



ФАРМАСТАРТ

неврологія • психіатрія

## 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, 160: 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 кровотока: 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

# Депрессия в повседневной практике врача

Продолжение. Начало в №№ 1, 2.

**Предлагаем вниманию читателей третий обзор из серии, посвященной комплексной медико-психологической помощи пациентам с депрессивными расстройствами (ДР). В нем рассмотрены возможности ведения пациентов с ДР, у которых по каким-либо причинам предыдущая терапия оказалась неэффективной.**

## Часть 3. Ведение пациентов, которые не отвечают на терапию

Недостаточная эффективность или полное отсутствие ответа на терапию депрессии, к сожалению, – частое явление. Существует так называемая статистика третей: треть пациентов достигают ремиссии, у трети состояние улучшается незначительно, еще у трети больных, получающих специфическую терапию, сохраняется состояние депрессии, несмотря на проводимое лечение (Kennedy N., Foy K., 2005). Поэтому планировать лечение ДР у каждого пациента следует с учетом возможных неудач и последующих шагов.

### Разграничение понятий: отсутствие терапевтического ответа и резистентная депрессия

Отсутствие ответа на терапию формально определяется как клиническое улучшение менее чем на 50% по выбранной шкале тяжести ДР на фоне назначенного лечения. В идеале же следует уточнять в беседе с пациентом, какие именно симптомы плохо реагируют на лечение и как это отражается на разных сферах функционирования (трудоспособности, семейных отношениях и т.п.).

Под терапевтической резистентностью депрессии подразумеваются неудача двух и более последовательно назначенных режимов терапии в адекватных дозах и при адекватной длительности. Предложено несколько классификаций резистентности депрессии. Согласно одной из них (Anderson I.M., 2003) выделяют отсутствие ответа на первый курс монотерапии антидепрессантом (что еще не является поводом говорить о резистентности), резистентность к двум и более антидепрессантам разных классов, в том числе к комбинированной терапии и электросудорожной терапии (ЭСТ), а также хроническую рефрактерную депрессию – отсутствие ответа на множественные попытки терапии, включая комбинированную, а также ЭСТ. Однако эти определения также являются собирательными и неточными. Они не учитывают такой вариант исхода, как частичная ремиссия, не содержат критериев «адекватности» терапии, неэффективности других методов лечения, кроме антидепрессантов (например, психотерапии). Кроме того, не учитывается разница между двумя, тремя и более неэффективными режимами терапии, хотя хорошо известно, что шансы на выход из депрессии прогрессивно уменьшаются у пациентов с несколькими попытками лечения в анамнезе, что было показано в одном из наиболее масштабных клинических исследований терапии депрессии – STAR\*D (Rush A.J., 2006; Fava M., 2006). Поэтому критерии неэффективности всегда следует определять индивидуально, с учетом анамнеза, длительности текущей терапии и достигнутых результатов.

Во всех случаях необходимо уточнить, как пациент принимает и переносит назначенное лечение. Возможны различные причины нарушения режима лечения: от недопонимания врачебных предписаний до полного их игнорирования, прекращения лечения вследствие непереносимых побочных эффектов (о некоторых из них, например сексуальной дисфункции, пациенты обычно умалчивают), финансовых причин и др. Также следует исключить сопутствующие аддикции (злоупотребление алкоголем, наркоманию), которые изменяют фармакокинетику и фармакодинамику антидепрессантов и нарушают комплаенс. Пациент может сообщить о тяжелых жизненных обстоятельствах или событиях, которые могли усилить проявления депрессии, несмотря на проводимую терапию. Перед тем как выбирать стратегию дальнейшего ведения пациента, целесообразно еще раз обсудить с ним его ожидания от лечения, реалистичные цели и сроки терапии.

Важное решение о том, когда и как лучше изменить терапию, а когда ее стоит продолжать в ожидании эффекта, также принимается индивидуально, поскольку существует очень мало доказательных критериев модификации терапии и выбора определенных стратегий второго шага: повышения дозы, переключения на другой антидепрессант или усиления (присоединения других препаратов). Однако существует общий принцип: у пациентов с рекуррентной депрессией, длительной историей лечения и неполными ремиссиями эффекта от назначенной терапии следует ожидать дольше, чем у пациентов с первым недлительным эпизодом депрессии. Продолжать придерживаться назначенного режима терапии без изменений или с повышением дозы целесообразно при наличии хотя бы небольшой положительной динамики, хорошей переносимости, особенно у пациентов, уже имеющих опыт неудачной терапии. Переключаться на другой препарат без дальнейшего ожидания рекомендуется при плохой переносимости и отсутствии положительной динамики, несмотря на адекватную дозу. Усиление терапии

вторым препаратом – одна из возможных стратегий при хорошей переносимости первого антидепрессанта, положительной тенденции симптомов депрессии и прогнозируемом отсутствии нежелательных лекарственных взаимодействий (Anderson I., Ferrier I., Baldwin R. et al., 2008).

Следует избегать двух крайностей: быстрых переключений с одного антидепрессанта на другой в попытке получить эффект как можно скорее (чего часто добиваются от врача пациенты) и наоборот – длительного удержания пациента на неэффективной терапии при возможности испытать потенциально эффективные стратегии. Очевидно, что ведение пациентов, не отвечающих на лечение, должно представлять собой золотую середину. В любом случае перед тем как менять назначение, врач должен убедиться в том, что предыдущее действительно не эффективно, используя изложенные выше принципы и критерии оценки. Это может занять до 12 недель для одного режима терапии.

Мнение пациента также важно учитывать. Пациент может отказаться продолжать терапию даже при определенной эффективности вследствие неприемлемых побочных эффектов, причем мнение об удовлетворенности лечением может не совпадать с мнением врача. И наоборот: пациент может захотеть продолжать лечение без изменений, опасаясь потерять достигнутые результаты, даже если с точки зрения врача они незначительны.

### Стратегия повышения дозы

В контролируемых клинических исследованиях не доказано, что повышение дозы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) улучшает ответ на терапию у первичных неответчиков по сравнению с продолжением лечения без изменений. Эти результаты хорошо соотносятся с фармакодинамикой препаратов данного класса: большинство из них характеризуются плавной кривой доза-ответ (Adli M., Baethge C., Heinz A. et al., 2005). Прямых доказательств для других антидепрессантов не получено, однако у некоторых из них антидепрессивный эффект зависит от дозы, например у трициклических антидепрессантов (ТЦА), венлафаксина и эсциталопрама (Burke W.J., 2002; Adli M., 2005; Rudolph R.L., 2008).

Несмотря на отсутствие убедительных доказательств, стратегия повышения дозы представляется целесообразной при условии контроля над побочными эффектами, особенно с учетом большой межиндивидуальной вариабельности концентрации антидепрессантов в плазме крови при их пероральном приеме. Повышение дозы также может помочь мотивировать пациента остаться на текущей терапии на протяжении достаточного времени, чтобы оценить ее истинную эффективность.

### Стратегия переключения

Исследования, в которых пациентов переводили на другой антидепрессант при неэффективности первого, демонстрируют большую вариабельность частоты терапевтического ответа: от 25 до 70%. Существует очень мало доказательств эффективности переключения с одних препаратов на другие. Поскольку международные и национальные руководства рекомендуют применять антидепрессанты класса СИОЗС в качестве терапии первого выбора по соотношению эффективность/безопасность, в большинстве исследований изучались стратегии второй линии в случае их неэффективности.

Незначительные преимущества можно получить скорее от переключения между классами антидепрессантов, чем от внутрикласовой смены препарата. Так, определенные положительные сдвиги наблюдались при переключении с СИОЗС на венлафаксин – препарат с двойным механизмом действия. В других исследованиях клиническое улучшение наступало после перевода пациентов с ингибиторов обратного захвата моноаминов на ингибиторы моноаминоксидазы (МАО).

При переключении между антидепрессантами неизбежно возникают вопросы относительно безопасности и удержания на терапии. Некоторые препараты требуют постепенной отмены и выдержки периода вымывания перед назначением других ввиду риска развития синдрома отмены и нежелательных взаимодействий. При этом ценой задержки с назначением второго препарата может быть потеря достигнутого улучшения и мотивации пациента на продолжение терапии. Быстрое переключение возможно только между препаратами одного класса со схожими фармакологическими характеристиками, что практикуется редко.

**Таблиця. Ефективність і безпеку деяких стратегій аугментации і комбінации антидепресантів (адаптировано по Anderson I. et al., 2008; Rojo J.E. et al., 2005)**

| Комбінация/аугментация                          | Ефективність | Переносимість і безпеку |
|---|--------------|-------------------------|
| Литий + антидепресант (преимущественно ТЦА)     | ++           | +                       |
| Триодтиронин + антидепресант (ТЦА)              | +            | +                       |
| Пиндолол + антидепресант (СИОЗС)                | -            | +                       |
| Бупирон + антидепресант (СИОЗС)                 | -            | +                       |
| Атипичные антипсихотики + антидепресант (СИОЗС) | +            | +                       |
| СИОЗС* + мirtазапин                             | +            | +                       |
| СИОЗС* + бупропион                              | ?            | +                       |
| СИОЗС* + миансерин                              | (-)          | +                       |
| СИОЗС* + ребоксетин                             | -            | +                       |
| СИОЗС* + тразодон                               | ?            | +                       |
| СИОЗС* + ТЦА                                    | ?            | +                       |
| Венлафаксин + мirtазапин                        | ?            | +                       |
| ТЦА + ингибитор МАО                             | 7            | ±                       |

\* Препараты класса СИОЗС, которые ингибируют печеночные ферменты системы цитохрома Р450 (особенно флуоксетин, пароксетин и флувоксамин), могут повышать концентрацию в плазме крови второго антидепрессанта при комбинировании;  
 ++ хорошо обосновано доказательствами, полученными в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) или метаанализах;  
 + обосновано хорошей переносимостью, есть некоторые доказательства, полученные в РКИ;  
 - доказательства неэффективности по данным РКИ;  
 (-) противоречивые данные;  
 ? эффективность и безопасность не изучались;  
 ± безопасность зависит от конкретных препаратов в комбинации.

Общее правило таково: если препараты можно комбинировать, то быстрое переключение между ними (в средних терапевтических дозах) является безопасным (информация о рациональных и безопасных комбинациях приведена ниже). При наличии потенциально токсичных взаимодействий быстрое переключение опасно, особенно если первый назначенный антидепрессант характеризуется длительным действием (например, с флуоксетина на ТЦА, с ингибитора МАО на серотонинергический препарат). Нежелательные взаимодействия указываются в инструкциях по применению лекарств. Более детальные современные рекомендации по назначению антидепрессантов можно найти в специальных пособиях, например в англоязычном Maudsley Prescribing Guidelines, который выдержал 9 переизданий и популярен среди врачей Великобритании (Taylor D., Paton C., Kerwin R., 2007), или справочнике «Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии» под редакцией профессора О.С. Левина (5-е издание, 2011 г.).

#### Стратегия усиления терапии или комбинирования антидепрессантов

Присоединение препарата другой фармакологической группы к антидепрессанту чаще называют усилением (аугментацией) терапии, а присоединение второго антидепрессанта к первому обозначают термином «комбинация». Исторически первой комбинацией для лечения депрессии было сочетание ТЦА и ингибитора МАО. Сегодня она рассматривается как бездоказательная и потенциально опасная.

Самые убедительные доказательства получены в отношении аугментации ТЦА препаратами лития (Crossley N.A., Bauer M., 2007), хотя новые исследования не подтверждают результаты ранних небольших испытаний. Так, в крупнейшем исследовании STAR\*D усиление литием было малоэффективным (Rush A.J., 2006).

Есть данные об эффективности аугментации антидепрессивной терапии препаратами триодтиронина, но долгосрочные эффективность и безопасность этой стратегии не изучались, хотя она переносилась пациентами лучше и незначительно превосходила по частоте терапевтического ответа аугментацию литием в исследовании STAR\*D.

На основании данных контролируемых исследований неэффективными признаны схемы усиления антидепрессантов пиндололом и бупироном.

Получены доказательства эффективности и безопасности усиления терапии СИОЗС атипичными антипсихотиками: кветиапином, оланзапином, арипипразолом и рисперидоном, хотя исследования с долгосрочным наблюдением не проводились и существует риск развития дополнительных побочных эффектов (Papakostas G.I., Shelton R.C., Smith J. et al., 2007).

Комбинирование антидепрессантов разных классов основывается на предположении о том, что введение дополнительных механизмов действия может повысить эффективность терапии депрессии. Рациональные и нежелательные комбинации антидепрессантов представлены в таблице. Стратегия комбинирования безопасна при условии исключения нежелательных комбинаций. Например, флуоксетин и пароксетин могут повышать уровень ТЦА в плазме крови, что чревато усилением побочных эффектов последнего. В то же время накоплено относительно немного доказательств того, что стратегия комбинирования повышает частоту терапевтического ответа.

Изучались и другие средства аугментации терапии антидепрессантами. Дополнительное назначение триптофана повышает доступность серотонина при лечении комбинациями ингибитор МАО + литий и ТЦА + литий. Проводятся

пилотные исследования аугментации антидепрессантов омега-3-ненасыщенными жирными кислотами, фолиевой кислотой и другими субстанциями с экспериментально доказанными нейротропными эффектами.

Аугментация или комбинация являются рациональными стратегиями второго шага у пациентов, которые плохо отвечают на терапию депрессии, при условии оценки потенциальных рисков. Многие комбинации выходят за рамки одобренных показаний к назначению препаратов, и в этих случаях необходимо обсуждение схемы лечения с пациентом и получение информированного согласия. Аугментация особенно целесообразна в тех случаях, когда текущая терапия оказывает хотя бы минимальный эффект, а ее прекращение для переключения на другой препарат может привести к потере достигнутых результатов и разочарованию пациента. Также аугментация или комбинация предпочтительны у пациентов, которые уже имеют неудачный опыт переключения или повышения дозы антидепрессанта.

#### Психотерапия и психологическая поддержка

В исследовании STAR\*D когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) обеспечивала сопоставимую с антидепрессантами эффективность в качестве аугментации или при переключении у пациентов с недостаточным терапевтическим ответом на циталопрам (Thase M.E. et al., 2007). Доказано, что присоединение КПТ у пациентов, у которых была достигнута частичная ремиссия на фоне монотерапии антидепрессантами, приводит к дальнейшему улучшению результатов лечения и снижает риск повторных депрессивных эпизодов (Thase M.E., 1997; Paykel E.S., 1999; Pampallona S., 2004). Эффективность других видов психотерапии в дополнение к антидепрессантам не доказана.

#### Физические и инвазивные методы

Несмотря на неприятие многими пациентами и предубежденное отношение в обществе, ЭСТ является безопасным и одним из наиболее эффективных методов лечения депрессии. Доказано, что пациенты, которые не ответили на многочисленные попытки медикаментозной терапии, могут получить пользу от применения данного метода. Единственной проблемой является высокая частота рецидивов депрессии после прекращения процедур ЭСТ при отсутствии адекватной поддерживающей терапии. В одном из исследований до 80% пациентов отмечали возобновление симптомов в течение 6 мес после ЭСТ на фоне плацебо-терапии (Anderson I., Ferrier I., Baldwin R. et al., 2008). Рациональной стратегией является смена неэффективного антидепрессанта на другой до начала ЭСТ, а также аугментация препаратами лития.

В меньшей степени изучена эффективность транскраниальной магнитной стимуляции и стимуляции блуждающего нерва, однако эти методы при определенной частоте процедур также могут быть альтернативой у пациентов, которые плохо отвечают на психофармакотерапию. В одном из исследований стимуляция вагуса оказалась неэффективной у пациентов с неудачным опытом семи последовательных режимов медикаментозной терапии. Стимуляция глубоких структур головного мозга является многообещающим, но инвазивным и дорогостоящим методом, который пока что находится на стадии экспериментов.

Абляционная нейрохирургия у пациентов с депрессией имеет длительную историю, но ее эффективность до сих пор не изучена в РКИ. Клинический опыт свидетельствует о том, что она может быть эффективной у некоторых пациентов с рефрактерной депрессией.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



ФАРМАСТАРТ

неврология • психиатрия

**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/portal/register\\_prices\\_drugs/?\\_pg=1](http://www.moz.gov.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 АТС 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.** Эсцитамом, 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)