



# Принципы рационального применения антидепрессантов при депрессивных и тревожных расстройствах, коморбидных соматической патологии

**М.Ю. Попов**

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

# Депрессивные и тревожные расстройства в общемедицинской практике

- Широкая распространенность депрессии и тревоги
- Негативное влияние на течение соматической патологии
- При хронических соматических заболеваниях депрессия и тревога – в несколько раз чаще  
Депрессия в общей популяции 5–8%,  
при соматической патологии 20–60%  
Тревога в общей популяции 6%  
при соматической патологии 10%  
(субклинические тревожные состояния до 76%)
- Тенденция к росту депрессивных и тревожных состояний
- Относительная редкость синдромально завершенных депрессивных и тревожных расстройств
- Коморбидность тревоги и депрессии 40–80%, трудности дифференциальной диагностики

# Коморбидность депрессии и тревоги с соматическими заболеваниями

Соматические заболевания, при которых часто наблюдаются депрессивные и тревожные расстройства:

- ишемическая болезнь сердца
- артериальная гипертензия
- сердечная недостаточность
- нарушения ритма сердца
- пролапс митрального клапана
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
- хронический эрозивный гастрит
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- дискинезия желчевыводящих путей и ЖКБ
- синдром раздраженного кишечника
- эндокринные заболевания (болезнь Иценко-Кушинга, болезнь Аддисона, гипо- и гипертиреоз)
- хронические заболевания печени (в т.ч. вирусные гепатиты)
- онкологические заболевания
- ВИЧ-инфекция

## Варианты взаимоотношений между аффективной и соматической патологией

- Тревога/депрессия – «триггеры» соматической патологии
- Тревога/депрессия – следствие факторов, связанных с переносимым соматическим страданием
  - Воздействие соматической вредности (соматогении)
  - Реакция на диагноз и изменение образа жизни, вызванное заболеванием и необходимостью лечения (нозогении)
  - Следствие проводимой фармакотерапии (ятрогении)
    - Продепрессивный потенциал:** бета-блокаторы, эстрогены, кортикостероиды, блокаторы кальциевых каналов, сердечные гликозиды, гиполипидемические средства
    - Анксиогенные свойства:** кофеин, антагонисты альфа-2-адренорецепторов, в том числе йохимбин, тиреоидные гормоны
- Относительно независимое сосуществование тревоги/депрессии и соматических заболеваний
- «Мвскированные» (соматизированные) аффективные р-ва
  - Аффективная природа зачастую не распознается
  - До 20% пациентов врачей общей практики имеют симптомы, не связанные с соматическим заболеванием

# Влияние депрессии и тревоги на течение соматической патологии

- Ухудшают течение и прогноз соматических заболеваний, увеличивают риск осложнений, повышают смертность  
При депрессии показатели инвалидизации выше в 1,78 раза, а смертности – в 1,8 раза по сравнению с общей популяцией
- Негативно влияют на качество жизни пациентов, ухудшают физическую, психологическую и социальную адаптацию
- Затрудняют проведение диагностических мероприятий и терапевтических процедур
- Способствуют полипрагмазии
- Повышают обращаемость за амбулаторной и стационарной помощью
- Ухудшают контакт пациента с врачом, снижают приверженность назначенному лечению
- Увеличивают затраты на лечение в 2–3 раза

Важность адекватной коррекции тревожно-депрессивных расстройств, сопутствующих соматическим заболеваниям

## Текущее состояние проблемы

- Основной класс препаратов для лечения депрессии и тревоги – антидепрессанты
- До 80% пациентов лечатся не у психиатров
- Принципы применения антидепрессантов нередко сводятся к «не навреди», без учета специфики действия препаратов и особенностей терапевтических эффектов
- Положения, касающиеся применения антидепрессантов при коморбидности аффективной и соматической патологии, не разработаны

Необходимость разработки и обоснования принципов рационального применения антидепрессантов в общей медицинской практике – на основе дифференцированного подхода к выбору препаратов и в соответствии с имеющейся соматической патологией

# Антидепрессанты: механизм действия

- Основная парадигма – классическая моноаминовая гипотеза:

дефицит моноаминов



депрессия

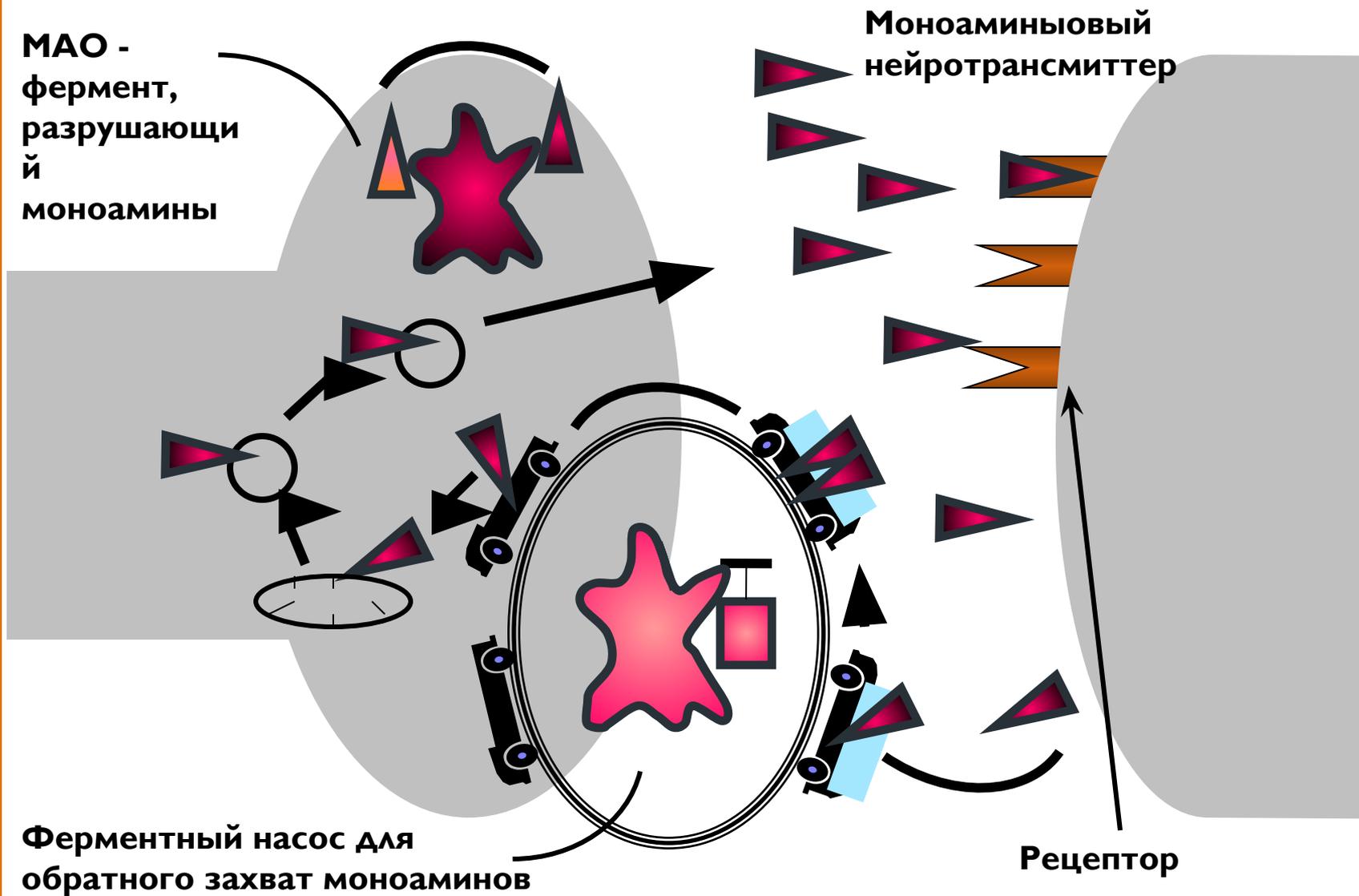
- Антидепрессанты обладают однонаправленным нейрохимическим действием:

повышение функциональной активности  
моноаминергических процессов

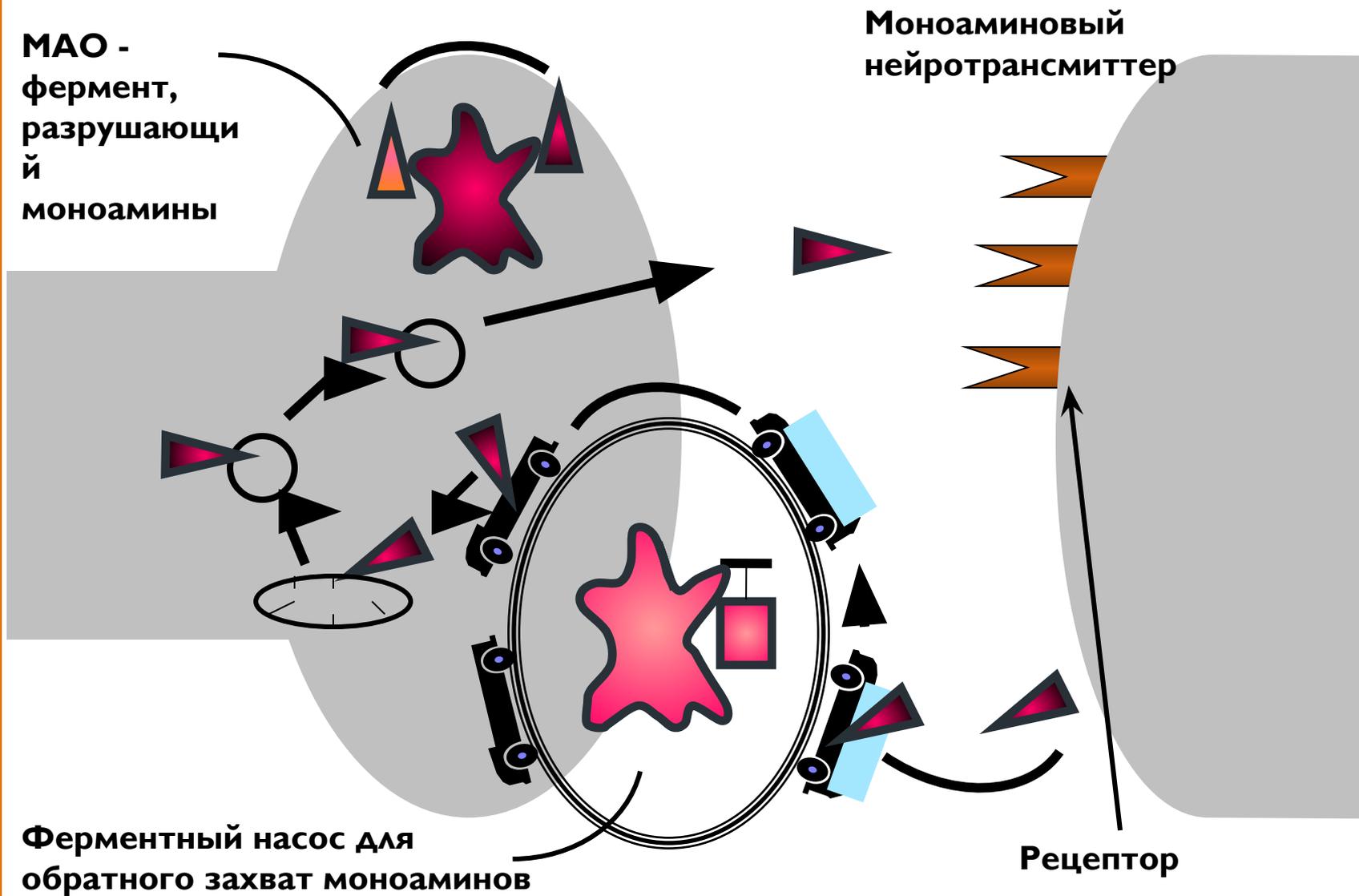


развитие специфической терапевтической активности

# Моноаминовая гипотеза: нормальное состояние нейрона



# Моноаминовая гипотеза: функциональный дефицит моноаминов

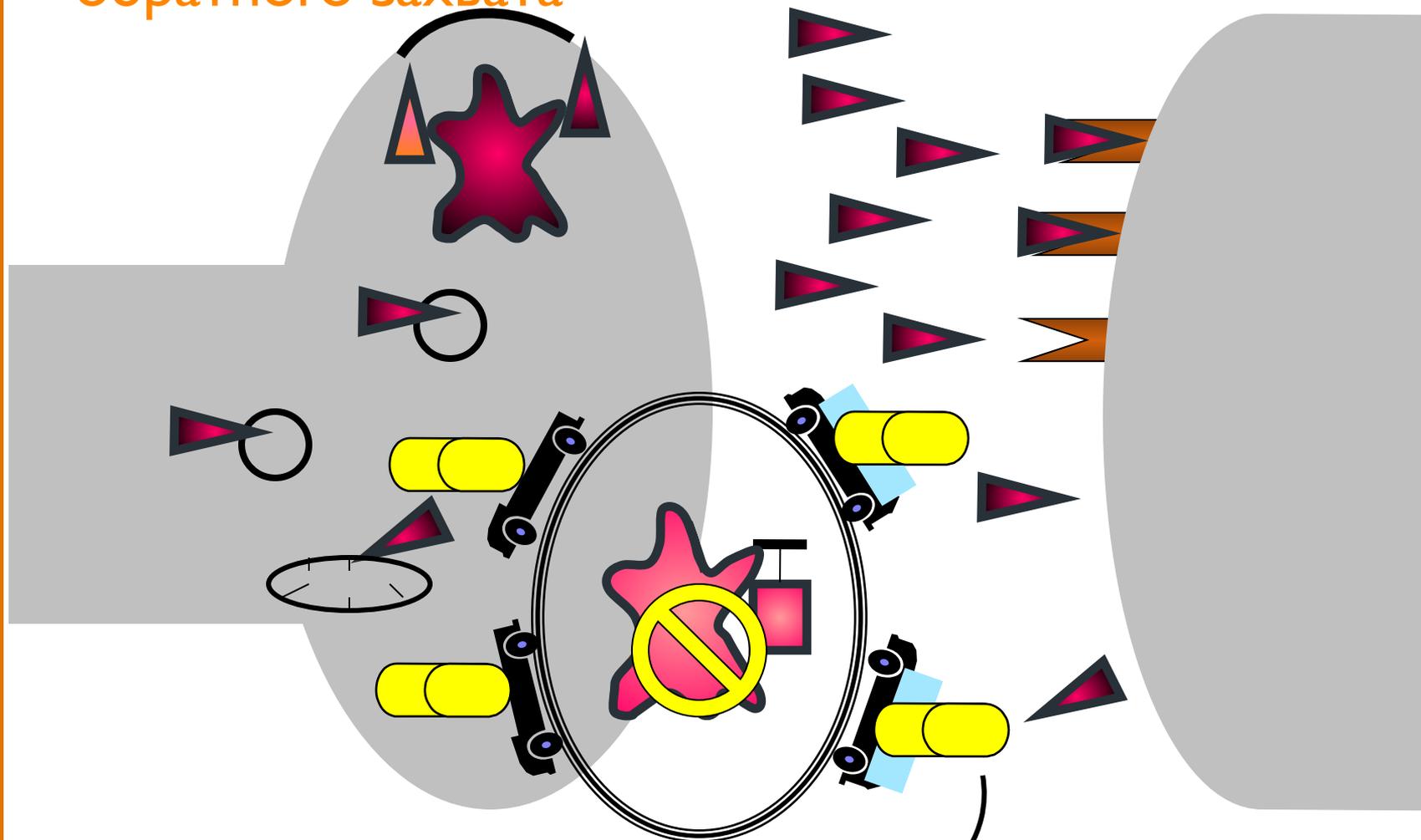


# Антидепрессанты: особенности нейрохимического действия

Характер реализации моноаминопозитивного действия у отдельных антидепрессантов различен

- Различия в степени преимущественного влияния на отдельные моноамины (серотонин, норадреналин, дофамин)
- Моноаминопозитивный эффект может быть реализован на разных «уровнях»:
  - блокада обратного захвата медиатора
  - уменьшение его разрушения ферментом (МАО)
  - взаимодействие с рецепторами (блокада «запирающих» рецепторов приводит к дезингибированию нейронов)

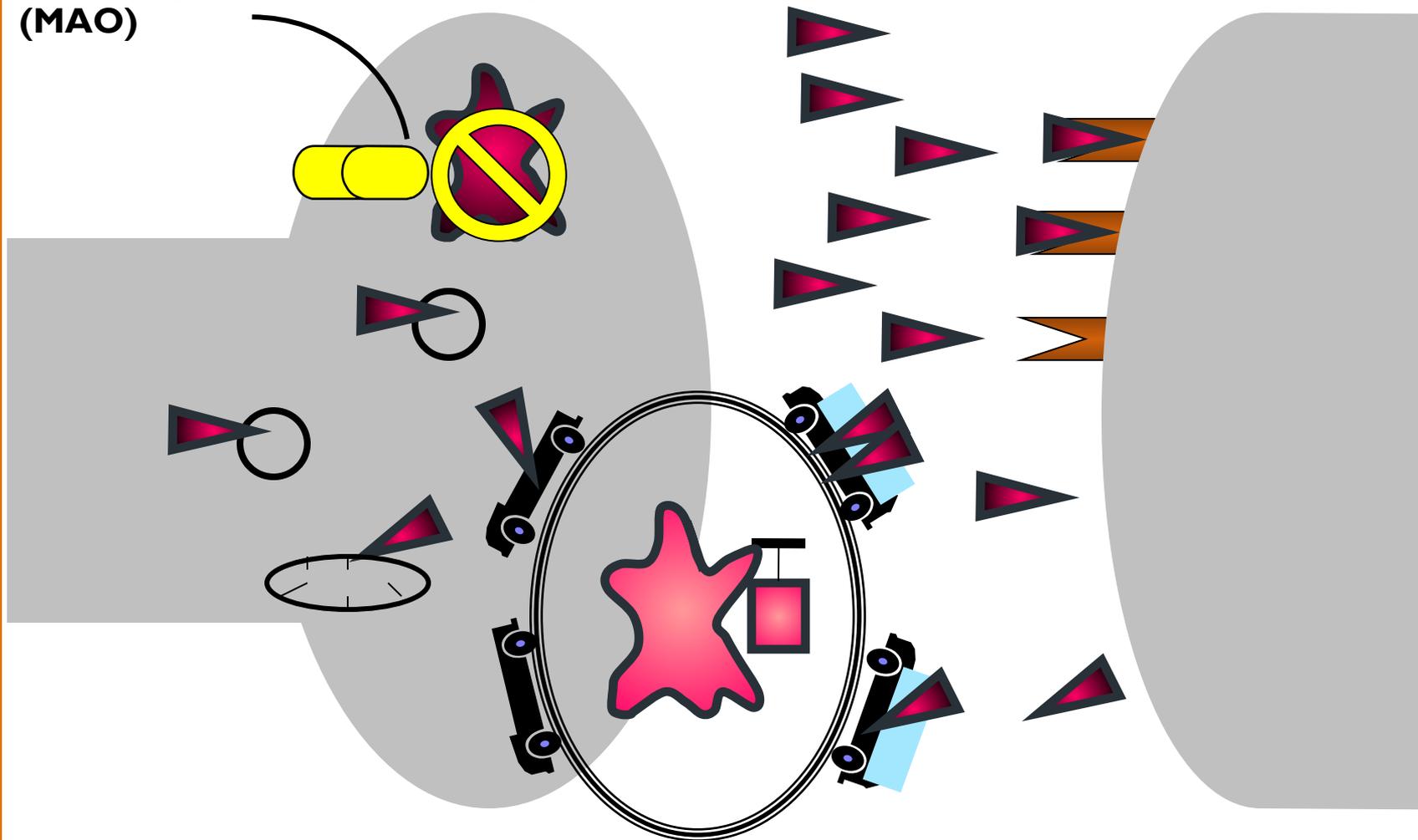
# Моноаминовая гипотеза: рост концентрации моноаминов под воздействием ингибитора обратного захвата



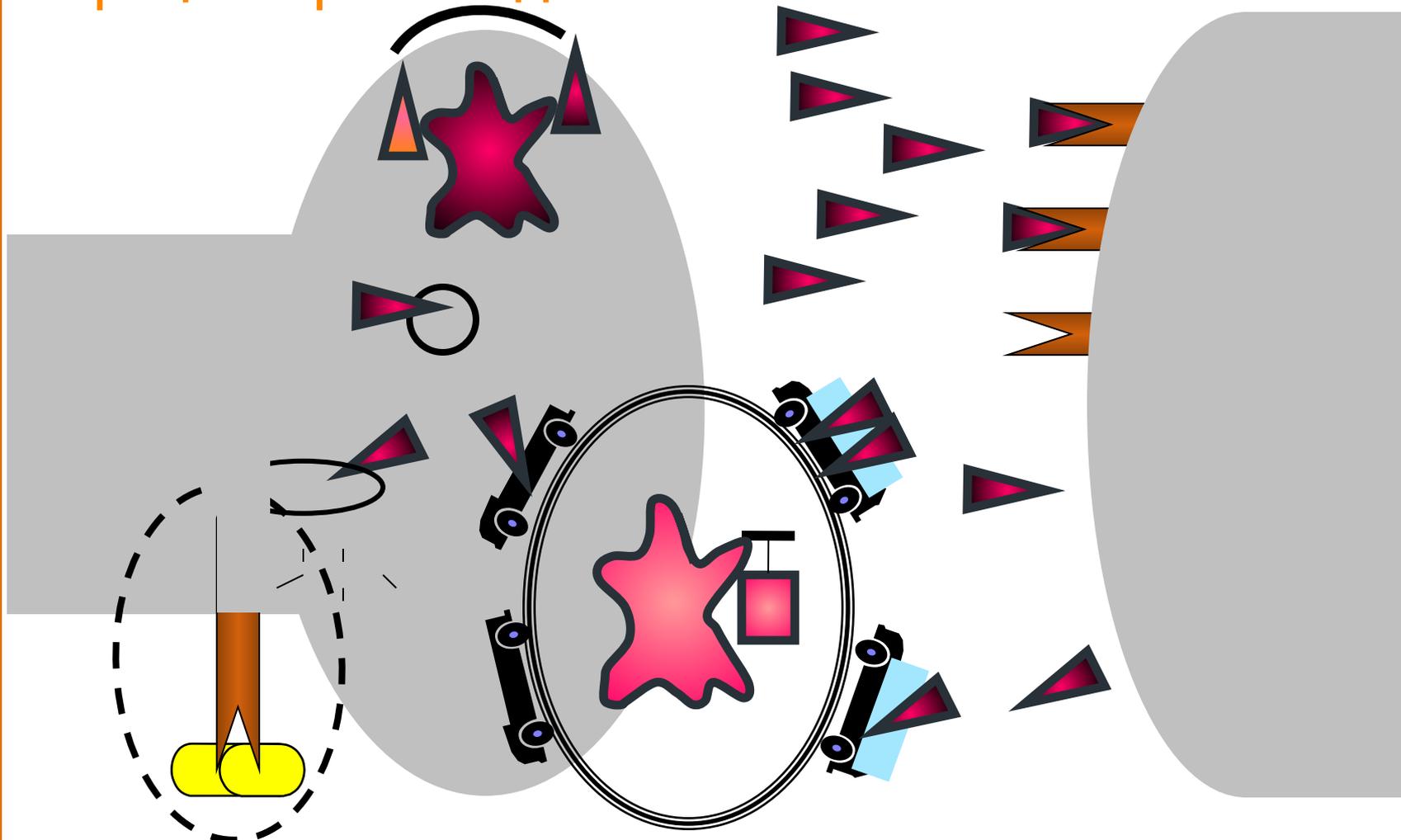
**Антидепрессант блокирует ферментный насос, обеспечивающий обратный захват моноаминов**

# Моноаминовая гипотеза: рост концентрации моноаминов под воздействием ингибитора МАО

Антидепрессант блокирует фермент (МАО)



# Моноаминовая гипотеза: рост концентрации моноаминов под воздействием антидепрессанта «рецепторного» действия



**Антидепрессант, блокируя «запирающий» рецептор, дезингибирует нейрон**

# Классификация антидепрессантов

## 1. Ингибиторы обратного захвата моноаминов

*Действующие на одну моноаминергическую систему*

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам

Ингибиторы обратного захвата норадреналина (ИОЗН) мапротилин, ребоксетин

*Действующие на несколько моноаминергических систем*

Трициклические антидепрессанты (:ТЦА) имипрамин, кломипрамин, амитриптилин и др.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) дулоксетин, венлафаксин, милнаципран

## 2. Ингибиторы ферментов, участвующих в разрушении моноаминов

Обратные ингибиторы MAO типа А (ОИМАО-А) моклобемид, пирлиндол, гиперидин

## 3. Антидепрессанты «рецепторного» действия

Антагонисты альфа-адренорецепторов миансерин

Норадренергические и специфичные серотонинергические антидепрессанты (NaССА) миртазапин

Ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина (ИОЗСАС) тразодон

## 4. Прочие антидепрессанты

Селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС) тианептин

Агонисты мелатониновых рецепторов агомелатин

Метаболотропные средства адеметионин

# Выбор антидепрессанта при коморбидной соматической патологии

Фармакология – разнородная нейрохимическая активность препаратов создает предпосылки к их дифференцированному применению с учетом особенностей клинических эффектов (специфических и неспецифических)

## Критерии выбора антидепрессанта

- Соотношение потенциальной терапевтической активности и вероятности нежелательных побочных эффектов
- Вероятность развития побочного действия, «желательного» в конкретной клинической ситуации и способствующего коррекции имеющейся соматической патологии
- Необходимость получения или исключения неспецифических эффектов (стимулирующего или седативного) в зависимости от клинических проявлений
- Риск лекарственных взаимодействий

## Выбор антидепрессанта: соотношение «риск/польза»

- Наиболее высокопотентные препараты вызывают более выраженные побочные эффекты
- При коморбидной соматической патологии побочное действие – основной ограничивающий фактор
- Наиболее безопасные антидепрессанты:
  - Препараты гиперидина (зверобоя)
  - Агомелатин (стимулятор мелатониновых рецепторов)
  - Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)
  - Адеметионин (препарат метаболического действия)
- Антидепрессанты предыдущих поколений (ТЦА)
  - наиболее тяжелые аффективные расстройства
  - хронические болевые синдромы
  - гастроэнтерология (низкие дозы)

## Выбор антидепрессанта: желательные побочные эффекты

- Побочные эффекты: **нежелательные** и **желательные** (в зависимости от конкретной клинической ситуации)
- Медиаторная активность антидепрессанта – симптомы, зависящие от гипер- или гипофункции нейротрансмиттерных систем
- Соотнесение вероятного побочного действия антидепрессантов с соматическим состоянием пациента – выбор препарата, побочные эффекты которого «желательны» при имеющейся соматической патологии
- Многие побочные эффекты антидепрессантов «управляемы» (можно уменьшить их выраженность и/или сделать желательными)
  - Холинолитические средства – при бронхиальной астме, энурезе, повышенной перистальтике кишечника
  - Антидепрессанты с серотонопозитивной активностью – при пониженной перистальтике кишечника

## Выбор антидепрессанта: направленность неспецифических эффектов

### Стимулирующий эффект

- имипрамин
- кломипрамин
- венлафаксин
- флуоксетин



### Седативный эффект

- амитриптилин
- мirtазапин
- миансерин
- тразодон
- пароксетин



### Неспецифические эффекты:

- быстро проявляются
- могут постепенно редуцироваться
- могут быть нежелательными и желательными

### Первоначальный выбор антидепрессанта:

- Психомоторное возбуждение, напряжение, суицидные тенденции – седативное действие
- Психомоторная заторможенность, анергия/апатия – стимулирующее действие (лучше использовать не в начале лечения, а по истечении острого периода)

# Выбор антидепрессанта: риск лекарственных взаимодействий

- Влияют на ферменты цитохрома P450

## **CYP1A2**

↓ флувоксамин  
↓ кофеин  
никотин ↑

## **CYP2D6**

↓ СИОЗС  
(флуоксетин,  
пароксетин)  
↓ фенотиазины

## **CYP3A4**

↓ кетоконазол  
↓ эритромицин  
↓ флувоксамин  
↓ флуоксетин  
↓ ТЦА  
карбамазепин ↑  
фенобарбитал ↑  
гиперицин ↑

Клиническая значимость  
фармакокинетических взаимодействий!

- СИОЗС + варфарин = повышение протромбинового времени
- Флуоксетин и пароксетин уменьшают образование активных метаболитов тамоксифена; гиперицин снижает концентрацию иматиниба, иринотекана, доцетаксела [Caraci F. et al., 2011].

# Тактика применения антидепрессантов

Зависит от текущего соотношения актуальности психической и соматической патологии

- Компенсированные соматические заболевания при выраженности коморбидных аффективных нарушений: антидепрессанты – препараты базовой терапии  
соблюдение общих принципов рациональной фармакотерапии
  - выбор препарата в соответствии со «стандартными» показаниями в зависимости от структуры и тяжести состояния
  - адекватность применяемых дозировок
  - длительность лечения, соответствующая времени, необходимому для развития специфического терапевтического действия
  - адекватная продолжительность периода отмены
  - преемственность проводимого лечения
- Декомпенсированные соматические заболевания, требующие активного лечения
  - назначение антидепрессантов после взвешенной оценки «риск/польза»

# Дозировка антидепрессантов

- Подбор дозировки
  - характер, тяжесть, острота соматической патологии
  - возраст пациента
  - индивидуальная переносимость
- Адекватная дозировка – в средне-терапевтическом коридоре (если позволяет соматическая отягощенность)
- Быстрое достижение терапевтических дозировок (2–3 дня)
- Продолжительное титрование не рационально
  - $T_{1/2} \times 5 =$  достижение равновесной концентрации
  - Клинически эффективный уровень препарата устанавливается через пять периодов полувыведения
  - «Постепенное» повышение доз – медленное достижение равновесной концентрации (пропорционально скорости наращивания дозы)
- Низкие дозы – влияние на висцеральную чувствительность, моторику и секрецию ЖКТ; на центральное восприятие боли
  - ТЦА (10–50 мг в сутки) входят в алгоритм лечения СРК (диарейных вариантов)

## Продолжительность терапии

Соответствие времени, необходимому для развития специфического терапевтического действия

- Достижение стабильной концентрации в плазме – начало перестройки нейрохимического метаболизма
- Латентный период в действии антидепрессантов – формирование лекарственного гомеостаза, необходимого для снижения патологических проявлений заболевания, при депрессии – около двух недель  
при тревожных расстройствах – не менее 1–2 месяцев
- Продолжительность приема антидепрессантов – тем дольше, чем длительнее определялись аффективные нарушения (не менее нескольких месяцев после купирования аффективных симптомов)  
при тревожных нарушениях дольше, чем при депрессии

## Отмена антидепрессантов

- Элиминация препарата также соответствует правилу:  
 $T_{1/2} \times 5 = \text{полная элиминация}$
- Отмена (снижение дозы) по окончании лечения – постепенно (пять  $T_{1/2}$  до каждого изменения дозировки)
- Большинство антидепрессантов вызывают синдром отмены (дифференцировать от рецидива или обострения аффективной симптоматики)
- Чем дольше принимался антидепрессант, и чем активнее было его действие, тем вероятность развития данного синдрома выше, и тем более постепенной должна быть отмена препарата

# Преимственность антидепрессивной терапии

- Смена антидепрессанта
  - непереносимость и/или неэффективность
- Принцип преимственности
  - замена антидепрессанта на адекватный препарат в диапазоне эффективных дозировок (пропорциональных дозе предыдущего средства)
  - смена эффективного антидепрессанта – выбор препарата среди химических аналогов и/или препаратов с аналогичным механизмом действия
  - смена неэффективного антидепрессанта – выбор препарата с другим механизмом действия (отсутствие эффективности ТЦА избавляет врача от выбора СИОЗСН и СИОЗС)

# Комбинированное применение антидепрессантов при коморбидной соматической патологии

- Принцип предпочтения монотерапии
- Антидепрессивная политерапия назначается только при
  - стабильном соматическом состоянии пациента
  - отсутствии в схеме лечения препаратов, снижающих эффективность антидепрессантов (напр., антигипертензивных)
- Показания к антидепрессивной политерапии
  - Отсутствие эффекта от двух курсов монотерапии препаратами с разным механизмом действия (в адекватных дозах на протяжении адекватного периода времени)
    - специфические эффекты развиваются после латентного периода; ранние благоприятные клинические изменения – либо неспецифическая активность (стимулирующая или седативная), либо плацебо-эффект
  - Невозможность применения высокоэффективных антидепрессантов из-за нежелательных эффектов
  - Сложная структура тревожно-депрессивных расстройств
    - эквиваленты панического расстройства + депрессия,
    - депрессивные нарушения + обсессивно-компульсивные проявления
    - аффективные нарушения + расстройства, связанными с употреблением ПАВ

# Заключение: Принципы рационального применения антидепрессантов при коморбидной соматической патологии

- Антидепрессанты назначаются при наличии клинически значимых депрессивных и тревожных нарушений в случае неэффективности немедикаментозных способов их коррекции; выраженные аффективные расстройства могут требовать назначения фармакотерапии, не дожидаясь результатов психотерапевтического пособия
- Критериями дифференцированного выбора антидепрессантов при коморбидной соматической патологии являются:
  - оценка соотношения «риск/польза»
  - вероятность развития желательных побочных эффектов
  - направленность неспецифического действия
  - риск лекарственных взаимодействий
- Тактика проведения антидепрессивной терапии определяется соотношением актуальности психических и соматических нарушений (тяжести, остроты, клинической значимости)

# Заключение: Принципы рационального применения антидепрессантов при коморбидной соматической патологии

- Дозировка антидепрессантов должна находиться в средне-терапевтическом диапазоне – при быстром наращивании
- Продолжительность терапии – тем дольше, чем длительнее определялись аффективные нарушения
- Отмена антидепрессанта – тем дольше, чем длительнее он назначался и чем активнее было его действие (с-м отмены)
- Предпочтение отдается антидепрессивной монотерапии; комбинированное применение антидепрессантов сопряжено с увеличением риска нежелательных побочных эффектов и неблагоприятных лекарственных взаимодействий
- Применение антидепрессантов в клинике внутренних болезней может иметь самостоятельное терапевтическое значение, не зависящее от их корригирующего влияния на аффективные нарушения (например, при хронических болевых синдромах и в гастроэнтерологии); в этих случаях допустимо применение более низких дозировок



**СПАСИБО  
ЗА ВНИМАНИЕ!**