

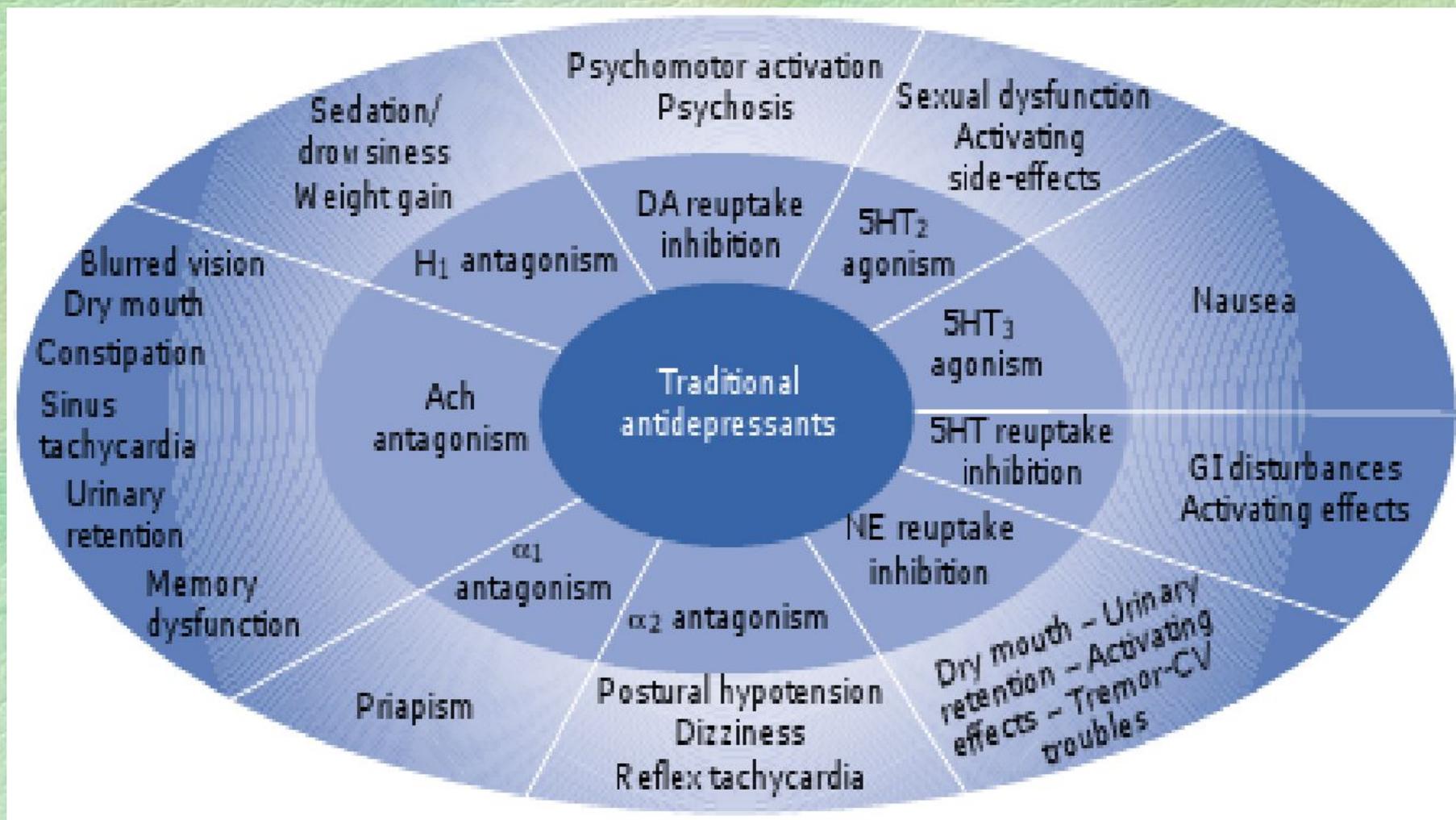
Выраженность побочных эффектов современных антидепрессантов

Side effects of Antidepressants

	Anti-cholinergic	Drowsiness	Insomnia/agitation	OH*	Cardiac arrhythmia	GI distress	Weight gain**
Amitriptyline	4+	4+	0	4+	3+	0	4+
Clomipramine	3+	3+	4+	2+	2+	3+	3+
Desipramine	1+	1+	1+	2+	2+	0	1+
Doxepin	3+	4+	0	2+	2+	0	3+
Duloxetine	0	0	2+	0	0	3+	0
Imipramine	3+	3+	1+	4+	3+	1+	3+
Nortriptyline	1+	1+	0	2+	2+	0	1+
Protriptyline	2+	1+	1+	2+	2+	0	0
Trimipramine	1+	4+	0	2+	2+	0	3+
Amoxapine	2+	2+	2+	2+	3+	0	1+
Maprotiline	2+	4+	0	0	1+	0	2+
Trazodone	0	4+	0	1+	1+	1+	1+
Nefazodone	1+	2+	0	1+	0	2+	0
Bupropion	0	0	2+	0	1+	1+	0
Bupropion SR	0	0	1+	0	1+	1+	0
Bupropion XL	0	0	1+	0	1+	1+	0
Mirtazapine	1+	4+	0	0	0	0	3+
Fluoxetine	0	0	2+	0	0	3+	0
Paroxetine	1+	1+	1+	0	0	3+	0
Paroxetine CR	1+	1+	1+	0	0	1+	0
Sertraline	0	0	2+	0	0	3+	0
Fluvoxamine	0	1+	1+	0	0	3+	0
Citalopram	0	0	1+	0	0	3+	0
Escitalopram	0	0	1+	0	0	3+	0
Venlafaxine	0	0	2+	0	0	3+	0
Venlafaxine XR	0	0	2+	0	0	1+	0
Monoamine oxidase inhibitors	1+	1+	2+	2+	0	1+	0

† Adapted from Depression Guideline Panel: Depression in Primary Care, vol. 2, AHCPR Publication No. 93-0551, Rockville, MD 1993. *OH = orthostatic hypotension **Weight gain over 6 kg

Зависимость побочных эффектов антидепрессантов от их нейрорецепторной активности



Сравнение типичных побочных эффектов группы СИОЗС и ТЦА

Table. The 11 Most Common Adverse Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Tricyclic Antidepressants

Adverse Effect	Rate with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors	Rate with Tricyclic Antide- pressants	Difference (95% CI)
	%	%	percentage points
Anxiety	11.00	9.00	2.00 (−2 to 6)
Blurred vision	6.00	10.00	−4.00* (−5 to −1)
Constipation	8.00	21.00	−12.00* (−14 to −7)
Diarrhea	12.00	3.00	10.00* (53 to 13)
Dizziness	8.00	19.00	−11.00* (−13 to −16)
Dry mouth	18.00	48.00	−30.00* (−33 to −23)
Headache	15.00	11.00	3.00* (2 to 4)
Insomnia	13.00	6.00	7.00* (32 to 8)
Nausea	19.00	9.00	10.00* (6 to 11)
Tremors	7.00	11.00	−4.00* (−5 to −1)
Urinary disturbance	3.00	8.00	−5.00 (−8 to −1)

* Statistically significant.

Выраженность седации при антидепрессивной терапии

(Maudsley Prescribing Guidelines, 2010)

Отсутствие	Слабая	Умеренная	Выраженная
Циталопрам	Нортриптилин	Кломипрамин	Амитриптилин
Эсциталопрам	Ребоксетин	Имипрамин	Тримипрамин
Флуоксетин	Дулоксетин	Миансерин	Доксепин
Сертралин	Венлафаксин		Досулепин
Милнаципран	Флувоксамин		Миртазапин
Бупропион	Пароксетин		Тразодон
	Агомелатин		

Риск развития судорожного синдрома при антидепрессивной терапии

(Psychotropic Drug Directory, 2007)

Отсутствие	Минимальный	Умеренный	Высокий
Циталопрам	Нортриптилин	Амитриптилин	Амоксапин
Эсциталопрам	Тримипрамин	Кломипрамин	Мапротилин
Флуоксетин	Венлафаксин	Имипрамин	Бупропион
Пароксетин		Миртазапин	
Сертралин			
Флувоксамин			
Миансерин			
Ребоксетин			
Тразодон			

Выраженность антихолинергических эффектов при
антидепрессивной терапии
(*Maudsley Prescribing Guidelines, 2010*)

Отсутствие	Слабая	Умеренная	Высокая
Циталопрам	Нортриптилин	Кломипрамин	Амитриптилин
Эсциталопрам	Миртазапин	Тримипрамин	Имипрамин
Флуоксетин	Венлафаксин	Досулепин	Доксепин
Флувоксамин	Ребоксетин		
Сертралин	Пароксетин		
Дулоксетин			
Тразодон			
Миансерин			
Агомелатин			

Выраженность сексуальных нарушений при
антидепрессивной терапии
(*Psychotropic Drug Directory, 2007*)

Отсутствие	Слабая	Умеренная	Высокая
Бупропион	Амоксапин	Амитриптилин	Кломипрамин
Ребоксетин	Флувоксамин	Имипрамин	Пароксетин
	Миансерин	Мапротилин	
		Нортриптилин	
		Тримипрамин	
		Циталопрам	
		Эсциталопрам	
		Флуоксетин	
		Сертралин	
		Дулоксетин	
		Миртазапин	
		Тразодон	
		Венлафаксин	

Сексуальные побочные эффекты антидепрессантов (Maudsley Prescribing Guidelines, 2010)

Трепарат	Частота	Описание эффекта
Тразодон	неизвестна	Задержка эякуляции, ослабление или усиление либидо (приапизм в 0.01%)
Ребоксетин	5-10%	Различные нарушения оргазма
Миртазапин	25%	Ослабление либидо, задержанный оргазм или его отсутствие, эректильная дисфункция
Трициклики	30%	Ослабление либидо, эректильная дисфункция, отсутствие оргазма, задержка эякуляции
Ингибиторы MAO	40%	Схожи с эффектами трицикликов. Наименее часто (4% vs 40%) встречаются у моклобемида, чем у остальных ингибиторов MAO
Дулоксетин	46%	Различные сексуальные дисфункции
СИОЗС	60-70%	Вызывают весь спектр нарушений. Наиболее часто -ослабление либидо и задержанный оргазм. Пароксетин наиболее связан с эректильной дисфункцией, ослаблением либидо и задержкой эякуляции
Венлафаксин	70%	Ослабление либидо, задержанный оргазм. Реже встречается эректильная дисфункция и отсутствие оргазма

Лекарственная терапия сексуальных побочных эффектов антидепрессантов (*Maudsley Prescribing Guidelines, 2010*)

Снижение суточной дозы

Перевод на другой препарат

Назначение бупропиона в качестве антидепрессанта

Назначение бупропиона в качестве дополнительного антидепрессанта при возникновении сексуальных побочных эффектов, индуцированных приемом СИОЗС

Назначение агомелатина

Присоединение силденафила (виагра) и тадалафила (сиалис) к антидепрессивной терапии

Риск развития сердечно-сосудистой патологии
при антидепрессивной терапии
(*Psychotropic Drug Directory, 2007*)

Низкий	Умеренный	Высокий
Дулоксетин	Ребоксетин	Трициклики
Миансерин		Венлафаксин
Миртазапин		
Тразодон		
СИОЗС		

Противопоказания для препаратов группы высокого риска: наличие в анамнезе ИБС, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, желудочковых аритмий. Возможно развитие дозозависимого повышения АД (венлафаксин), тахикардии и нарушения сердечной проводимости (амитриптилин).

Риск возникновения пролонгации интервала QTc при антидепрессивной терапии (Maudsley Prescribing Guidelines, 2010)

Отсутствие риска	Низкий	Умеренный	Высокий
СИОЗС (исключение- циталопрам)	Циталопрам	Трициклики	Потенциально все препараты, в дозировках, превышающих максимально разрешенные
Ребоксетин	Бупропион		
Нефазодон	Тразодон		
Миртазапин	Венлафаксин		
Ингибиторы MAO	Моклобемид		

- Низкий риск - назначение препаратов данной группы вызывает значительное увеличение интервала QTc только при передозировке, или вызывает незначительное увеличение интервала QTc при их применении в стандартных дозах.
- Умеренный риск - назначение препаратов данной группы вызывает увеличение интервала QTc на 10 ms (в среднем) при их применении в стандартных дозах.
- Высокий риск - назначение препаратов данной группы вызывает значительное среднее увеличение интервала QTc (более чем на 20 ms) при их применении в стандартных дозах.

Антидепрессанты и патология печени (*Psychotropic Drug Directory, 2007*)

Низкий риск	Умеренный	Высокий риск
Миансерин	Дулоксетин	Ингибиторы МАО
Пароксетин	Миртазапин	
	Ребоксетин	
	СИОЗС	
	Трициклики	
	Тразодон	
	Венлафаксин	

Препараты группы высокого риска гепатотоксичны. При назначении ингибиторов МАО, отмечаются выраженные побочные эффекты. У препаратов группы умеренного риска клиренс снижается до 35% (миртазапин, венлафаксин) и в 2-3 раза может увеличиваться их концентрация в плазме и $t_{\frac{1}{2}}$ (дулоксетин, сертралин, трициклики).

Антидепрессанты и патология почек

(*Psychotropic Drug Directory, 2007*)

Низкий риск	Умеренный	Высокий
Миансерин	Дулоксетин	Флуоксетин
Трициклики	Миртазапин	Венлафаксин
Тразодон	Ребоксетин	
	СИОЗС	
	Ингибиторы MAO	

У препаратов группы высокого риска снижается клиренс на 30-50% (венлафаксин) и возрастает риск развития дизурии, никтурии, гематурии, инфекций мочевыводящих путей и почечной недостаточности (флуоксетин). При назначении миансерина и тразодона не требуется коррекции дозировок. Для препаратов группы умеренного риска требуется коррекция дозировок только при выраженных нарушениях функции почек.

Симптоматика серотонинового синдрома

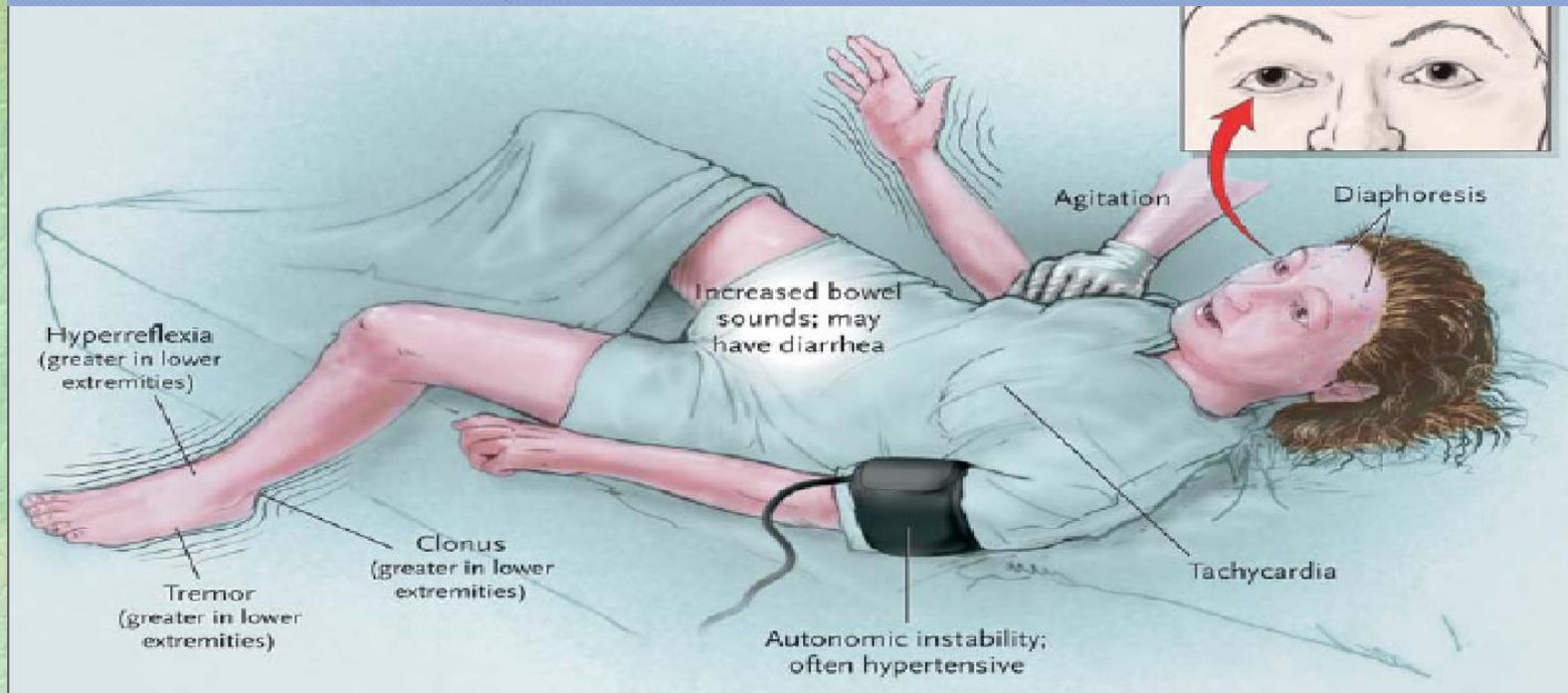
Σημειώματα 4 & 5
παρατηρούνται

• Ισχυρή από εφίδρωση ή άλλα σημεία τοξικής υπερφόρτωσης, ανησυχία, παύση από τον ύπνο, υπέρταση, ταχυκαρδία και υπερθερμία, φωνή δυνατή, διανοητική

• Ηλεκτρονική των οφθαλμών και άλλα διαγνωστικά με την βοήθεια των. Σημειώματα 4 & 5 είναι η εξέλιξη του υποεπιληπτικού/επιληπτικού. Ηλεκτρονική των οφθαλμών και φωνή δυνατή

Υπερθερμία	τριμυρία, ριγχομυρία Clonus, ριγχομυρία, πησός,	αλγίες, εστιαία, πτώση μυοκλιματισμού
Αυτονομία	βραδυαρρυθμία, διάρροια	ριγχομυρία, φλάκας, υπερθυρία, φωνή δυνατή Τετραεπιληπτική, ριγχομυρία
Μείωση βελύχσης	Confusion/coma	Αυξιακή, εβίση, αστάθεια, μείωση
Function Affected	Major Effects	Minor Effects

TABLE 1. SYMPTOMS OF SEROTONIN TOXICITY



Частота развития симптомов при серотониновом синдроме

Table 1. Symptoms Associated with Serotonin Syndrome

Mental status changes

Confusion (51%)

Agitation (34%)

Hypomania (21%)

Anxiety (15%)

Coma (29%)

Cardiovascular

Sinus tachycardia (36%)

Hypertension (35%)

Hypotension (15%)

Gastrointestinal

Nausea (23%)

Diarrhea (8%)

Abdominal pain (4%)

Salivation (2%)

Motor Abnormalities

Myoclonus (58%)

Hyperreflexia (52%)

Muscle rigidity (51%)

Restlessness (48%)

Tremor (43%)

Ataxia/incoordination (40%)

Shivering (26%)

Nystagmus (15%)

Seizures (12%)

Other

Diaphoresis (45%)

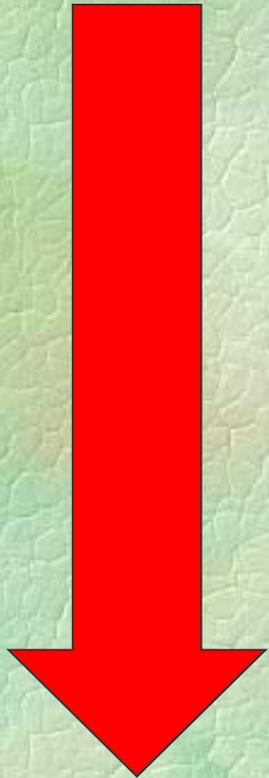
Unreactive pupils (20%)

Tachypnea (26%)

Hyperpyrexia (45%)

Source: U.S. Pharmacist. Reprinted with permission.

Динамика развития симптоматики серотонинового синдрома



Беспокойство

Потливость

Тремор

Дрожание

Миоклонус

Спутанность

Судороги

Смерть

Дифференциальная диагностика серотонинового синдрома и злокачественного нейролептического синдрома

Clinical differences	NMS	Serotonin syndrome
Precipitating factors	Sudden withdrawal of dopaminergic agents or introduction of agents that block dopamine signaling (eg, neuroleptics and antiemetics)	Combination of agents that potentially stimulate serotonin receptors such as SSRIs and MAOIs
Onset	Slower, 3-9 days following an addition of a neuroleptics	Sudden, within 24 h (in 75% of cases) following the addition of a serotonergic agent
Mental status	Stupor, alert mutism, coma	Agitation, coma
Autonomic symptoms	Hyperthermia (>38°C)	Dilated pupils, diarrhea, diaphoresis, vomiting
Neuromuscular symptoms & signs	Akinesia, extrapyramidal rigidity	Shivering, ataxia, myoclonus, hyperreflexia, ankle clonus, Barbinski sign, nystagmus
Elevation of WBC, LFT and muscle enzymes	Common	Less frequently
Recovery	Slower, days to weeks	Rapid, 70% within 24 h
Mortality	15-20%	2,5%

Механизмы развития серотонинового синдрома

Table 1

Serotonin Syndrome Mechanisms and Some Related Drugs

Increase in Serotonin Synthesis	Inhibition of Serotonin Metabolism	Increase in Serotonin Release	Stimulation of Postsynaptic Receptors	SSRIs and Some Related Drugs
L-tryptophan	<p>MAOIs: Tranylcypromine (Parnate) Phenelzine (Nardil)</p> <p>MAO-A inhibitors: Moclobemide (Aurorix)</p> <p>MAO-B inhibitors: Selegiline (Eldepryl)</p>	<p>Amphetamines Mirtazapine (Remeron) Anorectics</p>	<p>Buspirone (BuSpar) Lithium</p>	<p>SSRIs: Citalopram (Celexa) Fluvoxamine (Luvox) Fluoxetine (Prozac) Paroxetine (Paxil) Sertraline (Zoloft) Low-dose venlafaxine (Effexor) Tramadol (Ultram) Trazodone (Desyrel) Sibutramine (Meridia)</p> <p>TCA: Amitriptyline (Elavil) Clomipramine (Anafranil) Doxepin (Sinequan) Imipramine (Tofranil)</p>

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; MAOI: monoamine oxidase inhibitor; MAO-A: monoamine oxidase type A; MAO-B: MAO type B; TCA: tricyclic antidepressant.

Source: Reference 6.

Лекарственная терапия серотонинового синдрома

- Отсутствие стандартов терапии и исследований эффективности лекарственных препаратов
- Как правило, наступление критического улучшения в течение суток
- Отмена принимаемой лекарственной терапии
- Назначение активированного угля
- Назначение бензодиазепинов
- Повторное назначение ципрогептадина в дозе 4-6 мг до 12-16 мг. При неэффективности - прекращение назначения
- Симптоматическая терапия
- При утяжелении синдрома - интубация и искусственная вентиляция легких в реанимационном отделении

Ципрогептадин

Фармакологическая группа:

H1-антигистаминные средства

Серотонинергические средства

G43 Мигрень

H10.1 Острый атопический конъюнктивит

J30 Вазомоторный и аллергический ринит

K86.1 Другие хронические панкреатиты

L20 Атопический дерматит

L23 Аллергический контактный дерматит

L29 Зуд

L30.9 Дерматит неуточненный

L50 Крапивница

R21 Сыпь и другие неспецифические кожные высыпания

R51 Головная боль

R63.0 Анорексия

R64 Кахексия

T78.3 Ангионевротический отек

T78.4 Аллергия неуточненная

T80.6 Другие сывороточные реакции

W57 Укус или ужаливание неядовитым насекомым и другими неядовитыми членистоногими

Y57 Неблагоприятные реакции при терапевтическом применении других и неуточненных лекарственных средств и медикаментов

Ципрогептадин

Фармакологическое действие - антигистаминное, противоаллергическое, антисеротониновое. Блокирует гистаминовые H₁-рецепторы. Понижает реакцию организма на гистамин, предотвращает и облегчает течение аллергических реакций. Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей. Оказывает выраженное антисеротониновое, слабое м-холинолитическое и седативное действие.

Может применяться совместно с наркотическими анальгетиками, анксиолитиками (под строгим врачебным контролем) для комплексной предоперационной подготовки больных, т.к. ципрогептадин потенцирует действие этих ЛС при одновременном применении и предупреждает развитие нежелательных эффектов гистамина (артериальная гипотензия, бронхоспазм), выделяющегося в результате травматизации тканей организма во время операции.

Побочные эффекты:

Со стороны нервной системы и органов чувств: слабость, седативный эффект и сонливость (часто транзиторные), беспокойство, головная боль, головокружение, атаксия, зрительные галлюцинации.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): гипотензия, тахикардия, гемолитическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз.

Со стороны органов ЖКТ: сухость во рту, тошнота, рвота, диарея.