

# Терапія депресивних расстройств: проблеми і рішення. Концепція мультимодального рецепторного впливу

13 грудня 2012 року в г. Києві відбувся тематичний круглий стіл, присвячений проблемам діагностики і лікування депресивних расстройств. В його роботі прийняли участь виступаючі спеціалісти в області психіатрії. В течение декількох годин обговорювалися сучасні принципи організації психіатричної допомоги, а також нові напрями в лікуванні депресії.

Заместитель директора по НИР, руководитель отдела неврозов и пограничных состояний ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков, доктор медицинских наук, профессор Наталья Александровна Марута рассказала о принципах терапии депрессивных расстройств в современной психиатрической практике.



— Около 40% жителей Европы страдают психическими расстройствами. Наиболее распространены являются тревожные расстройства, бессонница, униполярная депрессия и деменция. На долю депрессивных расстройств приходится около 30% всей патологии. Согласно статистическим данным в Украине заболеваемость психическими расстройствами снижается, однако подобное явление связано не с улучшением психического здоровья населения, а с тем, что украинцы боятся обращаться к психиатрам, несмотря на имеющиеся у них проблемы. В целом лишь 2,6% населения Украины лечатся у психиатров. За последние 10 лет прирост депрессивных расстройств составил 6%, распространенность повысилась на 13%. Показатели инвалидности вследствие психических расстройств за 10 лет возросли на 17%.

Депрессия приводит к формированию временной и стойкой нетрудоспособности, резкому ухудшению качества жизни и часто становится причиной суицидов. Кроме того, данное расстройство является фактором риска возникновения соматических заболеваний. Так, на фоне депрессии риск развития ишемической болезни сердца повышается в 2 раза, мозгового инсульта, болезни Альцгеймера и эпилепсии — в 4-6 раз. В случае возникновения депрессии у пациентов с существующей соматической патологией прогноз заболевания резко ухудшается.

Как известно, этиология депрессии гетерогенна. В формировании этого расстройства участвуют нейробиологические, психосоциальные и конституциональные факторы. В основе эмоционального реагирования человека, в том числе депрессивного, лежат определенные биохимические и электрофизиологические процессы, возникающие под действием эндогенных, экзогенных, в частности — психогенных факторов в тех структурах головного мозга, которые образуют лимбико-ретикулярный комплекс.

Генетические факторы играют значительную роль в генезе депрессий. Так, у родственников различной степени родства (родителей, братьев и сестер и др., а также детей) лиц, страдающих тяжелой депрессией, риск возникновения аффективного расстройства составляет 10-15% (в общей популяции населения этот показатель не превышает 1-2%). Психогенные факторы также имеют немаловажное значение в развитии депрессии (стрессовые события). У лиц молодого и среднего возраста отмечается социально-экономическая направленность психогенности, а у пожилых людей преобладает сенсорная депривация (одиночество).

Огромную роль в возникновении депрессии играет соматическая патология, прежде всего онкологическая, сердечно-

сосудистая, неврологическая, эндокринная, а также развитие депрессии тесно связано с воспалительными процессами.

Антидепрессанты вмешиваются в многофакторный этиопатогенез депрессии преимущественно путем модуляции активности, обусловивших депрессию нейротрансмиттерных систем (норадреналиновой, серотониновой или дофаминовой). Концентрация этих нейротрансмиттеров в синаптической щели увеличивается посредством ингибиторов обратного захвата или других фармакологических механизмов. Сложность этиопатогенеза депрессии определяет разнообразие индивидуального ответа на антидепрессивную терапию.

Длительное время среди психиатров дискутировался вопрос о сроках начала улучшения клинической картины заболевания на фоне антидепрессивной терапии. Согласно данным анализа семи рандомизированных клинических исследований (2848 пациентов, семь видов антидепрессантов; Blassen et al., 2007, Watanabe et al., 2011) среднее значение этого показателя варьировало в пределах двух недель. Больные с ранним улучшением (первые две недели) с высокой вероятностью демонстрируют устойчивый ответ на антидепрессивную терапию (коэффициент 9,25). Пациенты с ограниченным улучшением имеют высокую вероятность отсутствия ответа. Последнее явление может определять необходимость изменения стратегии ведения больного.

Регуляторные органы США и Европы требуют обоснованных доказательств эффективности антидепрессантов, что реализуется путем проведения рандомизированных клинических исследований. Для того чтобы препарат был допущен к применению в клинической практике, различия до и после лечения между антидепрессантом и плацебо должны варьировать в диапазоне 2-3 балла по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D). Это связано с тем, что антидепрессанты используются в гетерогенных группах больных с различной тяжестью депрессии. Эффективность антидепрессантов повышается по мере нарастания тяжести депрессии. Различия в ответе на плацебо и активный препарат в большинстве случаев находятся в пределах 15-20%. Частота рецидива у пациентов получавших плацебо, составляла 41%, в то время как на фоне приема активного препарата — 18%; при этом лечебный эффект считается валидным, если он сохраняется в течение 12 мес.

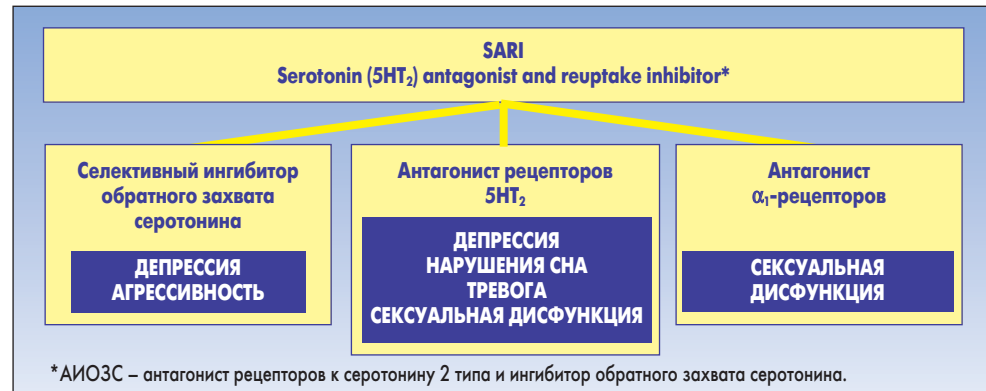
У 30% больных с депрессивными расстройствами отсутствует достаточный ответ на первый курс монотерапии. После уточнения диагноза и уровня комплаенса пациента с целью повышения эффективности лечения могут применяться следующие стратегии:

- переключение на антидепрессант другого фармакологического класса;
- комбинирование двух антидепрессантов разных классов;
- добавление к антидепрессанту других агентов (таких как антипсихотики второго поколения, литий или тиреоидный гормон) для усиления антидепрессивного эффекта;
- комбинирование антидепрессантов с психотерапевтическим вмешательством;
- комбинирование антидепрессанта с нефармакологической биологической терапией, такой как депривация сна, терапия светом, электросудорожная терапия или другие типы стимуляции мозга.

Относительно новым для украинских специалистов представителем группы мультимодальных антидепрессантов является тразодон. Ему свойственен синергизм двух механизмов действия в одной молекуле: опосредованного агонизма в отношении рецепторов 5-HT<sub>1A</sub> и прямого антагонизма к рецепторам 5-HT<sub>2A</sub>. Результатом

медикаментов, при абстиненции и алкогольной депрессии.

Применение тразодона ассоциируется с риском развития ряда побочных эффектов, однако некоторые из них можно предотвратить. Так, например, постепенное наращивание дозы позволяет избежать развития гипотензии. Приапизм возникает только у одного из 8-10 тыс. пациентов мужского пола, при этом предрасполагающим фактором является прием антипсихотиков. Тразодон характеризуется слабыми лекарственными взаимодействиями,



\* АИОЗС — антагонист рецепторов к серотонину 2 типа и ингибитор обратного захвата серотонина.

Рис. 1. Тразодон — антагонист и ингибитор обратного захвата серотонина (SARI) (S. Stahl, 2002)

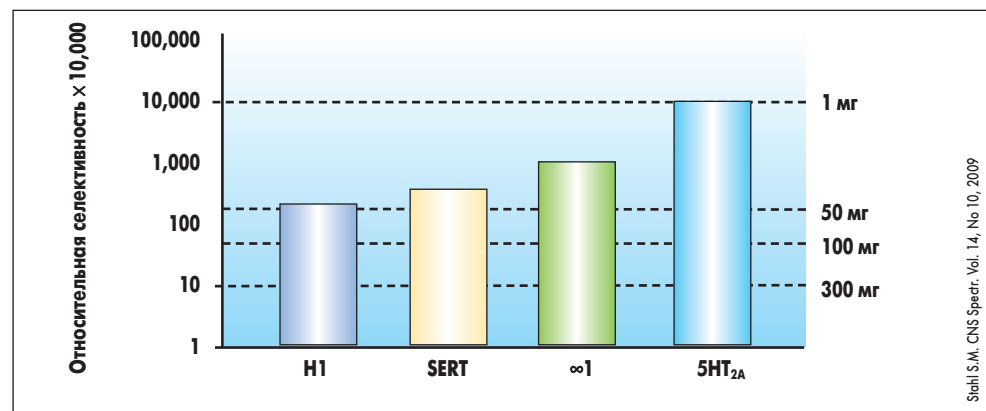


Рис. 2. Селективность воздействия тразодона на рецепторы в зависимости от дозы (S. Stahl, 2009)

селективной активации серотониновых рецепторов первого типа, выделения дофамина и норадреналина, является мощное антидепрессивное действие с одной стороны, и отсутствие типичных побочных эффектов, ассоциирующихся с избыточной стимуляцией серотонина, — с другой. Благодаря этому тразодон не оказывает негативного влияния на сон и либидо, свойственного селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС) (рис. 1).

Сочетание антагонизма в отношении рецепторов 5-HT<sub>2A</sub> и ингибирования обратного захвата серотонина с (SARI) обеспечивает быстрое появление противотревожного и антидепрессивного эффекта и отсутствие большинства побочных эффектов СИОЗС.

Тразодон имеет дозозависимый эффект. При применении в низких дозах (50-150 мг) данный препарат демонстрирует гипнотическую и анксиолитическую активность. Для реализации эффекта ингибирования обратного захвата серотонина доза тразодона должна составлять 150-450 мг. В условиях стационара возможно увеличение дозировки до 600 мг (рис. 2).

Тразодон используется при депрессивных эпизодах, рекуррентном депрессивном расстройстве и хроническом аффективном расстройстве. Препарат также можно назначать больным с постшизофренической депрессией и резидуальной шизофренией. Благодаря своему анксиолитическому эффекту тразодон показан при тревожно-фобическом расстройстве, других тревожных расстройствах, соматоформных расстройствах, реакциях на тяжелый стресс и нарушениях адаптации, деменции с агрессией и ажитацией, дискинезией, обусловленной приемом

но в то же время следует с осторожностью использовать его в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы, кетоконазолом, препаратами для лечения ВИЧ-инфекции. Головокружение и седация возможны в первые дни лечения и могут уменьшаться с помощью коррекции дозы.

Профессор кафедры психологии и педагогики медико-психологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Олег Созонтович Чабан поделился опытом применения тразодона.



— Требование пациента назначить «самый лучший» препарат для лечения определенного заболевания может поставить в тупик любого врача, в том числе и психиатра. Врач оценивает лекарственное средство с позиции безопасности, эффективности, скорости наступления эффекта и других немаловажных аспектов, но, к сожалению, не всегда один препарат может сочетать в себе все эти качества.

Тразодон является хорошим примером дозозависимого многофункционального антидепрессанта. Низкие дозы обеспечивают мощное средство с рецепторами, в то время как при назначении в более высоких дозах препарат демонстрирует дополнительные фармакологические эффекты, которые определяют его многофункциональность и широту фармакотерапевтического

Продолжение на стр. 54.

## Терапия депрессивных расстройств: проблемы и решения. Концепция мультимодального рецепторного воздействия

Продолжение. Начало на стр. 53.

влияния. Тразодон оказывает мощное антидепрессивное и анксиолитическое действие, нормализует сон и устраняет агитацию.

Антидепрессанты, обладающие способностью блокировать рецепторы 5-HT<sub>2A</sub>, устраняют бессонницу и улучшают структуру сна. Ранняя нормализация сна у больного депрессией служит стимулом к строгому соблюдению лечебного режима, способствует повышению активности в дневное время и общей функциональной активности (рис. 3).

**!** В мировой практике по частоте назначения при нарушениях сна тразодон является альтернативной бензодиазепинам (Mendelson, 2005; Rosenberg, 2006). Результаты контролируемых исследований подтвердили эффективность тразодона в дозе 50-100 мг для лечения инсомнии, возникающей как побочный эффект вследствие приема других антидепрессантов (Nierenberg et al., 1994). По данным Clark & Alexander (2000), тразодон принимают 25% пациентов, которые лечатся каким-либо другим антидепрессантом.

В ходе собственных клинических исследований мы убедились, что на фоне приема препарата Триттико в дозе 100 мг повышается объективная и субъективная оценка качества сна у больных депрессией, увеличивается общая продолжительность сна, снижается частота ранних пробуждений, возбудимость, улучшается память и соматическое состояние (рис. 4).

На фоне повышения дозы усиливается антидепрессивное действие препарата. Так, в исследовании S. Kasper и соавт. показано, что эффективность тразодона в дозе 150-400 мг в лечении большого депрессивного расстройства сопоставима с таковой пароксетина в дозе 20-40 мг. При этом тразодон превосходил пароксетин в устранении нарушений сна (рис. 5).

При терапии депрессивных расстройств необходимо постепенное наращивание дозы. Так, в первые три дня Триттико назначается в дозе 50 мг однократно вечером. Затем доза увеличивается до 100 мг, что позволяет достичь выраженного анксиолитического эффекта. Начиная

с седьмого дня лечения дозу препарата повышают до 150 мг вечером для достижения антидепрессивного эффекта. При необходимости с 15-го дня терапии возможно увеличение дозы до 450 мг.

**Заведующая отделом психоневрологии и нейрофизиологии Украинского института социальной и судебной психиатрии, доктор медицинских наук Елена Александровна Хаустова** рассказала о современных подходах к классификации психофармакологических средств на примере препарата тразодон.



— Существует большое количество классификаций психофармакологических препаратов, основанных на особенностях химической структуры, фармакодинамическом принципе, клиническом воздействии. Однако наиболее понятной по-прежнему является классификация, базирующаяся на механизмах действия препаратов, согласно которой существуют ингибиторы ферментов, ингибиторы обратного захвата, препараты рецепторного действия и мультимодальные препараты. Лекарственные средства, относящиеся к последней группе, должны обладать более чем одним механизмом действия и дозозависимой многофункциональностью.

В 2012 г. D. Nutt и S. Stahl предложили новую многоосевую классификацию, которая будет включать информацию о классе, подтипе, нейробиологической активности (влияние на нейротрансмиттерные системы), клинические данные (включая побочные эффекты) и показаниях к применению лекарственного средства.

Принцип построения этой классификации можно рассмотреть на примере уникального по своему действию препарата тразодона:

Ось 1. Класс — мультимодальный препарат.

Подтип: 5-HT<sub>1A</sub>-агонист; 5-HT<sub>2A</sub>-, 5-HT<sub>2C</sub>-антагонист, ингибитор обратного захвата серотонина, α<sub>1</sub>-антагонист, антагонист H<sub>1</sub>-рецепторов.

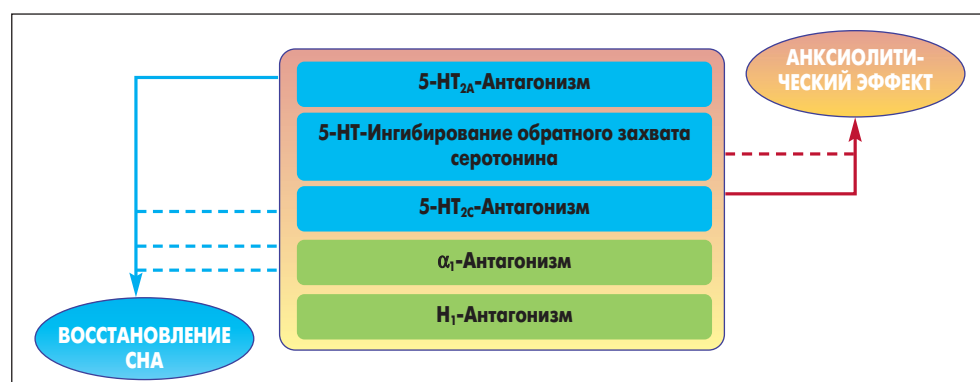


Рис. 3. Тразодон демонстрирует выраженный противотревожный эффект с первых дней терапии

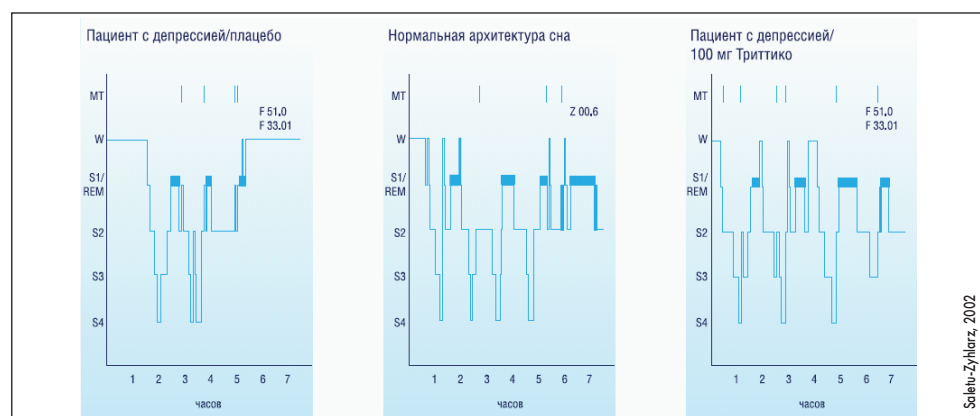


Рис. 4. Тразодон улучшает качество сна с первого дня приема

Тразодон (150-400 мг) в сравнении с пароксетин (20-40 мг) 6-недельное рандомизированное двойное слепое исследование, 108 пациентов (20-68 лет) Исходная оценка по HAM-D 18-24

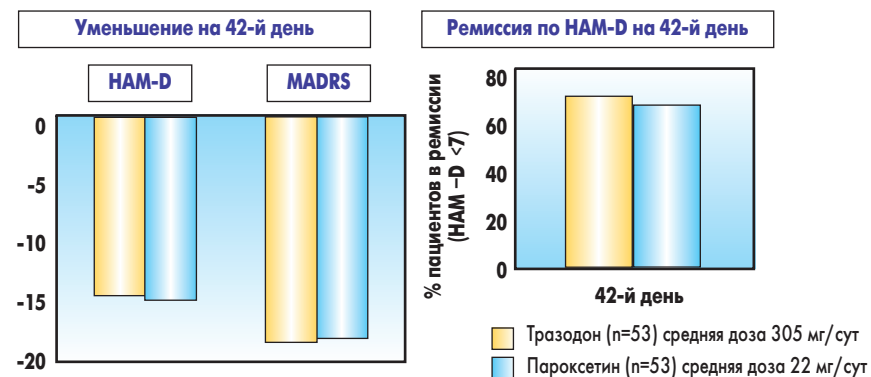


Рис. 5. Тразодон продемонстрировал мощное антидепрессивное действие и превосходил пароксетин в устранении нарушений сна

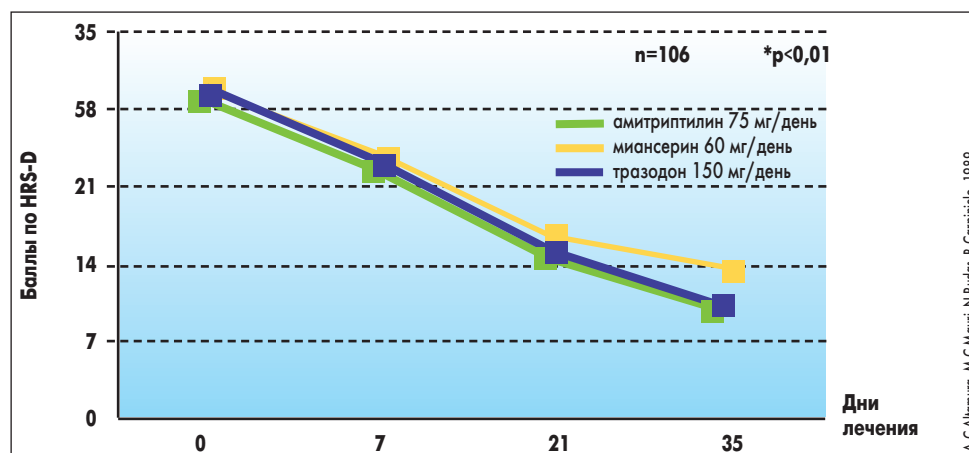


Рис. 6. Триттико — современная альтернатива трициклическим антидепрессантам

Ось 2. Название — мультимодальный 5-HT-, α<sub>1</sub>-, H<sub>1</sub>-рецепторный и SERT-агент.

Ось 3. Нейробиологическая активность: напрямую повышает уровень серотонина и опосредованно — норадреналина и дофамина.

Ось 4. Клинические данные: эффективен при депрессии (эндо-, экзогенной при алгическом синдроме; алкогольной депрессии, тревоге, агитации, инсомнии, бензодиазепиновой зависимости, расстройствах либидо и потенции. Может быть рекомендован в пожилом возрасте и при сопутствующей соматической патологии.

Ось 5. Показания: большое депрессивное расстройство.

Тразодон (Триттико) сочетает оптимальные механизмы действия и клинические эффекты для лечения депрессивных расстройств. Препарат способствует уменьшению выраженности проявлений депрессии, оказывает анксиолитическое воздействие и улучшает качество сна. Блокада рецепторов 5-HT<sub>2C</sub> и 5-HT<sub>2A</sub> на фоне приема тразодона обуславливает повышение продукции норадреналина и дофамина и усиление антидепрессивной активности при минимизации побочных эффектов. Опосредованное агонистическое влияние в отношении рецепторов 5-HT<sub>1A</sub> в сочетании с прямым антагонизмом к рецепторам 5-HT<sub>2A</sub> является примером внутримолекулярной комбинации фармакологических эффектов, при которой наблюдается синергизм действия этих двух механизмов.

При большом депрессивном расстройстве указанный препарат не менее эффективен, чем имипрамин, amitriptylin, fluoxetine, venlafaxin, maprotilin, bupropion, sertraline, fluvoxamine, mianserin, но превосходит их в лечении нарушений сна. Эти данные, полученные главным образом в конце 1970-х и в 1980-х годах, были недавно подтверждены в сравнительном метаанализе (Kasper, 2006) рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности тразодона у пациентов с большим депрессивным расстройством. Быстрое улучшение сна и раннее появление противотревожного эффекта, выраженность антидепрессивного эффекта в соответствующих дозировках позволяют считать тразодон современной альтернативой трициклическим антидепрессантам и amitriptylinу (рис. 6).

Препарат Триттико может использоваться для устранения симптомов отмены бензодиазепина. Так, прием тразодона в дозе 100 мг/сут с последующей титрацией до 300 мг/сут ежедневно в течение года на фоне снижения доз бензодиазепина с последующим отказом от последнего нивелирует бензодиазепиновую зависимость в 67% случаев.

Кроме того, тразодон имеет оптимальный профиль безопасности в отношении нейровегетативных, кардиоваскулярных и гастроинтестинальных нарушений. Препарат не только не увеличивает массу тела и аппетит, но и способствует нормализации пищевого поведения.

Являясь антагонистом рецепторов 5-HT<sub>2A</sub>, тразодон оказывает положительное воздействие на сексуальную функцию пациентов с депрессией, что улучшает качество жизни больных и служит предиктором благоприятного исхода лечения.

Эффективность тразодона в терапии депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств в сравнении с СИОЗС была доказана в отечественном клиническом исследовании (Романенко А.П., Хаустова Е.А., 2012). На фоне приема тразодона уже в первую неделю лечения регистрировали восстановление сна, редукцию тревоги, вегетостабилизацию. На второй неделе 74% пациентов отметили улучшение общего самочувствия, исчезновение плохих мыслей, повышение социальной активности и качества жизни, в то время как у больных, принимавших СИОЗС, позитивная динамика наблюдалась только на 2-4-й неделе терапии.

Аналогичные результаты были получены в исследовании О.С. Чабана, Е.А. Хаустовой, в котором оценивались эффективность и безопасность тразодона (Триттико) в сравнении с препаратами класса СИОЗС в течение восьми недель терапии. Уже к концу первой недели лечения отмечалось улучшение состояния по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D).

Таким образом, уникальное сочетание рецепторных механизмов действия препарата тразодон (Триттико) оказывает благоприятное влияние на качество жизни пациента, нормализацию сна, быстрое устранение тревоги, улучшение общего самочувствия, что в конечном итоге позволяет ускорить выход из депрессивного расстройства.

Подготовила Анастасия Лазаренко