

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ

Н. А. БИЗУНОК, А. В. ГАЙДУК

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2017

УДК 615.214.32(075.8)

ББК 52.8я73

Б59

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 20.09.2017 г., протокол № 1

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. А. В. Хапалюк; д-р мед. наук, проф. О. А. Скугаревский

Бизунок, Н. А.

Б59 Антидепрессанты : учебно-методическое пособие / Н. А. Бизунок, А. В. Гайдук. –
Минск : БГМУ, 2017. – 26 с.

ISBN 978-985-567-869-5.

Содержатся сведения о фармакокинетике и фармакодинамике антидепрессантов, областях их применения, побочных и токсических эффектах, а также задания для самостоятельной работы студентов.

Предназначено для студентов 3-го курса лечебного, педиатрического, военно-медицинского и медико-профилактического факультетов и 4-го курса фармацевтического факультета.

УДК 615.214.32(075.8)

ББК 52.8я73

ISBN 978-985-567-869-5

© Бизунок Н. А., Гайдук А. В., 2017
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2017

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ИМАО — ингибиторы моноаминоксидазы
ИОЗНиД — ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина
ИОЗСиН — ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
МАО — моноаминоксидаза
СИОЗН — селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ТЦА — трициклические антидепрессанты

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий — 3 ч.

Депрессия — широко распространенное, гетерогенное психическое заболевание, в основе которого лежит генетически обусловленная склонность к изменениям нейрональной передачи сигнала и дезинтеграции в работе различных структур головного мозга, включая кору, гиппокамп, миндалевидное тело, гипоталамус, что клинически проявляется изменениями настроения, нарушениями сна, энергетического баланса, когнитивных и мотивационных функций при действии ряда эпигенетических, средовых, социальных и личностных факторов.

Около 15–20 % всего населения земного шара в течение жизни переносят хотя бы один депрессивный эпизод, у 80–85 % пациентов заболевание рецидивирует. Депрессия занимает первое место среди причин нетрудоспособности по числу дней, проведенных на больничном листе. Заболевание не только ухудшает качество жизни, но и требует больших экономических затрат на лечение, уход и восстановление. Без адекватного лечения острый эпизод депрессии может длиться до 6–12 месяцев. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует, что к 2020 г. депрессивные расстройства займут второе место среди причин заболеваемости после сердечно-сосудистой патологии.

Знания о современном арсенале антидепрессантов, механизмах их действия, фармакокинетических характеристиках, принципах их применения и последствиях использования являются необходимым базисом для эффективной и безопасной фармакотерапии депрессии, которая до сих пор остается одной из сложнейших задач в психиатрической практике.

Цель занятия: приобрести специальные знания о фармакокинетике и фармакодинамике различных классов антидепрессантов, областях их применения, побочных и токсических эффектах.

Задачи занятия:

1. Рассмотреть вопросы этиологии и патогенеза депрессии.
2. Ознакомиться с арсеналом антидепрессантов, принципами их классификации.

3. Изучить фармакодинамические и фармакокинетические свойства, принципы применения, побочные и токсические эффекты антидепрессантов различных классов.

4. Закрепить практические навыки по составлению рецептов и выписыванию антидепрессантов в различных лекарственных формах (прил. 1).

Требования к исходному уровню знаний. Для полного освоения темы следует повторить:

– из анатомии человека: отделы головного мозга (топография, внешнее и внутреннее строение), структурно-функциональные единицы нервной системы;

– нормальной физиологии: свойства нервных клеток и функции структурных элементов нейрона, возникновение и распространение возбуждения в нейроне; объединение нейронов в нервные цепи (их виды и функции); понятие о механизмах пластичности; особенности строения и функций синапсов ЦНС;

– биологической химии: молекулярные механизмы синаптической передачи сигнала и нейромедиаторы (механизмы их синтеза и распада); роль биогенных аминов; активные пептиды мозга;

– патологической физиологии: этиологию расстройств функции нервной системы (экзогенные и эндогенные факторы, значение социальных условий); общий патогенез нарушений деятельности нервной системы; патологию нейрона; типовые патологические процессы в нервной системе; расстройства интегративной деятельности нервной системы.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Строение и функции головного мозга.
2. Нейрон как структурно-функциональная единица нервной системы: строение, свойства и функции.
3. Синапс: строение, механизмы синаптической передачи сигнала, синтез и распад нейромедиаторов (норадреналин, серотонин, дофамин, ацетилхолин).
4. Основные причины и механизмы развития нарушений деятельности ЦНС, принципы их коррекции.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Депрессивное расстройство как медицинская и социальная проблема.
2. Симптоматика депрессии.
3. Современные представления об этиологии и патогенезе депрессии.
4. Классификация антидепрессантов.
5. Фармакодинамика и фармакокинетика антидепрессантов различных классов.
6. Основные побочные и токсические эффекты антидепрессантов различных классов.
7. Области клинического применения антидепрессантов.

СИМПТОМАТИКА ДЕПРЕССИИ

Депрессия (большое депрессивное расстройство (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders — DSM-V) или депрессивный эпизод (МКБ-10)) — это психическое расстройство, относящееся к группе расстройств настроения или аффективным расстройствам. Заболевание связано с нарушениями в эмоциональной сфере, которые, как правило, сопровождаются изменениями вегетативных и соматических функций организма. Основными симптомами депрессии являются сниженное настроение и снижение либо утрата интересов и способности испытывать удовольствие от деятельности, обычно связанной с положительными эмоциями. К дополнительным симптомам относятся: нарушение аппетита (повышение либо снижение), провоцирующее изменение массы тела, расстройства сна (бессонница либо гиперсомния), психомоторная заторможенность или ажитация, повышенная утомляемость и снижение энергии, способности концентрировать внимание, думать и принимать решения, чувство беспомощности, ненужности, необоснованные самообвинения, мысли о смерти и самоубийстве. Для диагностики депрессивного эпизода необходимо наличие одного основного и четырех дополнительных симптомов на протяжении, по крайней мере, двухнедельного периода (DSM-V).

Факторы риска развития депрессии:

- наследственность (уровень конкордантности у монозиготных близнецов составляет 40 %);
- половая принадлежность (заболевание от 2 до 5 раз чаще встречается у женщин);
- соматические заболевания (сердечно-сосудистые заболевания, в том числе инфаркт миокарда, диффузные заболевания соединительной ткани, опухоли, заболевания опорно-двигательного аппарата и др.);
- инфекционные заболевания (гепатит, СПИД, туберкулез, сифилис и др.);
- эндокринные заболевания (сахарный диабет, болезнь Иценко–Кушинга, гипофункция щитовидной железы и др.);
- психические заболевания (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и др.);
- прием лекарственных средств (психостимуляторы, глюкокортикостероиды и др.) и алкоголя;
- социально-психологические проблемы (внутрисемейные конфликты, конфликтные ситуации на работе и др.).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ДЕПРЕССИИ

Исследование биологических основ депрессии имеет многовековую историю. Еще Гиппократ (460–357 гг. до н. э.) высказывал идеи о том, что меланхолия развивается при определенных условиях окружающей среды, например, при изменении расположения планет, что приводит к секреции селезенкой

«черной желчи» и «затемнению сознания» (помутнению рассудка). Р. Бартон в книге «Анатомия меланхолии» (1621 г.) отмечал, что люди, страдающие депрессией, часто имеют родителей с аналогичным психическим расстройством. Кроме генетической предрасположенности он отводил немаловажную роль в патогенезе депрессии алкоголю и пище. А. Мейер (1866–1950 гг.) предполагал, что депрессия развивается в результате воздействия стрессовых факторов при сопутствующей генетической предрасположенности. В середине 60-х гг. XX столетия американские ученые J. Schildkraut, W. Bunney и J. Davis на основании имеющихся в то время экспериментальных и клинических данных предложили катехоламиную гипотезу аффективных расстройств. Суть ее заключается в том, что абсолютный или относительный недостаток катехоламинов, в частности норадреналина, в определенных отделах ЦНС приводит к развитию депрессивной симптоматики. Несколькими годами позднее европейские ученые А. Corpen, I. Lapin и G. Oxenkrug предложили серотониновую теорию депрессивного расстройства, согласно которой заболевание вызывает недостаток серотонинергической нейротрансмиссии в ЦНС. В начале 70-х гг. D. Janowsky предположил, что в дополнение к недостатку биогенных аминов в ЦНС развитию депрессии сопутствует повышенная активность холинергической нейротрансмиссии. В последние десятилетия активно изучались влияния стресса, системного воспаления, гормональных изменений, в первую очередь в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, на развитие депрессивной симптоматики, а также значительно расширилось понимание патогенетических механизмов развития депрессии на клеточно-молекулярном уровне с учетом взаимных влияний генетических, природных и социальных факторов.

В настоящее время общепринятой является точка зрения, согласно которой депрессивное расстройство — это системное заболевание, в основе патогенеза которого ведущими являются:

– нейротрансмиттерные нарушения (***недостаточность трех систем биогенных аминов: серотонинергической, норадреналинергической и дофаминергической*** (табл. 1): низкие концентрации главных метаболитов серотонина, норадреналина и дофамина-5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА), 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (МНPG) и гомованилиновой кислоты (НВА), соответственно, в спинномозговой жидкости и моче; активация глутаматергической и снижение активности ГАМК-эргической нейротрансмиссии (высокие концентрации глутамата и низкие ГАМК, соответственно, в спинномозговой жидкости));

– нейроэндокринные нарушения: высокие уровни кортикотропин-релизинг-гормона в спинномозговой жидкости, кортикотропного гормона и кортизола в плазме крови и моче; увеличение в размерах гипофиза и надпочечников; циркадная дизритмия (изменение суточных ритмов секреции тиреотропного, соматотропного и гонадотропных гормонов);

– системный воспалительный процесс: повышение в плазме крови уровней интерлейкина 1 (IL-1), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина 6 (IL-6), простагландинов, хемокинов, молекул адгезии.

Таблица 1

Нейротрансмиттерные изменения в отделах ЦНС, ответственных за развитие клинических симптомов депрессии

Отдел ЦНС	Симптом депрессии	Уровень моноаминов		
		5-НТ	НА	ДА
Префронтальная кора, прилежащее ядро, полосатое тело	Апатия (утрата интересов)	■	↓	↓
	Усталость и снижение энергии	■	↓	↓
	Когнитивные нарушения	■	↓	↓
	Психомоторные нарушения	↓	↓	↓
Гипоталамус	Нарушение сна	↓	↓	↓
	Нарушение аппетита	↓	■	■
Миндалевидное тело	Сниженное настроение	↓	↓	↓
	Сниженная самооценка, самоуничижение	↓	■	■
	Мысли о смерти и самоубийстве	↓	■	■

Примечание. 5-НТ — серотонин, НА — норадреналин, ДА — дофамин, ↓ — сниженная или нарушенная моноаминергическая нейротрансмиссия, ■ — отсутствие влияния нейротрансмиттерных изменений на развитие симптомов депрессии.

Вышеуказанные нарушения приводят к характерным для депрессии изменениям на клеточно-молекулярном уровне в различных отделах головного мозга:

– нарушение чувствительности рецепторов и рецепторных взаимоотношений: повышение чувствительности пресинаптических 5-НТ₁ серотониновых и α_2 -адренергических ауторецепторов, снижение чувствительности глюкокортикостероидных рецепторов, повышение плотности 5-НТ₂ серотониновых и β -адренергических постсинаптических рецепторов;

– нарушение внутриклеточной передачи сигнала: снижение концентраций инозитола, цАМФ и CREB белка (cAMP-response-element-binding protein), отвечающего за связывание с цАМФ и регуляцию транскрипции;

– нарушение экспрессии генов: уменьшение продукции нейротрофных факторов BDNF (brain-derived neurotrophic factor), активация проапоптотических белков BAD и Bax, увеличение экспрессии ядерного фактора каппа В (NF- κ B).

Закономерным итогом данных системных и локальных изменений в организме в целом и в ЦНС в частности является нарушение регуляции межнейрональной коммуникации, замедление аксонального роста, снижение пластичности и выживаемости нервных клеток (апоптоз). Так, достоверно установлено, что у больных депрессией уменьшены в размерах гиппокамп и некоторые отделы префронтальной и фронтальной коры (left subgenual area, medial orbitofrontal area и др.).

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ДЕПРЕССИИ

Современное лечение депрессии состоит из трех фаз: начальной купирующей, стабилизирующей и поддерживающей. Цель начальной фазы — устранение симптомов болезни и достижение ремиссии. Стабилизирующая фаза направлена на предотвращение возникновения ранних рецидивов. Цель поддерживающего лечения — предотвратить развитие нового эпизода депрессивного расстройства.

Существует множество медикаментозных и немедикаментозных методов лечения депрессии:

– медикаментозные методы (фармакотерапия): прежде всего антидепрессанты, кроме того, в комплексной терапии используются препараты лития, анксиолитики, седативно-гипногенные, противосудорожные и антипсихотические средства;

– немедикаментозные методы: психотерапия, электросудорожная терапия, стимуляция вагусных нервов, транскраниальная магнитная стимуляция, светолечение, глубокая стимуляция мозга.

Один из приоритетных методов — это фармакотерапия антидепрессантами.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Выделяют:

1) антидепрессанты, нарушающие обратный захват (re-uptake) моноаминов:

а) СИОЗС — флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам;

б) СИОЗН — ребоксетин, атомоксетин;

в) ИОЗСиН — венлафаксин, дезвенлафаксин, милнаципран, левомилнаципран, дулоксетин;

г) ИОЗНиД — бупропион;

д) ТЦА — амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, протриптилин, нортриптилин, тримипрамин, мапротилин, кломипрамин, лофепрамин и др.

2) антидепрессанты, препятствующие разрушению моноаминов:

а) ингибиторы МАО:

– необратимые неселективные ИМАО (нарушают работу МАО типа А и В): фенелзин, транилципромин, изокарбоксазид;

– обратимые селективные ИМАО: моклобемид (тип А), селегилин (тип В).

3) атипичные антидепрессанты:

а) антагонисты α_2 -адренорецепторов: мirtазапин, миансерин;

б) модуляторы 5-НТ серотониновых рецепторов: тразодон, нефазадон, вортиоксетин, агомелатин;

в) активаторы нейронального захвата моноаминов: тианептин.

Сущность фармакодинамического действия антидепрессантов различных классов состоит в увеличении содержания эндогенных моноаминов (серотонина, норадреналина и дофамина в ЦНС) и пролонгации их действия.

Терапевтический эффект развивается по истечении 2–6 недель приема антидепрессантов и обусловлен следующими изменениями в головном мозге:

– десенситизация (снижение чувствительности) пресинаптических 5-НТ₁ серотониновых и α_2 -адренорецепторов, обеспечивающих отрицательную обратную связь;

– снижение плотности 5-НТ серотониновых и β -адренергических постсинаптических рецепторов;

– снижение активности глутаматергической нейротрансмиссии;

– увеличение синтеза цитопротекторных антиапоптотических белков Bcl-2 и нейротрофных факторов.

В результате вышеописанных изменений нормализуются процессы нейрональной передачи сигнала и межклеточной коммуникации, а также аксонального роста (нейрогенеза), повышается пластичность и устойчивость к различным повреждающим воздействиям нервных клеток, что способствует непосредственному купированию симптомов депрессии.

ФАРМАКОДИНАМИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ

ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА МОНОАМИНОВ

Все лекарственные средства, относящиеся к классу ингибиторов обратного захвата моноаминов, нарушают работу белков-переносчиков биогенных аминов (серотонин, норадреналин, дофамин), препятствуя обратному нейрональному захвату медиаторов, результатом чего является повышение их внеклеточных (внутрисинаптических) концентраций в головном мозге и усиление соответствующей нейротрансмиссии. Следует отметить, что селективно действующие агенты (СИОЗС и СИОЗН) блокируют захват преимущественно одного нейротрансмиттера, остальные неизбирательно повышают уровни нескольких моноаминов в ЦНС (ИОЗСиН, ИОЗНиД, ТЦА). Действуют эти антидепрессанты в области пресинаптических окончаний аксонов и соматодендритических окончаний серотонинергических нейронов.

Молекулярные механизмы действия у ингибиторов обратного захвата моноаминов схожи между собой и описываются на примере СИОЗС. В соответствии с теорией моноаминергической недостаточности при депрессии снижаются синтез серотонина и его внеклеточная концентрация, повышается количество пре- и постсинаптических серотониновых рецепторов, изменяет-

ся активность нейронов (рис. 1а). Клинические проявления зависят от того, в каком отделе головного мозга происходят эти изменения.

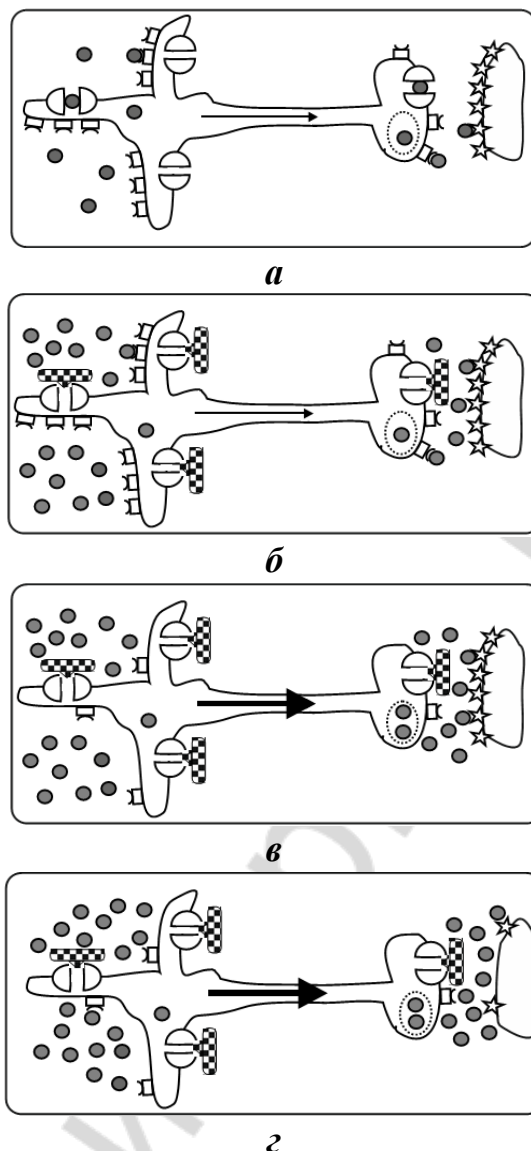


Рис. 1. Механизм действия селективного ингибитора обратного захвата серотонина: *а* — серотонинергическая нейротрансмиссия при депрессии; *б* — блокада СИОЗС нервными окончаниями (начальный эффект); *в* — десенситизация соматодендрических и пресинаптических 5-НТ₁ рецепторов и снижение их числа, увеличение аксонального выброса серотонина; *г* — десенситизации постсинаптических 5-НТ₁ рецепторов и снижение их числа; ● — серотонин; ⊠ — 5-НТ₁ рецептор; ☆ — 5-НТ постсинаптический рецептор; DD — переносчик серотонина; ⊠ — селективный ингибитор обратного захвата серотонина

При приеме СИОЗС уровень серотонина в ЦНС повышается. В начале лечения это повышение происходит преимущественно в области соматодендрических окончаний нейронов ядер шва; в области терминалей аксонов серотонинергических нейронов головного мозга уровень серотонина изменяется незначительно (рис. 1б).

Серотониновые рецепторы 5-НТ₁, расположенные в соматодендрической и пресинаптической областях, являются ауторецепторами, активация которых тормозит выброс серотонина из аксональных пресинаптических окончаний. В результате стойкого повышения уровня серотонина, вызванного СИОЗС, происходит десенситизация 5-НТ₁ серотониновых рецепторов и снижение их численности, что сопровождается усилением аксонального выброса серотонина (рис. 1в). По-видимому, в это время и развивается терапевтический эффект, для проявления которого требуется от 2 до 6 недель.

Стойкое повышение концентрации серотонина в синапсах приводит к десенситизации постсинаптических серотониновых рецепторов и снижению их числа, чем и объясняется постепенное ослабление побочных эффектов антидепрессантов (рис. 1г).

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

МАО — внутри- и внеклеточный фермент, превращающий биогенные моноамины в неактивные метаболиты (рис. 2а). Выделяют две изоформы фермента: МАО-А (головной мозг, кишечник, плацента, печень) и МАО-В (головной мозг, тромбоциты, печень). МАО-А присутствует преимущественно в норадренергических и дофаминергических нейронах и разрушает норадреналин и серотонин, МАО-В — в серотонинергических нейронах, разрушает дофамин.

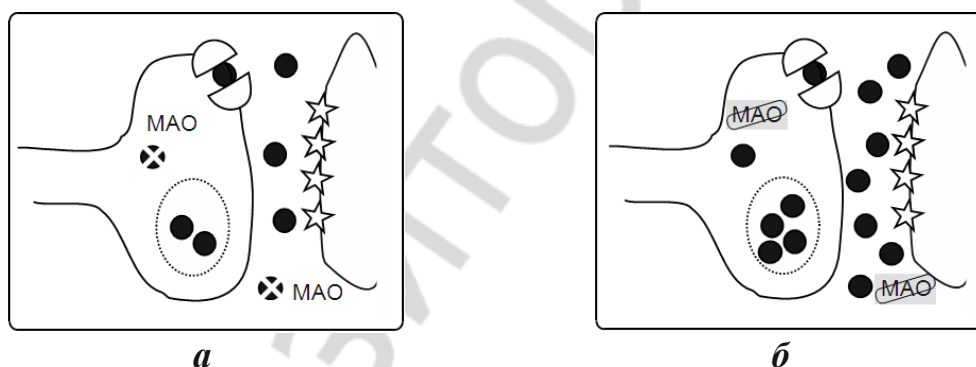


Рис. 2. Механизм действия ингибитора моноаминоксидазы:

а — моноаминоксидаза разрушает биогенные моноамины (серотонин, норадреналин, дофамин); *б* — ингибирование моноаминоксидазы приводит к повышению внутри- и внесинаптических уровней биогенных моноаминов; ● — биогенный моноамин; ☆ — постсинаптический рецептор; D — переносчик биогенного амина; ▨ — ингибитор моноаминоксидазы

ИМАО связываются с ферментом МАО-А и/или МАО-В и нарушают его функции, что влечет за собой повышение внутри- и внесинаптических уровней серотонина, норадреналина и дофамина в ЦНС и усиление моноаминергической нейротрансмиссии (рис. 2б). При необратимом связывании ферментативная активность восстанавливается только при синтезе новых молекул МАО.

АТИПИЧНЫЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

К атипичным антидепрессантам относят лекарственные средства, которые повышают моноаминергическую нейротрансмиссию в головном мозге не за счет нарушения обратного захвата или торможения разрушения биогенных аминов, как это делают классические «типичные» антидепрессанты (ТЦА и ИМАО), а за счет регуляции высвобождения нейромедиаторов путем их связывания с определенными типами рецепторов в ЦНС.

Миртазапин и миансерин являются антагонистами α_2 -адренергических рецепторов. Пресинаптические α_2 -адренорецепторы являются ауторецепторами и расположены в области терминалей аксонов как норадренергических, так и серотонинергических нейронов. При их стимуляции выброс обоих медиаторов снижается (рис. 3а). Блокада α_2 -адренорецепторов, напротив, усиливает выброс норадреналина и серотонина за счет нарушения отрицательной обратной связи (рис. 3б).

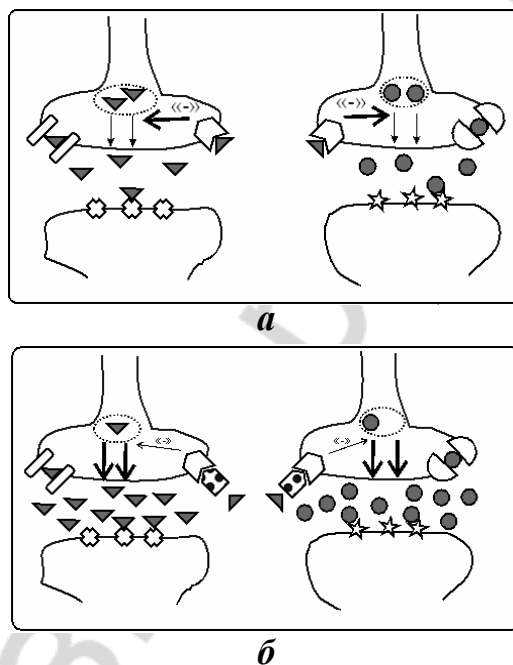


Рис. 3. Механизм действия антагонистов α_2 -адренорецепторов:

а — пресинаптические α_2 -аутоадренорецепторы расположены в области терминалей аксонов норадренергических и серотонинергических нейронов, при их стимуляции выброс нейромедиаторов снижается; *б* — блокада α_2 -аутоадренорецепторов усиливает выброс норадреналина и серотонина за счет нарушения отрицательной обратной связи; \blacktriangledown — норадреналин; \bullet — серотонин; D — переносчик серотонина; A — α_2 -адренорецептор; B — переносчик норадреналина; \star — 5-НТ постсинаптический рецептор; C — адренергический постсинаптический рецептор; D — антагонисты α_2 -адренорецепторов

Лекарственные средства из группы модуляторов 5-НТ серотониновых рецепторов проявляют антагонизм в отношении 5-НТ_{2A,2C} рецепторов. Этим же свойством обладают и вышеназванные миртазапин и миансерин. Установлено, что серотонин оказывает угнетающее влияние на норадренергическую и дофаминергическую нейротрансмиссию в префронтальной коре за счет сти-

муляции 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} серотониновых рецепторов на ГАМК-эргических интернейронах ствола мозга. Блокада антидепрессантами этих рецепторов приводит к увеличению выброса катехоламинов (норадреналин и дофамин) в префронтальной коре. Кроме того, тразодон, нефазодон и вортиоксетин обладают способностью нарушать работу белков-переносчиков серотонина и тем самым ингибировать обратный нейрональный захват медиатора.

Тианептин увеличивает скорость синаптического оборота серотонина: активирует обратный аксональный захват серотонина с одновременным усилением его высвобождения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Основные фармакокинетические параметры для антидепрессантов разных классов представлены в прил. 2.

Антидепрессанты быстро всасываются в ЖКТ, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–4 ч после приема. Для них характерна высокая биодоступность (F) — 50–80 % (исключение составляют ИМАО) и высокая степень связывания с белками плазмы крови — 80–95 % (исключение составляют ИОЗСиН венлафаксин и милнаципран). Период полувыведения (T_{1/2}) для большинства антидепрессантов составляет 12–24 ч, объем распределения (Vd) — 5–20 л/кг, элиминация осуществляется путем метаболической биотрансформации в печени при участии различных изоформ ферментов системы цитохрома P450: CYP 1A2, CYP 3A4/5/7, CYP 2C19, CYP 2C9, CYP 2D6 (исключение — ИОЗСиН венлафаксин и милнаципран). Метаболиты выводятся преимущественно почками и через ЖКТ.

Некоторые СИОЗС способны ингибировать печеночные ферменты системы цитохрома P450, что может приводить к снижению клиренса назначаемых совместно с ними лекарственных средств (фармакокинетические взаимодействия на уровне метаболизма). Так, например, ингибиторы CYP 2D6 (флуоксетин, пароксетин) способны повышать концентрацию и риск побочных эффектов антидепрессантов других классов, β-адреноблокаторов, некоторых антиаритмических и антипсихотических средств, кодеина и др., а ингибиторы ферментов CYP 1A2 и CYP 3A4 (флувоксамин) — ТЦА, блокаторов кальциевых каналов, глюкокортикостероидов, препаратов теофиллина, некоторых противосудорожных и гипногенных средств, кофеина и др.

ПОБОЧНЫЕ И ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Нежелательные эффекты подавляющего большинства антидепрессантов, в первую очередь, обусловлены чрезмерным повышением концентрации биогенных аминов (серотонин, норадреналин и дофамин) в синапсах различных отделов центральной и периферической нервной системы, что при-

водит к неизбирательной стимуляции соответствующих пре- и постсинаптических рецепторов.

Так, побочные эффекты СИОЗС развиваются вследствие активации различных подтипов 5-HT рецепторов серотонином; к основным из них относятся:

- со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, тревога, панические атаки, психомоторная заторможенность, усталость, апатия, дистония;
- со стороны половой системы: эректильная дисфункция, нарушения эякуляции, аноргазмия, снижение либидо;
- со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, усиление перистальтики, диарея и болезненные спазмы.

Побочные эффекты СИОЗН (такие же эффекты имеют средства из группы ИОЗНиД) связаны со стимуляцией норадреналином различных подтипов α - и β -адренорецепторов; к основным из них относятся:

- со стороны ЦНС: бессонница, агитация, раздражительность, агрессия, тремор, судороги;
- со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений;
- со стороны ЖКТ: сухость во рту, снижение аппетита (уменьшение массы тела), диспепсия, констипация;
- со стороны мочеполовой системы: задержка мочеиспускания.

Неизбирательно действующие антидепрессанты ИОЗСиН, ТЦА, ИМАО способны усиливать одновременно серотонинергическую и норадренергическую нейротрансмиссию, поэтому при их приеме невозможно избежать множества побочных эффектов, характерных как для СИОЗС, так и для СИОЗН.

Все ТЦА обладают рядом дополнительных нежелательных эффектов, связанных с блокадой М-холинергических (нарушение зрения, увеличение внутриглазного давления, сухость кожи и слизистых и др.), H_1 -гистаминовых (сонливость, седация, повышение аппетита, увеличение массы тела), α_1 -адренергических (снижение артериального давления) рецепторов, а также Na^+ -каналов (аритмии).

При использовании ИМАО высок риск развития гипертензивного криза после приема пищи, богатой тирамином, который разрушается ферментом МАО. Тирамин способствует быстрому высвобождению норадреналина из нейронального депо, тем самым повышается уровень медиатора в синапсах, что на фоне ингибирования МАО может привести к значительному подъему кровяного давления. Пища, богатая тирамином, — это копченое мясо, рыба, птица, некоторые сорта сыра, непастеризованное пиво, кислая капуста, соевые продукты и др.

При назначении комбинаций ИМАО с антидепрессантами из групп СИОЗС, ИОЗСиН или ТЦА высок риск развития серотонинового синдрома: галлюцинации, спутанность сознания, тошнота, рвота, диарея, тахикардия, гипертермия, мышечная ригидность, тремор, судороги, кома.

Что касается атипичных антидепрессантов, то их основные побочные эффекты следующие:

- со стороны ЦНС: головная боль, сонливость, головокружение, седация;
- со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления;
- со стороны ЖКТ: повышение аппетита (увеличение массы тела), констипация, тошнота, рвота.

Прием любых антидепрессантов может сопровождаться развитием различных аллергических реакций: кожная сыпь и зуд, многоформная эритема, бронхоспазм, синдром Стивенса–Джонсона, анафилактический шок и др.

Следует отметить, что большая часть побочных эффектов антидепрессантов имеет дозовую зависимость и по истечении первых двух недель терапии к большинству из них развивается привыкание (постепенное ослабление побочных эффектов) как следствие десенситизации рецепторов и снижения их числа.

Резкая отмена антидепрессантов приводит к развитию в первые дни синдрома отмены, который может длиться в некоторых случаях более недели. Его проявлениями чаще всего служат головокружение, парестезия, головная боль, бессонница, агитация, гриппоподобные симптомы, диарея, учащенное мочеиспускание, одышка, тремор, очень редко наблюдаются спутанность сознания, психоз, судороги.

Около 15 % пациентов, страдающих депрессией, совершают суицид. Передозировка антидепрессантами — самый частый способ покончить жизнь самоубийством. Наиболее токсичными и опасными в этом отношении являются лекарственные средства из групп ТЦА и ИМАО. Сообщения о летальных случаях при передозировке антидепрессантами других классов являются единичными, при этом, как правило, имеет место сочетанный прием психотропных средств и алкоголя. Симптомы передозировки: тошнота, рвота, диарея, сухость кожи и слизистых, аритмии (желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий и желудочков), повышение/снижение артериального давления, гипертермия, судороги, нарушение сознания, кома. Специфических антидотов к антидепрессантам нет. Первая помощь состоит в промывании желудка, приеме активированного угля и слабительных средств, симптоматическом лечении, направленном на поддержание жизненно важных функций (кровообращение и дыхание), температуры тела, купирование судорог.

Противопоказания к применению антидепрессантов:

- инфаркт миокарда (острый период), тяжелые нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- тяжелые нарушения функции печени и почек;
- эпилепсия;
- глаукома;

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы, атония мочевого пузыря;
- паралитическая непроходимость кишечника;
- беременность и период лактации;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет);
- гиперчувствительность.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Антидепрессанты — основа терапии депрессии. Средствами первого ряда, как правило, являются СИОЗС и ИОЗСиН, к препаратам второго ряда относят α_2 -антагонисты, СИОЗН, ИОЗНиД, ТЦА и ИМАО. Последние две группы в связи с широким спектром побочных и токсических эффектов используют преимущественно при «резистентной» депрессии, когда все остальные антидепрессанты неэффективны.

Антидепрессанты из групп СИОЗС и ИОЗСиН также часто используют для лечения целого ряда других психических расстройств, таких как тревожное, паническое, обсессивно-компульсивное, посттравматическое стрессовое, предменструальное дисфорическое расстройства, социальная фобия. СИОЗН и ИОЗНиД эффективны в терапии синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей и взрослых.

Показаниями к применению для некоторых лекарственных средств из групп ТЦА (амитриптилин, имипрамин) и ИОЗСиН (дулоксетин, милнаципран) являются хронический нейропатический болевой синдром (постгерпетическая, посттравматическая, диабетическая невралгия, фибромиалгия, мигрень и др.), недержание мочи.

ПРОБЛЕМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ

Первые антидепрессанты появились в начале 50-х гг. XX в. В 1952 г. было обнаружено, что лекарственное средство ипрониазид, которое использовалось в терапии больных туберкулезом, устраняет у них депрессивную симптоматику (впоследствии было установлено, что ипрониазид способен ингибировать МАО). В тоже самое время был открыт имипрамин — первое трициклическое соединение с антидепрессивным действием. В течение последующих 15 лет были разработаны эффективные лекарственные средства для лечения депрессии из группы ИМАО (фенелзин (1957 г.), изокарбоксазид (1960 г.), транилципромин (1961 г.)) и ТЦА (амитриптилин (1961 г.), дезипрамин (1962 г.), кломипрамин (1963 г.), протриптилин (1966 г.), доксепин (1967 и др.)). Поиск антидепрессантов 1970-х гг. ознаменовался открытием средств, избирательно действующих на системы биогенных аминов —

СИОЗС (пароксетин (1973 г.), флуоксетин (1974 г.), флувоксамин (1975 г.), сертралин (1979 г.), циталопрам (1979 г.)), СИОЗН (ребоксетин, 1978 г.), обратимых селективных ИМАО (моклобемид, 1977 г.) и атипичных антидепрессантов (миртазапин, 1975 г.). В 80-х гг. прошлого столетия были разработаны ИОЗСиН (милнаципрам (1981 г.), венлафаксин (1982 г.), дулоксетин (1986 г.)) (прил. 3).

Несмотря на значительный арсенал антидепрессантов, проблема недостаточной эффективности и безопасности лечения депрессии до сих пор остается актуальной. В настоящее время предпочтительной тактикой лечения впервые выявленного депрессивного расстройства является монотерапия антидепрессантами из группы СИОЗС в течение 4–8 недель. По современным диагностическим критериям результативным такое лечение оказывается у 50–60 % пациентов, полной клинической ремиссии достигает только 30–40 % пациентов. При этом побочные эффекты СИОЗС являются причиной отказа от лечения в 10–15 % случаев. Необходимо также отметить, что избирательно действующие СИОЗС устраняют только те симптомы депрессии, которые обусловлены нарушением серотонинергической нейротрансмиссии в ЦНС, а именно симптомы так называемого повышенного негативного аффекта (сниженное настроение, чувство одиночества, ненужности, беспомощности, необоснованной виновности, мысли о смерти и самоубийстве). При этом происходит усугубление других симптомов, именуемых сниженным положительным аффектом и обусловленных недостаточностью норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии: снижение либо утрата интересов и способности испытывать удовольствие от дел, ранее приносивших положительные эмоции, снижение жизненной энергии, утомляемость, снижение способности концентрировать внимание, думать и принимать решения. Такое выздоровление называют апатичным, и связано оно с угнетающим влиянием серотонинергической системы на выброс норадреналина и дофамина в префронтальной коре.

Установлено, что средства, влияющие на несколько медиаторных систем (ТЦА амитриптилин, ИОЗСиН венлафаксин), имеют преимущества в эффективности. Однако более высокая результативность такой фармакотерапии часто сопровождается худшей переносимостью: низкая избирательность действия является причиной многочисленных побочных эффектов, вследствие которых около 20–30 % пациентов отказываются от лечения.

Повторные попытки монотерапии не дают существенного прироста эффективности, но обеспечивают прогрессивный рост частоты побочных реакций, высокий риск рецидивирования заболевания и формирования резистентности к антидепрессантам.

Одним из перспективных, теоретически обоснованных подходов повышения эффективности лечения депрессии является комбинированная фармакотерапия, целью которой является достижение фармакодинамического синергизма. Назначение комбинации лекарственных средств оправдано с по-

зиций результативности лечения, позволяет уменьшить дозы каждого из компонентов, что минимизирует побочные эффекты и токсические риски фармакотерапии. Комбинация может включать антидепрессанты с различными молекулярными мишенями действия либо состоять из антидепрессанта и лекарственного средства другой фармакологической группы (препараты лития, тиреоидные гормоны, антипсихотические средства, анксиолитики), тем или иным образом модифицирующего моноаминергическую нейротрансмиссию.

Многочисленные научные работы в области психофармакологии также посвящены изучению отдельных соединений перспективных в отношении разработки и появления новых лекарственных средств. Среди них:

- вещества, нарушающие обратный захват одновременно трех биогенных аминов: серотонина, норадреналина и дофамина (DOV-102677, DOV-216303, NS-2330, SEP-225289);

- вещества, сочетающие свойства ингибиторов обратного захвата моноаминов и агонистов 5-HT₁ серотониновых рецепторов (вилазодон, OPC-14523, VPI-013);

- антагонисты 5-HT₂ серотониновых рецепторов — вещества, усиливающие выброс норадреналина и дофамина (азенапин, SB-247853);

- модуляторы NMDA- и AMPA-глутаматных рецепторов (фарампатор, CX-516);

- антагонисты кортикотропин-релизинг гормона (R-121919, CP-316311, BMS-562086, GLYX-13);

- антагонисты нейрокининовых рецепторов (вестипитант, касопитант, SAR-1022279);

- агонисты β_3 -адренорецепторов (амибегрон, SR-58611);

- антагонисты глюкокортикостероидов (Org-34517, Org-34850);

- антагонисты вазопрессина (SSR-149415).

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Укажите антидепрессанты из группы СИОЗС:

- а) дезипрамин;
- б) дезвенлафаксин;
- в) сертралин;
- г) фенелзин;
- д) пароксетин.

2. Укажите антидепрессанты из группы СИОЗН:

- а) имипрамин;
- б) милнаципран;
- в) фенелзин;
- г) ребоксетин;
- д) атомоксетин.

3. Укажите антидепрессанты из группы ИОЗСиН:

- а) венлафаксин;
- б) кломипрамин;
- в) флувоксамин;
- г) дулоксетин;
- д) эсциталопрам.

4. Укажите атипичные антидепрессанты:

- а) миртазапин;
- б) циталопрам;
- в) миансерин;
- г) транилципромин;
- д) тразодон.

5. Укажите основной механизм действия антидепрессанта amitriptyline:

- а) угнетает обратный захват норадреналина и дофамина пресинаптическими нервными окончаниями;
- б) избирательно угнетает обратный захват норадреналина пресинаптическими нервными окончаниями;
- в) избирательно угнетает обратный захват серотонина пресинаптическими нервными окончаниями;
- г) необратимо ингибирует фермент MAO;
- д) угнетает обратный захват серотонина и норадреналина пресинаптическими нервными окончаниями.

6. Укажите основные побочные эффекты флуоксетина:

- а) аноргазмия, снижение либидо;
- б) тошнота, рвота, диарея;
- в) повышение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений;
- г) задержка мочеиспускания;
- д) повышение аппетита, увеличение массы тела.

7. Соотнесите антидепрессант и механизм действия:

- | | |
|-----------------|--|
| 1) миртазапин; | а) ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина; |
| 2) моклобемид; | б) селективно ингибирует обратный захват серотонина; |
| 3) милнаципран; | в) селективно ингибирует обратный захват норадреналина; |
| 4) сертралин; | г) блокирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы; |
| 5) ребоксетин. | д) ингибирует MAO. |

Ответы: 1 — в, д; 2 — г, д; 3 — а, г; 4 — а, в, д; 5 — д; 6 — а, б; 7 — 1-г, 2-д, 3-а, 4-б, 5-в.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Харкевич, Д. А. Фармакология : учеб. / А. Д. Харкевич. 11-е изд., испр. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 760 с.
2. *Справочник Видаль*. Лекарственные препараты в России : справ. Москва : АстраФармСервис, 2016.
3. *Регистр* лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств : ежегодный сб. Москва, 2016.
4. Brunton, L. L. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics / L. L. Brunton. 12th ed. New York : McGraw-Hill Companies, 2011. 1623 p.
5. *Katzung, B. G. Basic and Clinical Pharmacology* / B. G. Katzung, A. J. Trevor. 13th ed. New York : McGraw-Hill Education, 2015. 1203 p.

Дополнительная

6. *Schatzberg, A. F. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology* / A. F. Schatzberg, C. B. Nemeroff. 3rd ed. Washington DC : American Psychiatric Press, 2010. 1858 p.
7. *Stahl, S. M. Essential Psychopharmacology : Neuroscientific Basis and Practical Applications* / S. M. Stahl. 3rd ed. United Kingdom : Cambridge University Press, 2008. 1117 p.

Формы выпуска и способы применения антидепрессантов разных классов

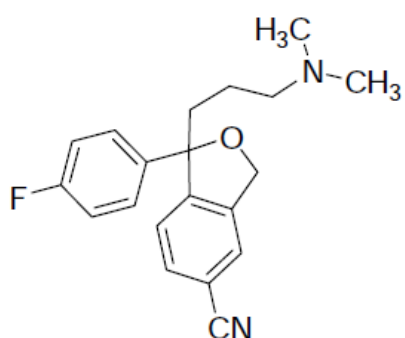
Международное незапатентованное название	Формы выпуска	Средние терапевтические дозы и пути введения
Агомелатин (Agomelatinum)	Таблетки по 0,025 г, покрытые оболочкой	Внутрь по 25 мг 1–2 раза в сутки
Амитриптилин (Amitriptylinum)	Таблетки по 0,025 г, покрытые оболочкой; капсулы по 0,05 г; раствор 1%-ный в ампулах по 2 мл	Внутрь по 25–50 мг 3 раза в сутки; внутримышечно по 20–40 мг 4 раза в сутки
Венлафаксин (Venlafaxinum)	Таблетки по 0,0375; 0,05 и 0,075 г; капсулы по 0,0375; 0,075 и 0,15 г	Внутрь по 37,5–75 мг 1 раз в сутки
Вортиоксетин (Vortioxetinum)	Таблетки по 0,005; 0,01; 0,015 и 0,02 г, покрытые оболочкой	Внутрь по 5–20 мг 1 раз в сутки
Дулоксетин (Duloxetineum)	Капсулы по 0,02; 0,03; 0,04 и 0,06 г	Внутрь по 20–60 мг 1–3 раза в сутки
Кломипрамин (Clomipraminum)	Таблетки по 0,025 г, покрытые оболочкой	Внутрь по 25 мг 2–3 раза в сутки
Мапротилин (Maprotilinum)	Таблетки по 0,025 г, покрытые оболочкой	Внутрь по 25 мг 1–3 раза в сутки
Миртазапин (Mirtazapinum)	Таблетки по 0,015; 0,03 и 0,045 г, покрытые оболочкой	Внутрь по 15–45 мг 1–2 раза в сутки
Пароксетин (Paroxetineum)	Таблетки по 0,02 г, покрытые оболочкой	Внутрь по 20 мг 1 раз в сутки
Сертралин (Sertralinum)	Таблетки по 0,025; 0,05 и 0,1 г, покрытые оболочкой	Внутрь по 25–50 мг 1 раз в сутки
Тианептин (Tianeptinum)	Таблетки по 0,0125 г, покрытые оболочкой	Внутрь по 12,5 мг 3 раза в сутки
Флувоксамин (Fluvoxaminum)	Таблетки по 0,05 и 0,1 г, покрытые оболочкой	Внутрь по 50–100 мг 1 раз в сутки
Флуоксетин (Fluoxetineum)	Капсулы по 0,02 г	Внутрь по 20 мг 1 раз в сутки
Эсциталопрам (Escitalopramum)	Таблетки по 0,01 г, покрытые оболочкой	Внутрь по 10 мг 1 раз в сутки

Фармакокинетические параметры некоторых антидепрессантов

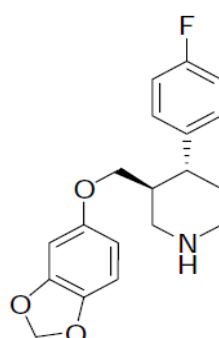
Класс антидепрессантов, представители	Биодоступность при приеме внутрь (F), %	Связь с белками плазмы крови, %	Период полувыведения (T _{1/2}), ч	Объем распределения (Vd), л/кг
<i>СИОЗС</i>				
Флуоксетин	70	95	48-72	12-97
Флувоксамин	90	80	14-18	25
Пароксетин	50	95	20-23	28-31
Сертралин	45	98	22-27	20
Циталопрам	80	80	33-38	15
Эсциталопрам	80	80	27-32	12-15
<i>СИОЗН</i>				
Ребоксетин	90	97	13	1-3
Атомоксетин	85	95	5-15	3-5
<i>ИОЗС_{uH}</i>				
Венлафаксин	45	30	8-11	4-10
Милнаципран	85	15	6-8	5-6
Дулоксетин	50	97	12-15	10-14
<i>ИОЗН_{uД}</i>				
Бупропион	70	85	11-14	20-30
<i>ТЦА</i>				
Амитриптилин	45	90	31-46	5-10
Кломипрамин	50	97	19-37	7-20
Имипрамин	40	85	9-24	15-30
<i>ИМАО</i>				
Селегилин	4	99	8-10	8-10
<i>Атипичные антидепрессанты</i>				
Миртазапин	50	85	20-40	3-7
Тразодон	95	96	3-6	1-3
Вортиоксетин	75	98	48-66	20-30
Тианептин	80	94	3-8	1-3

ХИМИЧЕСКИЕ ФОРМУЛЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

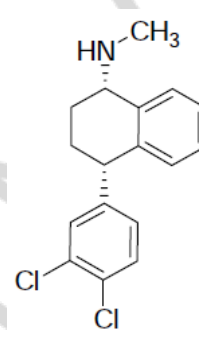
СИОЗС



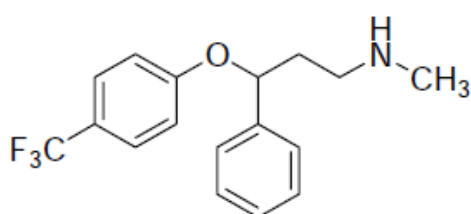
Циталопрам



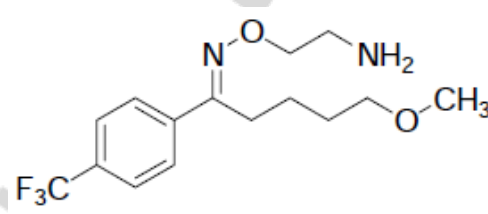
Пароксетин



Сертралин

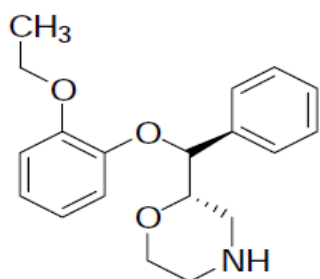


Флуоксетин

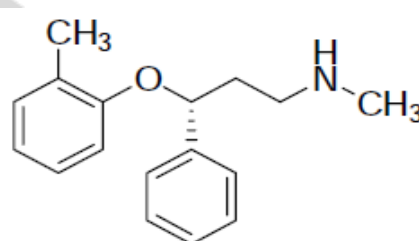


Флувоксамин

СИОЗН

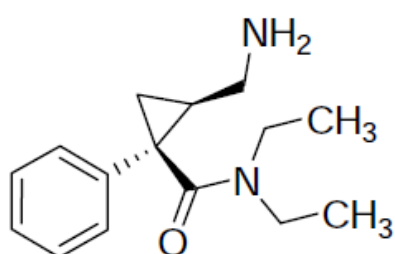


Ребоксетин

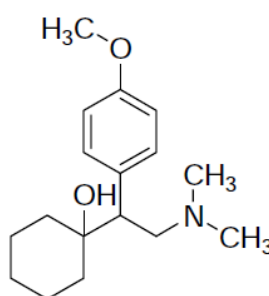


Атомоксетин

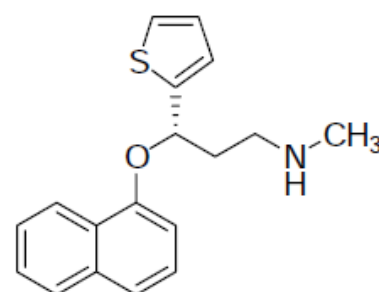
ИОЗСuН



Милнаципран

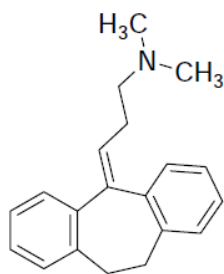


Венлафаксин

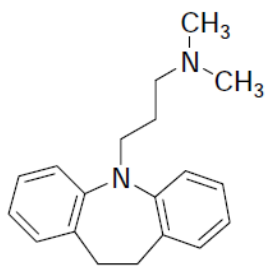


Дулоксетин

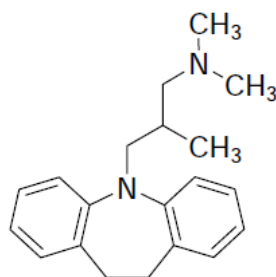
ТЦА



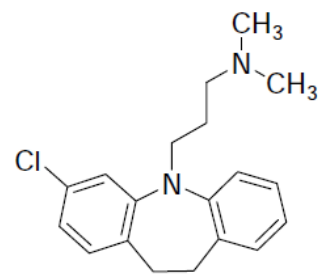
Амитриптилин



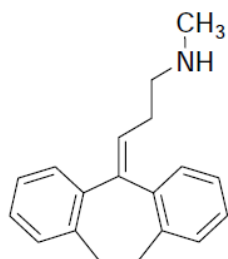
Имипрамин



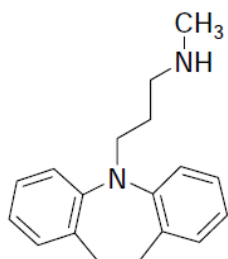
Тримипрамин



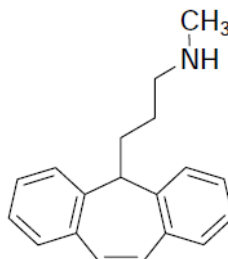
Кломипрамин



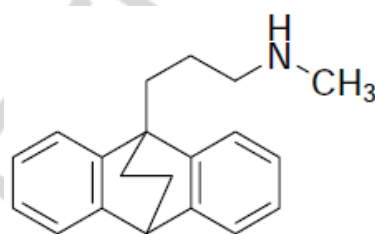
Нортиптилин



Дезипрамин

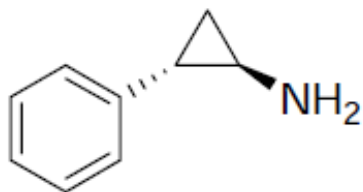


Протриптилин

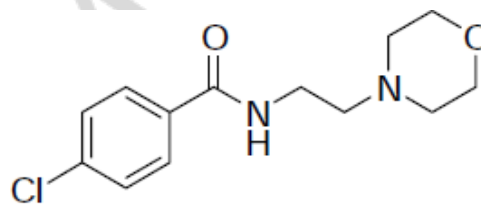


Мапротилин

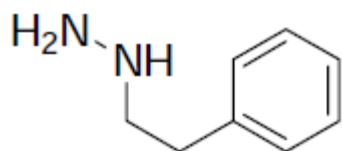
ИМАО



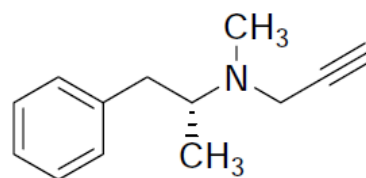
Траниципромин



Моклобемид

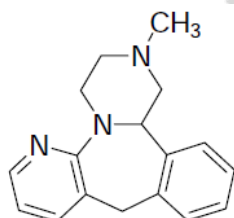


Фенелзин

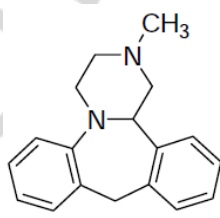


Селегилин

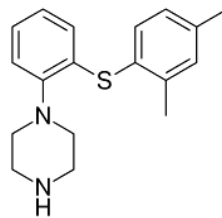
Атипичные антидепрессанты



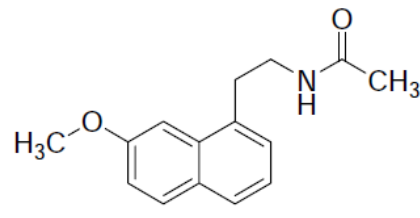
Миртазапин



Миансерин



Вортиоксетин



Агомелатин

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Мотивационная характеристика темы.....	3
Симптоматика депрессии.....	5
Этиология и патогенез депрессии	5
Фармакотерапия депрессии	8
Классификация антидепрессантов	8
Фармакодинамика антидепрессантов	9
Фармакокинетика антидепрессантов	13
Побочные и токсические эффекты антидепрессантов.....	13
Область применения антидепрессантов	16
Проблемы эффективности и безопасности фармакотерапии депрессии	16
Самоконтроль усвоения темы.....	18
Список использованной литературы	20
Приложение 1	21
Приложение 2	22
Приложение 3	23

Учебное издание

Бизунок Наталья Анатольевна
Гайдук Александр Владимирович

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н. А. Бизунок
Корректор А. В. Лесив
Компьютерная верстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 08.11.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,1. Тираж 50 экз. Заказ 742.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.