

«Світлий» і «темний» бік сили антидепресантів

На фармацевтичному ринку постійно розширюється спектр антидепресантів, що створює для лікарів-практиків складну проблему вибору оптимального препарату для терапії конкретного пацієнта. Торік 7-9 листопада у Львові відбувся V міжнародний симпозіум з неврології, нейрохірургії та психіатрії «Карпати». У межах наукового заходу з доповіддю про особливості дії та метаболізм антидепресантів, а також побічні ефекти і можливі шляхи їхньої мінімізації виступив завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, лікар-невролог, д. мед. н., професор Михайло Михайлович Орос.

М.М. Орос нагадав слухачам, що в багатьох країнах антидепресанти є одними з лідерів за кількістю призначень серед лікарських засобів. Так, у США під час 7% усіх візитів до лікарів первинної ланки хворий отримує рецепт на препарат даної групи. Як наслідок, у цій країні на антидепресанти щорічно витрачається близько 10 млрд доларів. Разом із тим, для антидепресантів характерний низький комплаєнс: 25-30% пацієнтів припиняють лікування протягом першого місяця, через три місяці від початку від нього відмовляються вже 40%, а серед осіб, які отримують препарати, багато хто не досягає терапевтичних доз через побічні ефекти.

Підвищити прихильність до лікування антидепресантами може психоедукація, тобто підготовка пацієнта. Йому треба пояснити особливості дії цих препаратів, попередити про можливі небажані явища та шляхи їхньої мінімізації, а також про те, що терапевтичний ефект буде відчутний не одразу.

Михайло Михайлович нагадав присутнім, що розвиток депресії може бути пов'язаний зі зниженням рівня мозкового нейротрофічного фактора (BDNF), що впливає на процеси нейрональної пластичності. Стрес та емоційні розлади нерідко спричиняють порушення експресії BDNF у центральній нервовій системі (ЦНС), що призводить до гіпотрофії в ділянці гіпокампа. Антидепресанти відновлюють експресію BDNF, пластичність нейронів та, врешті-решт, роботу гіпокампа. Але на це потрібен час — антидепресанти починають діяти через 2-3 тижні. Доповідач навів дані нещодавнього метааналізу A. Cipriani et al. (2018) щодо ефективності антидепресантів: із 21 досліджуваного препарату найдієвішим виявився амітриптилін. B. Bandelow et al. (2018) виконали оцінку не лише ефекту, але й також його утримання при застосуванні антипсихотиків та антидепресантів. Лідерами виявилися кветіапін, есциталопрам, гідроксизин.

Різна ефективність антидепресантів пов'язана з особливостями їхнього метаболізму. Майже всі ці ліки проходять біотрансформацію в печінці за участю одного з цитохромів P450 (CYP): 2D6, 2C19 або 3A4. Від індивідуальних характеристик пацієнта може залежати швидкість метаболізму: при повільному концентрація препарату буде високою, а при швидкому, навпаки, заниженою, тобто не чинитиме терапевтичної дії (Dalén et al., 1998). J. Kirchheiner et al. (2004) вивчали вплив генетичного поліморфізму CYP2D6 та CYP2C19 на ефективність антидепресантів та антипсихотиків. Було виявлено, що для багатьох із них, зокрема сертраліну, циталопраму, нефазодону, бупропіону, амітриптиліну, нортриптиліну, пароксетину, в деяких пацієнтів необхідне подвоєння дози через генетичні варіації, які забезпечують швидкий метаболізм.

Окрім того, лектор нагадав слухачам основні властивості препаратів групи трициклічних антидепресантів (ТЦА), які є вельми ефективними, доступними, але наразі не розглядаються як засоби першої лінії. Обережне ставлення до ТЦА пов'язане з тим, що для них смертельна доза лише у вісім разів перевищує середньодобову терапевтичну. Більшість ТЦА діють як інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, але також впливають на низку різних рецепторів (гістамінових, мускаринових), що зумовлює широкий діапазон побічної дії та токсичність ліків. Серед небажаних явищ ТЦА: ортостатична гіпотензія, антихолінергічні ефекти (сухість у роті, помутніння зору, світлобоязнь, закрепи, затримання сечі, тахікардія, глаукома), седация, яка заважає пацієнтові, що потребує застосування антидепресантів, повернутися до нормального життя, розвиток толерантності до препарату при тривалому лікуванні. ТЦА можуть спричиняти кардіальні порушення (аритмії та блокади; їх не застосовують

при блокадах провідної системи серця) та побічні реакції з боку ЦНС, як-от судомні, гіпоманії, парадоксальні ефекти тощо.

Професор зупинився на особливостях фармакологічної дії препаратів із найліпшою серед антидепресантів переносимістю — селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗС). Ці лікарські засоби відрізняються від інших селективністю дії на серотонінові (5-HT) рецептори. Останніх в організмі дуже багато — вони розташовані у різних тканинах та впливають на широкий спектр процесів. Це зумовлює розвиток побічних ефектів за приймання СІЗС, серед яких найчастіше спостерігаються:

- дисфункція шлунково-кишкового тракту (ШКТ): вплив на 5-HT₃- та 5-HT₄-рецептори призводить до підвищення моторики ШКТ, спазмів, діареї, нудоти, блювання;
- порушення функціонування ЦНС: вплив на 5-HT_{2A}-рецептори спричиняє розвиток акатизії, психомоторної загальмованості, паркінсонізму;
- сексуальні розлади: еректильна дисфункція, аноргазмія, затримання еякуляції тощо.

На окрему увагу заслуговує таке поширене ускладнення тривалого приймання антидепресантів, як збільшення маси тіла. Так, підвищення ваги на 7% спостерігається при використанні протягом року сертраліну в 5% пацієнтів, флуоксетину — у 7%, пароксетину — у 25%. Також це явище є однією із причин зниження активності та підвищення швидкої стомлюваності хворого. Як свідчать A. Serrati et al. (2018), найчастіше збільшення маси тіла відбувається за приймання пароксетину та міртазапіну. Це узгоджується з даними систематичного огляду R. Dent et al. (2012), в якому складено рейтинг антидепресантів за впливом на вагу пацієнта при застосуванні довше ніж 12 тижнів. Перші місця щодо збільшення маси тіла посідають пароксетин (у середньому +2,73 кг) та міртазапін (+2,59 кг), найменша зміна спостерігається при застосуванні есциталопраму (+0,63 кг). Мінімальний вплив на вагу чинять венлафаксин, флувоксамін, сертралін, тразодон, моклобемід, флуоксетин, десвенлафаксин.

На противагу, бупропіон, що належить до групи селективних інгібіторів зворотного захоплення норадреналіну та дофаміну, забезпечує зниження ваги у середньому на 1,87 кг. Окрім того, приймання бупропіону може допомогти кинути курити, але препарат може викликати головний біль, сухість у роті, безсоння, а також епілептичні напади при застосуванні у високих дозах 400-600 мг/добу.

Сучасні підходи до лікування депресії передбачають запобігання побічній дії антидепресантів. Зокрема, у Канаді психіатра можуть позбавити ліцензії, якщо в його пацієнта вага зростає на 8-10% внаслідок антидепресивної терапії протягом року.

Михайло Михайлович також звернув увагу слухачів на такий небажаний ефект антидепресантів, як сексуальна дисфункція, яка включає зменшення лібідо, аноргазмію, імпотенцію, затримання еякуляції. Згідно з даними A. Serrati et al. (2018), найнижчий ризик розвитку даної побічної реакції характерний для інгібіторів моноамінооксидази (іМАО) та бупропіону, найвищий — для сертраліну. Для корекції сексуальної дисфункції, спричиненої антидепресантами, доцільно насамперед використовувати бупропіон, у жінок — буспірон та/або гормональну терапію, у чоловіків — силденафіл та/або гормональну терапію; також можливе призначення йохимбіну, амантадину, ципрогептадину, міртазапіну/нефазодону, ропініролу/праміпексолу, тразодону та психостимуляторів (Clayton et al., 2003). Такі СІЗС, як тразодон і нефазодон мінімально впливають на сексуальну функцію, серед асоційованих із ними побічних ефектів слід відзначити седацию, запаморочення, пріапізм (у тразодону).

На додачу, лектор відзначив негативний вплив антидепресантів на серцеву діяльність. Так, циталопрам може подовжувати інтервал QT, через що його не розглядають як препарат першого вибору в осіб із кардіопатологією. Не рекомендовано перевищувати дозу циталопраму 40 мг/добу, для пацієнтів після 60 років — 20 мг/добу, а перед призначенням препарату слід виконати електрокардіографію. Своєю чергою препарат есциталопрам, що є S-енантіомером циталопраму, виявився значно безпечнішим щодо кардіоефектів. Есциталопрам має найліпшу переносимість порівняно з іншими поширеними антидепресантами. Дана молекула не поступається провідним місцем і щодо ефективності та демонструє перевагу за позитивним впливом над такими лідерами ринку, як сертралін, бупропіон, мілнаципран тощо (Cipriani et al., 2009; Nutt, 2009). Також Михайло Михайлович поділився власним позитивним досвідом застосування препарату **Гіацинтія** (10 мг есциталопраму) виробництва АТ «Київський вітамінний завод».

Професор М.М. Орос акцентував на необхідності попередити пацієнта перед початком лікування СІЗС, зокрема, стосовно того, що частота побічних реакцій при довгостроковому використанні з часом знижується. Для зменшення тривожності хворого на перших етапах антидепресивної терапії можна застосовувати прегабалін, який має виразний анкіолітичний ефект, який реалізується вже на першому тижні лікування та зберігається тривало. Безсоння, сонливість, нудота найчастіше непокоять



М.М. Орос

на 2-6-му тижнях приймання СІЗС, після чого в багатьох випадках зникають. При цьому антидепресивна ефективність СІЗС, навпаки, проявляється через деякий час.

Слід зауважити, що внаслідок неправильної комбінації антидепресантів надмірне збудження серотонінових рецепторів може спричинити потенційно смертельне ускладнення — серотоніновий синдром, що потребує термінової госпіталізації у відділення інтенсивної терапії.

Насамкінець лектор відзначив лікарські засоби, що у різних настановах рекомендовані для лікування тривожно-депресивних розладів та мають найбільшу ефективність: СІЗС есциталопрам (на вітчизняному фармринку представлений препаратом **Гіацинтія** АТ «Київський вітамінний завод») та пароксетин; СІЗН венлафаксин; прегабалін (Bandelow et al., 2015).

Підготувала Тетяна Ткаченко

3

Escitalopram
Гіацинтія

Відкрий спокій

10 мг

30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 10 мг

Лікування тривожних розладів

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.