

ВЕДЕННЯ ДЕПРЕСІЇ ЛІКАРЕМ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ*

Proceedings of a symposium "Management of Depression in Primary Care"
Am. J. Med. 1996; 101 (6A): 1s—56s

Фармакотерапія депресії

Загальні положення. Немає даних, які б свідчили, що котрийсь з антидепресантів переважає усі інші при регулярному тривалому прийомі в терапевтичних дозуваннях. Пересічна ефективність препаратів при лікуванні Д становить 70%. Із тих пацієнтів, що реагують на ліки, половина досягає повної регресії симптоматики. Причому перший-ліпший препарат може викликати ремісію тільки в 40% випадків. Натомість 20—40% пацієнтів завжди є резистентними до адекватного антидепресивного лікування. Немає такого препарату, який був би ефективним для усіх хворих на Д. Навіть при довготривалому застосуванні ліків рецидиви трапляються у 20—30% хворих.

Прикметною рисою нових антидепресантів є їхня гірша переносимість, у зв'язку з чим хворі рідше передчасно припиняють прийом ліків, крім того, навіть при передозуванні, ці препарати є менш небезпечними.

Класифікація

Раніше антидепресанти поділяли на 4 групи: трициклічні антидепресанти (ТЦА), інгібітори моноамінооксидази (ІМАО), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та інші. Натомість тепер розрізняють 8 груп.

Інгібітори моноамінооксидази (ІМАО)

Ці препарати застосовують з середини 1950-х років. Вони пригнічують ензими, які відповідають за метаболізм нейромедіаторів допаміну, серотоніну та норадреналіну. Розрізняють селективні (фенелзін та транілципромін) і неселективні (депреніл) ІМАО. Препарати цієї групи викликають важкі побічні ефекти (важка гіпотензія, інсульт, делірій). У зв'язку з вираженими взаємодіями з СІЗЗС рекомендують починати терапію ІМАО після 14 днів перерви з моменту припинення прийому СІЗЗС.

Трициклічні антидепресанти

Це традиційні препарати, які застосовують з середини 1950-х років. Тільки недавно їх почали широко витіснити СІЗЗС як препарати вибору. Усі ТЦА, окрім триміпраміну, мають здатність блокувати зворотне захоплення як серотоніну, так і норадреналіну, а також багато інших рецепторів: α_1 -адренергічних, H_1 -гістамінових та допамінових. Блокування останніх і спричинює істотні побічні ефекти та токсичність ТЦА.

Амоксапін є гетероциклічним препаратом з клінічно вираженими значними допамін D_2 -антагоністичними ефектами. Основна сфера застосування цього препарату — особи з депресією та психотичною симптоматикою.

Мапротилін є відносним тетрациклічним препаратом, іноді може викликати корчі.

При лікуванні СІЗЗС одночасне призначення ТЦА треба здійснювати з обережністю, застосовуючи низькі дози та моніторуючи ЕКГ.

* Закінчення. Поч. у № 1 (липень, 1997)

Інгібітори зворотного захоплення катехоламіну

Бупропіон — єдиний антидепресант, що не має прямого впливу на зворотне захоплення серотоніну або серотонінові рецептори. Препарат викликає збудження ЦНС (нервозність, безсоння, іноді — психози та корчі). Його застосовують насамперед психіатри, особливо пацієнтам, які зазнали статевої дисфункції при прийомі СІЗЗС, а також при альцгаймерівській деменції, хворобі Гантінгтона та синдромі дефіциту уваги й гіперактивності.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну

Чотири антидепресанти-СІЗЗС — флуоксетин, сертралін, пароксетин та флувоксамін — мають різну хімічну структуру, однак усі селективно й виражено блокують зворотне захоплення серотоніну в синапсі. Пароксетин має помітно виражені антихолінергічні властивості.

Час напіврозпаду флуоксетину становить 24 години, його активний метаболіт, норфлуоксетин, має час напіврозпаду 7—15 днів. Флувоксамін має час напіврозпаду 15 годин, а пароксетин та сертралін — близько 1 дня. Активний метаболіт сертраліну має час напіврозпаду 2 дні.

Жоден з СІЗЗС не є очевидно найефективнішим, пацієнти по-різному реагують на той самий препарат. Опубліковані дані свідчать, що після невдалого застосування препарату цієї групи 42—71% пацієнтів, яких перевели на інший СІЗЗС, добре реагують на новий СІЗЗС.

Популярність СІЗЗС полягає в широті їхнього терапевтичного спектру. Ці препарати допомагають, крім депресії, також і при obsesивно-компульсивних, дисфоричних розладах пізньої лютеїнової фази та панічних приступах, сприятливо діючи й при булімії, анорексії, токсикоманіях, аутизмі та ожирінні.

Найчастішими побічними ефектами СІЗЗС є шлунково-кишкові симптоми (нудота, діарея, блювання, зниження апетиту), активація ЦНС (страх та безсоння) й сексуальні дисфункції. Початкове безсоння (у формі утрудненого засинання або передчасного прокидання) при лікуванні СІЗЗС вимагає зменшення дози або призначення седативних засобів.

Відносно рідкісними побічними ефектами при призначенні СІЗЗС є шкірні висипання, кровоточивість, екстрапірамідна симптоматика, облісіння.

При припиненні вживання СІЗЗС можуть виникати симптоми відміни (це частіше буває при використанні пароксетину, сертраліну та флувоксаміну): запаморочення, астенія, нудота, біль голови, депресія, страх, безсоння, парестезії, утруднена концентрація уваги тощо. Усі вони, як звичайно, зникають без додаткового лікування протягом 3 тижнів.

СІЗЗС призначають один раз на день, як звичайно, вранці з метою зменшення ризику безсоння. При появі симптоматики відміни впродовж дня дозу препарату треба поділити і вживати частинами.

Таблиця 3. Антидепресанти

1. Трициклічні антидепресанти: іміпрамін, триміпрамін, амітриптилін, кломіпрамін, доксерін, дезипрамін, нортриптилін, амоксапін, мапротилін.
2. Інгібітори моноамінооксидази (ІМАО): моклобемід, транилципромін, фенелзин.
3. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС): флуоксетин, сертралін, пароксетин та флувоксамін.
4. Інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну: венлафаксин.
5. Інгібітори зворотного захоплення катехоламіну: бупропіон.
6. α_2 -адренергічні антагоністи: міртазапін.
7. Інгібітори зворотного захоплення серотоніну/антагоніст серотоніну 2α : тразодон.
8. Інгібітори зворотного захоплення норадреналіну та інгібітори зворотного захоплення серотоніну/антагоністи серотоніну- 2α : нефазодон.

Інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну

Венлафаксин — єдиний антидепресант, що блокує зворотне захоплення як серотоніну, так і норадреналіну, зберігаючи, крім того, й серотонінергічні властивості. Препарат має низький ризик взаємодії з іншими медикаментами, часто є ефективнішим, ніж СІЗЗС у випадках тяжкої Д. У низьких дозах діє так само, як СІЗЗС, у середніх — вплив на метаболізм обох нейромедіаторів є збалансованим. Натомість у високих дозах венлафаксин має найвираженішу дію на норадреналін, а також інгібує зворотне захоплення допаміну. Відтак допамінергічний та норадреналінергічний ефекти є дозозалежними.

Є дані, що антидепресивна дія венлафаксину починається набагато швидше, ніж інших ліків. Ефективність препарату є дозозалежною. При призначенні 225 мг на день антидепресивний ефект є вираженішим на 50% більше, ніж при дії СІЗЗС.

Венлафаксин є ефективним при важких, резистентних до лікування Д, а також при панічних розладах.

Побічними ефектами є нудота (у 25% пацієнтів), яка при застосуванні мінімальних початкових доз (25 мг 2 рази на день), протинудотних засобів (цизаприд) та продовженні лікування поступово зменшується. Часто виникає тривожність та безсоння, іноді підвищується артеріальний тиск. Для цього препарату є типовим синдром відміни, тому рекомендують поступове зменшення дозування.

Дозування: 75-375 мг на день за кілька прийомів. Для більшості хворих 75 мг на день є оптимальною початковою та підтримуючою дозою.

2 α -Антагоніст серотоніну — інгібітор зворотного захоплення серотоніну

До цього класу належить тільки тразодон. Його застосування обмежено значними побічними ефектами: вираженою сонливістю, ортостатичною гіпотензією та пріапізмом. Застосовують здебільшого в поєднанні з СІЗЗС для коригування безсоння, призначаючи по 25—100 мг перед сном.

2 α -Антагоніст серотоніну та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну

Нефазодон є аналогом тразодону, однак не впливає на статеву функцію, зумовлює лише мінімальні седативні ефекти та гіпотензію, добре нормалізуючи сон. Препарат змінює передачу серотоніну двома шляхами: блокує 5-НТ-2 α -рецептори та інгібує захоплення серотоніну.

Препарат зумовлює швидше усунення страху та збудження, аніж СІЗЗС чи ТЦА, терапевтичний ефект у чутливих до препарату пацієнтів після усунення гострої симптоматики зберігається досить довго. Нефазодон має виражену анальгетичну дію, може комбінуватися з опіатами та бути корисним при лікуванні агресивності й схильності до суїцидів, панічних та передменструальних дисфоричних розладах.

Ефект препарату є дозозалежним, однак дозу необхідно титрувати. Нефазодон рекомендують насамперед для осіб з Д та високою тривожністю або збудженням, розладами сну й побічними статевими ефектами внаслідок дії СІЗЗС.

Найчастіші побічні ефекти (нудота, сонливість, розлади зору, закрепи) зменшуються при продовженні лікування. Зрідка виникає безсоння та брадикардія.

Дозування: починають з 50—100 мг два рази на день. Оптимальне дозування складає 300—600 мг денно. Літні, ослаблені пацієнти, особи з погіршеною функцією печінки повинні починати прийом з нижчих дозувань, поступово збільшуючи дозу препарату. При переході з СІЗЗС на нефазодон рекомендують починати з 50 мг двічі на день для зменшення частоти побічних ефектів.

α_2 -Адренергічні антагоністи

Міртазапін (ремерон) є тетрациклічним антидепресантом особливої структури (походить з міансерину). Дія препарату викликає вивільнення норадреналіну та серотоніну, а також блокаду гістамінових, серотонінових 5-HT_{2α} та 5-HT₃ — рецепторів. Абсорбція міртазапіну не залежить від прийому їжі. При зниженні функцій нирок та печінки час напіввиведення препарату подовжується (в нормі — 20—40 годин). Основним показанням для призначення є середньої важкості та тяжкі депресивні стани.

Частота припинення прийому пацієнтами складає 17% (як у СИЗС). Найчастішими побічними ефектами є сонливість, підвищення апетиту та ваги, які з часом зменшуються. Є незначний ризик виникнення нейтропенії (2%) та агранулоцитозу (0,08%), які зазнають спонтанної ремісії після відміни препарату.

Дозування: міртазапін призначають раз на день перед сном, починаючи з 15 мг.

Підтримуюча доза становить 30—45 мг.

Таблиця 4*. Побічні ефекти антидепресантів

Препарат	Побічні ефекти ¹						
	Антихо- лінергічні ²	Центральна нервова система		Серцево-судинна система		Інші	
		Сонливість	Безсоння/ збудження	Ортоста- тична гіпотензія	Серцеві аритмії	Шлунково- кишкові розлади	Збільшен- ня ваги (понад 6 кг)
Амітриптилін	4+	4+	0	4+	3+	0	4+
Дезипрамі́н	1+	1+	1+	2+	2+	0	1+
Доксепі́н	3+	4+	1+	4+	3+	1+	3+
Іміпрамі́н	3+	3+	1+	4+	3+	1+	3+
Нортриптилін	1+	1+	0	2+	2+	0	1+
Протриптилін	2+	1+	1+	2+	2+	0	0
Триміпрамі́н	1+	4+	0	2+	2+	0	3+
Амоксапі́н	2+	2+	2+	2+	3+	0	1+
Мапротилі́н	2+	4+	0	0	1+	0	2+
Тразодон	0	4+	0	1+	1+	1+	1+
Бупропіо́н	0	0	2+	0	1+	1+	0
Флуоксеті́н	0	0	2+	0	0	3+	0
Пароксетин	0	0	2+	0	0	3+	0
Сертралі́н	0	0	2+	2+	0	1+	2+
ІМАО	1+	1+	2+	2+	0	1+	2+

¹ 0 = відсутній або трапляється рідко; 1+ 2+ 3+ — градації частоти; 4+ = відносно типовий.

² Сухість у роті, порушення зору, затримка сечовипускання, закрепи.

Таблиця 5*. Фармакологія антидепресантів*

ПРЕПАРАТИ	Терапевтичні дозування (мг/день)	Середній час напіввиведення (годин)	Потенційно фатальні взаємодії з іншими ліками
Трициклічні			
Амітриптилін	73—300	24 (16—46)	Протиаритмічні, ІМАО
Кломіпрамін (анафраніл)	73—300	24 (20—40)	Протиаритмічні, ІМАО
Дезипрамін	73—300	18 (12—50)	Протиаритмічні, ІМАО
Доксепін	73—300	17 (10—47)	Протиаритмічні, ІМАО
Іміпрамін	73—300	22 (12—34)	Протиаритмічні, ІМАО
Нортриптилін	40—200	26 (18—88)	Протиаритмічні, ІМАО
Протриптилін	20—60	76 (54—124)	Протиаритмічні, ІМАО
Триміпрамін (сурмонтил)	73—300	12 (8—30)	Протиаритмічні, ІМАО
Гетероциклічні			
Амоксапін (асендин)	100—600	10 (8—14)	ІМАО
Бупропіон	225—450	14 (8—24)	ІМАО (імовірно)
Мапротилін (лудіоміл)	100—225	43 (27—58)	ІМАО
Тразодон	150—600	8 (4—14)	—
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну			
Флуоксетин (прозак)	10—40	168 (72—360)	ІМАО
Пароксетин	20—50	24 (3—65)	ІМАО
Сертралін (золіфт)	50—150	24 (10—30)	ІМАО
Інгібітори моноамінооксидази (ІМАО)			
Ізоскарбоксазид	30—50	невідомо	Вазоконстриктори, деконгестанти, меперидинта, імовірно, інші наркотики
Фенелзин	45—90	2 (1,5—4)	Вазоконстриктори, деконгестанти, меперидинта, імовірно, інші наркотики
Транілципромін	20—60	2 (1,5—3)	Вазоконстриктори, деконгестанти, меперидинта, імовірно, інші наркотики

* Цит. за: "Depression Guideline Panel. *Depression in Primary Care, Detection, Diagnosis and Treatment.*" Quick Reference Guide for Clinicians, Number 5. Rockville, MD. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR Publication No. 93—0552. April 1993.

Підготував *Володимир Семенів*