

Міасер®

швейцарський низькодозовий антидепресант¹



забезпечить
вегетостабілізацію

знижить
тривогу

покращить
сон



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ МІАСЕР® (MIASER®).

Лікарська форма. Таблетки містять міансерину гідрохлорид – 10 мг, 30 мг або 60 мг. **Фармакологічні властивості.** Антидепресивний ефект Міасеру® подібний до ефекту інших сучасних антидепресантів. Крім того, препарат чинить також виражену анксиолітичну дію, що важливо при лікуванні хворих з депресією, асоційованою з тривожністю. Седативний ефект Міасеру®, пов'язаний з його впливом на альфа1-адренорецептори та гістамінові H1-рецептори. **Показання.** Депресивні стани різного походження. **Протипоказання.** Маніакальні стани, тяжкі порушення функцій печінки. Міасер® відпускається тільки за рецептом лікаря. **Реєстраційні посвідчення:** UA/14722/01/01, UA/14722/01/02, UA/14722/01/03. **Термін дії посвідчення:** необмежений з 22.12.2020. Наказ МОЗ №1725 від 11.08.2021 р. **Заявник та Виробник:** Рівофарм СА, Центрo Інсема, 6928, Манно, Швейцарія.

Перелік інформаційних посилань.

1. О.О. Хаустова. Психосоматичний підхід до порушень вегетативної нервової системи в загальній лікарській практиці. Журнал Нейроньюз №2/1 2016.

Представництво в Україні: УАБ «Фармліга». Адреса: 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1. E-mail: info@farmlyga.lt

Даний матеріал призначений виключно для використання на спеціалізованих заходах, що розраховані на професіоналів сфери охорони здоров'я та переслідує професійні та наукові цілі. Детальна інформація про характеристики, лікувальні властивості і можливі побічні ефекти лікарського препарату Міасер® для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників міститься в повній інструкції для медичного застосування. Схвалено до друку у вересні 2021 р.



Антидепресанти і рак:

що відомо про їхній зв'язок і як мінімізувати ризики?

Розповсюдженість як депресивних розладів, так і онкологічної патології має характер неінфекційної пандемії. Ці захворювання часто зустрічаються в одного пацієнта й обтяжують перебіг одне одного, тому не дивно, що ефективність та безпека лікування депресії в онкохворих та осіб із групи підвищеного ризику розвитку раку є предметом пильної уваги з боку клініцистів. Які можуть бути ризики в такій ситуації та як їх мінімізувати? Спробуємо відповісти на всі запитання в цьому огляді.

Антидепресанти підвищують ризик раку?

Під час лікування серйозних захворювань, які загрожують життю чи суттєво знижують його якість, більшість пацієнтів готові терпіти деякі побічні ефекти ліків, наприклад, сексуальну дисфункцію при прийомі антидепресантів. Однак майже ніхто не матиме бажання зіштовхнутися з небажаними явищами, здатними скоротити життя. Одним з таких загрозливих потенційних побічних явищ деяких антидепресантів є підвищення ймовірності розвитку раку та погіршення виживаності в онкохворих. Отримані на сьогодні дані щодо такого ризику суперечливі, але вони однозначно заслуговують на увагу лікарів.

Ще на початку 1990-х років експериментальні роботи на тваринних моделях довели, що антидепресанти збільшують частоту раку молочної залози. Дослідники припустили, що цей феномен може бути пов'язаний із пригніченням ізоферменту CYP2D6, який бере участь у метаболізмі канцерогенів і естрогенів. Прийом ліків, що є потужними інгібіторами CYP2D6, зумовлює підвищення концентрації канцерогенів і естрогенів у сироватці крові, отже, більш високий ризик розвитку раку молочної залози (Brandes L.J. et al., 1992; Iishi H. et al., 1993).

Згодом групою вчених з Медичної школи Бостонського університету (США) було опубліковано результати дослідження «випадок-контроль», в якому опитали 5814 жінок з раком грудей, діагностованим протягом попереднього року; ці дані порівняли з такою самою кількістю жінок з іншими захворюваннями (Kelly J.P. et al., 1999). Автори не виявили достовірного зв'язку між прийомом антидепресантів загалом та ймовірністю розвитку раку грудей. Водночас підгруповий аналіз продемонстрував дещо підвищений ризик у жінок, які приймали селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (C133C) у попередньому році.

Наступного року було опубліковано результати канадського епідеміологічного дослідження з вивчення зв'язку між уживанням антидепресантів і раком грудей (Cotterchio M. et al., 2000), яке продемонструвало, що пароксетин був пов'язаний зі збільшенням ризику виникнення раку грудей на 620% у жінок, які приймали його протягом чотирирічного періоду. У дослідженні відносний ризик (ВР) розвитку раку грудей у жінок, які лікувалися пароксетином протягом 4 років, становив 7,2. Цей показник був набагато більшим, ніж для будь-якого іншого окремого антидепресанту чи класу антидепресантів загалом. Так, наприклад, для трициклічних антидепресантів ВР склав 2,0. Як і попередні дослідники, автори цього дослідження припустили, що однією із причин такого значного зростання ризику раку грудей на тлі прийому пароксетину є потужне інгібування цим препаратом ізоферменту CYP2D6. Ще один потенційний механізм негативного впливу, на їхню думку, – значне пригнічення вивільнення дофаміну в гіпофізі, що спричиняє посилення вироблення пролактину.

R.M. Nevels і співавт. (2016) у своєму огляді літератури із цікавою назвою «Пароксетин – антидепресант із пекла? Мабуть, ні, але потрібна обережність» зазначають, що цей препарат має найвищу константу інгібування CYP2D6 з усіх антидепресантів ($K_i = 0,065-4,65$). Окрім того, пароксетин має найвищу спорідненість до переносників серотоніну ($0,13 \text{ nM}$), з чим пов'язане потужне інгібування вивільнення дофаміну.

Нагадаємо, що $\approx 70\%$ випадків раку грудей у жінок чуливі до естрогену чи залежать від нього. Цікаво, що пароксетин підвищує рівень естрогенів не лише шляхом інгібування CYP2D6. Існують дані, що цей антидепресант впливає безпосередньо на активність генів, відповідальних за синтез естрогенів.

Отже, з огляду на вищезазначене пароксетин не можна використовувати як терапію першої лінії у пацієнток з обтяженим щодо раку грудей сімейним анамнезом або позитивним результатом тесту на BRCA1 чи BRCA2. Якщо така жінка приймає пароксетин, його варто відмінити та замінити на інший антидепресант. У таких пацієнток пароксетин можна розглядати тільки тоді, коли інше лікування депресії неможливе чи неефективне (Nevels R.M. et al., 2016).

Одностасний прийом тамоксифену й антидепресантів: чи всі комбінації безпечні?

Тамоксифен широко застосовують для лікування і попередження рецидивів раку грудей. Пацієнткам, які отримують цей препарат, можуть бути призначені антидепресанти для лікування депресії, а C133C – це й для корекції такого побічного ефекту тамоксифену, як припливи. Однак використання деяких антидепресантів разом з тамоксифеном може бути небезпечним, адже останній метаболізується ізоферментом CYP2D6 з утворенням активного метаболіту ендоксифену. Такі потужні інгібітори CYP2D6, як флуоксетин, бупропіон, а особливо пароксетин знижують рівень активного метаболіту в крові, отже, й погіршують ефективність лікування тамоксифеном (Aubert R. et al., 2009; Kelly J.P. et al., 2010; Chen Z. et al., 2014, 2015; Nevels R.M. et al., 2016; Grassi L. et al., 2018).

Зокрема, в дослідженні R. Epstein і співавт. (2009) з'ясувалося, що ризик рецидиву раку грудей вдвічі вищий у жінок, котрі приймають одночасно з тамоксифеном C133C із помірним або сильним пригніченням CYP2D6 (флуоксетин, пароксетин, сертралін). Різниця з жінками, які не приймали ці препарати, була достовірною (16 vs 7%; ВР 2,2; $p=0,0002$). Водночас ризик рецидиву за прийому слабких інгібіторів CYP2D6 (циталопрам, есциталопрам, флуоксамін) суттєво не відрізнявся від ризику в жінок, котрі не приймали ці препарати (8,8 vs 7,5%).

У проведеному в Канаді дослідженні J.P. Kelly та співавт. (2010) було проаналізовано смертність жінок з раком грудей, які приймали одночасно тамоксифен та антидепресанти. Що довше збігалася за часом терапія тамоксифеном і пароксетином, то більшою була ймовірність смерті від раку грудей. Так, автори підрахували, що використання пароксетину протягом 41% часу терапії тамоксифеном (середній час терапії антидепресантом у дослідженні) спричиняє одну додаткову смерть від раку грудей на кожні 19,7 жінки, які отримували відповідне лікування. Прийом пароксетину протягом усього курсу лікування тамоксифеном спричинив би одну додаткову смерть на кожні 6,9 жінки. Для інших антидепресантів такої закономірності виявлено не було.

Отже, використання пароксетину в жінок, які приймають тамоксифен для запобігання рецидиву раку грудей, є абсолютно протипоказаним, оскільки це зумовлює неприйнятну вищу ризик смерті від раку грудей у таких жінок (Nevels R.M. et al., 2016).

Які антидепресанти є найефективнішими та найбезпечнішими для хворих на рак або осіб із групи ризику?

З огляду на вищезазначену інформацію антидепресантами першого вибору в людей з онкологічними захворюваннями чи підвищеним ризиком їхнього розвитку мають бути препарати з найменшим потенціалом інгібування ізоферменту CYP2D6. E. Molden і співавт. (2011) розподілили антидепресанти на 3 групи залежно від ступеня пригнічення CYP2D6:

- потужні інгібітори (пароксетин, флуоксетин, бупропіон);
- помірні інгібітори (есциталопрам, циталопрам);
- слабкі інгібітори (сертралін, венлафаксин, міансерин, міртазапін).

Пароксетин може пригнічувати вивільнення дофаміну в гіпофізі, що спричиняє посилення вироблення пролактину. Натомість міансерин не підвищував пролактинової реакції на попередник серотоніну триптофан (Cowan P.J., 1988).

Що стосується ефективності антидепресантів при онкопатології, то насамперед варто звернути увагу на систематичний огляд і метааналіз Кокранівського товариства, присвячений цьому питанню (Ostuzzi G. et al., 2018): не було виявлено різниці між антидепресантами як класу та плацебо щодо ефективності й переносимості. Водночас не спостерігалось статистично значимого ефекту в C133C і трициклічних антидепресантів. Лише міансерин серед усіх антидепресантів виявився достовірно ефективним порівняно із плацебо. У висновках автори наголошують, що міансерин часто використовується в онкології завдяки сприятливому впливу не тільки на настрій, а й на сон і апетит.

В іншому систематичному огляді L.T. Andersen і співавт. (2013) зазначають, що флуоксетин та міансерин значно покращують симптоми депресії, а також якість життя в онкологічних хворих порівняно із плацебо, тоді як дезипрамін і пароксетин не виявляють значного впливу на депресію порівняно із плацебо.

Ще один систематичний огляд із метааналізом був присвячений оцінці ефективності антидепресантів у лікуванні депресії в онкологічних хворих (Laoutidis Z.G., Mathiak K., 2013). За результатами аналізу міансерин мав значно вищу швидкість відновлення, ніж C133C (ВШ для C133C – 1,16; ВШ для міансерину – 1,67; $p=0,03$).

Одне з досліджень міансерину, включених до цих систематичних оглядів, було проведено K. van Heeringen і співавт. (1996). До цього рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого випробування було залучено 55 жінок, хворих на рак молочної залози (стадія I або II, без відомих метастазів), котрі мали депресію. Статистично значимі відмінності в зменшенні тяжкості депресії за шкалою Гамільтона та кількості респондентів (порівняно із групою плацебо) були наявні після 28 та 42 днів лікування. Значно більше пацієнтів, які отримували плацебо, достроково припинили дослідження через недостатню ефективність, тоді як профіль безпеки міансерину був схожим на профіль плацебо.

Отже, завдяки оптимальному співвідношенню ефективності та безпеки міансерин можна вважати антидепресантом першого вибору в пацієнток з онкологічними захворюваннями, а також в осіб із групи високого ризику їхнього розвитку. Міансерин може застосовуватися як при депресії, так і за тривоги, адже має не тільки тимоаналептичну, а й швидку анксиолітичну та седативну дію.

ДОВІДКА «ЗУ»

На вітчизняному фармацевтичному ринку міансерин представлений препаратом Міасер® виробництва компанії Farmlyra (випускається в таблетках у дозуванні 10 і 30 мг), антидепресивний ефект якого пов'язаний із підвищенням центральної норадренергічної нейротрансмісії шляхом α_1 -авторецепторної блокади та пригнічення зворотного нейронального захоплення норадреналіну. Крім того, Міасер® чинить виражену анксиолітичну дію, що важливо при лікуванні пацієнтів з депресією, асоційованою із тривожністю. Седативний ефект препарату, пов'язаний з його впливом на α_1 -адренорецептори та гістамінові H1-рецептори, є вагомим підставою для застосування при порушеннях сну на тлі депресії. Міасер® добре переноситься пацієнтами, в т.ч. особами літнього віку та хворими на серцево-судинну патологію.

Підготувала **Наталія Александрук**