



**Особенности проведения базовой и  
адьювантной терапии антидепрессантами  
в лечении депрессивного и тревожного аффекта**

*Методические рекомендации*

Санкт-Петербург  
2012

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

УТВЕРЖДАЮ  
Директор ФГБУ «СПБ НИПНИ им.  
В.М. Бехтерева»  
Минздравсоцразвития России,  
д.м.н., профессор



## **Особенности проведения базовой и адьювантной терапии антидепрессантами в лечении депрессивного и тревожного аффекта**

### *Методические рекомендации*

Разработаны в рамках реализации подпрограммы «Психические расстройства» федеральной целевой программы предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (на 2007–2011 годы) по государственному контракту №К-16-НИР/46-1 от 7 июня 2010 г. на выполнение научно-исследовательских работ по теме: «Разработка методов управления качеством ранней диагностики, профилактики и терапии аффективных расстройств в условиях первичной медицинской сети».

Санкт-Петербург  
2012

## АННОТАЦИЯ

Предметом методических рекомендаций стала разработка положений по использованию препаратов в соответствии с дифференцированным подходом к лечению больных с аффективными расстройствами. Целью явилась разработка основных принципов проведения базовой и адьювантной терапии антидепрессантами разных химических групп при лечении тревожного и депрессивного аффекта.

Антидепрессанты применяются для лечения депрессивных и тревожных состояний, причем при терапии как первых, так и вторых препараты могут выступать в качестве основной (базовой) терапии. Выбор класса препарата при лечении депрессивного расстройства определяется структурой психического нарушения, тогда как при терапии тревоги руководствоваться следует рекомендациями производителя. Особенности применения антидепрессантов в качестве базовой терапии, в отличие от адьювантной, предполагают строгое соблюдение режимов дозирования, преемственности назначения при смене препарата, а также особой тактики комбинированного использования и контролируемой отмены.

В работе, наряду с данными собственных результатов, всестороннему анализу подвергнуты известные приемы проведения фармакотерапии антидепрессивными препаратами, как в условиях стационара, так и в условиях амбулаторного звена, поэтому сформулированные положения адресованы широкому кругу практикующих врачей, использующих в своей практике эти средства.

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

Авторы: главный научный сотрудник доктор медицинских наук Козловский В.Л., ведущий научный сотрудник кандидат медицинских наук Попов М.Ю.

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

- ЖКТ — Желудочно-кишечный тракт  
ИМАО — Ингибиторы моноаминоксидазы  
ИОЗН — Ингибиторы обратного захвата норадреналина  
ИОЗСАС — Ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина  
МАО — Моноаминоксидаза  
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  
ССОЗС — Селективные стимуляторы обратного захвата серотонина  
ССС — Сердечно-сосудистая система  
ТЦА — Трициклические антидепрессанты  
ЭПС — Экстрапирамидные симптомы

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Применение антидепрессивных препаратов в условиях первичной врачебной помощи не является редкостью, поскольку тревожный и депрессивный синдромы сопутствуют как любым психическим заболеваниям, так и часто определяются в структуре не психической патологии вообще. В связи с этим предполагается, что назначать препараты данного класса могут как участковые и семейные врачи, так и врачи-специалисты, не имеющие отношения к лечению заболеваний мозга. Поэтому стратегия и тактика проведения фармакотерапии антидепрессивными средствами должны быть четко определены и обоснованы с учетом дифференцированного подхода к выбору и назначению этих препаратов. При назначении антидепрессантов следует учитывать выраженность доминирующего психического нарушения, тяжесть синдрома (депрессивный или тревожный), сопутствующую патологию, потенциальный вид фармакотерапии (базовое, адьювантное) и прогнозируемый риск развития побочных эффектов (как желательных, так и нежелательных).

Антидепрессанты – один из наиболее интенсивно развивающихся классов психотропных средств, среди которых широко применяются препараты предыдущих генераций и лекарства последнего поколения

(препараты «двойного действия», агонисты мелатонина), ниже современная классификация будет представлена подробно. Здесь же уместно подчеркнуть, что, несмотря на известный подход, постулирующий равноэффективность действия любых назначаемых препаратов этого класса, его фармакотерапевтическая несурзанность подчеркивается разнородной нейрoхимической активностью препаратов и различающимся спектром их клинического действия с учетом появления специфических и неспецифических эффектов. Кроме того, известны и формально-правовые разграничения в использовании антидепрессантов: так, отдельные препараты, обладающие антидепрессивной активностью, находятся в свободном торговом обороте аптечной сети (мелатонин, препараты гиперцина), оборот же других строго контролируется государством (тианептин).

### **Классификация антидепрессантов и синдромы дефицита моноаминов**

Для решения вопросов, связанных с выбором препарата наиболее адекватной представляется фармакодинамическая классификация.

Как известно, подавляющее большинство известных антидепрессантов обладает однонаправленным острым нейрoхимическим действием, состоящим в повышении функциональной активности моноаминергических процессов. Именно с этим действием (точнее с возникающими в результате вторичными нейрoхимическими изменениями) связывают развитие специфических клинических эффектов антидепрессантов. Тем не менее, несмотря на однородность основного нейрoхимического эффекта, по ряду особенностей последнего антидепрессанты существенно различаются между собой. Во-первых, имеются различия по степени преимущественного влияния препаратов на отдельные моноаминергические системы (серотонин, норадреналин, дофамин). Во-вторых, основной нейрoхимический 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.

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

Таблица 1

## Фармакодинамическая классификация антидепрессантов

Группы антидепрессантов	Препараты
<b>1. Ингибиторы обратного захвата моноаминов</b>	
Действующие на одну моноаминергическую систему	
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	<i>пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам</i>
Ингибиторы обратного захвата норадреналина (ИОЗН)	<i>мапротилин, ребоксетин</i>
Действующие на несколько моноаминергических систем	
Трициклические антидепрессанты (ТЦА)	<i>имипрамин, кломипрамин, амитриптилин</i>
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)	<i>дулоксетин, венлафаксин, милнаципран</i>
<b>2. Ингибиторы ферментов, участвующих в разрушении моноаминов</b>	
Обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А (ОИМАО-А)	<i>пирлиндол, моклобемид</i>
<b>3. Препараты рецепторного действия</b>	
Действующие на одну моноаминергическую систему	
Ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина (ИОЗСАС)	<i>тразодон</i>

Продолжение таблицы 1

Антагонисты альфа-адренорецепторов	<i>миансерин</i>
Действующие на несколько моноаминергических систем	
Норадренергические и специфичные серотонинергические антидепрессанты (НаССА).	<i>миртазапин</i>
<hr/>	
<b>4. Прочие</b>	
Селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС)	<i>тианептин</i>
Агонисты мелатониновых рецепторов	<i>агомелатин</i>
Метаболотропные средства	<i>адеметионин, пиридоксин</i>
<hr/>	

Итак, все существующие антидепрессанты так или иначе взаимодействуют с одной или несколькими из трех моноаминергических систем (серотонин-, дофамин-, норадренергической). С другой стороны, согласно классической моноаминовой гипотезе, дефицит этих нейротрансмиттеров является важнейшим звеном в патогенезе депрессии.

Последние достижения фармакологии, нейрохимии, нейрофизиологии и других смежных наук позволяют связать определенные клинические симптомы с дисрегуляцией на уровне одной из трех моноаминергических систем. Соответственно выделяют три нейрохимических синдрома, каждый из которых определяет конкретные клинические проявления.

**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 будет проявляться

апатией, ангедонией, эмоциональной отгороженностью, т.е. симптоматикой, напоминающей негативные нарушения при шизофрении.

При таком подходе степень тяжести депрессии может отражать различную вовлеченность моноаминергических систем. Можно полагать, что при более легких формах в патогенезе задействовано минимальное количество нейрхимических 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 нейрхимических изменений, определяющих развитие клинического синдрома, корригирующему механизму действия конкретного антидепрессанта, естественно с учетом соматического состояния пациента и прогнозируемого появления побочных эффектов.

### **Нейрхимическая гетерогенность действия антидепрессантов и различия спектра их клинической активности**

**Трициклические антидепрессанты (ТЦА)**, как известно, не обладают селективным действием на отдельные моноаминергические системы. Связываясь с белком-транспортером на уровне пресинаптической мембраны и блокируя тем самым обратный захват моноаминов, они повышают функциональную активность и серотонина, и норадреналина, и (в меньшей степени) дофамина. Но по ряду причин говорить об универсальности препаратов данной группы не представляется возможным.

Во-первых, несмотря на отсутствие нейрхимической селективности, отдельные представители ТЦА характеризуются различной тропностью к определенным моноаминергическим системам.

Во-вторых, ТЦА различаются между собой по неспецифическим эффектам, в первую очередь по соотношению седативного и стимулирующего.

В-третьих, помимо влияния на моноаминергические процессы, ТЦА обладают целым рядом вторичных нейрхимических эффектов, обуславливающих их побочное действие. Так, антагонизм в отношении М1-холинорецепторов определяет развитие антихолинергического синдрома (тахикардия, сухость во рту, нарушение аккомодации, запоры, задержка мочи); блокада альфа1-адренорецепторов вызывает ортостатические нарушения и рефлекторную тахикардию; блокада Н1-гистаминовых рецепторов – седативный эффект и прибавку веса. Изменение ионного метаболизма в ткани головного мозга и сердца сни-



жает порог судорожной готовности и способствует проявлению кардиотоксического действия ТЦА. Выраженность побочных эффектов нередко провоцирует врачей на применение неадекватно низких дозировок, а также существенно уменьшает приверженность пациентов к терапии, что резко снижает её эффективность. С другой стороны, риск тяжелых отравлений ТЦА может определять предпочтительное 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 этих препаратов не всегда оказывается оптимальным, что приобретает особую актуальность при терапии легких депрессивных или тревожных состояний. Напротив, при тяжелой степени расстройств ТЦА становятся препаратами первой линии.

**Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)** также не отличаются избирательностью нейрохимического влияния. Их действие основано на ингибировании МАО – фермента, разрушающего моноамины. В настоящее время в России применяются обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А (ОИМАО-А): моклобемид, пирлиндол, которые характеризуются не только обратимостью, но и избирательностью действия, блокируя только тот подтип фермента, 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 характеру влияния на моноаминергические процессы, ОИМАО-А вероятно уступают им по интенсивности эффекта.

**Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).** Как следует из названия, ведущим механизмом действия данной группы антидепрессантов 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 (возбуждение, обострение тревоги, ЭПС, миоклонии, инсомния, сексуальные дисфункции, тошнота, рвота, нарушения перистальтики).

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 явля-

ются препаратами выбора при состояниях, в основе которых лежит нейрохимический синдром дефицита серотонина, т.е. при депрессиях (в особенности проявляющихся тревожно-депрессивным синдромом) и тревожных расстройствах.

**Ингибиторы обратного захвата норадреналина (ИОЗН).** К этой группе относятся ребоксетин (единственный зарегистрированный в России СИОЗН), а также близкий к нему мапротилин. С блокадой обратного захвата норадреналина связывают и терапевтическое действие этих препаратов, и основные побочные эффекты (возбуждение, тремор, тревога, тахикардия, лабильность АД).

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.

**Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН):** венлафаксин, дулоксетин и милнаципран. Механизм действия этих препаратов связан с избирательной блокадой обратного захвата серотонина и норадреналина, в связи с чем их называют антидепрессантами «двойного действия». Доказана их высокая эффективность при депрессии, которая превосходит эффективность 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 нейрохимических механизма (включая дофаминергический).

**Норадренергические и специфичные серотонинергические антидепрессанты (НаССА).** Типичными представителями этой группы являются мirtазапин, также обладающий «двойным действием» на моноаминергические системы. Сюда же можно условно отнести и ми-

ансерин, 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 (только миртазапин). Кроме того, эти препараты блокируют и ряд других рецепторов.

Указанные нейрохимические эффекты определяют терапевтическое действие и побочные эффекты препаратов. Антагонизм по отношению к известным подтипам серотониновых рецепторов обуславливает отсутствие ряда побочных эффектов, свойственных СИОЗС. Миртазапин не обостряет тревогу и возбуждение, в меньшей степени влияет на сексуальную функцию и сон (блокада 5HT<sub>2A</sub> рецепторов), не вызывает 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 в ряде случаев может рассматриваться как желательное побочное действие, оправдывая их применение при состояниях, сопровождающихся интенсивной тревогой и/или возбуждением. В то же время, оригинальный механизм действия (связанный только 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. Считается, что блокада 5HT<sub>2A</sub> рецептора модулирует серотонинергическую передачу, усиливая эффект от стимуляции 5HT<sub>1A</sub> рецептора и предупреждает развитие соответствующих побочных эффектов (тревоги, инсомнии, сексуальных расстройств, ЭПС). Однако, при этом сохраняются нежелательные эффекты, обусловленные стимуляцией других подтипов серотониновых рецепторов, в частности гастроинтестинальные расстройства.

Вторичное нейрохимическое действие этого препарата антиадренергическое, холинолитическое, гистаминолитическое определяет выраженность соответствующих побочных эффектов и гипно-седативных свойств. В этой связи тразодон может быть рекомендован для лечения тревожно-депрессивных состояний и в качестве снотворного средства, оправданным также является назначение тразодона для коррекции сексуальных нарушений, возникающих на фоне приема иных антидепрессантов.

**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 обладает полярным по отношению к СИОЗС нейрохимическим эффектом, но тем не менее является эффективным антидепрессантом. Эффект тианептина принято объяснять нейропротективным действием, хотя его приписывают и другим антидепрессантам. Наличие у тианептина анксиолитических свойств предполагает множественное нейрохимическое влияние. Известна способность препарата стимулировать эндогенные опиоидные системы, что лежит в основе контролируемого маркетинга.

**Мелатонинергический** антидепрессант агомелатин, блокируя мелатониновые рецепторы, нормализует циркадианные ритмы, с чем связывают его антидепрессивный эффект. Однако и этот препарат оказывает влияние на моноаминергические системы. Известно, что агомелатин блокирует серотониновые 5HT<sub>2C</sub> рецепторы и повышает выброс норадреналина и дофамина в коре головного мозга.

Препарат **метаболотропного** действия адеметионин 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. Вероятно может иметь значение в мероприятиях преодоления резистентности к антидепрессантам.

### **Особенности выбора антидепрессанта при депрессии и тревоге в зависимости от клинических особенностей патологического расстройства**

**Депрессия.** 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 самых тяжелых депрессивных состояниях, по-видимому, имеет место дизрегуляция во всех трех системах одновременно.

В этой связи можно выделить два основных клинических фактора, определяющих выбор антидепрессанта:

- представленность в клинической картине депрессии симптомов, отражающих синдромы дефицита серотонина, норадреналина или дофамина;

- степень тяжести/длительность депрессии.

Необходимо помнить, что действие любых препаратов может считаться избирательным лишь с известной долей условности, поскольку всем им в большей или меньшей степени свойственны вторичные нейрорхимические эффекты. Причем, особенности вторичного нейрорхимического действия иногда могут иметь определяющее значение при выборе конкретного антидепрессанта из этой группы. К примеру, флуоксетин, часто вызывающий обострение тревоги и возбуждения (вероятно связанное со стимуляцией 5HT<sub>2C</sub>-рецепторов) не следует назначать при тревожно-депрессивном синдроме, сопровождающемся выраженным психомоторным возбуждением. В этих ситуациях предпочтение следует отдавать СИОЗС с отчетливыми седативными свойствами (флувоксамин, пароксетин).

Итак, 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 трех моноаминов). По мере увеличения тяжести и/или продолжительности депрессии эффективность селективно действующих препаратов должна снижаться, а антидепрессантов с «множественным» нейрорхимическим влиянием – напротив, возрастать.

В этой связи при тяжелых, госпитальных депрессиях в качестве препаратов выбора следует рассматривать антидепрессанты, нейрорхимические эффекты которых затрагивают сразу несколько моноаминергических систем – ТЦА, препараты «двойного действия» (венлафаксин, милнаципран и дулоксетин), мirtазапин. Аналогично, эти же препараты могут являться средствами первой линии и при хронических депрессивных состояниях, даже при их незначительной выраженности.

Кроме того, при выборе антидепрессанта следует учитывать его неспецифические эффекты, и в первую очередь соотношение седативного и стимулирующего. Очевидно, что при наличии в структуре депрессивного состояния двигательного возбуждения, суицидных тенденций предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим седативным действием: амитриптилину, тразодону, мirtазапину. Применение в этих случаях антидепрессантов со стимулирующим эффектом может привести к усилению тревоги, возбуждения и спровоцировать суицидальные действия.

Итак, различия в основных и вторичных нейрохимических эффектах антидепрессантов позволяют определить мишени для их дифференцированного применения при лечении широкого спектра депрессивных состояний. Существенным ограничением могут оказаться потенциальные побочные эффекты, которые всегда следует соотносить с соматическим статусом пациента. Кроме того, при выборе препарата важно учитывать наличие коморбидных расстройств, а также вероятность лекарственных взаимодействий. Последний фактор приобретает особую актуальность при выборе антидепрессантов из группы СИОЗС, которые, как известно, обладают мощным ингибирующим действием на ферменты цитохрома P450.

**Тревога.** В отличие от депрессии, при которой все существующие антидепрессанты обладают установленной эффективностью, далеко не все препараты могут применяться для терапии тревожных расстройств. В ряде случаев это определяется нейрохимическими эффектами самих антидепрессантов, в других – правовыми аспектами (зарегистрированными показаниями к применению).

Из обсуждавшихся выше нейрохимических механизмов лишь дефицит серотонина может иметь отношение к патогенезу тревожных расстройств, активность же дофамин- и норадренергической передачи при тревоге, напротив, повышается. Соответственно те антидепрессанты, которые не влияют на серотонинергическую систему, неэффективны при тревоге, но присутствие в спектре их нейрохимического действия адренонегативных влияний указывает на потенциальную анксиолитическую активность. При тревожных расстройствах, в отличие от депрессии, выделить специфические нейрохимические мишени для антидепрессантов на сегодняшний день не представляется возможным.

Вместе с тем, далеко не все антидепрессанты, потенциально эффективные при тревоге, официально одобрены для лечения отдельных типов тревожных расстройств. Поэтому выбор антидепрессантов при каждом из вариантов тревожных нарушений строго ограничен препаратами, разрешенными к применению по соответствующим показаниям (табл. 2).

Таблица 2

## Антидепрессанты, разрешенные к применению в Российской Федерации для терапии тревожных расстройств

Тип тревожного расстройства	Антидепрессанты
Обсессивно-компульсивное расстройство	кломипрамин, имипрамин, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам
Паническое расстройство	кломипрамин, имипрамин, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам
Социальная фобия	моклобемид, пароксетин, эсциталопрам, венлафаксин*
Генерализованное тревожное расстройство	пароксетин, эсциталопрам, венлафаксин*
Посттравматическое стрессовое расстройство	пароксетин, сертралин

\* – только в форме капсул с модифицированным высвобождением

При выборе конкретных средств опять же необходимо опираться на их неспецифические эффекты, побочное действие, а также учитывать наличие коморбидных расстройств и возможность лекарственных взаимодействий.

### Тактика использования антидепрессантов

Формально разграничение базовой и адьювантной терапии связано с нозологическим диагнозом и ведущим клиническим синдромом в структуре нарушения. От последнего зависит вид проводимой специфической терапии. Применение антидепрессантов, с одной стороны, возможно в рамках любой нозологии, когда в структуре болезни клинически значимой является коррекция депрессивного синдрома, а с другой – когда применение препаратов этого класса не имеет видимых клинических мишеней, но может быть обосновано патогенетически (тревожные нарушения).

Например, применение антидепрессантов в рамках терапии рекуррентной депрессии, обосновано патогенетически, и сами препараты являются базовыми. При лечении депрессивной фазы биполярного расстройства, где в качестве базовых средств выступают тимостабилизаторы, антидепрессанты являются средствами адьювантной терапии

даже при наличии специфического синдрома-мишени. Так же в качестве адьювантных средств антидепрессанты могут выступать и при любых иных заболеваниях, где депрессивный синдром требует специфической коррекции.

В то же время, хорошо известно, что антидепрессанты широко применяются при лечении тревоги и, несмотря на то, что показанным для лечения этой патологии является использование анксиолитиков различной химической структуры (при острых расстройствах – производных бензодиазепинов, при хронических – небензодиазепиновых препаратов), патогенетически также обосновано и применение антидепрессивных препаратов, а при некоторых хронических формах тревожных состояний они выступают в качестве средств базовой терапии.

К сожалению, практически не изученной остается роль антидепрессантов при лечении наркозависимых больных и пациентов с иной коморбидной патологией, сопутствующей депрессии и тревоге. В этих случаях назначение антидепрессантов имеет, скорее всего, адьювантный характер.

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

Общая тактика применения антидепрессантов должна сводиться к быстрому достижению эффективных доз, при этом следует руководствоваться тем, что выходить на уровень среднетерапевтических величин суточной дозы следует 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 этих препаратов. Так же следует учитывать то, что в соответствии с общим правилом достижения равновесной концентрации клинически эффективный уровень препарата в плазме крови будет установлен только по прошествии периода пятикратного полувыведения ( $T_{1/2} \times 5$  = достижение равновесной концентрации (ч.)), поэтому при «постепенном» повышении доз достижение равновесной концентрации будет расти пропорционально скорости наращивания дозы. Данные о периоде полувыведения для основных препаратов представлены в таблице 3. 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 длительноживущие 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 метаболизма в ЦНС.

Безусловно, рекомендуемый производителем диапазон доз препаратов принимается врачом к сведению, тогда как реальная величина суточной дозы подбирается с учетом возраста, соматической отягощенности, индивидуальной переносимости и прочих условий.

Принцип преемственности базовой терапии предполагает, что в случае отмены препарата врач заменяет его на адекватное средство в диапазоне эффективных доз, 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 ( $T_{1/2} \times 5 = \text{полная элиминация препарата (ч.)}$ ), что должно определять и тактику постепенной отмены (снижения активной дозы) лекарственного средства по окончании проведения лечения (пять периодов полувыведения до следующего изменения дозы). Вероятно, именно от этого может во многом зависеть длительность и стабильность периода ремиссии. Безусловно, что при смене неэффективного средства в начале лечения, отмену «бесполезного» препарата следует проводить сразу после установления его «неэффективности», но учитывая наличие активных концентраций этого препарата, в связи с риском развития побочных нежелательных эффектов следует с осторожностью подходить к назначению нового средства (это определяет период воздержания/осторожного применения антидепрессантов после использования флуоксетина или ИМАО).

В основе адекватного выбора препаратов лежит не только их способность оказывать специфический эффект, но также и известные неспецифические эффекты. Именно степень выраженности последних, характерных для каждого препарата, имеет значение при первом его выборе. В соответствии с клиническими проявлениями психического расстройства врач назначает препарат, способный корригировать симптомы психомоторного возбуждения или заторможенности, тревоги или напряжения. Поскольку антидепрессивное действие антидепрессантов проявляется только через 10-14 дней от начала терапии, то коррекция данной патологической симптоматики является мишенью. Чаще всего в начале лечения лучше не использовать препараты, обладающие стимулирующим эффектом, их спокойнее применять по исте-

чении 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.

*Таблица 3*

Период T1/2 основных антидепрессантов и активных метаболитов

Препарат	T1/2ч	Метаболиты T1/2ч	Дженерики T1/2ч
Агомелатин	1-2		
Адеметионин	1,3-1,7		
Амитриптилин	15,1	30-31	1,8+2,3; 9-25
Венлафаксин	5		до 7
Дулоксетин	12		
Имипрамин	7-26	15-18	
Кломипрамин	21		
Миансерин	17		до 33
Миртазапин	20-40		
Моклобемид	1-2		2,03+1,19
Пароксетин	24		
Пирлиндол		До 70 ч	
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		

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 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 любых ситуациях, связанных с отменой длительно назначаемого лекарственного средства проявления синдрома отмены следует дифференцировать от рецидива или обострения текущей патологии.

**Адювантная терапия.** Адювантное 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, так же, как и при базовой терапии. В иных ситуациях, по окончании необходимого периода назначения, отменить антидепрессант можно сразу.

Безусловно, в качестве адювантных средств применяться могут любые антидепрессивные препараты, однако необходимо обратить внимание на то, что согласно формальным показаниям не все средства могут быть применимы при адювантном лечении тревоги (таблица 2).

Адювантно антидепрессанты назначаются при тяжелой бессоннице, хроническом болевом синдроме, лечении депрессивной фазы биполярного расстройства, коморбидных тревожно-депрессивных нарушениях, а также могут применяться при различной соматической патологии, в структуре которой определяется депрессивный синдром (патология ЖКТ, ССС, онкология).

Препараты в данном случае используются в составе комбинированного лекарственного пособия.

**Комбинированная терапия антидепрессантами.** Совместное и одновременное назначение нескольких препаратов, относящихся к антидепрессивным средствам, чаще всего проводится в рамках базовой терапии, когда эффекта одного из антидепрессантов оказывается недостаточно для купирования депрессивного синдрома и выхода паци-

ента в ремиссию. В соответствии с основными положениями проведения комбинированного лечения различают формирование эффектов суммации или потенцирования (суммирование или многократное усиление антидепрессивного эффекта). С целью получения суммации назначаются препараты, механизм действия которых не имеет общих точек формирования эффекта (тианептин, а,d-метионин или агомелатин в комбинации с другими антидепрессантами). Тогда как 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 ввиду, что эффекты одного из препаратов могут поглощаться действием более potentного средства при отсутствии потенцирования (селективные ингибиторы захватов в комбинации с ТЦА).

Добавление к одному из препаратов другого, с целью достижения какого-либо неспецифического эффекта, нельзя признать удачной терапевтической тактикой (имипрамин утром, амитриптилин вечером и т.п.).

Применяя одновременно несколько антидепрессантов, следует помнить о том, что для препаратов, являющихся производными одного химического соединения, возможно развитие перекрестных биологических эффектов, связанных со снижением терапевтической эффективности, но при этом неспецифические эффекты, напротив, могут даже усиливаться. Подобные реакции возможны и в тех случаях, когда препараты разных химических групп имеют общие точки взаимодействия с нейрохимическими системами (чаще всего с холинергической и серотонинергической). Результат синергизма препаратов на уровне потенцирования серотонинергической передачи, помимо лечебного эффекта, 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 опасными могут быть комбинации, включающие препарат, образующий длительноживущие активные метаболиты (флуоксетин). Период полувыведения метаболита составляет около недели, в связи с чем пе-

реход на ИМАО или ТЦА опасен в течение 5 недель (полная элиминация норфлуоксетина).

Вопрос проведения комбинированной терапии в рамках базовой стратегии связан с включением в терапевтическую схему средств, не снижающих активность базовой терапии. Как известно, многие антигипертензивные препараты обладают продепрессивной активностью, также как и большая часть антипсихотиков, особенно первого поколения может вызывать депрессивные реакции. Поэтому применительно к теме настоящих рекомендаций следует подчеркнуть необходимость выбора безопасной сопутствующей терапии.

**Лекарственная и терапевтическая резистентность.** Как известно, до трети пациентов получающих антидепрессанты оказываются резистентными к проводимой терапии. Понятие резистентности может быть адекватно использовано только в рамках проведения базовой терапии антидепрессантами. Не следует путать резистентность к лекарственному препарату с терапевтической резистентностью, которая формируется у пациента к отдельным классам препаратов, а также другим лечебным процедурам.

Говорить о развитии резистентности к антидепрессанту правомочно, если препарат применяется в действующих дозах и продолжительность приема по времени достаточна для развития специфического действия (не менее 2 недель).

В случае отсутствия эффекта от двух препаратов разных классов при соблюдении этих положений, а также от комбинированного лечения антидепрессантами можно говорить о «резистентной к терапии депрессии». Последнее состояние требует проведения мероприятий, способных изменить реактивность и повысить чувствительность для повторного лекарственного воздействия (отмена всего лечения, дезинтоксикационные мероприятия и восстанавливающая нейрометаболическая терапия, сеансы электростимуляторной терапии).

**Желательные и нежелательные побочные эффекты антидепрессантов.** 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. Большинство побочных эффектов, вызываемых антидепрессантами, предсказуемы, а часть из них управляемы, т.е. данные эффекты корректируются, или имеются способы избежать их появления. К примеру, препараты с активирующей или седативной активностью можно назначать однократно в предпочитаемое время суток; в соответствии с известной перистальтикой кишечника назначать средства с холинолитической либо серотонопозитивной

активностью; применять «холинолитические» средства при энурезе и т.п. Итак, нейрхимический спектр преобладающей медиаторной активности того или иного средства в качестве побочных явлений вызывает зависимые от гипер- или гипofункции этой системы специфические симптомы или симптомокомплексы.

Многие из психотропных препаратов вообще, а ТЦА в частности обладают прямым холиноблокирующим эффектом, что может проявляться на уровне изменения функций центральной нервной системы и вегетативной регуляции. К первым относятся делириозные состояния, амнестические расстройства, нарушения когнитивных способностей, ко вторым – снижение перистальтики кишечника, тонуса мочевого пузыря, тахикардия, нарушение аккомодации. Часть перечисленных эффектов может нивелироваться, подвергаясь интерференции при изменении активности другой медиаторной системы. Например, серотонинергическая стимуляция, как правило, приводит к усилению перистальтики кишечника, к подавлению аппетита и вторичному снижению в мозге дофаминергических процессов, инициирующему активацию пищевого поведения и адинамию.

Вот чем определяется варибельность частоты появления побочных эффектов, их выраженность и индивидуальная чувствительность к препарату.

### **Заключение**

Базовая терапия антидепрессантами должна проводиться эффективными дозами, а продолжительность периода отмены определяться периодом элиминации (пять периодов полувыведения до следующего изменения дозы) при постоянном контроле состояния пациента.

При проведении адьювантной терапии антидепрессантами допустимы вариации в дозировании препарата, продолжительности его приема и отмены.

Издательский центр Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева приглашает всех заинтересованных лиц воспользоваться следующими услугами:

- Оперативная печать авторефератов, брошюр, методических пособий, буклетов.
- Копировально-множительные работы.
- Издание монографий, сборников научных трудов, тезисов конференций малыми и средними тиражами.

Тел/факс: 365-20-80. E-mail: [onmi@bekhterev.ru](mailto:onmi@bekhterev.ru)

Адрес: Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3, корп.6

Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева

Подписано в печать 16.04.2012. Формат 60x84/16.

Отпечатано с готового оригинал-макета  
в типографии СПб НИПНИ им В.М. Бехтерева  
методом оперативной полиграфии.

Заказ № . Тираж 100 экз.

---

Типография СПб НИПНИ им В.М. Бехтерева.  
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 3, тел. 365-20-80