

Буспірон: забутий друг

Буспірон є безпечним, економічно доступним та ефективним засобом лікування пацієнтів із тривогою та може бути корисним для аугментації терапії депресії. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті S. Rachel et al. «Buspirone: a forgotten friend» видання Current Psychiatry (2020; 19 (9): 20-24), присвяченої аналізу переваг та недоліків цього препарату.

Буспірон заслужено вважають «ветераном» серед анксиолітиків, який з часом не втрачає цінності для лікування тривоги або депресії. Ні для кого не секрет, що коли строк патенту лікарського засобу спливає, його маркетинг значно сповільнюється або взагалі припиняється. Дані досліджень засвідчили, що фармацевтичні представники та компанії мають великий вплив на вподобання лікарів призначати ті чи інші препарати (Fickweiler et al., 2017).

Це може мати непередбачений негативний ефект: коли ефективний і недорогий засіб «стає генеричним», а його використання може втратити популярність серед лікарів.

Крім того, лікарі можуть мати занепокоєння щодо призначення генеричних препаратів, наприклад, сприймати їх як менш ефективні та вважати, що вони чинять більше побічних дій порівняно з фірмовими

засобами (Naqee, 2017). Одним із таких генеричних ліків є буспірон (назва брендового препарату – BuSpar).

Тривожні розлади – найпоширеніший психіатричний діагноз, а іноді й найскладніший для курації (NAMI, 2017). Бензодіазепіни часто призначають як засоби монотерапії першої лінії для лікування гострої та хронічної тривоги, але оскільки вони можуть зумовити фізичну залежність та абстинентний синдром, слід обережно та ретельно підходити до застосування альтернативних анксиолітичних препаратів. Попри тривалий час використання, буспірон все ще відіграє важливу роль у лікуванні тривоги, а його призначення поза затвердженими показаннями також може бути корисним для окремих пацієнтів за певних випадків. S. Rachel et al. зазначають, що їхньою метою було розглянути механізм дії буспірону, його переваги та недоліки, а також деталі щодо застосування.

Механізм дії буспірону

Спочатку буспірон був описаний як анксиолітик, який за фармакологічними властивостями не пов'язаний із традиційними препаратами для зниження тривоги (тобто бензодіазепінами та барбітуратами), а також схвалений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) лише для лікування генералізованого тривожного розладу (ГТР). Молекула має високу спорідненість до рецептора 5-гідрокситриптаміну 1A (5-HT_{1A}), а також може діяти як центральний антагоніст дофаміну на рецептори D2 (Hjorth et al., 1982).

Якщо у пацієнта з депресією реакція на адекватну пробну терапію препаратом першої лінії є мінімальною або ж її бракує, вважається, що буспірон поповнює виснажені запаси та/або збільшує синтез серотоніну. Зокрема, він діє безпосередньо на ауторецептори 5HT_{1A} для досягнення бажаної їх десенсibiliзації. Діючи за такими механізмами, буспірон сприяє редукції симптомів депресії.

Також буспірон зазвичай використовують як допоміжний до селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) засіб при лікуванні пацієнтів із резистентною депресією або за часткового успіху антидепресивної терапії. Коли у пацієнта з депресією реакція на адекватну пробну терапію препаратом першої лінії є мінімальною або її немає взагалі, буспірон сприяє поповненню виснажених запасів серотоніну та/або збільшенню його синтезу. Як відомо, він діє безпосередньо на ауторецептори 5-HT_{1A}, результатом чого є досягнення бажаної їх десенсibiliзації. Наприклад, завдяки цим механізмам зменшуються ознаки депресії (Stahl, 2013).

Антидепресанти вортиоксетин і вілазодон чинять подвійну дію як на транспортери зворотного захоплення серотоніну, так і на 5-HT_{1A}-рецептори, тобто діють як комбінація буспірону та СІЗЗС (Stahl, 2013).

Хоча деяким пацієнтам може бути зручніше приймати таблетку подвійної дії замість двох окремих, деякі страхові компанії не покривають витрати на ці нові агенти. До того ж призначення буспірону окремо дає змогу здійснювати більш точне дозування, що знижує ризик побічних ефектів.

Буспірон є основним субстратом для цитохрому P450 (CYP) 3A4 і другорядним – для CYP2D6, тому слід бути обережними, розглядаючи можливість одночасного приймання буспірону та будь-яких індукторів та/або інгібіторів CYP3A4, зокрема грейпфрутового соку.

Коригування дози не залежить від віку та статі, що допомагає точно узгоджувати дозування препарату (Lilja et al., 1998).

Призначення ліків відбувається за стандартною схемою, як у будь-якій гериатричній популяції – менші початкові дози та повільніше титрування. Буспірон може бути дієвим для запобігання потенційним побічним реакціям через зміни фармакодинамічних та фармакокінетичних процесів, що відбуваються з віком у пацієнтів (Stahl, 2017).

Переваги буспірону




Вдале доповнення до інших ліків

Хоча буспірон в адекватних дозах може застосовуватися як засіб монотерапії при ГТР, він також може бути корисним і за інших, складніших психіатричних сценаріїв.

T. Sumiyoshi et al. (2007) провели подвійне сліпе контрольоване плацебо дослідження, щоб визначити, чи покращить додавання буспірону когнітивні функції у пацієнтів із шизофренією, які отримують лікування атипівними антипсихотичними препаратами (ААП). Зокрема, 73 пацієнти із шизофренією, які лікувалися ААП упродовж ≥ 3 міс., були рандомізовані для отримання буспірону в дозі 30 мг/добу або відповідного плацебо. Решта препаратів залишалися незмінними. Увагу, швидкість мовлення, вербальне навчання та пам'ять, вербальну робочу пам'ять, виконавчу функцію, а також психопатологію оцінювали на вихідному рівні, через 6 тижнів, 3 і 6 місяців після вихідного рівня.

СПІТОМІН®

життя без тривоги буспірон

-  Зменшення симптомів тривоги
-  Додаткова антидепресивна дія
-  Відсутність залежності¹



¹Інструкція з медичного застосування.

Показання. Симптоматичне лікування тривожних станів з домінуючими симптомами: тривожність, внутрішній неспокій, стан напруження. **Фармакотерапевтична група.** Анксиолітики. **Фармакологічні властивості.** Механізм анксиолітичного ефекту буспірону відрізняється від механізму дії бензодіазепінів. Встановлено наявність у буспірону властивостей типових для анксиолітиків та антидепресантів. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не викликає толерантності або залежності, а після завершення курсу лікування не розвиваються симптоми відміни. **Спосіб застосування та дози.** Дози ви-

значає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від стану захворювання. На початку терапії призначати по 5 мг буспірону гідрохлориду 2–3 рази на добу. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту дозову слід поступово підвищувати до 20–30 мг буспірону, розподілених на кілька окремих доз. Максимальна одноразова доза не повинна перевищувати 30 мг. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг. Транквілізатори не можна застосовувати без контролю протягом тривалого часу. Якщо необхідне тривале застосування препарату (до 6 місяців), слід проводити ретельний медичний моніторинг. **Протипоказання.** Тяжка захворювання печінки, тяжка

ниркова недостатність, епілепсія, підвищена чутливість до буспірону або до інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Запаморочення, безсоння, головний біль, підвищена втомлюваність. Відлуктається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/5603/01/01, № UA/5603/01/02.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина.

Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Таблиця. Клінічні поради щодо призначення буспірону

Максимальна добова доза буспірону становить 60 мг/добу. Даних щодо дозувань >60 мг/добу в опублікованій літературі бракує
Слід остерігатися лікарських взаємодій з індукторами та інгібіторами цитохрому P450 3A4, оскільки рівень буспірону значно знижуватиметься під впливом цих препаратів
Буспірон не рекомендовано приймати пацієнтам із печінковою та/або нирковою недостатністю, але якщо його необхідно призначити, слід робити це з обережністю і в мінімальних дозуваннях
Профіль побічних ефектів буспірону є загалом сприятливим, а корекція дози не залежить від віку та статі пацієнта
Їжа може знизити біодоступність буспірону, але вона також знижує метаболізм першого проходження, тому препарат можна вживати з/без їжі за умови послідовного приймання

Адаптовано за Buspar [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company, 2000.

Значущий ефект у групі буспірону порівняно з групою плацебо спостерігали через 3 місяці за результатами тесту на підставлення цифрових символів, який є показником уваги / швидкісної моторики. Це дає підстави припустити позитивний вплив анксиолітика щодо поліпшення уваги у пацієнтів із шизофренією (Sumiyoshi et al., 2007).

Також було припущено, що буспірон може бути корисним щодо когнітивної дисфункції у пацієнтів із хворобою Альцгеймера (Schechter et al., 2002). До того ж його використання для терапії супутніх захворювань, як-от тривожний розлад та зловживання алкоголем, сприяє зниженню тривоги, збільшенню часу до рецидиву і зменшенню днів, коли пацієнт вживав алкоголь, протягом 12-тижневої програми лікування (Kranzler et al., 1994).

За результатами дослідження, буспірон був ефективнішим за плацебо у лікуванні постінсультної тривоги (Burton et al., 2011).

Додавання буспірону до схеми лікування пацієнтів може сприяти суттєвій редукції симптомів депресії та/або тривоги у пацієнтів, які отримують СІЗЗС, наприклад циталопрам, але не можуть досягти позитивної динаміки (Appelberg et al., 2001; APA, 2019).

Сприятливий профіль побічних ефектів

Немає абсолютних протипоказань до застосування буспірону, за винятком гіперчутливості в анамнезі. Вказаний анксиолітик зазвичай пацієнти добре переносять, він має низький ризик побічних ефектів, найчастішими з яких є запаморочення і нудота. Буспірон не чинить седативної дії.

Потенційно безпечний для вагітних пацієнок

Порівняно з багатьма засобами першої лінії для лікування тривоги, наприклад СІЗЗС, буспірон класифікований FDA до категорії B00+. Це означає, що дослідження на тваринах засвідчили відсутність негативних явищ під час вагітності.

Важливо також додати, що Правило маркування FDA щодо вагітності та лактації поширюється лише на ліки, які з'явилися на ринку після 30 червня 2001 р.;

на жаль, буспірон виключено із цієї оновленої категоризації (FDA, 2019).

Призначення буспірону, як і будь-яких інших ліків, що застосовують у вагітних або жінок, які годують грудьми, має бути індивідуалізованим, із визначенням усіх переваг і ризиків. Як зазначають дослідники, повідомлень про побічні реакції, зумовлені раптовим припиненням приймання буспірону, не надходило (Goa et al., 1986).

Здатність компенсувати деякі несприятливі ефекти

Сексуальна дисфункція є поширеним побічним ефектом СІЗЗС. Однією зі стратегій компенсації цього явища є додавання бупропіону. За даними рандомізованого контрольованого дослідження, негативні ефекти щодо сексуальної функції, спричинені СІЗЗС, значуще зменшуються при додаванні буспірону, навіть протягом першого тижня лікування (Landén et al., 1999).

Це поліпшення було помітнішим у жінок, ніж у чоловіків, хоча сексуальна дисфункція у пацієнтів жіночої статі зазвичай гірше піддається корекції (Hensley et al., 2002). На відміну від бупропіону, буспірон не протипоказаний пацієнтам із розладами харчової поведінки.

Крім того, у Практичних рекомендаціях Американської психіатричної асоціації (APA) щодо лікування великого депресивного розладу буспірон визнано корисною стратегією лікування еректильної та оргазмічної дисфункції, зумовлених застосуванням СІЗЗС (APA, 2019).

Низька ймовірність появи екстрапірамідних симптомів

Завдяки своєму центральному D2-антагонізму буспірон має низький потенціал (<1%) виникнення екстрапірамідних симптомів (ЕПС). Також продемонстровано, що буспірон сприяє регресії ЕПС, спричинених галоперидолом.

У таблиці наведено ключові моменти, які слід брати до уваги за призначення буспірону.

Недоліки буспірону

Відповідь на лікування не є блискавичною

На відміну від бензодіазепінів, буспірону не притаманний негайний початок дії (Kaplan et al., 2014). Анксиолітичний ефект препарату проявляється через 7-14 днів застосування (NAMH, 2019).

Як зазначалося вище, при використанні буспірону для лікування сексуальної дисфункції, що виникла на тлі терапії СІЗЗС, відповідь може з'явитися протягом тижня. Буспірон також не має ейфоризувальних та седативних властивостей бензодіазепінів, яким пацієнти можуть віддавати перевагу.

Не призначений для пацієнтів з печінковою та нирковою патологією

Рівень буспірону в плазмі крові підвищується у пацієнтів із печінковою та нирковою недостатністю. Тому вказаний препарат не підходить для застосування у цій популяції хворих із тяжкими станами.

Протипоказаний пацієнтам, які приймають ІМАО

Буспірон не слід призначати пацієнтам із депресією, які отримують лікування інгібітором моноамінової оксидази (ІМАО), оскільки така комбінація може спровокувати розвиток гіпертензивної реакції.

Ефективність за деяких підтипів тривоги

Буспірон досліджували як засіб лікування інших поширених психічних станів, як-от соціальна фобія та тривога за відмови від куріння. Проте не доведено його ефективності порівняно з плацебо щодо цих підтипів тривоги (Van Vliet et al., 1997; Schneider et al., 1996).

Мінімальний період напіввиведення

Через відносно короткий період напіввиведення (2-3 години) буспірон слід приймати 2-3 рази на день, що може збільшити ризик зниження комплаєнсу.

Однак деякі пацієнти можуть віддавати перевагу багаторазовому дозуванню впродовж дня через кращу редукцію їх тривожних симптомів.

Обмежений стимул майбутніх досліджень

Оскільки буспірон доступний лише як генеричний препарат, у фармацевтичних компаній та інших зацікавлених сторін мало фінансових стимулів для вивчення переваг його застосування.

Так, бракує даних щодо аугментації буспіроном та антипсихотиками другого покоління терапії антидепресантами у пацієнтів із депресією та/або тривогою.

Оскільки буспірон має численні переваги порівняно з іншими анксиолітиками, то про нього не варто забувати при визначенні схеми лікування пацієнтів із тривогою та/або депресією.

Підготував **Денис Соколовський**

Довідка «ЗУ»

Буспірон є анксиолітичним засобом, який застосовують для лікування тривожних станів різного походження, особливо неврозів, що супроводжуються відчуттям тривожності та неспокою, напруженням, дратівливістю. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не спричиняє толерантності або залежності, а після завершення курсу лікування не виникають симптоми відміни. Дія буспірону розвивається поступово. Анксиолітичний ефект препарату проявляється через 7-14 днів застосування, а повний терапевтичний ефект розвивається приблизно через 4 тижні лікування.

На фармацевтичному ринку України буспірон представлений препаратом Спітомін® виробництва компанії Egis. Він випускається у формі таблеток, що містять 5 і 10 мг діючої речовини.

Показаннями для застосування є: симптоматичне лікування тривожних станів із домінуванням таких симптомів, як тривожність, внутрішній неспокій, стан напруження; короткострокове лікування станів, що супроводжуються тривогою.

Протипоказання: підвищена чутливість до буспірону або допоміжних компонентів препарату; гостра застійна глаукома; міастенія гравіс; тяжкі захворювання печінки; тяжка печінкова або ниркова недостатність; епілепсія; гостра інтоксикація алкоголем, снодійними препаратами, анальгетиками та нейролептиками.

Клінічних даних щодо лікарської взаємодії препарату Спітомін® з антигіпертензивними засобами, антипсихотиками, антидепресантами, протидіабетичними препаратами, антикоагулянтами, пероральними контрацептивами та серцевими глікозидами бракує, тому одночасне їх призначення можливе тільки в умовах ретельного медичного спостереження.

Спітомін® не слід застосовувати одночасно з бензодіазепінами та іншими седативними засобами. Комбінацію з ІМАО не рекомендовано через ризик виникнення гіпертонічного кризу.

Потужні інгібітори P450 можуть збільшити біодоступність препарату. Про випадки небезпечного застосування разом з антидепресантами групи СІЗЗС не повідомлялося.

Немає потреби уточнювати дозування для пацієнтів літнього віку, проте необхідно дотримуватися обережності через можливе зниження функції нирок та/або печінки, підвищену чутливість до побічних реакцій препарату. Слід призначити найнижчу ефективну дозу, а в разі її підвищення ретельно спостерігати за пацієнтом.

Спітомін® не спричиняє звикання, однак його призначення пацієнтам із відомою або підозрюваною схильністю до медикаментозної залежності потребує уважного медичного нагляду.

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначити пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Даних щодо застосування препарату Спітомін® у період вагітності бракує, тому його можна призначити лише тоді, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик для плода. Буспірон проникає до грудного молока, тому годування грудьми на період лікування слід припинити.

Під час лікування слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами через можливі побічні реакції з боку центральної нервової системи та психіки.

Під час лікування препаратом Спітомін® слід утримуватися від вживання алкоголю; не рекомендовано вживати у значних кількостях грейпфрутовий сік, оскільки це може призвести до підвищення рівня буспірону у плазмі крові та до збільшення частоти або тяжкості побічних ефектів.

Максимальна одноразова доза препарату Спітомін® не має перевищувати 30 мг, максимальна добова доза – 60 мг.