

© Б. В. Михайлов¹, Я. С. Живилова²

УДК 616.895.4

Б. В. Михайлов¹, Я. С. Живилова²

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИЙ

Б. В. Михайлов¹, Я. С. Живилова²

ВИКОРИСТАННЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ В ТЕРАПІЇ ДЕПРЕСІЙ

B. V. Mykhaylov¹, J. S. Jivilova²

THE USE OF ANTIDEPRESSANTS IN THE TREATMENT OF DEPRESSION

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра психотерапии;

² ГУ «Украинская психиатрическая больница с строгим наблюдением МЗ Украины»
(г. Днепропетровск).

¹ Kharkov Medical academy of postgraduate education, department of psychotherapy;

² Dz «Ukrainian psychiatric hospital with strict supervision of the Ministry of health of Ukraine»
(Dnepropetrovsk).

Статья поступила в редакцию 30.09.2016.

Резюме

В статье рассматриваются определения, механизмы патогенеза, диагностические критерии депрессивных расстройств. Освещены основные фармакодинамические механизмы действия антидепрессантов, основанные на их аффинности к основным нейротрансмиттерным звеньям. Рассмотрены их терапевтические эффекты и возможные осложнения.

Ключевые слова

Депрессия, лечение, фармакодинамика, терапевтическое действие, побочные эффекты.

Резюме

В статті розглянуто визначення, механізми патогенезу, діагностичні критерії депресивних розладів. Висвітлено основні фармакодинамічні механізми дії антидепресантів, які ґрунтуються на афінності до основних нейротрансмітерних ланок. Розглянуті їх терапевтичні ефекти і можливі ускладнення.

Ключові слова

Депресія, лікування, фармакодинаміка, терапевтична дія, побічні ефекти.

Resume

The article discussed the definition, pathogenesis mechanisms, diagnostic criteria of depressive disorders. Highlighted the main pharmacodynamic mechanisms of action antidepressants based on their affinity to their main neurotransmitter link. Considered their therapeutic effects and possible complications.

Keywords

Depression, treatment, pharmacodynamic, therapeutic effect, side effects.

В настоящее время депрессивные расстройства занимают ведущее место в структуре заболеваемости в мире. По данным ВОЗ, в развитых странах около 40% популяции обнаруживает депрессивные расстройства [1 – 8]. Депрессивные расстройства по данным различных авторов занимают от 40 до 60 % от общего количества установленных расстройств психики и поведения [9 – 14]. До настоящего времени актуальной остается проблема выбора терапевтической тактики при лечении депрессивных состояний различного генеза [4, 8, 9, 15 – 20]. Характерной особенностью клинической картины современных депрессивных расстройств в том числе и в украинской популяции является преобладание жалоб психосенсорного и соматовегетативного характера [1, 4, 21 – 23]. Это накладывает определенные требования к выбору антидепрессантов с учетом их воз-

можных побочных эффектов [7, 12, 15, 18, 19, 24, 25]. Кроме того значительно увеличилось количество депрессивных расстройств в общей структуре психической заболеваемости и коморбидных состояний, в том числе и органического генеза [3, 5, 8, 9, 13, 18, 22, 26]. Усложняется также и клиническая феноменология депрессивных расстройств как таковых. Кроме того многочисленные авторы отмечают в качестве одного из ведущих факторов в повышении эффективности лечения депрессивных состояний, формирования устойчивых комплаентных отношений с пациентами и повышения уровня их психосоциальной реабилитации [7, 14, 17, 22]. Все это обуславливает необходимость выработки оптимальной терапевтической тактики с учетом клинических проявлений депрессивных состояний личностно характерологических особенностей пациента, строгого учета фармакодинамических, фармакокинетических характеристик антидепрессантов и учета их побочных действий.

Терапевтическая тактика при депрессивных расстройствах

Несмотря на существование различных теорий патогенеза депрессий основными задачами их лечения являются:

- Уменьшение и дальнейшее полное купирование депрессивной симптоматики;
- Восстановление психического, личностного и социального функционирования больного на доболезненном уровне;
- Сведение к минимуму риска вероятного обострения и повторного рецидива.

В терапии депрессивных расстройств можно выделить два основных направления: психофармакологическое и психотерапевтическое [1, 3, 4, 13, 15, 19, 20, 24, 27].

Первое представлено специфической группой препаратов психотропного действия – антидепрессантами. При этом появление антидепрессантов новых поколений до настоящего времени не решает проблему эффективности терапии и переносимости препаратов. А. Cipriani et al. [24] указывают, что в последние 20 лет появились новые антидепрессанты, многие из которых имеют сходную структуру и механизм действия.

В то же время неясными являются различия в их эффективности и переносимости, которые представлены в многочисленных исследованиях.

Авторы также указывают на опасность влияния фармакологических компаний на результаты исследований, особенно новейших антидепрессантов.

Louisa G. Sylvia et al. [28] указывают, что даже при успешном лечении 54 – 68% пациентов продолжает испытывать различные симптомы. От 20 до 60% пациентов испытывают субъективно авersive побочные эффекты, затрудняющие продолжение терапии. Поэтому очень важным, наряду с оценкой данных по эффективности антидепрессантов является учёт возможности их побочных эффектов.

Механизмы действия антидепрессантов

В настоящее время установлены основные механизмы антидепрессантов, основанные на процессах синаптической передачи.

Ингибция обратного захвата моноаминов (процесс реаптейка) не связавшегося с постсинаптическими рецепторами медиатора (серотонина, норадреналина, дофамина). При помощи транспортных белков осуществляется обратный перенос в пресинаптическую терминаль. Обратный захват моноаминов обеспечивается так называемыми «имипраминами рецепторами», функциональная активность которых снижается при депрессиях. Так как при депрессивных расстройствах содержание моноаминов снижено, то ингибция обратного захвата обуславливает повышение концентрации нейромедиаторов в синаптической щели. Такой механизм действия присущ трициклическим (ТЦА) и гетероциклическим антидепрессантам (ГЦА), селективным ингибиторам обратного захвата серотонина(СИОЗС) и обратного захвата норадреналина(СИОЗН).

Ингибция моноаминоксидазы (ИМАО). Избыточное количество моноаминов, находящихся в синаптической щели подвергается ферментативному расщеплению с помощью моноаминоксидазы (МАО). Ингибция МАО приводит к повышению в синаптической щели концентрации моноаминов. Существует два типа МАО – А и Б. МАО типа А дезаминирует норадреналин и серотонин, а МАО типа Б – дофамин. Этот механизм действия свойственен необратимым и обратимым ИМАО.

Блокада постсинаптических и пресинаптических моноаминергических рецепторов

Этот эффект наиболее характерен для новых поколений антидепрессантов (тразодон, мirtазапин, нефазодон, ритансерин, минаприн). Механизм действия заключается в том, что они частично блокируют постсинаптический рецептор. Это вызывает выброс медиатора в синаптическую щель. Антидепрессанты блокирующие пресинаптические рецепторы вызывают повышение концентрации медиатора в синаптической щели. Антидепрессивный и анксиолитический эффект в основном связан с воздействием этих препаратов на 5-HT₂ и 5-HT₃ рецепторы.

Стимуляция постсинаптических моноаминергических рецепторов

При депрессивных расстройствах обнаруживается снижение чувствительности постсинаптических рецепторов, при этом антидепрессанты – стимуляторы постсинаптических рецепторов – выступают в роли агонистов. Терапевтическое действие антидепрессантов с таким эффектом обусловлено стимуляцией постсинаптических α-адренергических и 5-HT₁-серотонинергических рецепторов.

Немоноаминовые механизмы

К ним относятся: гиперпродукция норадреналина в пресинаптической мембране, гиперпродукция серотонина в пресинаптическом звене, усиление деятельности ГАМК-ергического звена, общее увеличение проницаемости нейрональных мембран и усиление обмена цамф.

Клинические фармакодинамические эффекты антидепрессантов

В специальной литературе большинство публикаций содержит описание терапевтического действия антидепрессантов и их механизмов, преимуществ одних препаратов по отношению к другим и практически нет описаний побочных эффектов и механизмов, лежащих в их основе. А ведь это должно быть определяющим при выборе тактики коррекции побочных эффектов.

Блокада обратного захвата норадреналина

Препараты: амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, доксефин, дезипрамин, тримипрамин, нортриптилин, азафен, досулепин, дибензепин, мелитрацен, мапротилин, миансерин, мirtазапин, венлафаксин, виллоксазин.

Терапевтический эффект: тимоаналептический, активирующий (уменьшение психомоторной заторможенности без ажитации), противотревожный. Побочные действия: тремор, тахикардия, эректильная дисфункция у мужчин, аноргазмия у женщин.

Блокада обратного захвата серотонина

Препараты: амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, азафен, тримипрамин, нортриптилин, досулепин, опипрамол, мелитрацен, мапротилин, миансерин, тразодон, венлафаксин, виллоксазин, милнаципран, флуоксетин, флувоксамин, циталопрам, сертралин, пароксетин, аминептин, инказан, пиразидол.

Терапевтический эффект: тимоаналептический, нормализация цикла сон-бодрствование, антитревожный, антифобический, антиобсессивный, антикомпульсивный, аналгезирующий, подавление агрессивного и суицидального поведения, редукция влечения к психоактивным веществам. Побочные действия: «серотониновый» синдром: экстрапирамидные симптомы (акатизия, тремор, дизартрия, гипертонус), миоклонические подергивания, гиперрефлексия, головные боли, эректильная дисфункция у мужчин, аноргазмия у женщин, диспептические жалобы, снижение аппетита, потенцирование действия I-триптофана, ингибиторов MAO.

Блокада обратного захвата дофамина

Препараты: имипрамин, тримипрамин, виллоксазин, сертралин, аминептин, бупропион. Терапевтический эффект: активирующий эффект, антипаркинсонический эффект.

Побочные действия: ажитация, усиление галлюцинаторно-бредовой симптоматики и снижение эффективности нейролептиков.

Блокада гистаминовых H₁-рецепторов

Препараты: амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, тримипрамин, доксефин, досулепин, дибензепин, опипрамол, мелитрацен, миансерин, мirtазапин, тразодон, нефазодон.

Терапевтический эффект: седативный, гипногенный, антиаллергический.

Побочные действия: усиление эффекта психоактивных веществ (алкоголь, барбитураты, нейролептики, бензодиазепины), спутанность сознания, увеличение аппетита и массы тела, артериальная гипотензия.

Блокада мускариновых М1 холинергических рецепторов

Препараты: амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, доксепин, тримипрамин, дезипрамин, нортриптилин, досулепин, дибензепин, опипрамол, мелитрацен, мапротилин, тразодон.

Терапевтический эффект: ослабление ангедонии и ослабление экстрапирамидной симптоматики. Побочные действия: холинолитический эффект, диплопия, нечеткость зрения, сухость во рту, синусовая тахикардия, задержка мочи, запоры, нарушение памяти, спутанность сознания или холинолитический делирий (у больных старших возрастных групп), повышение внутриглазного давления, дисфункция предстательной железы, экстрапирамидная симптоматика, потенцирование эффектов антихолинергических средств.

Блокада $\alpha 1$ -адренорецепторов

Препараты: амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, доксепин, дезипрамин, нортриптилин, тримипрамин, мапротилин, миансерин, тразодон, нефазодон, пиразидол, флувоксамин.

Терапевтический эффект: седативный, гипнотический эффект.

Побочные действия: адренолитический эффект, ортостатическая гипотензия, головокружение, тахикардия, усиление антигипертензивного действия адреноблокаторов.

Блокада пресинаптических $\alpha 2$ -адренорецепторов

Препараты: амитриптилин, тримипрамин, миансерин, мirtазапин, тразодон. Терапевтический эффект: тимоаналептический и анксиолитический.

Побочные действия: приапизм, снижение антигипертензивного действия клофелина и мепидофы.

Блокада B2-дофаминовых рецепторов

Препараты: тримипрамин, дезипрамин, мапротилин.

Терапевтический эффект: антипсихотический, седативный, анальгезирующий, противорвотный (антиэметический) эффекты.

Побочные действия: экстрапирамидные двигательные расстройства, эриктильная дисфункция, гипоталамическая галакторея, дисменорея, аногразмия, дискинезии и психотические эпизоды.

Блокада B3-, B4-дофаминовых рецепторов

Препараты: тримипрамин, дезипрамин, мапротилин. Клинические эффекты изучены недостаточно.

Стимуляция постсинаптических 5-HT₁-серотониновых рецепторов

Препараты: тианептин, буспирон, мirtазапин.

Терапевтический эффект: анксиолитический, антиобсессивный, тимоаналептический, антимигренозный, антипсихотический эффекты, улучшение когнитивных функций.

Побочные действия изучены недостаточно.

Блокада 5-HT₂-серотониновых рецепторов

Препараты: амитриптилин, доксепин, тримипрамин, дезипрамин, нортриптилин, мапротилин, миансерин, мirtазапин, иефазодон, тразодон, пиразидол, ритансерин.

Терапевтический эффект: анксиолитический, антидефицитарное и частично антипсихотическое действие, тимоаналептический, антиагрессивный эффект, повышают аппетит, улучшают сон (без собственно гипнотического эффекта) за счет увеличения фазы медленного сна (ФМС), антимигренозный, антипаркинсонический эффект, уменьшают гиперпролактинемия.

Побочные действия: повышение аппетита; нарушение эрекции и эякуляции у мужчин.

Блокада 5-HT₃-серотониновых рецепторов

Препараты: амитриптилин, миансерин, мirtазапин, флуоксетин, сертралин, пароксетин. Терапевтический эффект: анксиолитический, антипсихотический эффект, улучшение когнитивных функций, в т.ч. При деменции, антиэметический (противорвотный) эффект.

Побочные действия: гиперсомния, серотониновый синдром, повышение веса. Стимуляция постсинаптических α -адренергических рецепторов

Препараты: мirtазапин, венлафаксин, виллоксазин, бупропион. Терапевтический эффект: тимоаналептический и анксиолитический.

Побочные действия: ортостатическая гипотензия, тахикардия, нарушение сердечного ритма и сократительной способности миокарда, гиперседация.

Стимуляция постсинаптических ГАМК-рецепторов

Препараты: пиразидол, алпразолам.

Терапевтический эффект: анксиолитический эффект, уменьшение выраженности когнитивных расстройств.

Побочные действия: гиперсомния.

Блокада опиатных σ -рецепторов

Препараты: флуоксетин, флувоксамин, сертралин.

Терапевтический эффект: анальгезирующий (антиноцицептивный) и модулирующий эффект на дофаминергическую систему.

Побочные действия: изучены недостаточно.

Стимуляция бензодиазепиновых BZ1, BZ2-рецепторов

Препараты: алпразолам.

Терапевтический эффект: анксиолитический, антистрессорный, антиагрессивный, гипнотический, противосудорожный.

Побочные действия: миорелаксирующее действие.

Ингибирование MAO типа А (дезаминирование серотонина и норадреналина)

Препараты: ниаламид, инказан, пиразидол, тетриндол, бефол, моклобемид, толоксатон. Терапевтический эффект: тимоаналептический и активирующий эффект с ажитацией.

Побочные действия: «серотониновый» синдром, усиление тревоги, бессонница, головные боли, нейротоксические расстройства, усиление прессорных эффектов симпатомиметических аминов (адреналин, мезатон), взаимодействие с тца(гипертонические кризы), тираминовые «сырные реакции» (тирамин, фенилэтиламин; продукты их содержащие: сыр, копчености, кофе, пиво, вино) вызывают артериальную гипертензию.

Ингибирование MAO типа Б (дезаминирование фенилэтиламина, бензиламина и дофамин)

Препараты: ниаламид, инказан.

Терапевтический эффект: тимоаналептический, усиление эффекта леводопы, т.е. Антипаркинсонический эффект.

Побочные действия: антигипертензивное, лабильность сосудистого тонуса, нарушение функции печени.

Выводы: Таким образом, при проведении фармакотерапии депрессивных расстройств, в том числе и органического генеза, необходимо учитывать возможные побочные действия антидепрессантов. Это необходимо для поддержания комплайентных отношений с пациентами, предотвращения самостоятельной отмены терапии, повышения уровня психосоциальной реабилитации и целенаправленной коррекции побочных эффектов с учётом основных нейрохимических звеньев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Maruta N.A., Moroz V.V. (2002) Nevroticheskie depressii (klinika, patogenez, diagnostika i lechenie): Monografija [Neurotic depression (clinical features, pathogenesis, diagnosis and treatment): Monograph]. Kharkov: Aris. (in Ukraine).
2. Maruta N.A., Chaban O.S., Kuznecova S.M. (2013) Osobennosti terapii depressivnyh rasstrojstv v nevrologicheskoy praktike [Features of treatment of depressive disorders in neurological practice]. Zdorov'ya Ukrainy, №3 (26). – P. 36 – 38.
3. Myhaylov B.V., Jakovcova T.E. (2006) Sovremennoe sostojanie problemy depressivnyh rasstrojstv. [Current status of depressive disorders] Problemy` medy` chnoyi nauky` ta osvity, №2. – P. 65 – 69.
4. Podkorytov V.S., Chajka Ju.Ju. (2003) Depressii. Sovremennaja terpija: rukovodstvo dlja vrachej / Hudozh.-oformitel' I.V. [Depression. Modern tolerant: guidance for doctors / Hudozh.-IV oformytel]. Osipov. – Har'kov: Tornado (in Ukraine).
5. Jenkius R. (1992) Depression and anxiety: an overview of preventive strategies. In: Jenkius R.ct al., ed. The prevention of depression and anxiety. London, HM Stationary Office (in England).
6. Maruta N.O. (2010) Stan psy`xichnogo zdorov'ya naseleenny ta psy`xiatry` chnoyi dopomogy` v Ukrainy [Stan psichichnogo Health Protection of the population that psychiatric Relief in Ukraine]. Nejro News, №5 (24). – P. 83 – 90.

7. Maruta N.O., Zhupanova D.O. (2016) Kliniko-psy`xologichni osoby`x na deperesiyu z rizny`m rivnem medy`kamentoznogo komplajensu (diagnosty`ka i korekciya) [Kliniko-psihologichni osoblivosti ailments on deperesiyu s riznim rivnem medical komplajensu (i diagnostika korektsiya)]. *Ukrayins`ky`j visny`k psy`xonevrologiyi*, vol. 1 (86). – P. 5 – 11.
8. Oros M.M., Luc V.V., Adamcho N.N. (2015) Trazodone u likuvanni depresiyi pislya insul`tu` [Trazodone in stroce depression treatment]. *Mizhnarodny`j nevrologichny`j zhurnal*, №6 (76). – P. 123 – 129.
9. Napreenko O. K. (1999) Depresija ta trivoga. Profilaktika v pervinnih strukturah ohoroni zdorov`ja: Posibnik dlja polipshennja jakosti roboti / Pid nauk. Red. Prof. I. P. Smirnovoy [Depression and anxiety. Prevention in primary health care structures: A guide for better work / Under sciences. Ed. Prof. I.P. Smirnova]. – K.: Zdorov`ja (in Ukraine).
10. Sajkov D.V., Sosin I.K. (2004) Alkogol`naja depressija: Monografija [Alkohol depression: monograph]. Har`kov: Kollegium (in Ukraine).
11. Hobzej M.K., Voloshin P.V., Maruta N.O. (2010) Social`no-orijentovana psy`xiatry`chna dopomoga v Ukraini: problemy` ta rishennja [Socially-oriented psychiatric care in Ukraine: problems and solutions]. *Ukrayins`ky`j visny`k psy`xonevrologiyi*, vol. 3(64). – P. 10 – 14.
12. Culver J.L., Arnow B.A., Ketter T.A. (2007) Bipolar disorder: Improving diagnosis and optimizing integrated care. *J. Clin Psychol*, vol. 63.– P. 73 – 92.
13. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. (1993) Depression Guideline Panel. Depression in Primary Care: Detection and Diagnosis. Clinical Practice Guideline. AHCPR Publication (in USA) 93 – 0550, vol. 1, №5.
14. Dawson A., Tylle A. (2001) Depression: social and economic timebomb: Strategies for quality care: Proc. Of an intern. Meet. Bristol: BMJ Books.
15. Maljarov S.A., Demchenko V.A., Vitebskaja T.V. (2003) Problema vybora bazovoj terapii bipolarnogo rasstrojstva I tipa [The problem of choosing a basic treatment of bipolar disorder]. *Arhiv psihiatrii*, №1 (32). – P. 31 – 38.
16. Mosolov S.N. (2011) Biologicheskie mehanizmy razvitija rekurrentnoj depressii i dejstvija antidepressantov: novye dannje [Biological mechanisms of recurrent depression and action of antidepressants: new evidence]. *Psihofarmakoterapija depressij*, vol. 15. – P. 1 – 14.
17. Moon-Soo L., Jae-Won Y., Hyongjin A., Seung-Hyun K. (2009) Evaluation of factors influencing antidepressant medication compliance in outpatient treatment of depressive disorders in Korea [Electronic Resource]. *Proceedings of the Lisbon: 17th European Congress of Psychiatry.* – P. 1 – 122.
18. Burchinskij S.G. (2011) Depressii v nevrologicheskoj praktike: problema vybora antidepressanta [Depression in neurological practice: the problem of choosing an antidepressant]. *Nejronews (electronic journal)*, №4 (31).
19. Sajatovic M., Valenstein M., Blow F., Ganoczy D., Ignacio R. (2007) Treatment adherence with lithium and anticonvulsant medications among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv*, vol. 58. – P. 855 – 863.
20. Lingam R., Scott J. (2002) Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*, vol. 105. – P. 164 – 172.
21. Beradze T.I. (2008) Psihicheskoe zdorov`e: izmenit` otnoshenie [Mental health: change attitudes]. *Nejronews: psihonevrologija i nejropsihiatrija*, №3 (8). – P. 5 – 8.
22. Maruta N.O., Zhupanova D.O. (2015) Kliniko-psihopatologicheskie osobennosti rekurrentnoj depressii u bol`nyh s razlichnoj stepen`ju medikamentoznogo komplajensa [Clinical and psychopathological features of recurrent depression in patients with varying degrees of compliance drug]. *Ukrayins`y`j visnyk psyxonevrologiyi*, vol. 2 (83). – P. 65 – 70.
23. Mishiev V.D. (2004) Suchasni depresivni rozladi: Kerivnictvo dlja likariv [Contemporary depressive disorder: Guideline for doctors]. L`viv: Vid. Ms. (in Ukraine).