції;
- порушується баланс периферичної ланки вегетативної нервової системи, що зумовлює кардіоритмічні порушення.

Проблеми діагностики та лікування депресії

Депресія часто не діагностується своєчасно: у 19% випадків замість неї виставляють інші діагнози, у 26% – розлад не діагностують ззагалі, а в 34% – неточно і лише в 21% випадків діагноз «депресія» встановлюють коректно. При цьому лікування отримують менш ніж 50% хворих, тоді як адекватну терапію – лише 10,7%.

Проблемами ефективного лікування депресії є:

1. **Гетерогенність захворювання:** діагностична (необхідність диференціювання моно- та біполярного депресивного розладів); симптоматична (необхідність диференціювання тривожної, атипової, психотичної депресії); функціональна (наявність когнітивних порушень); біохімічна (різноманітність запальних підтипів депресивних розладів).

Динамічний аспект гетерогенності депресій визначає наявність різних варіантів депресивного розладу. Розроблена персоналізована модель періодизації перебігу афективних розладів дозволила реєструвати такі патології:

- депресія, що відповідає клінічним критеріям Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) для депресивного епізоду і підтверджена показником за шкалою Гамільтона для оцінки депресії (HDRS-17) більш як 7 балів;
- субдепресія – підпороговий депресивний стан тривалістю більш ніж два тижні, що не задовольняє за тяжкістю / набором симптомів формальних діагностичних критеріїв МКХ-10 щодо депресивного епізоду;
- гіпоманія – афективний стан, що відповідає критеріям гіпоманії за МКХ-10 при мінімальній тривалості не менш як два тижні;
- змішаний афективний стан – задовольняє критерії як гіпоманії, так і субдепресії згідно з МКХ-10 (при мінімальній тривалості не менш ніж два тижні);
- повна ремісія – стійка відсутність значущих афективних симптомів, що підтверджується за показниками HDRS-17 і оригінального опитувальника для оцінки резидуальних порушень при афективній патології;
- ремісія з рідкісними піками – стан, при якому періодично виникають епізоди спалахів (піків) афективних симптомів, що за тяжкістю відповідають клінічно вираженій депресії (критеріям депресивного епізоду згідно з МКХ-10), але за тривалістю не перевищують 14 днів. При цьому в проміжку між піками афективна симптоматика не досягає рівня вираженої депресії, а період між піками становить більш як один місяць;
- ремісія з частими піками – стан, за якого проміжки між піками афективних симптомів коливаються від двох тижнів до одного місяця.

2. **Коморбідність** – найпоширенішим варіантом є поєднання депресії та тривоги. Згідно з даними S. Kasper et al. (2014), розлади депресивного спектра спостерігаються у 48% пацієнтів із ПТСР, у 65% – із панічними атаками, у 70% – із соціальною фобією, у 67% – з обсесивно-компульсивним розладом (ОКР) та в 42% – із генералізованим тривожним розладом (ГТР).

3. **Рецидивування** – серед пацієнтів із депресією у 35% має місце рецидивний характер захворювання, у 50% депресія перебігає у вигляді єдиного епізоду та у 15% спостерігається хронічний афективний розлад (Eaton et al., 2008). Водночас, згідно з даними I. Colman et al. (2011), рецидивний перебіг депресії має місце у 55,3% випадків.

Сучасні принципи лікування депресії

Згідно з настановами Національного інституту охорони здоров'я США (NIH, 2017), загальні рекомендації щодо менеджменту пацієнтів із депресією включають такі терапевтичні кроки, як:

1. Обов'язкова оцінка ризику скоєння самогубства.
2. При лікуванні з використанням антидепресантів (АД) – уважний моніторинг стану пацієнта, побічних ефектів АД, підвищення ризику суїциду.
3. Інформування хворих про тривалість лікування, ознаки синдрому відміни, відсутність звикання до АД.
4. Ретельний контроль пацієнта на ранній стадії депресії, навіть якщо він не приймає АД.
5. Оцінка стану хворих із високим ризиком самогубства або віком менш ніж 30 років вже після першого тижня приймання АД.
6. Детальне обговорення можливих побічних ефектів АД – підвищення рівня тривоги, ажитації, виникнення суїцидальних думок.
7. Обговорення з пацієнтом вибору препарату, його ймовірної користі та доступності.
8. Оцінка можливості проведення немедикаментозного лікування, зокрема психотерапії.
9. Оцінка психосоціальних факторів, що сприяють початку і продовженню лікування депресії.
10. Надання пацієнту інформації про важливість збалансованого харчування та активного способу життя, а також дотримання режиму сну.

До факторів ризику суїцидальної поведінки у пацієнтів з депресією належать суїцидальні думки, наміри та плани, суїцидальна поведінка в анамнезі, випадки самогубства у сімейній історії, коморбідність (алкогольна чи наркотична залежність, шизофренія, розлади особистості тощо), чоловіча стать, безробіття, самотність, стресові події та відсутність підтримки.

Принципи належної практики при менеджменті депресивного розладу передбачають, що початок відповіді на лікування із застосуванням АД може статися на 4-6-му тижні терапії, але найчастіше – вже через 1-2 тижні. Приймання АД слід продовжувати не менш як шість місяців після отримання відповіді на лікування. Слід контролювати стан хворого щодо виникнення серотонінового синдрому (зазвичай на початку лікування), прояви якого включають пітливість, тахікардію, лихоманку, гіперрефлексію, гіпертонію, нудоту, діарею та зміну психічного стану. Крім того, при терапії АД варто проявляти настороженість стосовно розвитку гіпонатріємії, серед симптомів якої зустрічаються нудота, головний біль, нездужання або ступор, а ризик розвитку є вищим у пацієнтів старшого віку та жінок.

Особливу увагу потрібно приділяти окремим групам хворих, що частіше страждають через побічні ефекти АД – літнім особам (віком від 65 років) та пацієнтам із множинними порушеннями фізичного здоров'я. Перехресне титрування / перехід на інші АД слід здійснювати з обережністю та лише за клінічної необхідності використання таких схем.

Н.О. Марута представила сучасні стратегії посилення дії АД першої лінії, що включають застосування таких схем лікування:

1. Антидепресант + антидепресант:

- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) або венлафаксин + міртазапін (30-45 мг/добу, моніторинг ознак серотонінового синдрому) чи мінсерин (30 мг/добу) або тразодон (50-150 мг);

2. Антидепресант + антипсихотик (при депресивному психозі):

- СИЗС + кветіапін (150-300 мг/добу);
- флуоксетин + оланзапін;
- СИЗС + рисперидон (0,5-3 мг/добу);
- СИЗС + арипіпразол (2,5-20 мг).

3. Антидепресант + літій (більшість доказових даних свідчать про користь комбінації літію та трициклічних антидепресантів [ТЦА]):

- при комбінованій терапії слід контролювати функцію нирок та щитоподібної залози, моніторувати ознаки серотонінового синдрому;

- для осіб похилого віку є переконливі дані щодо вищої ефективності літію порівняно з венлафаксином та селегіліном.

При тяжкому депресивному розладі та неефективності лікування, а також якщо стан пацієнта є потенційно небезпечним для життя, слід розглянути можливість проведення електроконвульсивної терапії.

Триттіко як новітній мультимодальний модулятор серотонінової системи

На сучасному фармринку представлена велика кількість АД із різними механізмами дії. Розрізняють такі класи АД:

- ТЦА (амітриптилін, іміпрамін, нортриптилін, дезипрамін, кломіпрамін тощо);
- гетероциклічні АД (мапротилін, міртазапін, мінсерин тощо);

- СИЗС (флуоксетин, пароксетин, флувоксамін, сертралін, есциталопрам тощо);

- інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (венлафаксин, дулоксетин, мілнаципран тощо);
- інші (модулятори серотонінової системи – тразодон, вортіоксетин; інгібітори моноаміноксидази – пірліндол; інгібітори зворотного захоплення дофаміну та норадреналіну – бупропіон, мелатонінергічні препарати – агомелатин тощо).

Сучасна парадигма лікування депресії зміщується від вибіркового інгібування зворотного захоплення серотоніну до об'єднання цього механізму з іншою фармакологічною дією всередині серотонінової системи. Тразодон – найкращий приклад сучасного модулятора серотонінової системи з мультимодальною рецепторною дією.

Саме мультимодальна дія тразодону зумовлює наявність у нього не лише антидепресивного, але й анксиолітичного ефекту, зменшення ажитації та поліпшення якості сну на тлі його приймання. Механізм дії тразодону є дозозалежним:

1. У дозі 50-150 мг тразодон блокує 5HT_{2A}-рецептори, що зумовлює його гіпнотичну, анксиолітичну, прокогнітивну дію, при цьому зворотне захоплення серотоніну інгібується незначно – на ≤10%.

2. У дозі 150-600 мг тразодон сприяє інгібуванню зворотного захоплення серотоніну, блокує 5HT_{2A}- та 5HT_{2C}-рецептори (антидепресивна дія), стимулює 5HT_{1A}-рецептори (зумовлює посилення виділення дофаміну і норадреналіну в префронтальній корі головного мозку).

Лікування можна розпочинати з дози 50 мг, поступово підвищуючи на 50 мг кожні 5 днів. Доза 150 мг вже є потенційно ефективною щодо антидепресивного впливу. Дія тразодону як антагоністу 5HT_{2A}- та 5HT_{2C}-рецепторів допомагає впоратися із побічними ефектами (безсонням, тривогою, сексуальною дисфункцією), які мають місце при застосуванні СИЗС.

У таблиці 1 представлені фармакологічні ефекти та клінічні переваги тразодону.

Професорка зазначила, що лікарі-психіатри у своїй клінічній практиці призначають тразодон як ефективний засіб для лікування депресивних розладів, тривожної депресії та тривожних розладів.

Високу ефективність та безпеку тразодону доведено в межах досліджень за участю великої кількості пацієнтів у багатьох країнах Європи та Північної Америки. У таблиці 2 представлені дані Консенсусу з депресії 2006 р., де були висвітлені результати дослідження профілю безпеки тразодону, зокрема препарату Триттіко.

Н.О. Марута зазначила, що «побічний» седативний ефект тразодону можна успішно використовувати з метою купірування ажитації та тривоги. Лише у незначній кількості пацієнтів мала місце ортостатична гіпотензія.

Триттіко – це сучасний італійський АД, діючою речовиною якого є тразодон, що застосовують для лікування усіх форм депресивних розладів, особливо депресій із порушенням сну, тривогою та ажитацією. Ключовими перевагами препарату Триттіко є:

1. Швидке усунення основних симптомів депресії – початок дії препарату відзначається вже через тиждень приймання.
2. Відновлення денної активності при збереженні когнітивних функцій.

Табл. 1. Фармакологічний портрет тразодону – ефекти та переваги

Фармакологічні ефекти	Клінічні переваги
Гіпнотичний	Корекція порушень сну
Антидепресивний	Корекція поведінкових розладів (агресії, збудження)
Тимолептичний (стабілізація настрою)	Нормалізація апетиту
Анксиолітичний	Вегетостабілізуючий вплив
Седативний	Помірна беззаспокійлива дія (анальгетик-ад'ювант)
Потенціуювальний	Посилення ефектів нейрореплетиків, транквілізаторів, наркотичних анальгетиків
Антифобічний	Відсутність негативного впливу на когнітивні функції
Антиангедонічний (відновлення почуття задоволення)	

3. Відновлення фізіологічного сну, усунення тривоги та ажитації.

4. Поліпшення потенції та лібідо в чоловіків і жінок.

5. Підвищення ефективності в роботі та додавання яскравих барв у особистому житті.

Слід зазначити, що препарат є високоєфективним при депресивних розладах, великих депресивних епізодах, безсонні, тривозі, а також у лікуванні психічних розладів після перенесеної інфекції COVID-19. На фармацевтичному ринку України Триттіко доступний у дозуваннях 75, 150 та 300 мг.

Табл. 2. Результати дослідження побічних ефектів препарату Триттіко відповідно до Консенсусу з депресії (2006)

Антихолінергічний ефект	0
Нудота, блювання, діарея	+
Седативний ефект	++
Ажитация, розлади сну	0
Сексуальна дисфункція	0
Ортостатична гіпотензія	+
Збільшення маси тіла	0
Зміни на електрокардіограмі	0
Інгібування агрегації тромбоцитів	0

Примітки: «++» – ефект виразний; «+» – ефект помірний; «0» – ефект не спостерігається.

Висновки

Насамкінець Н.О. Марута зазначила, що депресія – найпоширеніший психічний розлад у світі та лідер серед психічних захворювань українців. Близько 350 млн осіб страждають на депресію, що суттєво знижує якість життя, працездатність та соціальне благополуччя населення. Показник DALY при депресії є дуже високим та становить 40,5%. Нерозпізнана та нелікована депресія може призвести до самогубства, тож своєчасна діагностика та ефективна терапія мають важливе значення.

Підготувала **Анастасія Козловська**

ТРИТТІКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг, 300 мг

Мультимодальний модулятор серотонінової системи¹

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРОФЕСІЙНОГО ТА ОСОБИСТОГО ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕПРЕСІЄЮ, ТРИВОГОЮ ТА БЕЗСОННЯМ²

- Приведе до швидкої регресії симптомів депресії^{3,4,9}
- Відновить денну активність, збереже когнітивну функцію²
- Додасть ефективності в роботі й яскравих барв в особистому житті^{2,8}

- Відновить фізіологічний сон та усуне тривогу й ажитацію^{5,6}
- Поліпшить потенцію і лібідо як у чоловіків, так і в жінок^{2,7}

Коротка характеристика лікарського засобу Триттіко.

Триттіко є похідним триазолопїридину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресій, що поєднуються з тривогою і порушеннями сну, і відрізняється швидким початком дії. Триттіко стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів, Триттіко 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. Триттіко є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Іноді можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.

Виробник лікарського засобу: Азіенде Кіміко Ріуніте Анжеліні Франческо – А.К.Р.А.Ф. – С.п.А, Віа Веккіо Дел Пінокіо, 22 – 60100 Анкона (АН), Італія. Р/п МОЗ України для Триттіко таблеток пролонгованої дії № UA/9939/01/01 від 29.05.2019 №1194, № UA/9939/01/02 від 29.05.2019 №1194, № UA/15577/01/02 від 29.05.2019 №1194.

Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.



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

dileo-farma.com.ua

