

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический  
институт им. В.М. Бехтерева»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**М.Ю. Попов, В.Л. Козловский**

**АНТИДЕПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИИ ПРИ  
ДЕПРЕССИВНЫХ  
И ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВАХ,  
КОМОРБИДНЫХ СОМАТИЧЕСКОЙ  
ПАТОЛОГИИ**

Учебное пособие

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический  
институт им. В.М. Бехтерева  
2015**

УДК 616.89-08

ББК 56.14

П 58

**П 58 Попов М.Ю., Козловский В.Л.**

Антидепрессивная терапия при депрессивных и тревожных расстройствах, коморбидных соматической патологии: учебное пособие / М. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 2015. – 58 с.

В учебном пособии изложены принципы назначения антидепрессантов различного механизма действия в практике лечения аффективных расстройств, сопутствующих соматическим заболеваниям. Освещены вопросы стратегии и тактики назначения антидепрессивных средств для коррекции депрессивных и тревожных состояний. Представлены основные положения, определяющие критерии выбора препаратов, изложены принципы базового и адьювантного применения антидепрессантов. Освещены особенности применения антидепрессантов при сердечно-сосудистых и гастроэнтерологических заболеваниях, а также при хронических болевых синдромах.

Учебное пособие «Общие принципы антидепрессивной терапии при депрессивных и тревожных расстройствах, коморбидных соматической патологии» подготовлено по дисциплине «психиатрия» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей, обучающихся по специальности 14.01.06 – психиатрия, а также широкого круга врачей различного профиля, использующих антидепрессанты в своей клинической работе.

УДК 616.89-08

ББК 56.14

**Рецензенты:**

*Утверждено и рекомендовано к печати ученым советом ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» (протокол № ... от ..... 2015)*

© Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 2015  
© Попов М.Ю., Козловский В.Л., 2015

## ВВЕДЕНИЕ

Лечение депрессии и тревоги традиционно относится к числу наиболее актуальных задач современной психиатрии. Помимо собственно депрессивных и тревожных состояний, широко представленных в структуре различных психических расстройств, указанные аффективные нарушения нередко сопровождают течение заболеваний, не имеющих отношения к психической патологии.

Считается, что частота депрессивного расстройства в общей популяции составляет примерно 5–8%, а тревожных нарушений – до 6%. Среди больных с соматическими заболеваниями распространенность депрессии и тревоги в несколько раз выше.

Наличие депрессивных и тревожных расстройств, сопутствующих соматической патологии, значительно осложняет проведение диагностических мероприятий и терапевтических процедур, нередко ставя в тупик лечащего врача и приводя к недооценке или переоценке тяжести основного заболевания. Как известно, и депрессия, и тревога могут выступать под «масками» разнообразных соматических заболеваний (кардиологических, бронхо-легочных, гастроэнтерологических), что затрудняет правильную квалификацию аффективных нарушений и препятствует назначению специфической психотропной терапии.

Между тем адекватное лечение депрессивных и тревожных нарушений в общей медицинской практике имеет чрезвычайную важность. Хорошо известно, что депрессия и тревога существенно ухудшают течение и прогноз соматических заболеваний, повышают частоту развития осложнений, а также увеличивают смертность.

При этом потребность в специализированной помощи намного превосходит возможности психиатрической службы. Считается, что от 20 до 60% пациентов, находящихся в лечебных учреждениях соматического профиля нуждаются в оказании психиатрической помощи. Однако, консультативная психиатрическая помощь в многопрофильных больницах оказывается лишь 2% пациентам с психической патологией. Свою негативную роль здесь играет и неподготовленность психиатрической службы к интеграции с общей медициной, и отказ пациентов от помощи психиатров (боязнь «ярлыка», стигматизации). Из всего этого следует, что, с одной стороны, лечение депрессии и тревоги не является прерогативой исключительно психиатров, а с другой – важной задачей является обучение врачей-интернистов.

Действительно, на практике около 80% пациентов с депрессивными и тревожными состояниями лечатся не у психиатров. Вместе с тем не более 15% больных получают адекватную фармакотерапию. Поводом к назначению психотропных препаратов, как правило, является выраженность аффективных симптомов, а основные принципы их применения в лучшем случае сводятся к известному «не навреди», без учета специфики действия препаратов и особенностей формирования терапевтических эффектов. Поэтому стратегия и тактика

проведения психофармакотерапии должны быть четко определены и обоснованы.

Основным классом психотропных средств, эффективных при лечении депрессивных и тревожных расстройств, являются антидепрессанты. Они достаточно широко назначаются как участковыми и семейными врачами в условиях первичной врачебной помощи, так и врачами-специалистами, занимающимися лечением соматических заболеваний. Однако конкретные положения, основанные на дифференцированном подходе к выбору и назначению антидепрессантов при коморбидности аффективных расстройств и соматической патологии не разработаны. Отсутствуют ясные представления о том, когда начинать фармакотерапию; какой группе препаратов отдавать предпочтение в первую очередь;; в каких дозах назначать препараты и как их наращивать; как проводить отмену фармакотерапии; следует ли назначать только один класс антидепрессантов при лечении коморбидных расстройств тревожно-депрессивного спектра; какова вероятность развития побочных эффектов при использовании моно- и политерапии?

Все вышеизложенное определяет актуальность широкого круга вопросов, связанных с использованием антидепрессантов в общей медицинской практике. Особое значение имеет разработка адекватных дифференцированных подходов к фармакологической коррекции коморбидных расстройств в соответствии с имеющейся соматической патологией. Стратегии и тактике фармакотерапии тревожных и депрессивных нарушений, коморбидных соматическим заболеваниям, и посвящено настоящее пособие.

# ГЛАВА 1. ДЕПРЕССИВНЫЕ И ТРЕВОЖНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

## 1.1 Распространенность депрессии и тревоги при соматической патологии и их социальная значимость

Постоянно возрастающее внимание, направленное на депрессивные и тревожные расстройства, распространяется в последнее время и на пациентов терапевтического профиля. Это объясняется увеличением встречаемости указанных нарушений, с одной стороны, и их негативным влиянием на течение многих соматических заболеваний – с другой. Результаты многочисленных клинических, эпидемиологических и фармако-экономических исследований подчеркивают социальную значимость депрессивных и тревожных расстройств, коморбидных соматическим заболеваниям.

Депрессия является наиболее распространенной формой психических расстройств, причем на протяжении последних лет наблюдается неуклонный рост частоты депрессивных нарушений в популяции.

Пациентами с депрессивными расстройствами совершается около 70% всех суицидов. По вкладу в инвалидизацию населения депрессия занимает третье место среди всех заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения, при расчете скорректированных на нетрудоспособность лет жизни (DALY – disability-adjusted life years), потеря 65,5 миллионов лет во всем мире связана с депрессивным расстройством – из-за болезни, инвалидности и ранней смерти. По этому показателю депрессия значительно опережает все остальные психические, наркологические и неврологические заболевания (включая шизофрению – 16,8 DALY и алкоголизм – 23,7 DALY).

Среди больных хроническими соматическими заболеваниями распространенность депрессивных нарушений достигает 20–60%, что значительно выше, чем в популяции. При целенаправленном обследовании признаки депрессии выявляются у 45–95% пациентов, обращающихся за помощью к врачам-интернистам. Вероятность инвалидизации при депрессии увеличивается в 1,78 раза, а смертности – в 1,8 раза по сравнению с общей популяцией.

Тревожные расстройства в общей медицинской практике, по данным ВОЗ, наблюдаются у 10% пациентов, а субклинические тревожные состояния могут встречаться у 76% пациентов.

Выраженные нарушения тревожного и депрессивного спектра часто сопровождают следующие соматические заболевания:

- тиреотоксикоз;
- нарушения ритма сердца;
- пролапс митрального клапана;
- стенокардия;
- артериальная гипертензия;
- сердечная недостаточность;

- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;
- хронический эрозивный гастрит;
- гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь;
- дискинезия желчевыводящих путей и желчно-каменная болезнь;
- хронические заболевания печени;
- синдром раздраженного кишечника;
- онкологические заболевания.

Для тревожных и депрессивных расстройств характерны некоторые общие тенденции. Неуклонно растет их частота в популяции, они встречаются во всех возрастных группах и социальных слоях, женщины страдают этими расстройствами (особенно хроническими формами) в 2,5 раза чаще мужчин. Тревожные и депрессивные расстройства негативно влияют на качество жизни пациентов, ухудшают физическую, психологическую и социальную адаптацию, значительно отягощают течение и прогноз соматических заболеваний.

Отчетливая взаимосвязь прослеживается между аффективными расстройствами и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что симптомы депрессии и тревоги присутствуют примерно у половины больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью. Выраженная симптоматика, с высокой степенью вероятности свидетельствующая о наличии клинически значимых тревоги и депрессии, имеет место почти у каждого третьего больного. Специальные исследования показывают, что коморбидность тревоги/депрессии и кардиологической патологии не случайна. Не вызывает сомнений патогенетическое значение аффективных нарушений в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что независимо от географического региона, этнических, расовых и социальных различий, депрессия и стресс являются одними из наиболее значимых факторов риска развития инфаркта миокарда. Хорошо известно негативное влияние стресса/тревоги на течения гипертонической болезни. Установлено, что депрессия повышает риск развития ИБС, негативно влияет на ее течение в постинфарктном периоде, приводит к более ранней смертности.

С высокой частотой тревожные и депрессивные расстройства встречаются у пациентов с заболеваниями ЖКТ. Имеются данные, что от 60 до 85% хронических заболеваний пищеварительной системы сопровождаются эмоциональными расстройствами разной степени выраженности. Во многих случаях последние становятся первопричиной функциональных заболеваний ЖКТ, и наоборот, эмоциональные расстройства могут развиваться как реакция на диагноз и нарушение привычного образа жизни, вызванное заболеванием и необходимостью получать лечение. Тревога повышает риск развития язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в 2,2 раза. Наличие тревоги и депрессии отрицательно влияет на срок заживления язвенных дефектов и увеличивает риск обострений заболевания.

Пациенты с тревожными и депрессивными расстройствами (независимо от наличия другой патологии) обращаются за амбулаторной и стационарной помощью значительно чаще пациентов без аффективных нарушений. При этом затраты на лечение таких больных увеличиваются в 2–3 раза.

Распространенности тревоги и депрессии при соматических заболеваниях способствует целый ряд факторов, среди которых не последнюю роль могут играть и ятрогении. Как известно, многие лекарственные средства, применяемые в терапевтической практике, обладают прудепрессивным и/или анксиогенным потенциалом. Этот факт подтверждается тем, что при отмене данных средств аффективные симптомы исчезают. Выраженным анксиогенным действием обладают препараты, содержащие кофеин, антагонисты альфа-2-адренорецепторов (в том числе йохимбин), тиреоидные гормоны и др. Ориентация врача на возможность развития депрессогенного эффекта должна иметь место при применении следующих групп препаратов: бета-адреноблокаторы, леводопа, эстрогены, кортикостероиды, холинергические средства, бензодиазепины, барбитураты, ранитидин, блокаторы кальциевых каналов, гипотензивные средства (алкалоиды раувольфии, пропранолол, верапамил, нифедипин); сердечные гликозиды (дигоксин); антиаритмические препараты 1 класса (новокаинамид); гиполипидемические средства. Ввиду частой полифармакотерапии особую актуальность проблема ятрогенных депрессий приобретает у пациентов пожилого возраста.

Таким образом, все пациенты с депрессивными и тревожными расстройствами требуют внимательного анализа проводимой соматической терапии, а также тщательного сбора лекарственного анамнеза.

## **1.2 Диагностика депрессивных и тревожных расстройств**

Диагностика депрессивных и тревожных состояний предполагает использование диагностических критериев МКБ-10. Основными вариантами депрессивных нарушений являются депрессивный эпизод (F32) и дистимия (F34.1). Среди тревожных расстройств выделяют следующие типы: паническое расстройство (F41.0), генерализованное тревожное расстройство (F41.1), обсессивно-компульсивное расстройство (F42), фобические тревожные расстройства (F40), реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации (F43).

Диагностические критерии основных вариантов депрессивных и тревожных расстройств, с которыми наиболее часто приходится сталкиваться в общетерапевтической практике, представлены в Приложении.

Следует отметить частое сосуществование расстройств аффективного спектра. Коморбидность тревоги и депрессии достигает 40–80%, и нередко бывает очень трудно отличить одно состояние от другого. В определенных клинических ситуациях говорят о смешанном тревожном и депрессивном расстройстве (F41.2).

Для диагностики депрессии и тревоги применяются разнообразные опросники и шкалы. Многие из них разработаны для использования врачами

разных специальностей с целью скрининга пациентов на потенциальное наличие аффективных нарушений.

В общей медицинской практике типичные симптомы депрессивного или тревожного расстройства встречаются достаточно редко. Гораздо чаще наблюдаются клинически и психопатологически незавершенные субсиндромальные образования, а также маскированные аффективные нарушения. Первые представлены тревожными или депрессивными симптомами, не достигающими достаточной степени выраженности для соответствия критериям указанных выше диагностических категорий. При вторых на первый план могут выходить не только разнообразные психопатологические (депрессивные, тревожные, фобические, обсессивно-компульсивные, ипохондрические, неврастенические) и патохарактерологические нарушения (расстройства влечений, антисоциальное поведение, истероформные реакции), но и многочисленные соматические, эндокринные, вегетативные и болевые симптомы.

### **1.3 Соматические проявления депрессии и тревоги**

Соматические и вегетативные нарушения традиционно считаются неотъемлемой частью симптомокомплекса эндогенной депрессии («триада Протопопова», связанная с преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы: мидриаз, тахикардия и склонность к запорам). Выраженность соматических нарушений при депрессивных состояниях может достигать значительного уровня, нередко занимая доминирующее положение в клинической картине последних. В подобных случаях принято говорить о маскированных (соматизированных, соматоформных) депрессиях, с которыми, как отмечалось, часто приходится иметь дело врачам-интернистам.

По данным разных авторов, соматизированную депрессию выявляют у 10–30% пациентов, имеющих хронические заболевания. Данный вид депрессии вызывает очевидные диагностические трудности, поэтому подобные состояния часто остаются нераспознанными, что приводит к отсутствию специфической антидепрессивной терапии.

Так же, как и депрессия, тревога проявляется не только психическими, но и соматическими симптомами. Для соматических проявлений тревоги характерны полисистемность и неспецифичность, большое количество разнообразных жалоб.

Многие соматические симптомы являются общими для тревоги и депрессии. Наиболее часто среди них встречаются следующие.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- дурнота;
- тремор;
- вздрагивания;
- парестезии;

- боли в мышцах;
- мышечная скованность;
- мышечные подергивания;
- мышечные судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тахикардия;
- экстрасистолия;
- кардиалгия;
- колебания артериального давления;
- синдром Рейно;
- акроцианоз;
- волны жара и холода.

Со стороны респираторной системы:

- нехватка воздуха;
- одышка;
- удушье;
- «ком» в горле;
- утрата автоматизма дыхания;
- зевота.

Со стороны гастроинтестинальной системы:

- тошнота;
- рвота;
- сухость во рту;
- отрыжка;
- метеоризм;
- запоры;
- поносы;
- дискомфорт/боль в животе.

Со стороны системы терморегуляции:

- неинфекционный субфебрилитет;
- ознобы;
- гипергидроз.

Со стороны дерматологической системы:

- кожный зуд.

Со стороны урогенитальной системы:

- полиурия;
- цисталгия;
- зуд и боли в аногенитальной зоне.

Кроме того, для пациентов с депрессивными состояниями достаточно типичными являются болевые симптомы: механизм развития боли имеет общие нейрхимические звенья (серотонинергический дефицит) с патогенезом де-

прессии. Среди болевых симптомов депрессии чаще всего встречаются следующие:

- цефалгии;
- кардиалгии;
- абдоминалгии;
- фибро-миалгии;
- невралгии (тройничного и лицевого нервов, межреберная невралгия, пояснично-крестцовый радикулит);
- спондилоалгии;
- псевдоревматические артралгии.

В целом около 20 % пациентов врачей общей практики имеют симптомы, не связанные с соматическим заболеванием. Заподозрить подобные соматизированные симптомы депрессии или тревожного расстройства можно по следующим признакам:

- отсутствие схожести с известными соматическими заболеваниями;
- несоответствие данным объективного обследования (характеру морфологических изменений);
- необычный характер жалоб;
- многочисленность и полисистемный характер клинических проявлений;
- «летучесть» или необычная стойкость;
- яркая эмоциональная окраска;
- несоответствие локализации рецепторных зон;
- поиск помощи у врачей разных специальностей;
- отсутствие связи с традиционными провоцирующими факторами;
- суточные и/или сезонные колебания выраженности симптоматики;
- неэффективность соматической терапии;
- эффект психотропных средств.

Маскированные (соматизированные, соматоформные) аффективные нарушения могут проявляться в виде целого комплекса вегетативных, соматизированных и эндокринных расстройств, нередко «имитируя» известные нозологические формы. Основными «соматическими масками» депрессии и тревоги являются следующие заболевания:

- нейроциркуляторная дистония (синдром вегето-сосудистой дистонии);
- остеохондроз;
- артериальная гипертензия;
- кардио- и ангионеврозы;
- синдром гипервентиляции (психогенная одышка);
- ахалазия (кардиоспазм);

- синдром раздраженного кишечника, «раздраженного» желудка, «раздраженного» мочевого пузыря;
- нейродермит;
- нарушения менструального цикла.

В частности, тревожные и депрессивные нарушения на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы терапевты нередко квалифицируют как нейрциркуляторную дистонию. Достаточно типичные ангинозные жалобы (колющая, ноющая, сдавливающая боль в области сердца с иррадиацией в левую руку или лопатку) может быть маской эндогенной депрессии.

Также обращает на себя внимание клиническая корреляция между соматическими проявлениями тревоги, с одной стороны, и легочными и сердечными симптомами соматических заболеваний (тахикардия, кардиалгия, одышка, нехватка воздуха) – с другой.

Хорошо известно, что одной из наиболее частых ипохондрических фиксаций является состояние ЖКТ. Нередко аффективные нарушения маскируются симптомами гастроэнтерологических заболеваний (дискомфорт, тошнота, боли, нарушение аппетита). Депрессивные расстройства могут сопровождаться стойкими абдоминальными алгиями, функциональными запорами (диареей), нарушениями моторики (синдром раздраженного кишечника, эзофагальный рефлюкс, психогенные дискинезии желчных путей) и т.д.

По данным некоторых исследований, от 30 до 70% пациентов, обращающихся к гастроэнтерологам, страдают нарушениями преимущественно функциональной природы; причем около 50% этих больных с гастроэнтерологическими жалобами нуждаются только в коррекции эмоционального состояния.

Наиболее распространенным психосоматическим расстройством является синдром раздраженного кишечника (СРК) («синдром раздраженной толстой кишки», «спазмированная толстая кишка», «спастический колит», «невроз толстой кишки», «дискинезия толстой кишки», «функциональная диарея», «функциональная энтероколонопатия», «нервная диарея»). Эпидемиологические показатели (распространенность 8–19%) говорят о том, что до 1/5 всего населения страдает симптомами СРК в те или иные периоды жизни. Симптомы СРК выявляются у 50% пациентов, обращающихся к гастроэнтерологам. Клинические проявления являются следствием нарушений моторной функции толстого кишечника и представлены изменениями стула (запоры, диарея, смешанные варианты) и абдоминалгиями (спастические боли, изолированные или эпизодические, возникающие на фоне диффузных и стойких болевых ощущений в области живота).

Считается, что у 40% пациентов с СРК отмечаются симптомы тревоги (на более поздних стадиях нередко присоединяются симптомы депрессии). И наоборот – у 50–88% пациентов с генерализованной тревогой наблюдаются проявления СРК.

Таким образом, многообразие возможных структурных взаимоотношений между тревожно-депрессивными расстройствами и соматическими нарушения-

ми не исчерпывается коморбидностью в строгом понимании этого термина (сочетание нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, ни один из которых не является осложнением другого, причем частота этого сочетания должна превышать вероятность их случайного совпадения). С одной стороны, тревога и депрессия могут служить «триггерами», запуская развитие соматической патологии, либо приводя к манифестации/обострению субклинических соматических нарушений. С другой стороны, указанные тревожно-депрессивные расстройства зачастую, напротив, сами являются следствием совокупности различных факторов, связанных с переносимым пациентом соматическим страданием (нозогенные, соматогенные, ятрогенные тревожно-депрессивные нарушения). Кроме того, соматические заболевания и аффективные расстройства могут сосуществовать относительно независимо («истинная» коморбидность), однако и в этом случае нельзя исключить их неблагоприятное взаимовлияние. Наконец, маскированные депрессия и тревога, нередко имитируют соматические нарушения – при этом говорят о соматизированной или соматоформной симптоматике. В любом случае тревожные и депрессивные нарушения повышают частоту обращаемости к врачам-интернистам, существенно затрудняют диагностику и лечение, способствуют полипрагмазии. Кроме того, тревога и депрессия могут ухудшать контакт пациента с врачом, снижать комплаенс и приверженность назначенному лечению. Тем самым, разработка и обоснование положений, определяющих общие принципы фармакотерапии расстройств тревожно-депрессивного спектра, сопутствующих соматическим заболеваниям, является насущной задачей.

## ГЛАВА 2. АНТИДЕПРЕССАНТЫ

### 2.1 Классификация антидепрессантов и синдромы дефицита моноаминов

Антидепрессанты – один из наиболее интенсивно развивающихся классов психотропных средств. При этом наряду с препаратами последних поколений (препараты «двойного действия», агонисты мелатониновых рецепторов) достаточно широко продолжают применяться и антидепрессанты предыдущих поколений. В последние годы широкое распространение получил известный подход, постулирующий равноэффективность действия всех антидепрессантов, что аргументируется с позиций «доказательной» медицины: результаты многочисленных контролируемых клинических исследований показывают, что доля так называемых «респондеров» к каждому из препаратов этого класса составляет порядка 60%. Вместе с тем, с позиций фармакологии, несуразность подобного подхода подчеркивается разнородной нейрохимической активностью препаратов и различающимся спектром их клинического действия с учетом появления специфических и неспецифических эффектов. Кроме того, существуют и формально-правовые разграничения в использовании антидепрессантов, так, отдельные препараты, обладающие антидепрессивной активностью, находятся в свободном торговом обороте аптечной сети (препараты гиперицина), оборот же других строго контролируется государством (тианептин).

Класс антидепрессантов включает гетерогенные с химической точки зрения препараты, обладающие в большинстве своем сходным механизмом действия, основанным на моноаминопозитивной активности. Существует несколько подходов к классификации антидепрессантов (по химической структуре, поколениям, фармакологическим эффектам, клинической активности и т.д.).

Важное практическое значение имеет деление препаратов по характеру неспецифического клинического действия:

- 1) антидепрессанты с седативным эффектом (амитриптилин, миансерин, миртазапин, тразодон, пароксетин);
- 2) антидепрессанты со стимулирующим эффектом (имипрамин, флуоксетин, моклобемид);
- 3) антидепрессанты «сбалансированного» действия (кломипрамин, пирлиндол, сертралин).

Вместе с тем для решения вопросов стратегии и тактики антидепрессивной терапии, наиболее адекватной представляется фармакодинамическая классификация, учитывающая механизм действия препаратов (см. ниже).

Как известно, основной парадигмой, определяющей разработку антидепрессивных средств, является моноаминовая теория, постулирующая ведущую роль дефицита моноаминов в патогенезе депрессии. Соответственно подавляющее большинство антидепрессантов обладает однонаправленным острым нейрохимическим эффектом, состоящим в повышении функциональной активности моноаминергических процессов. Именно с этим эффектом связывают

развитие специфической терапевтической активности антидепрессантов. При этом острые эффекты препаратов, по все вероятности, лишь запускают последующую нейрохимическую «перестройку», в результате которой формируется новый нейрохимический гомеостаз. Данные экспериментальных исследований указывают на генетическую основу формирования коррелятов депрессивного поведения. Это позволяет предполагать зависимость антидепрессивного действия препаратов от механизмов, непосредственно связанных с изменением активности генома – супрессии и/или дерепрессии отдельных генов, участвующих в формировании лекарственного метаболизма, определяющего чувствительность пациента к препаратам.

Несмотря на однонаправленность основного нейрохимического действия, характер его реализации у разных антидепрессантов может отличаться. Во-первых, имеются различия по степени преимущественного влияния препаратов на отдельные моноаминергические системы (серотонина, норадреналина, дофамина). Во-вторых, основной нейрохимический эффект антидепрессантов может быть реализован на разных «уровнях»: за счет блокады обратного захвата медиатора, за счет уменьшения его разрушения либо за счет взаимодействия препарата с определенными рецепторами (см. рис. 1).

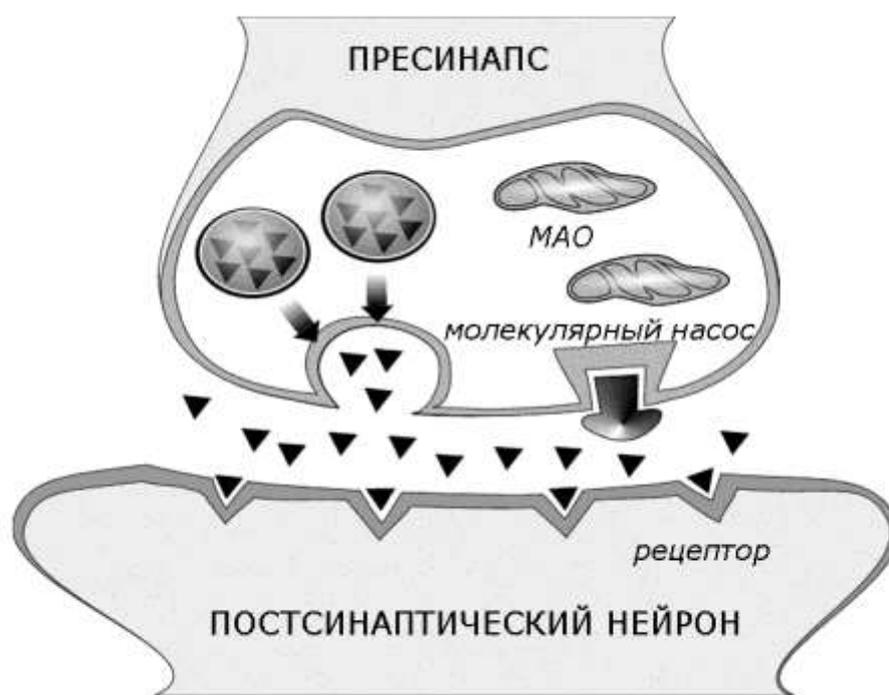


Рис. 1. «Молекулярные «мишени» действия антидепрессантов

На этом рисунке курсивом обозначены возможные «точки приложения» действия антидепрессантов, которое в конечном итоге приводит к повышению концентрации моноаминов в синаптической щели.

1) Одни препараты связываются с молекулярным насосом, тем самым препятствуя возврату медиаторов из синаптической щели в пресинаптическое окончание.

2) Другие соединения, блокируют один из основных путей деградации медиаторов, соединяясь с ферментом, разрушающим моноамины – МАО.

3) Наконец, антидепрессанты могут обладать «рецепторным» действием: блокада «запирающих» рецепторов приводит к дезингибированию нейронов и повышению функциональной активности моноаминергической передачи.

Таким образом, исходя из особенностей фармакодинамического действия, антидепрессанты могут быть сгруппированы следующим образом (таблица 1). Строго говоря, более корректно было бы вести речь о классификации не самих препаратов, а механизмов их действия, поскольку ряд антидепрессантов вызывают несколько фармакодинамических эффектов одновременно (что подробнее будет обсуждаться ниже).

Таблица 1

*Фармакодинамическая классификация антидепрессантов*

<b>Группа</b>	<b>Препараты</b>	<b>Механизм действия</b>
<b>1. Ингибиторы обратного захвата моноаминов</b>		
Действующие на одну моноаминергическую систему		
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	<i>флуоксетин</i> <i>флувоксамин</i> <i>пароксетин</i> <i>сертралин</i> <i>циталопрам</i> <i>эсциталопрам</i>	Блокируют обратный захват серотонина, накапливая его в синапсах
Ингибиторы обратного захвата норадреналина (ИОЗН)	<i>мапротилин</i> <i>ребоксетин</i>	Блокируют обратный захват норадреналина, накапливая его в синапсах
Действующие на несколько моноаминергических систем		
Трициклические антидепрессанты (ТЦА)	<i>амитриптилин</i> <i>имипрамин</i> <i>кломипрамин</i> <i>типофезин</i>	Блокируют обратный захват моноаминов, накапливая их в синапсах
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)	<i>дулоксетин</i> <i>венлафаксин</i> <i>милнаципран</i>	Блокируют обратный захват моноаминов, накапливая их в синапсах

Группа	Препараты	Механизм действия
<b>2. Ингибиторы ферментов, участвующих в разрушении моноаминов</b>		
Обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А (ОИМАО-А)	<i>пирлиндол</i> <i>моклобемид</i> <i>гиперицин</i>	Накапливают моноамины в цитозольном пуле
Антагонисты альфа-адренорецепторов	<i>миансерин</i>	Блокируют моноаминовые рецепторы, усиливают функциональную активность преимущественно норадренергической передачи
Норадренергические и специфичные серотонинергические антидепрессанты (НаССА).	<i>миртазапин</i>	Блокируют моноаминовые рецепторы, усиливают функциональную активность серотонинергической и норадренергической передачи
<b>4. Прочие</b>		
Селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС)	<i>тианептин</i>	Ускоряет обратный захват серотонина
Агонисты мелатониновых рецепторов	<i>агомелатин</i>	Стимулирует мелатониновые рецепторы, повышает тонус моноаминовых систем мозга
Метаболотропные средства	<i>адеметионин</i>	Оказывает метаболическое действие

Как видно из данной таблицы, все представленные на сегодняшний день на фармацевтическом рынке антидепрессанты так или иначе взаимодействуют с одной или несколькими моноаминергическими системами. Не является исключением и агомелатин, помимо мелатониновых рецепторов, имеющий сродство и к определенным серотониновым рецепторам. Единственным препаратом, обладающим доказанной антидепрессивной активностью, действие которого отличается от механизма действия остальных антидепрессантов, является адеметионин. Общеизвестная концепция, которая объясняла бы антидепрессивный

эффект этого соединения, до сих пор не разработана. Вместе с тем адеметионин принято относить к антидепрессантам метаболотропного действия, а его терапевтическую активность при депрессии связывать со стимулированием образования нейротрансмиттеров.

Как отмечалось выше, классическая моноаминовая гипотеза ведущую роль в развитии депрессии отводит снижению функциональной активности моноаминергической передачи. Последние достижения фармакологии, нейрохимии, нейрофизиологии и нейропсихологии позволяют связать клинические проявления депрессии с дисрегуляцией на уровне той или иной моноаминергической системы. Теоретически можно выделить следующие «нейрохимические синдромы», лежащие в основе формирования определенной клинической симптоматики.

1. *Синдром дефицита серотонина.* На клиническом уровне данный синдром может проявляться сниженным настроением, тревогой, фобиями, обсессивно-компульсивной симптоматикой, паническими проявлениями, нарушениями пищевого поведения.

2. *Синдром дефицита норадреналина.* Клиническими коррелятами являются снижение настроения, нарушение внимания, снижение оперативной памяти, замедление процессов обработки информации, двигательная заторможенность, астения.

3. *Синдром дефицита дофамина.* Значение дефицита дофамина в патогенезе аффективных нарушений на сегодняшний день менее изучено. Можно предположить, что данный синдром должен проявляться апатией, ангедонией, эмоциональной отгороженностью, т.е. симптоматикой, напоминающей негативные нарушения при шизофрении.

Важное прикладное значение имеет определенный параллелизм между описанными нейрохимическими дисфункциями и традиционно выделяемыми клиническими синдромами, что позволяет предположительно говорить об их патогенетической связи. Так, дефицит серотонина гипотетически лежит в основе разнообразных расстройств тревожно-депрессивного спектра, дефицит норадреналина – в основе синдрома адинамической (астенической) депрессии, дефицит дофамина – апатической депрессии.

При таком подходе степень тяжести депрессии может отражать различную вовлеченность моноаминергических систем. Можно полагать, что при более легких формах в патогенезе задействовано минимальное количество нейрохимических звеньев, а увеличение тяжести сопровождается генерализацией патологического процесса и «включением» новых механизмов. Аналогичный механизм может лежать и в основе хронификации патологического процесса.

Правильный выбор антидепрессанта должен базироваться на соответствии нейрохимических изменений, определяющих развитие клинического синдрома, корректирующему механизму действия конкретного антидепрессанта, естественно с учетом соматического состояния пациента и прогнозируемого появления побочных эффектов.

## 2.2 Основные группы антидепрессантов и общая характеристика их клинической активности

**Трициклические антидепрессанты (ТЦА).** Эти препараты, к которым относятся *амитриптилин, имипрамин (мелипрамин), кломипрамин (анафранил), нипофезин (азафен)*, как известно, не обладают селективным действием в отношении отдельных моноаминергических систем. Связываясь с белком-транспортером на уровне пресинаптической мембраны и блокируя тем самым обратный захват моноаминов, препараты повышают функциональную активность моноаминергической передачи (серотонин-, норадреналин-, и в меньшей степени дофаминергической).

Теоретически подобный механизм действия предполагает «универсальность» терапевтической активности, т.е. потенциальную эффективность ТЦА при различных вариантах депрессии. Действительно, имеются многочисленные доказательства высокой эффективности антидепрессивного действия этих препаратов. Как результат, ТЦА до сих пор используются в качестве «золотого стандарта» при проведении как экспериментальных, так и клинических исследований антидепрессантов.

С другой стороны, ряд факторов ограничивает повсеместное применение ТЦА.

Во-первых, несмотря на отсутствие нейрохимической селективности, отдельные представители ТЦА характеризуются различной тропностью к тем или иным моноаминергическим системам. К примеру, кломипрамин блокирует обратный возврат преимущественно серотонина (превосходя в этом отношении антидепрессанты группы СИОЗС) и в значительно меньшей степени влияет на норадреналин и дофамин. Можно полагать, что при депрессивных состояниях, патогенез которых связан с дизрегуляцией катехоламинергических процессов, данный препарат, вероятно, окажется недостаточно эффективным.

Во-вторых, ТЦА обладают выраженными неспецифическими эффектами. в первую очередь седативным (амитриптилин) и стимулирующим (имипрамин), что ограничивает применение данных препаратов в соответствующих клинических ситуациях.

В-третьих, основным недостатком ТЦА является выраженность их побочного действия. Помимо влияния на моноаминергические процессы, эти препараты вызывают целый ряд дополнительных (вторичных) нейрохимических эффектов. Данные фармакологические эффекты, а также связанные с ними клинические проявления перечислены ниже.

*Блокада М1-холинорецепторов:*

- антихолинергический синдром (тахикардия, сухость во рту, нарушение аккомодации, запоры, задержка мочи);
- когнитивные расстройства.

*Блокада альфа1-адренорецепторов:*

- ортостатические нарушения и рефлекторная тахикардия;

- седация.  
*Блокада H1-гистаминовых рецепторов:*
  - седация;
  - увеличение массы тела.  
*Изменение ионного метаболизма в ткани головного мозга и сердца:*
  - снижение порога судорожной готовности;
  - кардиотоксическое действие.
- Основные побочные эффекты ТЦА представлены на рисунке 2.



Рис. 2. Основные побочные эффекты трициклических антидепрессантов

Выраженность побочных эффектов нередко провоцирует врачей на применение неадекватно низких дозировок, а также существенно уменьшает приверженность пациентов к терапии, тем самым ее эффективность резко снижается. С другой стороны, риск тяжелых отравлений ТЦА может определять использование этих средств пациентами с суицидальными наклонностями для «реализации» своих стремлений. В связи с этим не рекомендуется назначать эти препараты так, чтобы у больного могло скопиться достаточное количество средства для совершения суицида.

Безусловно, соотношение риск/польза при применении ТЦА не всегда оказывается оптимальным, что приобретает особую актуальность при терапии легких депрессивных или тревожных состояний. Напротив, при тяжелой степени расстройств (в том числе депрессии с психотическими симптомами) ТЦА становятся препаратами первой линии.

**Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО).** Эти препараты также не отличаются избирательностью нейрхимического влияния на отдельные моноаминергические системы. В соответствии с названием, действие этой группы антидепрессантов основано на ингибировании МАО – фермента, разрушающего моноамины.

В прошлом для лечения депрессии достаточно широко применялись необратимые ингибиторы МАО, прием которых был несовместим с целым рядом пищевых продуктов (богатых тирамином) и лекарственных средств (симпатомиметиков). Несоблюдение этих ограничений было чревато развитием выраженной артериальной гипертензии, связанной с опасным нарастанием концентрации норадреналина (так называемый «сырный» синдром), что в ряде случаев заканчивалось летальным исходом.

В настоящее время по психиатрическим показаниям в нашей стране применяются исключительно обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А (ОИМАО-А): *пирлиндол (пиразидол), моклобемид*, которые характеризуются не только обратимостью, но и селективностью действия, блокируя только тот подтип фермента (подтип А), который участвует в деградации моноаминов. Тем самым, эти препараты могут назначаться без особого риска клинически значимых взаимодействий с лекарственными и пищевыми продуктами. Принципиально не отличаясь от ТЦА по направленности влияния на моноаминергические процессы, ОИМАО-А в целом, вероятно, уступают им по выраженности терапевтического эффекта.

Имеются данные о превосходящей эффективности ИМАО по сравнению с другими группами антидепрессантов при лечении атипичной депрессии (в понимании англоязычных авторов), сопровождающейся такими симптомами, как повышенная эмоциональная реакция на внешние раздражители, повышенный аппетит или увеличение веса, повышенная сонливость, ощущение «свинцовой» тяжести в конечностях. Следует отметить, что эти данные были получены при применении необратимых ИМАО (в частности, фенелзина), тогда как изучение клинической эффективности ОИМАО-А при этом варианте депрессии требует проведения специальных исследований.

К группе ИМАО формально относятся и различные препараты *гиперицина (деприм, негрустин)*. Гиперицин представляет собой растительный пигмент, содержащийся в зверобое. Рандомизированные клинические исследования показывают, что при лёгких и умеренных депрессиях эффективность препаратов зверобоя сопоставима с эффективностью других антидепрессантов. Несмотря на то, что антидепрессивные свойства зверобоя известны очень давно, механизм его действия остается неизученным. Принято считать, что терапевтическая активность зверобоя связана со способностью гиперицина ингибировать МАО, однако целый ряд исследований это опровергает. Вполне вероятно, что в реализации антидепрессивного действия участвуют и другие, помимо гиперицина, компоненты зверобоя (в частности, гиперфорин). Побочные эффекты препаратов зверобоя встречаются достаточно редко – следует указать лишь на

возможность развития фотосенсибилизации (необходимо исключить посещение солярия и пребывание на солнце)

**Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).** На сегодняшний день именно препараты этой группы: *флуоксетин (прозак), флувоксамин (феварин), пароксетин (паксил), сертралин (золофт), циталопрам (ципрамил), эсциталопрам (ципралекс)*, являются наиболее часто назначаемыми антидепрессантами. Они практически не влияют на М1-, Н1- и альфа1-рецепторы, не вызывая соответствующих побочных эффектов, и не блокируют ионные каналы, с чем связан низкий риск опасных осложнений при передозировке. Как следует из названия, ведущим механизмом действия СИОЗС является избирательная блокада пресинаптического захвата серотонина. Считается, что важное значение в реализации клинических эффектов СИОЗС имеет процесс десенситизации серотониновых рецепторов, с которым связывают развитие их терапевтических и побочных эффектов. Основные побочные эффекты СИОЗС определяются усилением нейротрансмиссии на уровне тех или иных серотонинергических проекций (таблица 2).

Таблица 2

*Побочные эффекты, связанные с повышением функциональной активности серотонинергической системы*

<b>Локализация и подтип рецепторов</b>	<b>Побочное действие</b>
Лимбическая кора (5HT <sub>2A</sub> , 5HT <sub>2C</sub> )	Ажитация, обострение тревоги
Базальные ганглии (5HT <sub>2A</sub> )	Экстрапирамидная симптоматика
Центры сна (5HT <sub>2A</sub> )	Миоклонус, инсомния
Спинальный мозг (5HT <sub>2A</sub> )	Сексуальная дисфункция
Гипоталамус (5HT <sub>3</sub> )	Тошнота
Триггерная зона (5HT <sub>3</sub> )	Рвота
ЖКТ (5HT <sub>3</sub> , 5HT <sub>4</sub> )	Спазмы, диарея

При высокой степени выраженности перечисленных выше побочных эффектов, связанных с гиперстимуляцией серотонинергической системы, говорят о «серотониновом» синдроме, требующем немедленной отмены антидепрессанта.

Селективность действия СИОЗС, повышая переносимость и безопасность, имеет и ряд негативных сторон. При лечении тяжелой, госпитальной депрессии они уступают ТЦА по эффективности, чаще формируются неполные ремиссии, выше вероятность «исчезновения» имевшегося терапевтического эффекта. Таким образом, СИОЗС являются препаратами выбора при состояни-

ях, в основе которых лежит нейрохимический синдром дефицита серотонина, т.е. при легких и умеренно выраженных депрессиях (в особенности проявляющихся тревожно-депрессивным синдромом) и тревожных расстройствах.

Следует отметить, что селективность СИОЗС имеет достаточно условный характер, поскольку, помимо основного действия, препараты этой группы могут оказывать дополнительные (вторичные) нейрохимические эффекты. Вполне вероятно, что различия этих эффектов определяют не только особенности побочного действия отдельных СИОЗС, но и вносят свой вклад в реализацию специфической антидепрессивной активности. Известно, что при неэффективности одного СИОЗС и его замене другим препаратом из этой же группы вероятность развития терапевтического эффекта достигает 40–50%. В ряде клинических ситуаций именно характер вторичных фармакологических эффектов приобретает определяющее значение при выборе препарата. К примеру, флуоксетин, часто вызывающий обострение тревоги и возбуждения (что, вероятно, обусловлено его стимулирующим влиянием на 5HT<sub>2C</sub>-рецепторы), не показан при депрессивных состояниях, сопровождающихся ажитацией.

**Ингибиторы обратного захвата норадреналина (ИОЗН).** К этой группе относятся *ребоксетин* (на сегодняшний день не зарегистрирован в России), а также близкий к нему по механизму действия *мапротилин (людиомил)*. С блокадой обратного захвата норадреналина связано и терапевтическое действие этих препаратов, и их побочные эффекты (таблица 3).

Таблица 3

*Побочные эффекты, связанные с повышением функциональной активности норадренергической системы*

Локализация рецепторов	Побочное действие
Мозжечок	Тремор
Лимбическая система	Ажитация
Сосудодвигательный центр, сосуды	Лабильность артериального давления
Сердце	Тахикардия
Симпатическая система	Псевдо-антихолинергический синдром

Теоретически в качестве мишени для ИОЗН следует рассматривать состояния, в основе которых лежит синдром дефицита норадреналина, клинически проявляющийся как сочетание сниженного настроения с анергией и нарушением когнитивного функционирования, т.е. адинамические (анергические, астенические) депрессии. Однако практическое использование мапротилина при этих состояниях ограничено его вторичными нейрохимическими эффектами, которые аналогичны присущим ТЦА. Центральная антигистаминовая, антиму斯卡риновая и антиадренергическая активность определяет развитие выраженно-

го седативного действия, крайне нежелательного при наличии анергии и когнитивных нарушений. Отличаясь от ТЦА по химической структуре, мапротилин обладает по сути идентичными с ними побочными эффектами (в том числе кардиотоксическим действием и способностью вызывать судорожные припадки), что не позволяет в подавляющем большинстве случаев рассматривать этот препарат среди антидепрессантов первого выбора.

**Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).** В эту группу входят три соединения: *венлафаксин (велафакс)*, *дулоксетин (симбалта)* и *милнаципран (иксел)*. Механизм действия этих препаратов связан с избирательной блокадой обратного захвата серотонина и норадреналина (при очень незначительном влиянии на холино-, адрено- и гистаминовые рецепторы), в связи с чем их называют антидепрессантами «двойного действия». Доказана их высокая эффективность при депрессии, которая превосходит таковую антидепрессантов, влияющих только на одну моноаминергическую систему, и сравнима с эффективностью ТЦА. Кроме того, установлена эффективность венлафаксина при ряде тревожных расстройств. Для венлафаксина и дулоксетина установлен дозозависимый эффект: повышение эффективности препаратов объясняется за счет расширения их действия на моноаминергические системы (в низких дозах – блокада обратного захвата только серотонина, в среднем диапазоне дозировок – серотонина и норадреналина, а в высоких дозах – еще и дофамина, т.е. «тройное действие»).

Необходимо учитывать, что результатом «двойного» действия является и «двойной» набор побочных эффектов. Поэтому в качестве основной мишени СИОЗСН следует рассматривать более тяжелые депрессии, протекающие с симптоматикой, отражающей одновременное наличие синдромов дефицита серотонина и норадреналина. При этом высокие дозы венлафаксина и дулоксетина представляется обоснованным назначать в тех случаях, когда «востребованными» могут оказаться все три нейрхимических механизма (включая дофаминергический).

**Норадренергические и специфичные серотонинергические антидепрессанты (НаССА).** Типичным представителем этой группы является *миртазапин (ремерон)*, также обладающий «двойным действием» на моноаминергические системы (серотонин- и норадренергическую). Сюда же можно условно отнести и *миансерин (леривон)*, в большей степени влияющий на норадренергическую передачу. Блокируя пресинаптические альфа<sub>2</sub>-адренорецепторы и снимая их тормозное влияние на нейротрансмиссию, препараты увеличивает функциональную активность норадренергической (оба препарата) и серотонинергической систем (миртазапин). Кроме того, эти препараты блокируют и ряд других рецепторов.

Указанные нейрхимические эффекты определяют терапевтическое действие и побочные эффекты препаратов. Антагонизм по отношению к известным подтипам серотониновых рецепторов обуславливает отсутствие ряда побочных эффектов, свойственных СИОЗС. Миртазапин и миансерин не обостряют тре-

вогу и возбуждение (блокада 5HT<sub>2A</sub>- и 5HT<sub>2C</sub>-рецепторов), в меньшей степени влияют на сексуальную функцию и сон (блокада 5HT<sub>2A</sub>-рецепторов), не вызывают тошноту, рвоту и другие нежелательные эффекты со стороны ЖКТ (блокада 5HT<sub>3</sub>-рецепторов). Блокада H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов определяет седативный эффект обоих препаратов и повышает риск увеличения веса на фоне их приема.

Седативный эффект препаратов, с одной стороны ограничивает возможности их применения при целом ряде депрессивных состояний (в частности, при наличии заторможенности и/или клинически значимых когнитивных нарушений). С другой стороны, седация в ряде случаев может рассматриваться как желательное побочное действие, оправдывая применение препаратов при состояниях, сопровождающихся интенсивной тревогой и/или возбуждением. В то же время, оригинальный механизм действия (связанный с блокадой рецепторов) может определять сложность подбора эффективных дозировок.

**Ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина (ИОЗСАС)** блокируют серотониновые 5HT<sub>2A</sub>-рецепторы, а также (в меньшей степени, чем СИОЗС или ТЦА) ингибируют обратный захват серотонина. Из препаратов этой группы в России зарегистрирован *тразодон (тринтико)*. Считается, что блокада 5HT<sub>2A</sub>-рецепторов модулирует серотонинергическую передачу, усиливая эффект от стимуляции 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов, и предупреждает развитие соответствующих побочных эффектов (тревоги, инсомнии, сексуальных расстройств, экстрапирамидных нарушений). Однако при этом сохраняются побочные эффекты, обусловленные стимуляцией других подтипов серотониновых рецепторов, в частности гастроинтестинальные расстройства.

Вторичное нейрохимическое действие этого препарата (антиадренергическое, холинолитическое, антигистаминовое) определяет выраженность соответствующих побочных эффектов и гипно-седативных свойств. В этой связи тразодон может быть рекомендован для лечения тревожно-депрессивных состояний, а также в качестве снотворного средства (не вызывающего зависимости). Оправданным также является назначение тразодона для коррекции сексуальных нарушений, возникающих на фоне приема других антидепрессантов (в частности, СИОЗС).

**Прочие антидепрессанты.** Выше речь шла об антидепрессантах, острые нейрохимические эффекты которых связаны с повышением функциональной активности моноаминергических систем. Вместе с тем, имеются препараты, антидепрессивное действие которых связывают с иными нейрохимическими эффектами.

*Селективный стимулятор обратного захвата серотонина тианептин (коаксил)* обладает полярным по отношению к СИОЗС нейрохимическим эффектом, но тем не менее обладает доказанной антидепрессивной активностью. Эффект тианептина принято объяснять нейропротективным действием, хотя его приписывают и другим антидепрессантам. Наличие у тианептина анксиолитических свойств предполагает множественное нейрохимическое влияние.

Вместе с тем уникальный механизм действия препарата на моноаминергическую передачу может способствовать его эффективности при терапевтически резистентных депрессиях. Кроме того, известна способность препарата стимулировать эндогенные опиоидные системы, что лежит в основе контролируемого государством оборота тианептина.

*Мелатонинергический антидепрессант агомелатин (вальдоксан)*, стимулируя мелатониновые рецепторы, нормализует циркадианные ритмы, с чем связывают его антидепрессивный эффект. Однако этот препарат оказывает влияние и на моноаминергические системы. Известно, что агомелатин блокирует серотониновые 5HT<sub>2C</sub>-рецепторы и повышает выброс норадреналина и дофамина в коре головного мозга, что может иметь значение в реализации его антидепрессивного действия.

Препарат *метаболотропного* действия *адеметионин (гептрал)* обладает гепатопротективным, антиоксидантным и антидепрессивным эффектами. Он восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку, защищает мембраны клеток печени от токсического действия, в том числе и при лекарственных гепатопатиях. Нормализуя клеточный метаболизм мозга, обладает умеренной активностью при депрессиях и астенических состояниях. Имеются данные, что введение препарата в терапевтическую схему в дополнение к СИОЗС может способствовать преодолению резистентности к антидепрессантам.

## ГЛАВА 3. СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА АНТИДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ДЕПРЕССИВНЫХ И ТРЕВОЖНЫХ НАРУШЕНИЯХ, КОМОРБИДНЫХ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

### 3.1 Показания и противопоказания к проведению антидепрессивной терапии в общей медицинской практике

Тот факт, что наличие депрессивных и тревожных расстройств существенно ухудшает течение соматических заболеваний, подтверждается результатами многочисленных исследований.

Соответственно **показанием** к проведению психотропной фармакотерапии является наличие клинически значимых аффективных нарушений при недостаточной эффективности немедикаментозных способов коррекции (психологическая поддержка, психотерапия) в совокупности с базисной терапией соматической патологии.

Вместе с тем, решая вопрос о назначении антидепрессантов, необходимо проанализировать текущую соматическую терапию, принимаемую пациентом. Многие лекарственные средства обладают продепрессивной активностью, целый ряд препаратов способен спровоцировать или усилить тревожные нарушения (см. главу 1).

**Противопоказанием** к проведению специфической фармакотерапии являются те редкие случаи выраженной соматической отягощенности, когда риски, связанные с применением антидепрессантов превышают потенциальную пользу.

Легкая и умеренная степень выраженности депрессивных и тревожных расстройств, которая чаще всего сопутствуют соматическим заболеваниям, не требует лечения психиатрами. Фармакотерапия таких состояний, проявляющихся, в частности, соматовегетативными симптомами, как правило, проводится врачами-интернистами в учреждениях общей медицинской практики. Исключениями, требующими направления пациентов к психиатрам, являются состояния, перечисленные ниже.

Противопоказания для лечения пациента с аффективной патологией врачами-интернистами:

- тяжелая степень выраженности аффективных нарушений;
- наличие психотических расстройств;
- суицидные попытки в анамнезе;
- аффективные расстройства, устойчивые к «стандартной» фармакотерапии;
- необходимость проведения антидепрессивной политерапии (т.е. одновременного назначения нескольких антидепрессивных препаратов);
- биполярное аффективное расстройство;
- злоупотребление алкоголем, психоактивными средствами;

- беременность.

Основными факторами, определяющими эффективность проводимой терапии, являются:

- корректная квалификация регистрируемых клинических симптомов в качестве проявлений аффективных расстройств;
- выбор препарата,
- адекватность терапевтической тактики (базовая/адъювантная терапия, доза препарата, продолжительность лечения);
- оценка потенциальных побочных эффектов и их сопоставление с актуальным соматическим состоянием пациента.

### **3.2 Выбор препарата**

Рассматривая вопросы выбора препарата для оптимизации фармакотерапии депрессивных состояний, следует подчеркнуть, что если речь идет о подавлении депрессивной симптоматики, то в идеальных условиях (при отсутствии соматической отягощенности) можно было бы прибегнуть к назначению любого антидепрессанта. Однако при назначении антидепрессантов с целью коррекции депрессии, коморбидной соматическим заболеваниям, следует отдавать предпочтение средствам, обладающим минимальным количеством побочных эффектов. В то же время следует помнить, что такие препараты, как правило, имеют и менее выраженное антидепрессивное действие (см. ниже).

С учетом особенностей фармакологических эффектов антидепрессантов можно выделить несколько критериев дифференцированного назначения этих средств с целью коррекции аффективных нарушений, коморбидных соматическим заболеваниям:

- оценка соотношения потенциальной терапевтической активности при назначении конкретного препарата и вероятности развития нежелательных побочных эффектов;
- соответствие действия антидепрессанта структуре и тяжести депрессивного синдрома;
- потребность получения или исключения неспецифических эффектов (возбуждающих или тормозящих) в зависимости от клинических проявлений;
- оценка перспективы дальнейшего ведения пациента, используя только монотерапию или комбинированное назначение психотропных средств различных классов.

1. При выборе препарата в соответствии с оценкой соотношения «риск/польза» следует руководствоваться тем, что наиболее высокопотентные препараты вызывают и более выраженные нежелательные эффекты.

Именно побочное действие может оказаться основным ограничивающим фактором при выборе антидепрессанта для лечения депрессивных нарушений, коморбидных соматической патологии. Поэтому при выборе препарата всегда

следует соотносить профиль его потенциальных побочных эффектов с соматическим статусом пациента.

К числу наиболее безопасных препаратов, обладающих антидепрессивной активностью, в первую очередь следует отнести лекарственные средства, включающие в состав активную вытяжку травы зверобой – гиперацин. Их появление на фармацевтическом рынке России в конце XX века способствовало оптимизации терапии пациентов с депрессивными расстройствами, в том числе и коморбидными соматической патологией. Специальные исследования показали значительную эффективность терапии гиперацином депрессивных расстройств легкой и умеренной степени у больных амбулаторного профиля. Препараты, содержащие в своем составе это вещество, в данной популяции пациентов в целом не уступают в терапевтической эффективности другим антидепрессантам.

Обнаруженные в эксперименте антидепрессивные эффекты стимуляторов мелатониновых рецепторов, в дальнейшем получили продолжение в виде рекомендаций по применению нативного мелатонина с одной стороны, а с другой – явились основой разработки препарата агомелатина. Эффективность этих средств при депрессивных расстройствах была неоднократно подтверждена в клинике. Включение в терапевтический арсенал препаратов агомелатина можно рассматривать как своеобразный прорыв в лечении пациентов с психическими расстройствами, поскольку этот препарат практически не вызывает развития нежелательных побочных эффектов. Последнее делает его, наряду с препаратами гиперацина, средствами первого выбора у амбулаторных пациентов с и отягощенным соматическим состоянием и коморбидными депрессивными нарушениями.

Очень широко в общей медицинской практике применяются антидепрессанты из группы СИОЗС, что в целом следует приветствовать, поскольку эти препараты обладают незначительным количеством побочных эффектов, при этом оказывая как антидепрессивное, так и противотревожное действие. Однако при этом следует помнить о способности препаратов данной группы в первые дни назначения оказывать стимулирующий эффект, что в известной мере может повышать риск суицидального поведения.

Кроме того, при выборе антидепрессантов из группы СИОЗС препарата важно учитывать вероятность лекарственных взаимодействий. Известно, что эти препараты обладают выраженным ингибирующим действием на ферменты цитохрома P450, что в ряде случаев может приобретать клиническую значимость.

2. На критерий соответствия выбора антидепрессанта структуре синдрома следует ориентироваться только при наличии психопатологически завершённых *депрессивных* состояний, представленных в виде синдромных образований, что не так уж часто наблюдается в рамках коморбидной аффективной патологии. Назначения в этих случаях осуществляются в соответствии со «стандарт-

ными» показаниями в зависимости от структуры психопатологических расстройств и их тяжести.

При этом выбор препарата определяется «тропностью» его основного механизма действия к тем нейрохимическим изменениям, которые обуславливают конкретные клинические проявления. Как отмечалось выше, в основе наиболее часто встречающихся легких депрессий, по-видимому, лежит дефицит одного из трех моноаминов (серотонина, норадреналина или дофамина), проявляющийся клиническими синдромами тревожной, анергической и апатической депрессии соответственно. По мере увеличения тяжести и/или длительности депрессии возрастает вероятность сочетания нескольких нейрохимических синдромов. При тяжелых депрессивных состояниях, по-видимому, имеет место генерализация патологического процесса, сопровождающаяся «множественной» нейрохимической дисрегуляцией.

Соответственно можно выделить два фактора, влияющих на выбор антидепрессанта:

- представленность в клинической картине депрессии симптомов, отражающих нейрохимические синдромы дефицита серотонина, норадреналина или дофамина;
- степень тяжести/длительность депрессии.

При депрессивных состояниях, являющихся клиническими коррелятами изолированных синдромов дефицита моноаминов, препаратами первой линии в идеале должны быть антидепрессанты, избирательно действующие на соответствующую моноаминергическую систему. При этом можно ожидать, что эффективность этих препаратов будет выше при незначительной выраженности депрессии, ее относительной «свежести» и «чистоте» ее клинических проявлений (т.е. высоком удельном весе симптоматики, отражающей дефицит одного из моноаминов). По мере увеличения тяжести и/или продолжительности депрессии эффективность селективно действующих препаратов должна снижаться, а антидепрессантов с «множественным» нейрохимическим влиянием – напротив, возрастать.

Обоснованность подобного подхода подтверждается результатами целого ряда исследований, свидетельствующих о том, что при тяжелых, госпитальных депрессиях эффективность антидепрессантов, нейрохимическое действие которых затрагивает сразу несколько моноаминергических систем (ТЦА, СИОЗСН), выше, чем у селективно действующих препаратов.

К сожалению, как отмечалось, высокая эффективность препаратов сочетается с более выраженными побочными эффектами. В частности, нельзя исключать, что выраженность антидепрессивной активности может быть связана со способностью высокопотентных средств оказывать центральное холинолитическое действие (ТЦА).

В отличие от депрессии, при которой все существующие антидепрессанты обладают клинически доказанной эффективностью, не все препараты этого класса могут применяться для терапии *тревожных расстройств*. В ряде случа-

ев это определяется нейрохимическими эффектами самих антидепрессантов, в других – правовыми аспектами (официально утвержденными показаниями к применению).

Из обсуждавшихся выше нейрохимических механизмов наибольшее отношение к патогенезу тревожных расстройств имеет дефицит серотонина, активность же дофамин- и норадренергической передачи при тревоге, как правило, напротив, повышается. Соответственно те антидепрессанты, которые не влияют на серотонинергическую систему, практически неэффективны при тревоге (мапротилин). Присутствие же в спектре нейрохимического действия препаратов адренонегативных влияний указывает на их потенциальную анксиолитическую активность.

С другой стороны, не все антидепрессанты, потенциально эффективные при тревоге, официально разрешены для лечения отдельных типов тревожных расстройств. Поэтому выбор антидепрессантов при каждом из вариантов тревожных нарушений ограничен препаратами, разрешенными к использованию по соответствующим показаниям, что отражено в инструкциях по их применению.

3. В соответствии со следующим критерием – направленностью ожидаемых неспецифических эффектов антидепрессанты могут быть ранжированы следующим образом.

- Выраженность активирующего неспецифического эффекта (в представленном ряду препаратов уменьшается):
  - имипрамин,
  - анафранил,
  - венлафаксин,
  - флуоксетин.
- Выраженность седативного неспецифического действия (в представленном ряду препаратов уменьшается):
  - амитриптилин,
  - тразодон,
  - миртазапин,
  - миансерин,
  - пароксетин.

Для остальных антидепрессантов данный параметр действия (соотношение активирующего/седативного эффектов) малозначим.

Очевидно, что при наличии в структуре депрессивного состояния двигательного возбуждения, агитации, суицидных тенденций предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим седативным действием. Применение в этих случаях антидепрессантов со стимулирующим эффектом (имипрамин, флуоксетин и др.) может привести к усилению тревоги, возбуждения и спровоцировать суицидальные действия.

Необходимо подчеркнуть, что неспецифические эффекты антидепрессантов начинают развиваться практически сразу после их назначения и могут по-

степенно редуцироваться по мере реализации отставленного специфического психотропного действия.

4. Следует учитывать, что перспектива проведения политерапии психотропными препаратами открывает дополнительную возможность использования низкопотентных антидепрессантов в комбинации с анксиолитиками, ноотропами или антипсихотиками. При этом необходимо предостеречь врача от использования комбинации препаратов, включающих более двух наименований. Оптимальным следует признать адъювантное назначение вместе с антидепрессантами группы СИОЗС низкопотентных неметаболизирующих производных бензодиазепина, имеющих в спектре психотропной активности седативный эффект, на короткий период (7–10 дней). Это позволяет минимизировать риск последствий стимулирующего действия СИОЗС, особенно актуальный в начале лечения.

Противотревожные свойства СИОЗС связывают с их действием постепенно, в течение времени, понижать гиперактивность нейронов голубого пятна, приводя к снижению в мозге катехоламинергической передачи. При снижении действия СИОЗС возможность потенцирования их эффектов может быть реализована при назначении бета-адреноблокаторов, в частности пиндолола. Эффекты последнего могут сказываться и на скорости развития антидепрессивного действия.

### **3.3 Тактика использования антидепрессантов**

Антидепрессанты могут применяться при любой патологии (психической, соматической) – в тех случаях, когда коррекция депрессивных нарушений является клинически значимой, а кроме того, когда применение препаратов этого класса не имеет «видимых» клинических мишеней, но может быть обосновано патогенетически (тревожные нарушения, булимия, маскированная депрессия и т.д.).

Формально разграничение между базовой и адъювантной терапией основано на диагнозе и ведущем клиническом синдроме. Например, антидепрессанты при терапии рекуррентной депрессии являются базовыми препаратами (при этом их применение обосновано и клинически, и патогенетически). При лечении депрессивной фазы биполярного расстройства, при котором в качестве базовых средств выступают тимостабилизаторы, антидепрессанты являются средствами адъювантной терапии даже при наличии специфического синдрома-мишени. Также в качестве адъювантных средств антидепрессанты могут выступать и при любых других заболеваниях, где депрессивные нарушения требуют специфической коррекции.

В то же время хорошо известно, что антидепрессанты широко применяются при лечении тревоги. Несмотря на то, что показанным для лечения этой патологии является использование анксиолитиков различной химической структуры (при острых расстройствах – бензодиазепинов, при хронических –

небензодиазепиновых препаратов), патогенетически обосновано и применение антидепрессивных препаратов, причем при некоторых хронических формах тревожных состояний именно они выступают в качестве средств базовой терапии.

С указанных позиций применение антидепрессантов для коррекции депрессивных и тревожных нарушений, коморбидных соматической патологии, в большинстве случаев имеет адьювантный характер. С другой стороны, определяющее значение для решения вопросов терапевтической тактики принадлежит текущему соотношению актуальности психической и соматической патологии (степени тяжести, остроты, клинической значимости). Так, при достаточно выраженных, психопатологически завершенных, аффективных синдромах, сопутствующих неактуальным на данном отрезке времени (компенсированным, стабильным) соматическим заболеваниям, антидепрессанты становятся препаратами базовой терапии, при этом все основные принципы последней должны соблюдаться.

**Базовая терапия.** В соответствии с общими принципами проведения базовой терапии, устанавливается основной класс препаратов, в рамках которого поддерживается преемственность проводимого лечения, обеспечивается адекватность применяемых дозировок, и продолжительность их назначения соответствует времени необходимому для развития специфического терапевтического действия.

Безусловно, рекомендуемый производителем диапазон доз антидепрессантов должен приниматься врачом к сведению, однако реальная величина суточной дозы подбирается с учетом характера, тяжести, остроты соматической патологии, возраста пациента, индивидуальной переносимости и ряда других условий.

Несмотря на то, что при наличии соматической отягощенности рекомендуется придерживаться минимально эффективных дозировок психотропных препаратов, общая тактика применения антидепрессантов должна сводиться к быстрому достижению эффективных доз. При этом следует руководствоваться тем, что выходить на уровень терапевтических дозировок необходимо уже в течение первых дней после того, как была установлена индивидуальная переносимость препарата (2–3 дня). Продолжительное титрование дозы не может расцениваться в рамках адекватного применения антидепрессантов. Также следует учитывать, что в соответствии с общим правилом достижения равновесной концентрации ( $T_{1/2} \times 5 =$  достижение равновесной концентрации) клинически эффективный уровень препарата в плазме крови будет установлен только по прошествии пяти периодов полувыведения. Поэтому при «постепенном» повышении доз достижение равновесной концентрации будет расти пропорционально скорости наращивания дозы. Данные о периоде полувыведения для основных препаратов представлены в таблице 4.

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) основных антидепрессантов и их активных метаболитов

Препарат	$T_{1/2}$ (ч.)	Метаболиты $T_{1/2}$ (ч.)	Дженерики $T_{1/2}$ (ч.)
Агомелатин	1-2		
Адеметионин	1,3-1,7		
Амитриптилин	15,1	30-31	9-25
Венлафаксин	5		до 7
Дулоксетин	12		
Имипрамин	7-26	15-18	
Кломипрамин	21		
Миансерин	17		33
Миртазапин	20-40		
Моклобемид	1-2		2,03±1,19
Пароксетин	24		
Пирлиндол		до 70	
Ребоксетин	13		
Тианептин	2,5		до 4
Тразодон	4	10-12	до 8,5
Флувоксамин	15		
Флуоксетин	72	до 1 недели	
Циталопрам	36		до 3,5 дней
Эсциталопрам	27-32		

С момента достижения стабильной концентрации препарата в крови можно говорить о начале формирования процессов перестройки нейрохимического метаболизма, а его поддержание с течением времени будет зависеть от стабильности плазменных концентраций и активных метаболитов. Способность некоторых препаратов образовывать длительно живущие метаболиты (флуоксетин) в рамках проведения базовой терапии может рассматриваться как благоприятный фактор, поскольку даже в случае нарушения комплайенса значительных колебаний активных метаболитов в плазме крови не будет, следовательно не будет наблюдаться и флуктуаций сформированного лекарственного метаболизма в ЦНС.

Принцип преемственности базовой терапии предполагает, что в случае отмены препарат должен заменяться на адекватное средство в диапазоне эффективных дозировок, пересчитанных пропорционально дозе ранее назначаемого средства. Следует помнить о том, что элиминация препарата и его метаболитов из плазмы крови также происходит в соответствии с вышеприведенным правилом ( $T_{1/2} \times 5 =$  полная элиминация препарата), что должно определять и тактику постепенной отмены (снижения активной дозы) лекарственного сред-

ства по окончании проведения лечения (пять периодов полувыведения до следующего изменения дозы). Вполне вероятно, что это является одним из факторов, препятствующих быстрому возобновлению симптомов заболевания.

Разумеется, при смене неэффективного средства в начале лечения, отмену «бесполезного» антидепрессанта следует проводить сразу после установления его неэффективности. Однако с учетом наличия активных концентраций этого препарата, риск развития нежелательных эффектов требует осторожно подходить к назначению нового средства (это определяет период воздержания/осторожного применения антидепрессантов после использования флуоксетина или ИМАО).

Как отмечалось, в основе адекватного выбора антидепрессантов лежит не только их способность оказывать специфическое действие, но также и известные неспецифические эффекты. Именно степень выраженности последних, характерных для каждого препарата, имеет значение при его первоначальном выборе. В соответствии с клиническими проявлениями психического расстройства врач назначает препарат, способный корригировать симптомы психомоторного возбуждения или заторможенности, тревоги/напряжения или апатии. Поскольку антидепрессивное действие препаратов проявляется только через 10–14 дней после начала терапии, то коррекция данной патологической симптоматики является клинической мишенью. Чаще всего в начале лечения лучше не использовать препараты, обладающие стимулирующим эффектом, их спокойнее применять по истечении острого периода, когда в ходе лечения уже получены свидетельства эффективности проводимой фармакотерапии.

В связи с этим перед врачом встает проблема перехода с одного препарата на другой. Подобная же ситуация может возникнуть и в случае появления нежелательных побочных эффектов, формирующихся в ходе терапии (усиление заторможенности или возбуждения, нарастание симптомов холинолитической активности, появление индивидуальной непереносимости). В соответствии с принципом преемственности базовой антидепрессивной терапии выбор препарата следует проводить среди химических аналогов ранее применяемого средства и/или препаратов с аналогичным механизмом действия (понятно, при эффективности предыдущего антидепрессанта).

Следует заметить, что если латентный период в действии антидепрессантов при лечении депрессивного эпизода составляет около двух недель, то при лечении антидепрессантами тревожных расстройств таковой составляет уже не менее одного-двух месяцев. В течение этого периода формируется лекарственный гомеостаз, необходимый для снижения патологических проявлений заболевания. Понятно, что в силу таких обстоятельств продолжительность приема базовых препаратов при лечении тревожных нарушений значительно превышает аналогичный период терапии депрессивного эпизода.

Это диктует еще более аккуратную, постепенную отмену антидепрессантов, хотя и при этом может сохраняться риск развития синдрома отмены. Известно, что вероятность развития последнего тем выше, чем продолжительнее

было назначение антидепрессанта. Как и в прочих ситуациях, связанных с отменой длительно назначаемого лекарственного средства проявления синдрома отмены следует дифференцировать от рецидива или обострения текущей патологии.

**Адьювантная терапия.** Адьювантное включение антидепрессантов в терапевтическую схему предполагает их потенцирующее влияние на уже частично достигнутый лекарственный эффект. Назначение антидепрессантов при этом предполагает их использование в начальном диапазоне терапевтических доз без стремления к формированию лекарственного метаболизма, что отражает возможность очень медленного повышения, а также и снижения доз без учета периода формирования равновесной концентрации препарата в плазме крови. Если продолжительность приема антидепрессанта перекрывает период достижения равновесной концентрации, то его отмена должна проводиться в соответствии с принципом контроля состояния в периоде постепенной отмены лекарства, также как и при базовой терапии. В иных ситуациях, по окончании необходимого периода назначения, отменить антидепрессант можно сразу.

Так же, как и в случае базовой терапии, в качестве адьювантных средств могут применяться любые антидепрессивные препараты, однако необходимо еще раз обратить внимание на то, что согласно официальным показаниям не все средства могут быть применимы при лечении тех или иных вариантов тревожных нарушений.

Адьювантное применение антидепрессантов допустимо при различной соматической патологии (расстройства ЖКТ, сердечно-сосудистые заболевания, болевые синдромы) – при наличии коморбидных депрессивных или тревожных симптомов. Причем, в отличие от базовой терапии, в качестве адьювантных средств антидепрессанты могут применяться и при нестабильных соматических заболеваниях, требующих активной «соматотропной» терапии (безусловно, только после взвешенной оценки соотношения «риск/польза»). В подобных случаях препараты используются в составе комбинированного лекарственного пособия.

### **3.4 Комбинированное применение антидепрессантов при сопутствующей соматической патологии**

В соответствии с известным принципом предпочтения монотерапии в общей медицинской практике в большинстве случаев следует воздерживаться от комбинированного применения препаратов, относящихся к антидепрессивным средствам. Проведение антидепрессивной политерапии, как правило, является прерогативой врачей-психиатров. Комбинированное назначение препаратов данного класса должно осуществляться в рамках базовой терапии – при условии достаточно стабильного соматического состояния пациента – когда эффекта антидепрессивной монотерапии недостаточно для клинически значимой редукции аффективных нарушений (формирования ремиссии).

При назначении пациенту с соматической патологией комбинированной антидепрессивной терапии необходимо убедиться в том, что в числе принимаемых им препаратов отсутствуют лекарственные средства, снижающие активность антидепрессантов. В частности, как отмечалось выше, многие антигипертензивные препараты обладают продепрессивной активностью. Поэтому, альтернативой включению в терапевтическую схему нескольких антидепрессантов может оказаться пересмотр (предпочтительно вместе с врачом-интернистом) текущих терапевтических назначений.

**Показания к комбинированной антидепрессивной терапии при аффективных нарушениях, коморбидных соматическим заболеваниям.**

- Отсутствие достаточного эффекта от двух последовательных курсов монотерапии антидепрессантами с разным механизмом действия (ТЦА, ИМАО, препараты «рецепторного» действия) при условии их применения в адекватных терапевтических дозах, и продолжительности их приема, достаточной для развития специфического эффекта (не менее нескольких недель). Некоторыми авторами период непрерывного назначения препарата до его смены при отсутствии эффективности рекомендуется продлевать до 6–8 недель.

Установление эффективности при использовании ТЦА избавляет врача от выбора препаратов в группе СИОЗСН и СИОЗС, поскольку механизм действия последних поглощается действием ТЦА, также тормозящих обратный захват моноаминов. При этом не следует забывать о том, что эффекты от назначения антидепрессантов развиваются по истечении латентного периода, составляющего не менее двух недель. Более раннее появление благоприятных клинических изменений, скорее всего, отражает либо неспецифическую активность антидепрессанта (стимулирующую или седативную), либо плацебо-эффект. Следует помнить, что примерно половина всех пациентов с расстройствами депрессивного и тревожного спектра начинает реагировать на любую смену антидепрессанта положительным образом.

- Невозможность применения высокоэффективных антидепрессантов из-за потенциальной возможности развития нежелательных побочных эффектов.
- Сложная психопатологическая структура коморбидных тревожно-депрессивных расстройств, когда имеются основания предполагать вероятность наличия у различных нарушений общих патогенетических звеньев (эквиваленты панического расстройства в сочетании с симптомами депрессии, депрессивные нарушения, сопровождающиеся обсессивно-компульсивными проявлениями, сочетание аффективных нарушений тревожного и депрессивного спектра с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ и т.п.).

В соответствии с основными положениями проведения комбинированного лечения различают формирование эффектов суммации или потенцирования (потенцирование означает усиление действия препаратов, значительно превосходящее суммирование их эффектов). С целью получения **суммации** назначаются препараты, механизм действия которых не имеет общих точек формирования эффекта (тианептин, адеметионин или агомелатин в комбинации с другими антидепрессантами). Для **потенцирования** назначают средства, имеющие варианты взаимодействия на нейрохимическом уровне с усилением результирующих эффектов (например, накопление серотонина и катехоламинов, когда с ингибиторами обратного захвата совместно применяют ИМАО). Однако при этом следует иметь в виду, что эффекты одного из препаратов могут поглощаться действием более высокопотентного средства, результатом чего будет отсутствие потенцирования (например, СИОЗС в комбинации с ТЦА).

Необходимо помнить, что потенцирование может касаться не только терапевтических, но и побочных эффектов, вплоть до развития серьезных, опасных для жизни состояний. Подобные реакции возможны именно в тех случаях, когда препараты разных химических групп имеют общие точки взаимодействия с нейрохимическими системами (чаще всего с холинергической и серотонинергической). Особую актуальность это приобретает при получении пациентом сопутствующей соматической терапии, оказывающей влияние на соответствующие нейрохимические звенья.

Совместный прием нескольких препаратов, обладающих холинолитическим эффектом, может повлечь потенцирование антихолинергического действия. Результат взаимодействия антидепрессантов на уровне потенцирования серотонинергической передачи, помимо повышения терапевтической активности, может сопровождаться развитием тяжелого побочного эффекта в виде серотонинового синдрома. Именно в связи с риском появления такого эффекта известны рекомендации, согласно которым использование ТЦА и СИОЗС на фоне ИМАО нежелательно, а до их назначения после блокаторов фермента рекомендуется воздержаться на две недели. Впрочем, не исключено, что подобные рекомендации «кочуют» из одного руководства в другое еще с тех времен, когда широкое распространение имели средства необратимого ингибирования МАО. Тем не менее определенный риск при комбинированной терапии сохраняется, и наиболее опасными могут быть комбинации, включающие препараты, образующие длительно живущие активные метаболиты, например флуоксетин. Период полувыведения его метаболита (норфлуоксетина) составляет около недели, в связи с чем переход на ИМАО или ТЦА после курса лечения флуоксетином опасен приблизительно в течение 5 недель (пятикратный период полувыведения, эквивалентный полной элиминации метаболита из организма).

Кроме того, применяя одновременно несколько антидепрессантов, следует помнить, что для препаратов, являющихся производными одного химического соединения, возможно развитие перекрестных биологических эффектов, свя-

занных со снижением терапевтической эффективности, но при этом неспецифические эффекты, напротив, могут даже усиливаться.

В любом случае обоснование комбинированного применения антидепрессантов должно базироваться на их специфическом действии. Добавление одного препарата к другому с целью достижения желаемого неспецифического эффекта (например, к имипрамину утром присоединить amitриптилин вечером) нельзя признать удачной терапевтической практикой.

Таким образом, завершая рекомендации по комбинированному применению антидепрессантов при соматических заболеваниях с коморбидными аффективными расстройствами, следует заметить, что рационально обоснованных сочетаний между отдельными препаратами не так много. Безусловно, комбинирование может быть приемлемо в ряду препаратов, оказывающих высокоизбирательное действие в отношении отдельных моноаминергических систем, к примеру, при назначении СИОЗС. с одной стороны, и тразодона или миртазапина – с другой. Тем не менее даже в подобных ситуациях врачом должны быть исчерпаны все пути обоснованного выбора антидепрессанта для проведения адекватной монотерапии и учтен риск развития потенциально опасных осложнений.

### **3.5 Побочные эффекты антидепрессантов**

На основное побочное действие разных групп антидепрессантов указывалось в главе 2. Подробное описание возможных побочных эффектов содержится в инструкциях по применению отдельных препаратов и в разнообразной справочной литературе. В данном разделе представлены лишь самые общие положения.

Как известно, не существует препаратов, влияющих исключительно на патологию. Большинство средств воздействует на многие функции и системы организма, особенно в тех случаях, когда они обладают нейротропной активностью. Не исключением являются и антидепрессанты.

Все побочные эффекты могут быть разделены на *желательные и нежелательные*, причем характер этого деления может меняться в зависимости от терапевтических задач, стоящих перед врачом в определенный момент времени. В частности, выраженное седативное действие, присущее ряду антидепрессантов, при проведении длительной поддерживающей терапии, как правило, является нежелательным, определяя появление дневной сонливости, нарушений концентрации внимания и т.п., что нередко существенно снижает качество жизни пациентов. Однако на других этапах терапии тот же самый седативный эффект (причем у тех же самых пациентов) может приобретать характер желательного, способствуя быстрой редукации тревоги, беспокойства и двигательного возбуждения.

То же самое касается и периферических побочных эффектов, что особенно актуально именно у пациентов с соматической патологией. Нейрохимический спектр преобладающей медиаторной активности того или иного препарата

вызывает в качестве побочных явлений зависимые от гипер- или гипофункции соответствующей нейротрансмиттерной системы специфические симптомы или симптомокомплексы. Соотнесение вероятного побочного действия антидепрессантов с соматическим состоянием пациента позволяет выбирать препарат, побочные эффекты которого окажутся в данной клинической ситуации максимально «желательны» для коррекции актуальной соматической патологии.

Большинство побочных эффектов, вызываемых антидепрессантами, предсказуемы, а часть из них управляемы, т.е. данные эффекты корректируются, либо имеются способы избежать их появления. К примеру, препараты с активирующей или седативной активностью можно назначать однократно в предпочитаемое время суток; при повышенной или пониженной перистальтике кишечника – назначать средства с холинолитической либо серотонопозитивной активностью соответственно; применять холинолитические средства при энурезе, бронхиальной астме и т.д.

Часть перечисленных эффектов может, подвергаясь интерференции при изменении активности другой медиаторной системы, нивелироваться. К примеру, при приеме ТЦА их прямое холиноблокирующее действие может проявляться снижением перистальтики кишечника. В дальнейшем развитие под влиянием этих же препаратов серотонинергической стимуляция (за счет блокады обратного захвата моноаминов) может «компенсировать» возникающие нарушения, вызывая, напротив, усиление перистальтики. В свою очередь серотонопозитивный эффект приводит к вторичному снижению в мозге дофаминергических процессов, что также инициирует развитие соответствующего побочного действия (активацию пищевого поведения, адинамию). Именно этим определяется вариабельность частоты появления тех или иных побочных эффектов, степень их выраженности и индивидуальная чувствительность к препарату.

## ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

### 4.1 Применение антидепрессантов при кардиологической патологии

Актуальность вопросов, связанных с применением антидепрессантов в кардиологической практике, определяется высокой коморбидностью расстройств депрессивного и тревожного спектра и их негативным влиянием на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. В соответствии с аналитическим прогнозом ВОЗ, к 2020 г. кардиологическая патология (а именно ИБС) и депрессия станут основными (первая и вторая позиции соответственно) причинами сокращения продолжительности полноценной жизни жителей планеты. Установлено, что у пациентов с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и депрессии показатели социального функционирования в 2 раза ниже, чем при наличии только одного из этих заболеваний.

Лечение тревожных и депрессивных состояний у больных с сердечно-сосудистой патологией имеет свои особенности. При назначении антидепрессантов необходимо принимать во внимание специфику соматического состояния пациента и проводимой фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим требования к безопасности антидепрессантов значительно повышаются.

В соответствии с этими требованиями предложена следующая классификация антидепрессантов, применяемых в кардиологической практике, основанная на степени риска негативного влияния на сердечно-сосудистую систему – развитии побочных эффектов и нежелательного взаимодействия. Для кардиологических пациентов этот риск минимален при использовании СИОЗС, а также ОИМАО-А (моклобемида, пирлиндолола) и ССОЗС (тианептина). Со средним уровнем риска сопряжено применение СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин, милнаципран), ИОЗН (мапротилин), ТЦА в дозах до 100 мг в сутки. Высокий уровень риска может быть вызван применением ТЦА в дозах выше 100 мг в сутки.

В этой классификации группу антидепрессантов низкого кардиологического риска следовало бы дополнить такими препаратами, как агомелатин и гиперицин, обладающими минимальным побочным действием. Эти препараты могут быть рекомендованы для лечения легких и умеренно выраженных депрессивных состояний, особенно в амбулаторной практике. Однако указанные антидепрессанты не обладают клинически доказанной анксиолитической активностью, что ограничивает их применение при выраженности тревожного аффекта.

На сегодняшний день антидепрессантами первого ряда у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями считаются СИОЗС. Практически не оказывая значимого влияния на другие нейромедиаторные системы, помимо серотонинергической, СИОЗС имеют благоприятный профиль кардиологической безопасности. Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы у этих

препаратов крайне редки, из их числа можно указать разве что на возможность возникновения аритмии.

СИОЗС, как и другие антидепрессанты, воздействующие на серотонинергическую систему, влияют на тромбоцитарное звено гемостаза. Все эти препараты повышают содержание серотонина в ЦНС и снижают его уровень в тромбоцитах, что ведет к снижению их агрегационных свойств. Снижение активности тромбоцитов рассматривают в качестве одного из возможных механизмов благоприятного эффекта СИОЗС у пациентов с ИБС. Профилактическое действие в отношении инфаркта миокарда, а также положительное влияние СИОЗС в постинфарктном периоде было продемонстрировано в клинических исследованиях.

С другой стороны, длительное применение СИОЗС повышает риск кровотечения (особенно у пациентов с изначально существующей патологией тромбоцитов). Поэтому перед плановыми хирургическими вмешательствами, сопряженными с прогнозируемой кровопотерей, рекомендуется отмена данных препаратов у пациентов с подтвержденным повышением времени кровотечения.

При назначении СИОЗС пациентам с кардиологической патологией следует учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия с другими медикаментами, назначенными для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Как известно, назначение СИОЗС сопряжено с активным воздействием на систему цитохромов Р-450 печени. В частности, отмечены нежелательные последствия при взаимодействии СИОЗС и антикоагулянтов. Одновременное назначение антикоагулянта непрямого действия варфарина и СИОЗС может привести к повышению концентрации антикоагулянта и увеличению показателей протромбинового времени до опасного уровня. Кроме того, неблагоприятные эффекты могут отмечаться при сочетании СИОЗС с сердечными гликозидами (дигоксин), бета-адреноблокаторами (пропранололом).

Применение ТЦА у пациентов с кардиологической патологией является фактором риска неблагоприятных коронарных событий. В терапевтических дозах эти препараты оказывают на сердечную ткань действие, аналогичное эффектам антиаритмических средств I класса А (хинидиноподобная активность). Блокируя ионные каналы, ТЦА замедляют внутрижелудочковую проводимость (что в случае передозировки может привести к летальному исходу), вызывают удлинение интервала QT и предрасполагает к развитию пируэтной желудочковой аритмии (*torsades de pointes*). Следует заметить, что значимое увеличение удлинение QT, как правило, наблюдается при одновременном применении ТЦА с препаратами, также удлиняющими данный интервал.

ТЦА накапливаются в миокарде (их концентрация в сердечной мышце более чем в 100 раз превышает содержание в плазме крови) и могут значительно изменять проводимость и сократимость. Они способны вызывать атриовентрикулярную блокаду I и II степени, асистолию и внезапную сердечную смерть,

риск которой повышается при применении доз, эквивалентных более 100 мг амитриптилина.

Большинство побочных эффектов ТЦА связано с их влиянием на вегетативную нервную систему. Антихолинергическое действие препаратов может приводить к тахикардии и появлению эктопических импульсов. Достаточно часто наблюдается ортостатическая гипотензия, обусловленная сочетанием центрального и периферического антиадренергического действия и непосредственного угнетающего влияния на миокард. Особенно опасна ортостатическая гипотензия у пациентов пожилого возраста, так как на фоне персистирующей рефлекторной тахикардии у них может развиваться ишемия миокарда.

Кроме того, как и СИОЗС, ТЦА могут вступать в лекарственные взаимодействия с целым рядом кардиологических препаратов: дигоксином, антиаритмическими средствами (верапамилом), альфа-адреноблокаторами (пропранололом), антикоагулянтами (варфарином).

Итак, основными особенностями применения антидепрессантов у кардиологических больных являются приоритет переносимости и индивидуальной чувствительности над эффективностью препаратов, а также многофакторность процессов, влияющих на конечный терапевтический результат. Назначение антидепрессивной терапии позволяет нормализовать психоэмоциональное состояние пациента, обеспечивает улучшение общеклинического статуса, что ведет к уменьшению объема кардиологической терапии и сокращает длительность пребывания в стационаре. Все это, способствуя оптимизации терапевтического процесса, повышает возможности полноценной комплексной терапии сердечно-сосудистой патологии.

#### **4.2 Применение антидепрессантов в гастроэнтерологии**

Большинство больных, страдающих хроническими заболеваниями пищеварительной системы, имеют ту или иную степень выраженности расстройств эмоциональной сферы. Во многих случаях у пациентов, обращающихся к гастроэнтерологам, тревожные и депрессивные нарушения остаются нераспознанными. Вместе с тем без коррекции аффективных нарушений бывает очень сложно добиться положительных результатов терапии. Установлено, что депрессия и тревога отягощают течение гастроэнтерологических заболеваний, препятствуют установлению терапевтического альянса между пациентом и врачом, снижают приверженность к лечению. Кроме того, имеется многочисленная категория пациентов, у которых аффективные нарушения играют важнейшую роль в генезе гастроэнтерологических нарушений (функциональные заболевания ЖКТ).

Диагностика и лечение функциональных заболеваний органов ЖКТ относятся к числу важнейших проблем современной гастроэнтерологии. Инструментальных методов диагностики функциональной патологии ЖКТ не существует. Диагноз базируется на совокупности определенных клинических симптомов, при этом необходимо исключить органические причины. Диагноз функ-

циональной патологии возможен при отсутствии структурных или биохимических изменений, способных объяснить имеющиеся симптомы.

Функциональную патологию ЖКТ принято классифицировать по органному принципу: расстройства со стороны пищевода (ощущение комка в горле, функциональная изжога, функциональная дисфагия и др.); гастродуоденальные расстройства (функциональная диспепсия, аэрофагия, функциональная рвота и др.); кишечные расстройства (синдром раздраженного кишечника, функциональные запоры, функциональная диарея и др.); функциональные боли в животе; билиарные расстройства (дисфункция желчного пузыря); аноректальные расстройства (функциональное недержание кала, функциональная аноректальная боль и др.).

Не менее чем у трети больных отмечаются признаки сочетанных функциональных нарушений. У большинства пациентов с функциональной патологией ЖКТ наблюдаются расстройства аффективной сферы: депрессию, генерализованную тревогу, паническое расстройство. Имеются данные, что СРК (наиболее частое функциональное расстройство ЖКТ) при длительном течении практически в 100% случаев сопровождается отчетливо выраженной депрессивной симптоматикой, что приводит к снижению адаптационных возможностей и ухудшению эффективности лечения.

Поэтому при функциональной патологии ЖКТ очень важно, параллельно с назначением гастроэнтерологических средств, стремиться к коррекции эмоциональных нарушений (на первых этапах, как правило, психотерапия, при ее неэффективности – психотропная фармакотерапия). Применение антидепрессантов требуется при рефрактерном течении функциональной патологии, наличии выраженной тревоги и депрессии, панического расстройства, болевого синдрома.

Традиционно в гастроэнтерологии принято использовать более низкие дозы антидепрессантов, чем те, которые применяются при отсутствии соматической патологии. Однако необходимо подчеркнуть, что низкие дозы позволяют воздействовать на висцеральную чувствительность, моторику и секрецию ЖКТ, а также подавлять центральное восприятие боли, поступающей в виде афферентных сигналов из ЖКТ. Вместе с тем для терапии коморбидных аффективных нарушений (депрессии, тревоги) следует использовать стандартные (средне-терапевтические) дозы антидепрессантов (если позволяет соматическое состояние пациента).

К примеру, результаты ряда рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии низких доз ТЦА на общую гастроинтестинальную симптоматику и болевой синдром. В настоящее время ТЦА входят в алгоритм лечения СРК. При этом препараты применяются преимущественно в низких дозах (10–50 мг в сутки) и рекомендуются для лечения боли и нарушений сна, ассоциированных с СРК (в первую очередь диарейных вариантах, что обусловлено антихолинергическим действием ТЦА). Применение этих антидепрессантов в дозировках, которые требуются для коррекции де-

прессивных и тревожных нарушений, при сопутствующих заболеваниях ЖКТ ограничивается побочными эффектами (см. главу 2).

Альтернативой ТЦА при функциональных заболеваниях ЖКТ являются СИОЗС. С одной стороны, хорошая переносимость этих препаратов позволяет достигать адекватных дозировок, эффективных при депрессивных и тревожных нарушениях. С другой стороны, стимулирующее влияние на серотониновые рецепторы в ЖКТ определяет действие СИОЗС в качестве прокинетики, что обосновывает их применение при обстипационных вариантах СРК. То же самое серотонопозитивное действие может обуславливать и нежелательные побочные эффекты антидепрессантов, в ряде случаев лимитирующих их применение при патологии ЖКТ (потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея). Кроме того, необходимо помнить о потенциальных неблагоприятных взаимодействиях СИОЗС с гастроэнтерологическими средствами, в частности прокинетиками (цизапридом).

Отметим, что для коррекции невыраженной депрессивной симптоматики, коморбидной функциональным расстройствам ЖКТ, наряду с СИОЗС, как и в кардиологии, могут применяться агомелатин и гиперидин, практически не вызывающие побочных эффектов.

Помимо функциональной патологии, к числу основных показаний к назначению антидепрессантов в гастроэнтерологической практике относятся хронические диффузные заболевания печени различного генеза (вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, неалкогольный цирроз, печеночная энцефалопатия). Перечисленные заболевания часто сопровождаются депрессивными нарушениями, нередко требующими медикаментозной коррекции.

Не следует забывать, что антидепрессанты сами могут оказывать гепатотоксическое действие. По выраженности данного эффекта препараты можно разделить на три группы: с низким риском гепатотоксического действия (пароксетин, циталопрам, миансерин, тианептин – эти препараты могут назначаться больным с сопутствующей тяжелой патологией печени в обычных дозах); с умеренным риском (амитриптилин, тразодон, флуоксетин, моклобемид – их можно назначать пациентам с тяжелой патологией печени в уменьшенных суточных дозах); с высоким риском гепатотоксического действия (сертралин – противопоказан при печеночной недостаточности).

Особое место среди препаратов, влияющих на аффективную сферу, занимает адеметионин. Препарат обладает гепатопротективной и антидепрессивной активностью, что подтверждается результатами клинических и метааналитических исследований. Практически все исследователи отмечают более быстрое развитие антидепрессивного действия адеметионина (1-я неделя лечения) по сравнению с традиционными антидепрессантами, особенно при парентеральном применении. Препарат обладает минимальным количеством побочных эффектов, что с учетом его соматотропного действия, делает адеметионин средством выбора при печеночной патологии.

Итак, тревожно-депрессивные нарушения очень часто сопутствуют функциональной гастроэнтерологической патологии и хроническим диффузным заболеваниям печени, что существенно затрудняет лечение и снижает качество жизни пациентов. Рациональное применение антидепрессантов не только позволяет уменьшать выраженность аффективных расстройств, но и оказывает положительное влияние на гастроинтестинальную функцию (висцеральную чувствительность, моторику и секрецию). Основные принципы выбора антидепрессантов в гастроэнтерологической практике базируются на соотношении нейрохимической активности препаратов с характером изменений моторики ЖКТ и на оценке степени риска гепатотоксического действия.

#### **4.3 Применение антидепрессантов при хроническом болевом синдроме**

Хронический болевой синдром (ХБС) является компонентом клинической картины многих заболеваний. Известно, что в большинстве случаев данный синдром сопровождается психопатологическими расстройствами, в первую очередь депрессией. Причинно-следственные взаимоотношения при этом могут быть различными. Хроническая боль может являться причиной депрессии, развитию последней способствует и длительный прием анальгетиков (нестероидные противовоспалительные средства обладают продепрессивной активностью). И наоборот, депрессия может являться основной причиной болевого синдрома (стойкие идиопатические альгии относятся к числу наиболее распространенных клинических «масок» депрессии). Наконец, боль и депрессия могут развиваться независимо друг от друга. В любом случае указанная коморбидность способствует усилению и хронификации как боли, так и депрессии.

Причиной этого является формирование «порочных кругов», что обусловлено общностью целого ряда нейрохимических звеньев патогенеза боли и депрессии. Норадреналин и серотонин играют роль физиологических ингибиторов болевой (нисходящие норадренергические и серотонинергические пути активно участвуют в контроле боли). Тем самым недостаточность указанных нейротрансмиттерных систем является общим патогенетическим механизмом развития боли и депрессии и служит обоснованием применения антидепрессантов при болевых синдромах.

При этом важно помнить о принципиальных отличиях между острой и хронической болью. Острая боль является защитным механизмом на повреждение и передаётся ноцицептивной системой. Хроническая боль чаще представляет собой неадекватно высокий, продолжительный и стойкий ответ на те или иные повреждающие факторы и может передаваться как ноцицептивно, так и существовать на основе патологической межнейронной циркуляции импульсов (нейропатическая боль). Исходя из этого, для лечения ноцицептивной боли традиционно используют анальгетики, а нейропатической – средства, воздействующие на систему нейротрансмиттеров, в том числе антидепрессанты (кроме того, при нейропатической боли широко применяют противосудорожные пре-

параты, контролирующие боль за счет влияния на ГАМК-ергические структуры и ионные каналы).

Пациенты с нейропатическим болевым синдромом (например, диабетической нейропатией, постгерпетической невралгией, невралгией тройничного нерва и т.п.) предъявляют жалобы на жгучие, колющие, стреляющие или ноющие боли, сопровождающиеся дрожью, парестезиями, чувством онемения. Боль обычно усиливается в ночное время или при физических нагрузках. Целесообразность применения антидепрессантов определяется их противоболевым действием, с одной стороны, и частой коморбидностью боли и депрессии – с другой.

Из числа антидепрессантов при болевых синдромах лучше всего изучено действие ТЦА. Считается, что эти препараты воздействуют на болевую передачу на уровне спинного мозга, ингибируя обратный захват норадреналина и серотонина, которые накапливаясь, тормозят передачу болевых импульсов. Антагонизм в отношении Н1-гистаминовых рецепторов и связанная с этим седация также способствуют анальгетическому действию ТЦА. Эффективность ТЦА в лечении нейропатической боли подтверждена в клинических исследованиях, наибольшую доказательную базу имеют amitriptilin и nortriptilin. Эффект ТЦА коррелирует с их антидепрессивной активностью, соответственно эффективными являются те же дозы препаратов, которые показаны для лечения депрессии (средне-терапевтическим диапазоном является дозировка 100–150 мг в сутки).

Сравнимой с ТЦА эффективностью при лечении нейропатической боли обладают СИОЗСН (препараты «двойного» действия), применение которых в ряде случаев может оказаться предпочтительнее в силу менее выраженного побочного действия.

Данные об эффективности других антидепрессантов при нейропатических болевых синдромах противоречивы. Препараты с избирательной серотонинергической активностью (СИОЗС), как правило, неэффективны в терапии ХБС.

Итак, применение антидепрессантов при ХБС преследует двоякую цель: уменьшение боли и коррекция сопутствующей (в большинстве случаев) депрессивной симптоматики. Особенности выбора антидепрессанта определяются наличием в его «нейрохимическом профиле» адренопозитивных и серотонопозитивных влияний (ТЦА, СИОЗСН).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая степень коморбидности аффективных расстройств с соматическими заболеваниями и их негативное влияние на течение последних диктуют необходимость адекватной коррекции эмоциональных нарушений. Достижению этой цели способствует применение антидепрессантов. Эффективность этих препаратов показана не только при нарушениях тревожно-депрессивного спектра, но и при явлениях соматизации, которые, как правило, сопряжены с тревожными опасениями пациентов за свое здоровье и преувеличением тяжести реально существующего соматического заболевания, что значительно повышает обращаемость таких пациентов к врачам различных специальностей и существенно повышает затраты на их лечение.

**Общие принципы назначения антидепрессантов** при соматической патологии сводятся к следующему.

1. Вопросы диагностики аффективных нарушений и их терапии могут решаться врачами-интернистами как самостоятельно, так с привлечением психиатров (при тяжелой степени выраженности психопатологических расстройств, наличии суицидального риска, резистентности к терапии и т.д.).

2. 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.

3. Первостепенное значение при выборе антидепрессанта при соматической патологии имеет оценка соотношения потенциальной терапевтической эффективности и вероятности появления нежелательных побочных эффектов. Приоритетным является выбор препаратов последних поколений с минимально выраженным побочным действием (агомелатин, гиперицин, СИОЗС, при патологии со стороны печени – адеметионин), в особенности при нетяжелых аффективных нарушениях. Вместе с тем антидепрессанты предыдущих поколений (в частности, ТЦА) также имеют свою «терапевтическую нишу» и могут применяться при наиболее тяжелых тревожно-депрессивных расстройствах, а также в гастроэнтерологии и при хронических болевых синдромах (если позволяет соматическое состояние пациента).

4. В определенных клинических ситуациях решающее значение при выборе препарата приобретает вероятность развития желательных побочных эффектов. Различия в спектре нейрохимического действия антидепрессантов определяют характер их вегетотропной и соматотропной активности, реализация которой может способствовать коррекции актуальных соматических нарушений (например, выбор препаратов, оказывающих холинолитическое действие, при повышенной перистальтике кишечника, а препаратов с преобладающей серотонопозитивной активностью – при пониженной).

5. При выборе антидепрессанта следует учитывать потребность получения или исключения неспецифических эффектов (стимулирующего или седативного) в зависимости от клинических проявлений. Необходимо помнить, что неспецифические эффекты проявляются уже в самом начале лечения и могут нивелироваться по мере отставленного развития реализации специфической антидепрессивной активности.

6. Тактика антидепрессивной терапии определяется соотношением актуальности психических и соматических нарушений (тяжести, остроты, клинической значимости). При психопатологически завершенных аффективных синдромах и клинически незначимой (компенсированной) сопутствующей соматической патологией назначение антидепрессантов должно проводиться с соблюдением основных принципов базовой терапии: выбор препарата в зависимости от структуры синдрома; преимущество проводимого лечения; адекватность дозировки; соответствие продолжительности лечения времени, необходимому для развития специфического терапевтического действия; расчет продолжительности периода отмены с учетом периода полувыведения препарата. В случаях психопатологической незавершенности тревожно-депрессивных расстройств (субсиндромальные состояния) назначение антидепрессантов, как правило, носит адьювантный характер, при этом допустимы некоторые вариации в дозировании препаратов, продолжительности их приема и отмены.

7. Если соматическая отягощенность позволяет использовать антидепрессанты в адекватных дозах, следует назначать их в средне-терапевтическом коридоре, сводя период титрования к 1–3 дням (выяснение чувствительности пациента к действию препарату).

8. Продолжительность назначения антидепрессантов должна быть тем дольше, чем длительнее определялись аффективные нарушения (в любом случае не менее 4–6 месяцев после купирования симптоматики). Отмена препарата должна занимать тем большее время, чем дольше он назначался, и чем активнее было его действие, поскольку большинство антидепрессантов вызывает развитие синдрома отмены. Проявления последнего следует дифференцировать от рецидива или обострения аффективных нарушений.

9. Следует отдавать предпочтение антидепрессивной монотерапии. Комбинированное применение антидепрессантов сопряжено с увеличением риска нежелательных побочных эффектов и неблагоприятных лекарственных взаимодействий, что особенно актуально для пациентов, получающих еще и препараты соматотропного действия. В случаях необходимости антидепрессивной политерапии она должна проводиться врачами-психиатрами.

10. Применение антидепрессантов в клинике внутренних болезней может иметь самостоятельное терапевтическое значение, не зависящее от их корригирующего влияния на аффективные нарушения. В частности, антидепрессанты могут применяться для купирования хронических болевых синдромов, часто сопровождающих соматические заболевания, или в гастроэнтерологии – для воздействия на висцеральную чувствительность, моторику и секрецию ЖКТ. В

этих случаях обоснованным может являться применение более низких дозировок, чем те, которые требуются для коррекции депрессивных и тревожных расстройств.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

### 1. КОМОРБИДНОСТЬ РАССТРОЙСТВ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА И СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЖЕТ БЫТЬ ОБУСЛОВЛЕНА

- 1) развитием расстройств эмоциональной сферы под влиянием соматогенного фактора
- 2) единым аутоиммунным процессом
- 3) нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера
- 4) ятрогенным фактором
- 5) участием эмоциональных нарушений в патогенезе соматических заболеваний

### 2. ПРОДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ОБЛАДАЮТ

- 1) бета-адреноблокаторы
- 2) препараты, содержащие кофеин
- 3) антикоагулянты
- 4) кортикостероиды
- 5) ингибиторы протонной помпы

### 3. ЗАПОДОЗРИТЬ НАЛИЧИЕ СОМАТИЗИРОВАННЫХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ МОЖНО ПО

- 1) необычному характеру жалоб и их несоответствию данным инструментального обследования
- 2) отсутствию эмоциональной окраски жалоб
- 3) наличию связи с традиционными провоцирующими факторами
- 4) высокой эффективности соматической терапии
- 5) суточным и/или сезонным колебаниям выраженности симптоматики

### 4. «МАСКОЙ» АФФЕКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ЧАСТО ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) синдром Жильбера
- 2) нейроциркуляторная дистония
- 3) болезнь Бехтерева
- 4) синдром раздраженного кишечника
- 5) инфекционно-воспалительные заболевания

### 5. К АНТИДЕПРЕССАНТАМ ТРИЦИКЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ОТНОСЯТСЯ

- 1) агомелатин
- 2) пирлиндол
- 3) amitриптилин

- 4) флуоксетин
- 5) кломипрамин

6. СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ СВЯЗЫВАЮТ С

- 1) блокадой серотониновых рецепторов
- 2) блокадой обратного захвата норадреналина
- 3) блокадой обратного захвата гистамина
- 4) блокадой обратного захвата серотонина
- 5) блокадой кальциевых каналов

7. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ СВЯЗАНЫ С

- 1) прямым холинолитическим действием
- 2) ингибированием холинэстеразы
- 3) блокадой серотониновых рецепторов
- 4) блокадой гистаминовых рецепторов
- 5) блокадой альфа-адренорецепторов

8. К АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИМ ПОБОЧНЫМ ЭФФЕКТАМ ОТНОСЯТСЯ

- 1) мидриаз
- 2) бронхоспазм
- 3) усиление перистальтики кишечника
- 4) задержка мочи
- 5) артериальная гипотензия

9. АНТИДЕПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА СВЯЗЫВАЮТ С

- 1) блокадой серотониновых рецепторов
- 2) десенситизацией серотониновых рецепторов
- 3) блокадой пресинаптического захвата серотонина
- 4) повышением синтеза серотонина
- 5) стимуляцией серотониновых рецепторов триггерной зоны

10. ИЗ ЧИСЛА СИОЗС НАИБОЛЕЕ ВЫРАЖЕННЫМ АКТИВИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ ОБЛАДАЕТ

- 1) флуоксетин
- 2) флувоксамин
- 3) пароксетин
- 4) сертралин
- 5) циталопрам

11. С ПОЗИЦИЙ НЕЙРОХИМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МАПРОТИЛИНА ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ОБОСНОВАНО ПРИ

- 1) паническом расстройстве
- 2) генерализованной тревоге
- 3) анергической депрессии
- 4) депрессии с психотическими симптомами
- 5) булимии

12. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СИОЗСН (ПРЕПАРАТОВ «ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ») В СОНОВНОМ ОБУСЛОВЛЕННЫ

- 1) снижением активности дофаминергической системы
- 2) повышением активности норадренергической системы
- 3) снижением активности норадренергической системы
- 4) снижением активности серотонинергической системы
- 5) повышением активности серотонинергической системы

13. ПРИ ВЫБОРЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АФФЕКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ, КОМОРБИДНЫХ СОМАТИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ, НЕОБХОДИМО УЧИТЫВАТЬ

- 1) соотношение эффективности и переносимости антидепрессанта
- 2) структуру аффективного синдрома
- 3) неспецифические эффекты препарата (седативный, активирующий)
- 4) соматотропные и вегетотропные побочные эффекты
- 5) химическую структуру антидепрессанта

14. СРЕДИ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ НИЖЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НАИБОЛЕЕ ВЫРАЖЕННЫЙ ГИПНО-СЕДАТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ОКАЗЫВАЕТ

- 1) имипрамин
- 2) тразодон
- 3) агомелатин
- 4) тианептин
- 5) адеметионин

15. КРИТЕРИЯМИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В КАЧЕСТВЕ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) стабильное соматическое состояние
- 2) субсиндромальный уровень аффективных расстройств
- 3) выраженность и психопатологическая завершенность депрессивного синдрома
- 4) наличие клинически значимой соматической патологии, требующей активной фармакотерапии
- 5) высокая эффективность психотерапии

**16. НА ПОТЕНЦИРОВАНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ  
МОЖНО РАССЧИТЫВАТЬ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ НАЗНАЧЕНИИ**

- 1) amitriptilina i ademetonina
- 2) citalopram i mirtazapina
- 3) paroksetin i maprotilin
- 4) tianepтин i agomelatina
- 5) imipramin i pirлиндолa

**17. НИЗКИМ КАРДИОЛОГИЧЕСКИМ РИСКОМ ОБЛАДАЮТ**

- 1) ТЦА
- 2) СИОЗС
- 3) препараты «двойного действия»
- 4) тианептин
- 5) мапротилин

**18. ПРИ НАЛИЧИИ КОМОРБИДНОЙ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОЙ  
СИМПТОМАТИКИ ПРИМЕНЕНИЕ АМИТРИПТИЛИНА В ДОЗЕ 25 МГ В  
СУТКИ МОЖЕТ БЫТЬ ПОКАЗАНО**

- 1) для купирования тревожно-депрессивного синдрома в случае его выраженности и психопатологической завершенности
- 2) для коррекции бессонницы, появившейся на фоне применения СИОЗС
- 3) для коррекции гастроинтестинальных побочных эффектов СИОЗС
- 4) для купирования острой тревоги (панической атаки)
- 5) для коррекции сопутствующих функциональных расстройств ЖКТ

**19. КОМОРБИДНОСТЬ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ С  
ОБСТИПАЦИОННЫМ ВАРИАНТОМ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО  
КИШЕЧНИКА ОПРЕДЕЛЯЕТ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ ВЫБОР**

- 1) ТЦА
- 2) ИМАО
- 3) препаратов гиперидина
- 4) СИОЗС
- 5) адеметионина

**20. ОБЩИМИ ЗВЕНЬЯМИ ПАТОГЕНЕЗА ДЕПРЕССИИ И БОЛИ  
ЯВЛЯЮТСЯ**

- 1) повышение активности ГАМК-ергических процессов
- 2) повышение активности моноаминоксидазы
- 3) снижение активности норадренергической передачи
- 4) снижение активности серотонинергических систем
- 5) повышение активности катехоламинергических процессов

21. ПРИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОМ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫ СЛЕДУЮЩИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

- 1) селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- 2) трициклические антидепрессанты и препараты «двойного» действия
- 3) антидепрессанты «рецепторного действия»
- 4) агомелатин и препараты гиперцицина
- 5) тианептин

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1, 4, 5	8	1, 4	15	1, 3
2	2, 4	9	2, 3	16	2, 5
3	1, 5	10	1	17	2, 4
4	2, 4	11	3	18	5
5	3, 5	12	2, 5	19	4
6	2, 4	13	1, 2, 3, 4	20	3, 4
7	1, 4, 5	14	2	21	2

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГАМК – Гамма-аминомасляная кислота  
ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт  
ИБС – Ишемическая болезнь сердца  
ИМАО – Ингибиторы моноаминоксидазы  
ИОЗН – Ингибиторы обратного захвата норадреналина  
ИОЗСАС – Ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина  
МАО – Моноаминоксидаза  
МКБ-10 – Международная классификация болезней (10-й пересмотр)  
НаССА – Норадренергические и специфичные серотонинергические антидепрессанты  
ОИМАО-А – Обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А  
СИОЗС – Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина  
СИОЗСН – Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина  
СРК – Синдром раздраженного кишечника  
ССОЗС – Селективный стимулятор обратного захвата серотонина  
ТЦА – Трициклические антидепрессанты  
ЦНС – Центральная нервная система

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

### Основная:

1. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / Смулевич А. Б. – М. : Медицинское информационное агентство, 2003. – 432 с.
2. Биологические методы терапии психических расстройств доказательная медицина – клинической практике / под ред. С. Н. Мосолова. – М. : Политическая мысль, 2012. – 1080 с.

### Дополнительная:

1. Александровский Ю. А. Психические расстройства (диагностика и терапия в общемедицинской практике) / Ю. А. Александровский. – М. : Гэотар-Медиа, 2007. – 240 с.
2. Каплан Г. И., Сэдок Б. Дж. Клиническая психиатрия : в 2-х т. / Г. И. Каплан, Б. Дж. Сэдок. – М. : Медицина, 2002. – Т. 1. – 672 с.
3. Каплан Г. И., Сэдок Б. Дж. Клиническая психиатрия : в 2-х т. / Г. И. Каплан, Б. Дж. Сэдок. – М. : Медицина, 2002. – Т. 2. – 528 с.

## СОДЕРЖАНИЕ

### **Введение**

### **Глава 1. ДЕПРЕССИВНЫЕ И ТРЕВОЖНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ**

- 1.1 Распространенность депрессии и тревоги  
при соматической патологии и их социальная значимость
- 1.2 Диагностика депрессивных и тревожных расстройств
- 1.3 Соматические проявления депрессии и тревоги

### **Глава 2. АНТИДЕПРЕССАНТЫ**

- 2.1 Классификация антидепрессантов и синдромы дефицита  
моноаминов
- 2.2 Основные группы антидепрессантов и общая характеристика  
их клинической активности

### **Глава 3. СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА АНТИДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ДЕПРЕССИВНЫХ И ТРЕВОЖНЫХ НАРУШЕНИЯХ, КОМОРИДНЫХ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ**

- 3.1 Показания и противопоказания к проведению  
антидепрессивной терапии в общей медицинской практике
- 3.2 Выбор препарата
- 3.3 Тактика использования антидепрессантов
- 3.4 Комбинированное применение антидепрессантов  
при сопутствующей соматической патологии
- 3.5 Побочные эффекты антидепрессантов

### **Глава 4. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

- 4.1 Применение антидепрессантов при кардиологической  
патологии
- 4.2 Применение антидепрессантов в гастроэнтерологии
- 4.3 Применение антидепрессантов при хроническом болевом  
синдроме

### **Заключение**

### **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

### **ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

### **РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА**

Учебное издание

**Михаил Юрьевич Попов**  
**Владимир Леонидович Козловский**

**ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ  
ТЕРАПИИ ПРИ ДЕПРЕССИВНЫХ  
И ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВАХ,  
КОМОРБИДНЫХ СОМАТИЧЕСКОЙ  
ПАТОЛОГИИ**

Учебное пособие

Редакционно-издательский отдел ФГБУ НИПНИ им. В.М.Бехтерева  
192019, г. Санкт-Петербург, ул.Бехтерева, д,3

тел . ...

факс ...

E-mail ...

---

Подписано в печать .....г.

Формат 60x84  $\frac{1}{6}$ . Бумага офсетная.

Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист.....

Тираж 100 экз. Заказ №

---

Отпечатано в .....

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3