

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра психиатрии и наркологии

Р.А. Евсегнеев, Е.Р. Евсегнеева

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2023

УДК 616.89-009:615.214(075.9)

ББК 54.1973

Е 25

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 11 от 30.12.2022

Авторы:

Евсегнеев Р.А., заведующий кафедрой психиатрии и наркологии БелМАПО,
д.м.н., профессор

Евсегнеева Е.Р., доцент кафедры психиатрии и наркологии БелМАПО, к.м.н.

Рецензенты:

Осипчик С.И., заместитель директора по медицинской части ГУ «РНПЦ
психического здоровья», к.м.н.

*Кафедра психиатрии и медицинской психологии УО «Белорусский
государственный медицинский университет»*

Евсегнеев Р.А.

Е 25 Побочные эффекты антидепрессантов : учеб.-метод. пособие /
Р. А. Евсегнеев, Е. Р. Евсегнеева. – Минск : БелМАПО, 2023. – 37 с.

ISBN 978-985-584-839-5

Учебно-методическое пособие посвящено раннему выявлению и лечению, а также профилактике побочных эффектов, возникающих в процессе лечения антидепрессантами.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Психиатрия-наркология», а также повышения квалификации врачей-психиатров-наркологов.

УДК 616.89-009:615.214(075.9)

ББК 54.1973

ISBN 978-985-584-839-5

© Евсегнеев Р.А., Евсегнеева Е.Р., 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	4
2. ВИДЫ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ	5
3. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ	9
3.1 ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ (ТЦА, ГЦА)	9
3.2 АНТИДЕПРЕССАНТЫ – ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНООКСИДАЗЫ МАО	14
3.3 АНТИДЕПРЕССАНТЫ – СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА (СИОЗС)	15
3.4 АНТИДЕПРЕССАНТЫ – СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА НОРАДРЕНАЛИНА (СИОЗН)	18
3.5 АНТИДЕПРЕССАНТЫ – СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА (СИОЗСН)	19
3.6 ДРУГИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ	21
4. НЕКОТОРЫЕ ПСИХИЧЕСКИЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ	24
4.1 СЕРОТОНИНОВЫЙ СИНДРОМ	24
4.2 ИНВЕРСИЯ АФФЕКТА	28
4.3 ВОЗРАСТАНИЕ ОПАСНОСТИ СУИЦИДАЛЬНОГО И АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ	29
4.4 СИОЗС-ИНДУЦИРОВАННЫЙ АПАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ	30
4.5 СИНДРОМ ОТМЕНЫ	31
5. НЕКОТОРЫЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА	32
6. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ	34
7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	36
8. ЛИТЕРАТУРА	37

1. ВВЕДЕНИЕ

Антидепрессанты – группа препаратов, которая сегодня, вероятно, превосходит по широте своего применения все другие группы психотропных препаратов, при этом объемы их применения в лечебной практике продолжают неуклонно расти. Если еще в 1960–70-х гг. объемы продаж и, следовательно, потребления антидепрессантов в мире были несравнимы с нейролептиками и бензодиазепинами, то сегодня ситуация диаметрально противоположной поменялась. Это обусловлено, прежде всего, широкой распространенностью и все более полной выявляемостью в населении расстройств настроения. Так, если еще в середине 1950-х гг. считали, что депрессией страдают лишь 50–100 человек из миллиона (то есть 0,005–0,01% населения), то к 1999 г. по данным ВОЗ число больных депрессией оценивалось уже 340 млн., то есть в 5% населения Земли. По прогнозам ВОЗ от 2002 г. депрессивные расстройства к 2020 г. должны были выйти на второе место среди всех заболеваний человека, являющихся причиной нетрудоспособности [10].

Кроме того, в последние десятилетия антидепрессанты помимо депрессии все шире используются в лечении целого ряда других столь же широко распространенных форм психической патологии – в частности, панического, генерализованного тревожного, обсессивно-компульсивного, соматоформных и других видов тревожных и связанных со стрессом расстройств, нарушениях пищевого поведения, посттравматического стресса и др.

Необходимо также отметить, что за последние десятилетия существенно расширилось использование антидепрессантов в других лечебных специальностях за пределами психиатрии – в частности, неврологии, кардиологии, онкологии, а также в общей медицинской практике [2]. Объем использования антидепрессантов в других лечебных специальностях за пределами психиатрии в ряде европейских стран в последние 10–15 лет уже вполне сопоставим с тем, что назначается психиатрами, а в некоторых странах (например, в Австрии) его даже превышает.

По всем этим причинам знание врачом сильных и слабых сторон отдельных препаратов этой группы, как и их побочных эффектов является одним из основных условий успеха лечения.

Важность проблемы побочных эффектов антидепрессантов возрастет еще и потому, что для успеха лечения ими необходим, как правило, их длительный постоянный прием (при эпизодах депрессии – 4 месяца и более)

и готовность следовать этому со стороны пациента; вполне очевидно, что комплаенс – а значит и эффект лечения – будет тем выше, чем меньше частота и выраженность побочных эффектов препарата и наоборот. Иными словами – задачей врача является выбрать препарат-антидепрессант не только эффективный, но и такой, побочные эффекты которого будут достаточно приемлемыми для данного пациента и, следовательно, не окажут негативного влияния на приверженность лечению. Для успеха лечения и комплаенса важно также и то, насколько полно информирован о побочных эффектах не только врач, но и сам пациент [1,4,13].

Поэтому основным направлением и главной целью создания новых групп и поколений антидепрессантов в последние десятилетия является повышение безопасности, снижение частоты и выраженности их побочных эффектов, что достигается прежде всего увеличением их селективности – то есть способности воздействовать на те или иные группы рецепторов. Это, в свою очередь ведет к тому, что частота, характер и тяжесть различных побочных эффектов за последние десятилетия существенно изменились – некоторые из них ушли в прошлое, а другие стали куда более частыми и актуальными.

Цель настоящих методических рекомендаций – обсудить характер, выраженность и механизмы побочных эффектов при использовании различных антидепрессантов, изменения в этой области за последние годы, сильные и слабые в этом отношении стороны используемых сегодня препаратов, а также учет этого при подборе лечения антидепрессантами в повседневной врачебной практике.

В настоящих рекомендациях использованы как данные современных литературных источников, так и многолетний личный опыт авторов в этой области.

2. ВИДЫ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ

Побочные эффекты антидепрессантов чаще всего связаны с их влиянием на вегетативную нервную систему и нередко являются одним из проявлений их основного (терапевтического) действия. В наиболее общем виде их механизмы могут быть сведены к следующим основным:

- блокада обратного захвата в синапсах нейромедиаторов – норадреналина, серотонина и дофамина;

- блокада постсинаптических рецепторов – гистаминовых H_1 , мускариновых, дофаминовых D_2 , серотониновых S_2 и S_3 , альфа-1 и альфа-2- адренорецепторов;
- ингибирование моноаминоксидазы (МАО) типа А;
- снижение порога судорожной активности;
- метаболические нарушения и др. [5–8]

Механизмы развития побочных эффектов антидепрессантов хорошо изучены и могут быть в коротком виде сведены к следующим [5,6,8]:

1. Блокирование холинергических мускариновых M_1 рецепторов вызывает антихолинергическое действие и холинолитические побочные эффекты;
2. Блокирование адренергических альфа-1- рецепторов вызывает ортостатическую гипотензию и другие сердечно-сосудистые побочные эффекты;
3. Блокирование гистаминовых H_1 -рецепторов имеет антигистаминное действие, вызывает седацию и повышение массы тела.

Необходимо также отметить, что в возникновении одного и того же побочного эффекта может принимать участие одновременно несколько таких механизмов.

По своим клиническим проявлениям указанные виды побочных эффектов проявляются следующим образом.

Холинолитические – обусловлены блокадой мускариновых M_1 холинергических рецепторов. Типичные проявления – сухость во рту, тошнота, задержки мочи (особенно у мужчин старшего возраста), запоры, синусовая тахикардия, потливость, диплопия, нечеткость зрения и нарушения аккомодации, ухудшение течения глаукомы, нарушения памяти, бессонница, спутанность и делирий у лиц пожилого возраста.

Такие побочные эффекты характерны и наиболее выражены при использовании трициклических антидепрессантов (ТЦА) 1-го поколения – прежде всего amitriptilina и imipramina, а также clomipramina; встречаются, хотя и существенно реже, при использовании гетероциклического антидепрессанта (ГЦА) maprotilina, а также doksepin, reboksetina и обратимых ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО); нехарактерны для антидепрессантов-селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) paroksetina, sertralina, fluvoxamina, fluoksetina, циталопрама и эсциталопрама, селективных ингибиторов

обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) венлафаксина милнаципра и дулоксетина, а также тразодона и бупропиона.

Сердечно-сосудистые – включают ортостатическую гипотензию, нарушения сердечного ритма и проводимости, кардиотоксичность. По вполне понятным причинам, здесь также лидируют ТЦА и ГЦА: в плане ортостатической гипотензии, нарушений сердечного ритма и кардиотоксичности – амитриптилин, за ним следуют имипрамин, кломипрамин, а также мапротилин и дезипрамин; побочный эффект в виде аритмии иногда встречается при использовании доксепина и циталопрама, еще реже – бупропиона и эсциталопрама. Эта группа побочных эффектов встречается очень редко или полностью отсутствует при использовании агомелатина, тианептина, мirtазапина и миансерина, вортиоксетина, сертралина, пароксетина и флуоксетина, а также препаратов-СИОЗСН.

Желудочно-кишечные – тошнота, рвота, боли в животе, колики, метеоризм, диарея и др. Обусловлены накоплением серотонина в стенке кишечника. Характерны для антидепрессантов-СИОЗС – в первую очередь пароксетина, сертралина и флувоксамина, затем – для флуоксетина и циталопрама, в еще меньшей степени – эсциталопрама; наряду с неврологической симптоматикой являются проявлениями так называемого серотонинового синдрома (см. разд. 4.1), обусловленного чрезмерной стимуляцией постсинаптических серотониновых рецепторов. Нередко встречаются, кроме того, при использовании вортиоксетина, венлафаксина, дулоксетина и ребоксетина.

Неврологические – часто встречаются совместно с перечисленными выше желудочно-кишечными и входят в структуру так называемого *серотонинового синдрома* (см. разд.4.1). Включают, наряду с желудочно-кишечными проявлениями, различную экстрапирамидную симптоматику – тремор, акатизию, повышение мышечного тонуса, гиперрефлексию, миоклонические подергивания, атаксию, дизартрию, двигательное возбуждение.

Проявления серотонинового синдрома (серотониновой токсичности) могут варьировать от легкого тремора, озноба, потливости, оживления сухожильных рефлексов, негрубого нарушения двигательной координации вплоть до выраженной гипертермии, судорог, сердечно-сосудистой недостаточности и даже комы, представляя в наиболее тяжелых случаях опасность для жизни пациента [8]

В более легких и неопасных формах характерны для антидепрессантов-СИОЗС, но достигают наиболее значительной выраженности при совместном

использовании препаратов-СИОЗС и ИМАО, ИМАО и кломипрамина – поэтому таких сочетаний следует избегать.

Обменно-эндокринные – чаще всего в форме увеличения массы тела. Наиболее характерны для амитриптилина и имипрамина, в несколько меньшей степени – для кломипрамина, мапротилина и доксепина, а также миансерина и мirtазапина, из числа антидепрессантов-СИОЗС – для пароксетина; другие СИОЗС этим побочным эффектом обладают в значительно меньшей степени.

По своей способности вызывать прибавку веса в ходе лечения антидепрессанты в убывающей последовательности распределяются следующим образом [3]:

Амитриптилин > имиипрамин > доксепин > кломипрамин > пароксетин > миансерин > мапротилин > мirtазапин > флувоксамин > циталопрам > эсциталопрам > бупропион > сертралин > флуоксетин

Сексуальные – задержка эякуляции, слабость эрекции, аноргазмия. Могут возникать при лечении антидепрессантами различных групп; чаще других – пароксетина, флувоксамина, кломипрамина, реже других – тразодона, тианептина, бупропиона, мirtазапина, миансерина и флуоксетина.

Психические и поведенческие побочные эффекты (см. разд.4) весьма многочисленны и включают:

- индуцированное антидепрессантами состояние мании и гипомании (инверсию аффекта), ухудшение течения биполярного аффективного расстройства (БАР) в виде развития быстрой цикличности;
- развитие так называемых смешанных состояний с сосуществованием симптомов как депрессии, так и мании;
- усиление тревоги и агитации;
- нарушения сна, повышенную сонливость, излишнюю седацию, ухудшение концентрации внимания;
- синдром отмены;
- эмоциональную индифферентность (СИОЗС-индуцированный апатический синдром);
- пароксизмальные проявления;
- повышению риска агрессивного поведения и актов физического насилия;

- побочный эффект, характерный для пациентов молодого возраста – рост опасности самоубийств и суицидальных попыток на первых этапах лечения.

По времени возникновения различают *быстро возникающие* (в пределах нескольких часов или суток от начала приема) и *медленно возникающие, отдаленные* (после двух и более недель приема) побочные эффекты [4]. Первые из них встречаются чаще и больше обращают на себя внимание; к ним относятся сонливость, заторможенность, сухость во рту, головные боли, нарушения остроты зрения, тошнота и рвота, запоры и другие расстройства пищеварения, затрудненное мочеиспускание. К медленно развивающимся побочным эффектам относятся увеличение или уменьшение веса, тремор, боли в животе, инверсия аффекта с постепенным переходом в гипоманию и др. По вполне понятным причинам они меньше обращают на себя внимание и хуже выявляются.

Подробнее вопросы эти, как и иные, более редкие формы побочных эффектов, а также действия врача при их появлении будут рассмотрены далее в разд. 4 и 5, а также при обсуждении отдельных препаратов-антидепрессантов.

3. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

3.1 ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ (ТЦА, ГЦА)

За более, чем полувековую историю использования трициклических антидепрессантов ограничения в их применении никогда не были связаны с их эффективностью (поскольку она не вызывала сомнений), но всегда обуславливались главным образом наличием у них существенных побочных эффектов, о которых далее и пойдет речь. Из-за наличия у них существенных побочных эффектов и возможности смерти при передозировке ТЦА относят сегодня к группе лекарственных препаратов второй линии при лечении депрессии [8]

Амитриптилин (триптизол, саротен, элавил и др.). «Эталонный» препарат и своеобразная точка отсчета в плане изучения побочных эффектов - в силу их выраженности, частоты и типичности для всей группы ТЦА, а также хорошего знакомства врачей с его сильными и слабыми сторонами ввиду широты и длительности его применения отечественными специалистами.

Период полувыведения препарата из плазмы (что важно в плане того, как долго будут сохраняться рано возникающие побочные эффекты) составляет в среднем 22–24 часа.

Диапазон терапевтических концентраций амитриптилина в плазме – 100–250 нг/мл; отчетливая токсичность и выраженные побочные эффекты возникают при концентрации препарата около 500 нг/мл. Сведения такого характера полезны не только в плане прогнозирования токсичности и побочных эффектов, но также адекватности используемых доз и наличия терапевтического ответа – иными словами, если концентрация в плазме низкая, дозу следует повысить, если же концентрация правильная, а лечебного эффекта нет, препарат следует поменять [6].

Его побочные эффекты обусловлены главным образом тремя механизмами – высокой холинолитической активностью вследствие блокирования им мускариновых холинергических M_1 -рецепторов, что проявляется сухостью кожи и слизистых, запорами, нарушением аккомодации, тахикардией, задержками мочи (особенно – у мужчин пожилого возраста с аденомой простаты), в тяжелых случаях – спутанностью и делириозными эпизодами:

- высокой антигистаминной активностью, что проявляется седацией, вялостью и сонливостью, а в более длительной перспективе – в увеличении массы тела, наиболее выраженной среди всех ТЦА;
- блокада адренергических альфа-1- рецепторов проявляется головокружением и ортостатической гипотензией (у пожилых это чревато опасностью падений и переломов).

К серьезным побочным эффектам относятся также нарушения сердечного ритма, проводимости и кардиотоксичность. Амитриптилин, как и другие ТЦА, обладают свойством накапливаться в миокарде – так, в отличие от скелетных мышц концентрация их в миокарде может быть в 200 раз выше, чем в плазме. При этом их хининоподобный эффект нарушает внутрижелудочковую проводимость, что проявляется в удлинении интервала QRS и увеличении зубца Т на ЭКГ. Именно этим хининоподобным эффектом объясняются случаи внезапной смерти при терапии ТЦА. На ЭКГ наблюдаются явления атриовентрикулярной блокады, удлинение интервала R-Q, экстрасистолы и выпадение части желудочковых сокращений. Эти явления обратимы, уменьшаются после снижения дозы и проходят после прекращения терапии [7]. С учетом всего этого, в ходе лечения амитриптилином, как и другими ТЦА, необходим периодический контроль ЭКГ, особенно у лиц старшего возраста.

Несколько реже наблюдаются сексуальные нарушения в виде импотенции, аноргазмии и др., а также аллергические реакции.

Вероятность перечисленных побочных эффектов существенно возрастает с повышением дозы препарата (150 мг в сутки и выше), а также у лиц пожилого возраста.

Побочные эффекты препарата отличаются не только характером, но и скоростью возникновения. Часть из них возникает рано, уже через несколько часов или суток от начала приема – к ним относятся расстройства пищеварения, сонливость, заторможенность, запоры, нарушения аккомодации, постуральная гипотензия, нарушения мочеиспускания вплоть до задержки мочи. Именно на эти побочные явления чаще всего жалуются пациенты. К возникающим на более поздних этапах лечения побочным эффектам относятся увеличение веса, смена настроения в сторону гипомании, судорожные припадки, тремор, замедленность движений [4].

Имипрамин (мелипрамин, тофранил, имизин и др.).

Период полувыведения препарата при приеме внутрь – в среднем 20–24 часа, колеблется от 9 до 28 часов.

Диапазон терапевтических концентраций имипрамина в плазме – 150–300 нг/мл, при этом он имеет отчетливое терапевтическое окно – то есть диапазон концентраций, при которых препарат будет эффектен [6].

Побочные действия по своему характеру и выраженности в целом сходны с амитриптилином и так же обусловлены выраженной холинолитической, антигистаминной и адренолитической активностью препарата. Наиболее частые из них – возникающие вскоре после начала приема сухость во рту, тремор, головные боли, потливость, нарушения аккомодации, задержки мочеиспускания, а также бессонница. Сердечно-сосудистые нарушения в виде тахикардии, колебаний артериального давления, коллапсов, экстрасистолии, нарушений сердечной проводимости возникают несколько реже по сравнению с амитриптилином и обычно на высоких дозах препарата. Это же относится и к желудочно-кишечным побочным эффектам. В то же время, как и в случае с амитриптилином перед началом лечения весьма желательна консультация с терапевтом, особенно у лиц более старшего возраста [5].

К числу других отличий в сравнении с амитриптилином относятся то, что в силу своего стимулирующего эффекта имипрамин гораздо реже вызывает сонливость и гораздо чаще – возбуждение, бессонницу и агитацию, а также инверсию аффекта – переход из депрессии в манию и гипоманию.

Кломипрамин (анафранил, клофранил, гидифен и др.). Самый сильный из всех ТЦА ингибитор обратного захвата серотонина. По своей холинолитической, адренолитической и антигистаминной активности – а, следовательно, и по своим побочным эффектам весьма близок к имипрамину. Наиболее частые из них – возникающие на ранних этапах лечения сухость во рту, потливость, головокружения, тремор, парестезии, нарушения аккомодации, реже – задержки мочи, дизартрия, мышечные подергивания, а также диспептические нарушения; возникающие изредка и, как правило, лишь у пожилых пациентов – делириозные эпизоды и состояния спутанности.

Период полувыведения при приеме внутрь у здоровых лиц – 20-26 часов, у пациентов с депрессией – примерно 35 часов [5].

Сердечно-сосудистые побочные эффекты – тахикардия, колебания артериального давления, экстрасистолия, нарушения сердечной проводимости возникают существенно реже, чем при приеме двух описанных выше ТЦА и как правило, либо у пожилых пациентов, либо при приеме высоких доз. Опасность ортостатического коллапса, обмороков и падений значительно выше у лиц пожилого возраста (о чем их необходимо заранее информировать) и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний.

Сексуальные нарушения встречаются примерно с той же частотой, что у имипрамина и проявляются чаще всего в нарушении эякуляции.

В случае возникновения задержек мочеиспускания и запоров можно использовать холиномиметические средства (карбохолин, ацклидин), а также альфа- (пирроксан) и бета- (анаприлин) – адреноблокаторы.

В случаях токсических осложнений, вызванных приемом очень высоких доз препарата (например, с целью суицида) следует провести срочное промывание желудка и выполнить медленное внутривенное введение физостигмина в дозе 1–4 мг для взрослых и 0,5 мг для детей [5].

Доксепин (синекван, апонал и др.). Блокатор обратного захвата преимущественно норадреналина. Побочные эффекты, как и у остальных ТЦА обусловлены влиянием препарата на мускариновые M_1 , гистаминовые и альфа-1- адренергические рецепторы.

Период полувыведения – 17 часов. Диапазон терапевтических концентраций доксепина в плазме – 120-250 нг/мл [6].

В то же время препарат малотоксичен, хорошо переносится, холинолитические побочные эффекты немногочисленны и нерезко выражены. Из числа других побочных эффектов обращают на себя внимание довольно отчетливое увеличение веса, ортостатическая гипотензия, а также

сексуальные нарушения (аноргазмия). Еще один характерный побочный эффект – седация и сонливость, что позволяет даже иногда рекомендовать его в малых дозах (5–10 мг на ночь) в качестве снотворного. Из числа наиболее редких побочных эффектов следует упомянуть описанные в литературе случаи тромбоцитопении, что делает необходимым лабораторный контроль в ходе лечения.

Мапротилин (лудиомил, ладисан и др.). Препарат тетрациклической структуры, блокирующий обратный захват преимущественно норадреналина. Профиль побочных эффектов отличается от перечисленных выше ТЦА и обусловлен тем, что он обладает существенной адренолитической, но незначительной холинолитической активностью, в связи с чем частота и выраженность холинолитических побочных эффектов значительно ниже, чем у ТЦА [5]. Наиболее вероятные из них при приеме мапротилина – сухость во рту, запоры, нарушения зрительной аккомодации; изредка – задержки мочеиспускания.

Период полувыведения при приеме внутрь – в среднем 45 часов.

Диапазон терапевтических концентраций в плазме – 150-250 нг/мл.

Наиболее частые побочные эффекты при использовании мапротилина – вялость, заторможенность, сонливость, головокружения, атаксия, на ранних этапах лечения; на отдаленных этапах возможны ортостатическая гипотония, нарушения сердечной проводимости, (поэтому в ходе лечения необходим контроль ЭКГ и артериального давления), а также повышение массы тела.

К числу характерных именно для этого препарата побочных эффектов относятся аллергические кожные реакции, зуд кожи, а также эпилептиформные припадки (наблюдаются в 0,3% случаев – в 4 раза чаще, чем при использовании других ТЦА).

Миансерин (леривон, миансан и др.). Препарат хорошо переносится - в отличие от ТЦА почти не вызывает холинолитических побочных эффектов и лишен кардиотоксичности до такой степени, что может использоваться даже у больных с инфарктом миокарда [5]. Не вызывает аритмий, а также нарушений со стороны сексуальной сферы

Период полувыведения – в среднем 32 часа.

Наиболее частые побочные эффекты на ранних этапах лечения – сонливость, слабость, реже – головная боль, ортостатическая гипотензия; на поздних этапах – прибавка в весе, изредка – боли в суставах, отеки, снижение порога судорожной готовности, нарушения функций печени. Еще более редкий побочный эффект – лейкопения, что требует лабораторного контроля крови в ходе лечения.

Миртазапин (ремерон, мирзатен и др.). Препарат столь же хорошо переносится, поскольку обладает лишь умеренным антигистаминным эффектом и лишен холинолитических и адренолитических свойств, а также кардиотоксичности, в связи с чем может использоваться и в пожилом возрасте.

Наиболее частые побочные эффекты – дневная сонливость, сухость кожи и слизистых на ранних этапах лечения и усиление аппетита и прибавка веса – на поздних.

Период полувыведения – от 20 до 40 часов.

Тианептин (коаксил, стаблон). Трициклический антидепрессант с необычным механизмом действия – в отличие от других антидепрессантов не тормозит, а усиливает обратный захват серотонина пресинаптической мембраной с одновременной блокадой его разрушения.

Обладает низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Побочные явления включают нерезко выраженные: сухость во рту, тошноту и рвоту, запоры, метеоризм, боли в животе, тахикардию, головокружение, тремор, мышечные боли.

Период полувыведения – 2-3 часа.

В то же время в ходе его практического применения было обнаружено, что препарат может использоваться лицами со сформированной зависимостью от опиатов путем внутривенного введения в высоких дозах в качестве наркотического средства с целью замены героина, что способно привести к тяжелым последствиям – слепоте, ампутациям конечностей, смерти. Это потребовало создания ограничений в его продаже – так, в Республике Беларусь в 2015 г. тианептин был включен в «Список опасных психотропных средств, разрешенных к контролируемому обороту», а на территории РФ – в списки препаратов предметно-количественного учета.

3.2 АНТИДЕПРЕССАНТЫ – ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНООКСИДАЗЫ MAO

Моклобемид (аурорикс). Является селективным обратимым ингибитором MAO типа А. Побочные эффекты в сравнении с ТЦА и ГЦА отмечаются значительно реже. Наиболее частые из них – сухость слизистых, сонливость, головокружения, головные боли, потливость, тахикардия, изредка – нарушения сна, а также дискомфорт в области желудка. К числу редких побочных эффектов относятся мышечные подергивания, нарушения зрения и легкие проявления серотонинового синдрома.

Учитывая наличие у препарата отчетливого активирующего эффекта возможны усиление тревоги, развитие ажитации, а также (хотя и довольно редко) инверсия аффекта – то есть переход из депрессии в гипоманию.

Период полувыведения препарата очень короткий – 2 часа.

Пиразидол (пирлиндол). Создан в СССР в 1975 г. Является селективным обратимым ингибитором МАО типа А. Не обладает холинолитическим действием, не влияет на артериальное давление и сердечную проводимость, может использоваться у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, включая инфаркт миокарда.

Побочные эффекты довольно редки и включают сухости во рту, тахикардию, легкие диспептические явления; в редких случаях – головокружение, тревогу, тремор пальцев рук, задержки мочи, а также кожные аллергические реакции.

3.3 АНТИДЕПРЕССАНТЫ – СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА (СИОЗС)

Флуоксетин (флуксен, прозак др.) Механизм действия препарата, как и других СИОЗС, хорошо известен: он блокирует обратный нейрональный захват серотонина (5-НТ) в синапсах, что ведет к повышению содержания этого нейромедиатора в синаптической щели, усилению серотонинергической нейротрансмиссии и действия серотонина на постсинаптические рецепторы. Поэтому самые частые побочные эффекты, как и у остальных препаратов группы СИОЗС – различные проявления описанного выше серотонинового синдрома. В отличие от антидепрессантов 1-го поколения (ТЦА-ГЦА), препарат полностью лишен холинолитического, антигистаминного и адренолитического действия и, следовательно, связанных с этим побочных эффектов.

Период полувыведения самый длительный из всех СИОЗС – 4-6 суток (по другим данным – 24-72 часа).

Как и все СИОЗС, гораздо менее токсичен и дает намного меньше побочных эффектов в сравнении с антидепрессантами 1-го поколения – ТЦА и ГЦА. С учетом того, что этот препарат в нашем материале идет первым среди антидепрессантов-СИОЗС, описание его побочных эффектов будет более развернутым и подробным, чем у последующих препаратов этой группы.

Характерные побочные эффекты флуоксетина включают:

- со стороны пищеварительной системы – тошноту, диарею, сухость во рту, рвоту, изредка – извращение вкуса;
- со стороны сердечно-сосудистой системы – приливы жара, трепетание предсердий; ортостатическую гипотензию препарат вызывает очень редко (менее 1%), не вызывает аритмий;
- со стороны ЦНС – головную боль, головокружения, сонливость, тремор, редко – атаксию, нарушения координации, дискинезию, миоклонус;
- со стороны кожных покровов – потливость, зуд, крапивницу (аллергические кожные реакции требуют отмены препарата);
- нередко сексуальны нарушения в виде аноргазмии, снижения либидо, преждевременной эякуляции, нарушения эрекции и др., а также учащенное мочеиспускание;
- нередко встречается также побочный эффект в виде нечеткости зрения;
- к числу редких побочных эффектов относятся гинекологические кровотечения.

Поскольку препарат обладает отчетливым стимулирующим действием, к числу психических побочных эффектов относятся нарушения сна, включая необычные сновидения и ночные кошмары, раздражительность, повышенная возбудимость, взбудораженность, редко (0,1% и менее) – инверсия аффекта из депрессии в манию (гипоманию).

Благодаря длительному периоду полувыведения не дает синдрома отмены при прекращении приема.

Препарат не только не вызывает повышения веса, но нередко снижает аппетит и приводит к отчетливому его снижению массы тела – мы наблюдали случаи, когда препарат использовался лицами, которые психическими расстройствами не страдали, но желали таким путем снизить свой вес.

Учитывая длительный период полувыведения, препарат не следует использовать у пациентов со значительными нарушениями функций почек и печени.

Флувоксамин (феварин, флувоксин). Антидепрессант с противотревожным, седативным и вегето-стабилизирующим эффектом. Не оказывает холинолитического, антигистаминного и адренолитического действия и поэтому почти не дает соответствующих побочных эффектов.

Период полувыведения – 15 часов.

Наиболее частые побочные эффекты – диспептические расстройства (до 16%), возникающие обычно в начале лечения: тошнота, сухость во рту, запоры, неприятные ощущения в эпигастрии, диарея. Другие побочные эффекты – сонливость, головокружение, головная боль, тремор. В редких случаях, чаще всего у пациентов пожилого возраста, наблюдается гепатотоксическое действие с повышением активности печеночных ферментов.

Характерные для флуоксетина побочные эффекты в виде активирующего действия и усиления тревоги встречаются весьма редко (1,5%).

Сертралин (золофт, стимултон, мистрал, асентра, алевал и др.). Как и предыдущие СИОЗС не вызывает блокады мускариновых, адренергических и ГАМК-ергических рецепторов и поэтому почти не обладает холинолитическими, антигистаминными, адренолитическими, седативными и кардиотоксическими свойствами. В силу низкой токсичности и хорошей переносимости может использоваться у детей, у пожилых и при наличии сопутствующей соматической патологии.

Период полувыведения препарата – 25 часов.

Наиболее частые побочные эффекты – сухость во рту, тошнота, метеоризм, диарея, тремор, потливость, а также головокружение, головные боли, утомляемость, миалгия, ощущение сердцебиения, звон в ушах, нарушение сна, снижение либидо и эректильная дисфункция; изредка – мышечные спазмы, задержка мочи, полиурия, вагинальные кровотечения, сексуальная дисфункция у женщин, очень редко – повышение веса.

Резкое прекращение приема препарата нередко приводит к развитию синдрома отмены, который проявляется головокружением, бессонницей, тошнотой или рвотой, головной болью, парестезиями.

Пароксетин (паксил, рексетин). Наиболее сильный из всех СИОЗС блокатор обратного захвата серотонина. Обладает умеренным холинолитическим действием.

Период полувыведения – 20-22 часа.

Побочные эффекты в целом характерные для препаратов-СИОЗС:

- часто – головокружения, головная боль, тремор, потливость, редко – акатизия, ажитация, экстрапирамидные расстройства;
- часто – тошнота, сухость во рту, запоры, диарея; нередко – повышение массы тела (наиболее значительное среди СИОЗС).

Реже встречаются ортостатическая гипотензия, колебания артериального давления, синусовая тахикардия, половая дисфункция, редко – повышение уровня пролактина, менструальные нарушения.

К числу других редких и очень редких побочных эффектов пароксетина относятся задержки мочеиспускания, повышенная кровоточивость и тромбоцитопения, кожная сыпь, аллергические реакции, повышение уровня печеночных ферментов, преходящие нарушения зрения, повышение активности ферментов печени.

Циталопрам (ципрамид, серопрам). Препарат с хорошей переносимостью и низкой токсичностью, почти не обладает холинолитическими, антигистаминными и адренолитическими свойствами. Не угнетает активность ферментов печени и поэтому может сочетаться с другими психотропными препаратами, (за исключением ингибиторов МАО).

Период полувыведения – 30-35 часов.

Побочные эффекты относительно редки (наиболее частые из них – со стороны ЖКТ) и включают:

- головокружения, головную боль, дневную сонливость, нарушения сна, утомляемость, тремор, очень редко – экстрапирамидные расстройства, судороги;
- тахикардию, а также брадикардию, ортостатическую гипотензию, колебания артериального давления, очень редко – аритмии;
- сексуальные нарушения – аноргазмию, снижение либидо, импотенцию, дисменорею.

Эсциталопрам (ципралекс). Наиболее селективный из всех СИОЗС ингибитор обратного захвата серотонина с минимальным воздействием на обратный захват норадреналина и дофамина. Не взаимодействует с дофаминовыми, гистаминовыми, мускариновыми, бензодиазепиновыми и бета-адренорецепторами и поэтому лишен связанных с этим побочных эффектов.

Период полувыведения – 30-35 часов.

Наиболее частые побочные эффекты (в убывающей последовательности):

- тошнота, диарея, запоры, сухость во рту;
- повышение или реже – снижение аппетита, повышение веса;
- тревога, бессонница или сонливость, головокружения, снижение либидо, аноргазмия; редко – маточные кровотечения;
- задержка мочи, артралгия, миалгия, синуситы;

- отмечены случаи изменения на ЭКГ в виде удлинения интервала QT, расширения комплекса QRS, изменения сегмента S-T и зубца T.

Заканчивая описание антидепрессантов-СИОЗС еще раз отметим, что они в целом куда безопаснее и при их правильном применении переносятся значительно лучше своих предшественников – ТЦА и ИМАО, и даже существенная их передозировка в размере 5–30 суточных доз (что иногда происходит с целью суицида) редко приводит к серьезным последствиям [6]. Об их гораздо более высокой безопасности в сравнении с ТЦА убедительно говорят не только огромные по объему данные постмаркетинговых исследований, но и повседневная врачебная практика.

3.4 АНТИДЕПРЕССАНТЫ – СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА НОРАДРЕНАЛИНА (СИОЗН)

Ребоксетин (эдронакс). Селективный ингибитор обратного захвата пресинаптическими нервными окончаниями норадреналина, в наибольшей степени из всех перечисленных выше антидепрессантов усиливает норадренергическую трансмиссию.

Период полувыведения – 13 часов.

Побочные эффекты включают головокружение, сухость во рту, запоры, задержки мочеиспускания, тахикардию, изредка – судорожные припадки и ухудшение сексуальной функции. Учитывая стимулирующий характер действия возможна инверсия аффекта из депрессии в гипоманию у пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР).

3.5 АНТИДЕПРЕССАНТЫ – СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА (СИОЗСН)

Препараты – СИОЗСН или антидепрессанты «двойного действия» представляют собой современную группу препаратов, которые по силе своего антидепрессивного действия в целом превосходят группу СИОЗС и приближаются к ТЦА.

Переносимость, частота и выраженность побочных эффектов СИОЗСН в целом приближаются к СИОЗС, хотя и несколько ей уступают [1]. При использовании препаратов-СИОЗСН в сравнении с ТЦА гораздо меньше выражены холинолитические побочные эффекты (запоры, задержки мочи и др.), альфа-адреноблокирующее и гипотензивное действие, а также

инверсия аффекта в гипоманию, развитие смешанных состояний и быстрой цикличности при БАР.

Сильной стороной препаратов-СИОЗСН является наличие у них гораздо более выраженного, чем у СИОЗС и ТЦА анальгетического эффекта.

Венлафаксин (велафаксин, велафакс, венлаксор, алвента и др.). Сильный ингибитор обратного захвата серотонина, в несколько меньшей степени – норадреналина и в очень слабой степени – дофамина. Не обладает сродством к холинергическим (мускариновым), гистаминовым, альфа-1-адренергическим и бензодиазепиновым рецепторам.

Период полувыведения – 5-7 часов.

Побочные эффекты:

- более частые: слабость, утомляемость, потливость, тошнота, снижение аппетита, запоры, рвота, зевота, артериальная гипертензия, гиперемия кожных покровов, снижение массы тела (реже – ее повышение), затрудненное мочеиспускание, сексуальные нарушения (задержка оргазма и аноргазмия, эректильная дисфункция), нарушение аккомодации;
- нечастые: повышенная возбудимость, повышение мышечного тонуса, тремор, диарея, тахикардия, снижение артериального давления, обмороки, нарушения оргазма у женщин, нарушение вкусовых ощущений, кожная сыпь;
- редкие и очень редкие: акатизия, психомоторное возбуждение, инверсия аффекта у пациентов с БАР, серотониновый синдром, экстрапирамидная симптоматика, злокачественный нейролептический синдром, судорожные припадки, тромбоцитопения и другие изменения периферической крови, гепатит.

Милнаципран (иксел). Антидепрессант с активирующим компонентом действия. Хорошо переносится, поскольку не связывается с холинергическими, гистаминовыми H_1 , альфа-1-адренергическими, бензодиазепиновыми и опиодными рецепторами. Не влияет на проводящую систему сердца.

Период полувыведения – 8 часов.

Побочные эффекты отмечаются преимущественно в первые 2 недели лечения. Наиболее частый из них – головная боль, реже – нарушения сна, тремор, сонливость, головокружение, тахикардия, диспептические проявления, сухость во рту, потливость, кожная сыпь, эректильная дисфункция; редкие и очень редкие – приступы паники, инверсия аффекта,

дереализация, акатизия, расстройство аккомодации, аритмии, ортостатическая гипотония, озноб, нарушения менструального цикла, задержки и недержание мочи.

Дулоксетин (симбалта, дуксет, дулоксин). В отличие от венлафаксина блокирует обратный захват серотонина и норадреналина примерно в одинаковой степени, не имеет сродства к гистаминовым, дофаминовым, холинергическим и адренергическим рецепторам.

Период полувыведения – 12 часов.

Побочные эффекты:

- наиболее частые: тошнота, головная боль, сухость во рту, сонливость, головокружение;
- частые: снижение аппетита, бессонница, снижение либидо, аноргазмия, тремор, звон в ушах, тахикардия, повышения артериального давления, диарея, боль в животе, рвота, диспепсия, снижение массы тела;
- редкие и очень редкие: ларингит, гипотиреоз, инверсия аффекта в манию, дискинезия, синдром беспокойных ног, психомоторное возбуждение, экстрапирамидные расстройства, ортостатическая гипотензия, суправентрикулярная аритмия, желудочно-кишечные и носовые кровотечения, гастрит, повышение уровня печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ), повышение уровня пролактина, повышение массы тела.

Большинство перечисленных побочных эффектов возникают в начале приема препарата и уменьшаются или исчезают в ходе продолжения лечения.

3.6 ДРУГИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Тразодон (триттико, тразолан и др.) Механизм действия его недостаточно понятен. Сильная сторона препарата состоит в том, что он, подобно миртазапину, лишен холинолитических свойств и поэтому не дает холинолитических побочных эффектов. Благодаря хорошей переносимости может использоваться у лиц пожилого возраста (но не у лиц, перенесших инфаркт миокарда).

В то же время он обладает нерезко выраженными антигистаминными и альфа-1-адреноблокирующими свойствами – поэтому побочные эффекты включают прежде всего сонливость, а также сухость во рту, негрубые расстройства со стороны ЖКТ, головокружения, снижение артериального давления, изредка – нарушения сердечной проводимости и аритмии. Не вызывает усиления аппетита и повышения веса.

Период полувыведения – 5-10 часов.

Редким, но относительно опасным побочным эффектом тразодона является приапизм (Приап в древнегреческой мифологии – бог плодородия, изображался с увеличенным и постоянно эрегированным пенисом) – состояние болезненной эрекции, которая продолжается в течении нескольких (более 4) часов, в том числе и при отсутствии сексуальной стимуляции, вне полового акта. Состояние это обусловлено блокированием оттока венозной или артериальной крови из полового члена. Одно из наглядных проявлений – изменение оттенка пениса на багрово-синюшный. Приапизм – основание для оказания неотложной помощи врачом-урологом либо хирургом; часто потребуются проведение МРТ для уточнения состояния сосудов пениса.

Кроме того, следует иметь в виду, что в если процессе лечения тразодоном у пациента отмечается увеличение продолжительности эрекции, в том числе за пределами полового акта, то прием препарата необходимо немедленно прекратить. Полезно также до начала лечения выяснить, не было ли у пациента подобных состояний в прошлом.

Бупропион (велбутрин). Блокирует обратный захват преимущественно дофамина, обладает, подобно имипрамину, выраженным стимулирующим действием. Хорошо переносится – холинолитические и кардиотоксические побочные эффекты отсутствуют, поэтому может использоваться у пожилых и соматически ослабленных пациентов. Лишен седативного действия, не вызывает сонливости, ортостатической гипотензии, набора веса, а также сексуальных нарушений.

Из числа побочных эффектов – усиление тревоги, бессонница, сухость во рту, тошнота, запоры, головные боли и головокружение, изредка (в 0,4%) – судорожные приступы. В связи с дофаминергическим действием возможны акатизия и другие эстрапирамидные проявления, а также галакторея вследствие повышения уровня пролактина.

Период полувыведения – в среднем 14 часов.

Агомелатин (мелитор, вальдоксан). Препарат 2000-х гг., существенно отличающийся по механизмам действия и побочным эффектам от предшественников. Антидепрессивный эффект его обусловлен способностью восстанавливать синхронизацию сбитых при депрессии циркадных ритмов благодаря агонистическому действию в отношении мелатониновых рецепторов 1 и 2 типа (MT₁ и MT₂) одновременно с антагонизмом к серотониновым 5HT_{2C}-рецепторам.

Агомелатин выделяется среди других антидепрессантов хорошей переносимостью, редкостью и слабой выраженностью побочных эффектов.

Единственный из них – возможная седация и сонливость. Специфический рецептурный профиль препарата обеспечивает большую редкость желудочно-кишечных нарушений, а также практически полное отсутствие холинолитических, сердечно-сосудистых, обменных и сексуальных побочных эффектов, а также синдрома отмены [6,8].

Период полувыведения очень короткий – 1-2 часа.

Вортиксетин (бринтелликс). Обладает сложной и мультимодальной фармакологической активностью, взаимодействует с различными серотониновыми 5-HT рецепторами; его фармакодинамический профиль до конца не ясен.

Период полувыведения – 66 часов.

Побочные эффекты включают характерные желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, запоры, диарея), а также головокружения, потливость и кожный зуд. К другим редким побочным эффектам относятся необычные сновидения, повышение риска судорожных приступов, а также возможность инверсии аффекта у больных БАР.

Как и у целого ряда других антидепрессантов на начальных этапах улучшения состояния, у пациентов молодого возраста (до 25 лет) может возрастать риск суицида, что требует повышенного внимания со стороны врача и близких (см. далее разд.4).

Поскольку, наглядно представить читателю относительную частоту побочных эффектов, описанных выше препаратов, во все их многообразии в форме текста весьма затруднительно, мы проиллюстрируем это в форме таблицы, используя при этом данные из авторитетного российского источника (по [9]).

Таблица 1

Побочные эффекты антидепрессантов

Препарат	ХЛ ПЭ	Сонли- вость	Бессон- ница, ажитация	ОГ	Аритмии	ЖКТ	Набор/ потеря веса	Сексуаль- ная дисфунк- ция
Агомелатин	-	++	-	-	-	+	0	-
Амитриптилин	++++	++++	-	+++ +	+++	+	++++	++
Бупропион	-	-	++	-	+	+	--	-
Венлафаксин	-	-	+	-	-	+	-	++
Вортиоксетин	+	-	-	-	-	++++	0	++
Доксепин	+++	++++	-	++	++	+	+++	++

Препарат	ХЛ ПЭ	Сонли- вость	Бессон- ница, ажитация	ОГ	Аритмии	ЖКТ	Набор/ потеря веса	Сексуаль- ная дисфунк- ция
Дулоксетин	-	-	+	-	-	+++	0	++
Имипрамин	+++	+	++	+++	+++	+	++	++
Кломипрамин	+++	++	+++	+++	++	++	+++	++
Мапротилин	++	+++	-	+++	-	-	++	+
Миансерин	+	++++	-	+	-	+	++++	-
Миртазапин	+	++++	-	-	-	-	++++	-
Пароксетин	-	++	+	-	-	+++	+++	++
Ребоксетин	++	-	+++	+	-	++	-	+
Сертралин	-	-	+	-	-	++++	0	++
Тианептин	+	+	++	-	-	+	+	-
Тразодон	-	++++	-	+	-	+	+	-
Флувоксамин	-	++	-	-	-	++++	+	+++
Флуоксетин	-	-	+++	-	-	+++	- - -	+
Циталопрам	-	+	-	-	++	++	0	++
Эсциталопрам	-	-	-	-	+	+	0	+

Примечания:

ХЛ ПЭ – холинолитические побочные эффекты;

ОГ – ортостатическая гипотензия;

ЖКТ – побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта.

4. НЕКОТОРЫЕ ПСИХИЧЕСКИЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

4.1 СЕРОТОНИНОВЫЙ СИНДРОМ

Серотониновый синдром (син. – серотониновая интоксикация) в общем виде – реакция организма на прием высоких доз лекарственных средств или наркотических веществ, усиливающих серотониновую нейротрансмиссию. Одним из частных вариантов серотонинового синдрома являются побочные эффекты при приеме антидепрессантов – СИОЗС, а также необратимых ингибиторов МАО (ИМАО); наиболее высок риск развития этого состояния возникает при совместном использовании препаратов этих двух групп. Риск и тяжесть ее проявлений зависит от доз антидепрессантов – возникновение отчетливой картины серотониновой интоксикации связано с приемом высоких доз этих препаратов; состояние это возникает у 14–16% пациентов с передозировкой СИОЗС. В то же время необходимо отметить, что в редких случаях возникновение этого состояния возможно и после однократного приема терапевтической дозы

антидепрессанта-СИОЗС, обычно у пожилых пациентов. В случаях значительной выраженности это состояние может представлять опасность для жизни пациента.

К сожалению, в повседневной лечебной практике это состояние распознается пока весьма редко и неполно.

Помимо антидепрессантов – СИОЗС и необратимых ИМАО, серотониновая интоксикация может быть вызвана (хотя и гораздо реже) также приемом следующих препаратов и наркотических средств, участвующих в серотониновой нейротрансмиссии: ТЦА (особенно кломипрамина), карбамазепина, ЛСД, MDMA, препаратов лития, буспирона, декстрометорофана, а также пищевыми добавками, содержащими избыток триптофана. Случаи возникновения серотонинового синдрома, хотя и существенно реже, были отмечены также при монотерапии кломипрамином, тразодоном, венлафоксином, моклобемидом.

Опасность в плане развития серотонинового синдрома, помимо стоящих на 1 месте сочетаний СИОЗС + необратимый ИМАО (вероятность при использовании в терапевтических дозах – 4%, при передозировке – 50%) представляют также случаи совместного приема следующих лекарственных средств:

- СИОЗС или ИМАО совместно с трамадолом, нефазодоном, триптофаном, препаратами зверобоя;
- сочетания СИОЗС с ТЦА, мirtазапином, рисперидоном, кветиапином, оланзапином, зипразидоном, а также тразодоном, буспироном, леводопой и гептралом;
- сочетания ТЦА с клоназепамом, алпразоламом, тразодоном, тиоридазином;
- совместном приеме тразодона и буспирона, флуоксетина и селегилина, СИОЗС и карбамазепина, СИОЗС и лития, ТЦА и лития;
- совместном приеме трамадола и антидепрессантов различных групп, включая СИОЗС и СИОЗСН.

Наиболее опасны для жизни случаи (хотя они на практике и встречаются очень редко) сочетания ИМАО с амфетамином и MDMA.

К числу факторов, говорящих о повышенном риске развития серотонинового синдрома, в плане особенностей пациента относятся: пожилой возраст, соматическое неблагополучие, сопутствующая сосудистая патология, ослабление функций печени и почек, а также ряд генетически

детерминированных недостатков ферментных систем, ответственных за метаболизм препаратов.

Клинические проявления серотонинового синдрома сгруппированы в трех сферах – изменения в психическом состоянии и поведении, симптомы вегетативной дисфункции и нервно-мышечные нарушения.

Из числа психических расстройств характерны: тревога, беспокойство, дисфория, возбужденность, бессонница, гипомания. Необходимо отметить, что эти расстройства появляются раньше других симптомов серотониновой интоксикации и вполне могут быть истолкованы врачом как ухудшение основного психического заболевания (депрессии, тревожного расстройства и т.д.), следствием чего станет повышение доз препаратов-антидепрессантов, чего делать ни в коем случае не следует.

Вегетативные симптомы включают хорошо известные психиатрам, использующим СИОЗС боли в животе, усиление перистальтики, диарею, тошноту и рвоту, головные боли, слезотечение, озноб, потливость, тахикардию. Появление гипертермии (до 38⁰С и выше) возникает относительно редко, свидетельствует о тяжелом течении серотониновой интоксикации и требует немедленных действий со стороны врача.

Нервно-мышечные симптомы включают экстрапирамидные расстройства – оживление сухожильных рефлексов, тремор, акатизию, мышечную ригидность, миоклонические подергивания, нистагм, иногда дизартрию, а также вычурные позы с поворотом головы; экстрапирамидная симптоматика больше выражена в нижних конечностях.

В более легких формах и на начальном этапе появляются перечисленные выше желудочно-кишечные и нервно-мышечные симптомы; в последующем в случае утяжеления состояния появляются психические и поведенческие нарушения с возбуждением, смазанной ускоренной речью, бессонницей и далее – нарушениями сознания. В наиболее тяжелых и злокачественных случаях клиническая картина начинает напоминать состояние злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), (в отечественной традиции раньше нередко именовался фебрильной кататонией, фебрильной шизофренией) с резким повышением температуры тела (до 40–41⁰С), профузным потом, судорожными припадками, нарушенным сознанием (делирием, сопором или комой), массивными сердечно-сосудистыми нарушениями, что может окончиться смертью. Такая картина наблюдается, как правило, при совместном приеме антидепрессантов – СИОЗС + ИМАО; в целом все более тяжелые формы вызваны, как правило, лекарственными взаимодействиями. Летальность при серотониновом синдроме колеблется по разным данным от 0,1–0,3 до 12%.

Если при приеме СИОЗС серотониновый синдром возникает, то первые наиболее легкие его проявления чаще всего обнаруживаются быстро – в течение нескольких минут или часов после начала приема или после повышения дозы. Продолжительность состояния при правильной лечебной тактике – то есть постановке диагноза, отмене серотонинергического препарата (препаратов) и т.д. невелика – от нескольких суток до 1 недели, однако в случаях приема лекарств с длительным периодом полувыведения срок этот может увеличиваться.

Диагностика, лечение, профилактика. Каких-либо специфических лабораторных и инструментальных методов выявления этого состояния не существует; не обнаружено также явной взаимосвязи развития этого состояния с содержанием препаратов-СИОЗС в плазме крови. Проблема также осложняется редкостью использования этого диагноза в отечественной лечебной практике и недостаточным знакомством с ним практических врачей-психиатров.

Для его распознавания требуется прежде всего получить самые подробные сведения о том, какие препараты (и не только психотропные), как долго и в каких дозах получал пациент, не менялись ли их дозы, а также не наблюдалось у него ранее чего-либо подобного; возникшие у пациента симптомы не должны соответствовать психическому расстройству, в отношении которого ранее проводилось лечение. Кроме того, следует узнать, не назначались ли пациенту в последнее время нейролептики / антипсихотики, что важно для проведения дифференциальной диагностики тяжелых случаев серотониновой интоксикации со ЗНС, поскольку лечение серотонинового синдрома и ЗНС требует совершенно разной тактики: сведения о принимаемых ранее препаратах позволяют отличить эти состояния друг от друга. В обследовании пациента при постановке диагноза важная роль принадлежит врачу-неврологу и нередко – токсикологу.

Лечение серотонинового синдрома в его среднетяжелых и тяжелых формах должно проводиться стационарны условиях – в отделениях интенсивной терапии и реанимации – и последовательно включать:

- немедленную отмену всех получаемых пациентов серотонинергических препаратов (чего в легких случаях этого бывает достаточно для исчезновения симптоматики);
- в первые часы после приема таких препаратов может быть полезным промывание желудка и применение активированного угля;

- проведение дезинтоксикации, симптоматического лечения, введение бензодиазепинов (лучше диазепам, клоназепам в этих случаях неэффективен);
- применение мер физического стеснения следует избегать – если же это крайне необходимо, физическая фиксация должна быть максимально кратковременной;
- следует избегать применения бромкриптина, пропранолола и дантролена, так как они могут усиливать серотониновую интоксикацию и ухудшать состояние пациентов.
- в тяжелых случаях с повышением температуры – жаропонижающие, активное охлаждение, лед на зоны крупных сосудов; седативную терапию вплоть до введения миорелаксантов, симптоматическое лечение, коррекцию жизненно важных параметров, иногда – эндотрахеальную интубацию и искусственную вентиляцию легких (показана в 25% тяжелых случаев серотонинового синдрома).

Основное правило профилактики этого состояния вполне очевидно – избегать использования серотонинергических препаратов, а тем более их сочетаний, а также внимательно наблюдать за состоянием пациента при изменении доз и схемы лечения.

Необходимо избегать:

- сочетания СИОЗС и ИМАО, ИМАО и кломипрамина;
- добавления L-триптофана к флуоксетину.

Необходим перерыв не менее 2 недель между:

- отменой флуоксетина и началом лечения другим СИОЗС;
- отменой пароксетина или сертралина и назначением ИМАО;
- отменой СИОЗС и назначением других серотонинергических средств;
- отменой циталопрама и флувоксамина и назначением ИМАО;
- при переводе с моклобемида на СИОЗС достаточен перерыв в 24 часа;
- после лечения кломипрамином при переходе на СИОЗС необходим перерыв в 3 недели.

В общем виде, период отмены составляет *не менее* 5 периодов полувыведения, используемого ранее препарата.

4.2 ИНВЕРСИЯ АФФЕКТА

Инверсия аффекта, то есть быстрый переход состояния из депрессии в манию или гипоманию при естественном течении БАР хотя и встречается, но довольно редко – лишь в 4-8% случаев. Огромный объем и большая длительность наблюдений дают основание предполагать, что монотерапия антидепрессантами в целом увеличивает такую возможность, что ведет в последующем к утяжелению течения заболевания с увеличением числа приступов, возникновению смешанных состояний, сокращением и снижением качества ремиссий, развитием так называемой быстрой цикличности, континуального течения, инвалидизации и т.д.

При этом оказалось, что существенную роль здесь играют три обстоятельства – тип течения БАР, характер используемого антидепрессанта и наличие или отсутствие одновременного приема в периоды приступов препарата-нормотимика. В случаях БАР I типа (то есть когда в картине болезни есть как депрессивные, так и развернутые маниакальные приступы) частота инверсии аффекта очень высока – до 70% случаев, тогда, как при БАР II типа (когда депрессивные приступы чередуются с гипоманиями, а состояний мании не наблюдается) частота инверсии аффекта во много раз ниже – лишь 5–10%.

Существенное влияние оказывает также характер антидепрессанта – наиболее опасны в этом плане старые препараты – ТЦА (особенно с выраженным стимулирующим действием) и необратимые ингибиторы МАО-ниаламид и др. (отметим, что в отечественной практике последние, по существу, не используются). При использовании современных антидепрессантов – СИОЗС и СИОЗСН риск инверсии фазы снизился почти до естественного. Из числа СИОЗС единственным препаратом, который способен несколько повышать вероятность инверсии аффекта является флуоксетин.

Важно отметить, что вне зависимости от типа антидепрессанта одновременный прием нормотимика существенно снижает опасность инверсии аффекта и развития быстрой цикличности.

Практические рекомендации из сказанного вполне очевидны:

- внимательный сбор анамнеза с целенаправленным выяснением того, переносил ли пациент ранее состояния мании и гипомании

(по понятным причинам, последние почти никогда не оцениваются пациентом как болезненные и не ведут к обращению за помощью);

- при положительном ответе предпочтительнее использовать не ТЦА, а СИОЗС или СИОЗСН, либо бупропион; из числа СИОЗС нежелателен флуоксетин;
- в случаях, где ранее уже отмечалась инверсия аффекта – ранее включение в схему лечения нормотимиков;
- в ходе лечения депрессии – постоянный контроль того, нет ли (в том числе и в виде коротких эпизодов) колебаний аффекта от депрессии к гипомании.

4.3 ВОЗРАСТАНИЕ ОПАСНОСТИ СУИЦИДАЛЬНОГО И АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ

С начала 1990-х гг. в ряде исследований было обнаружено, что использование некоторых антидепрессантов может увеличивать риск суицидального поведения, особенно у детей и подростков. Кроме того, оказалось, что прием некоторых антидепрессантов может вести к повышению риска агрессивного поведения и актов физического насилия (нападений, убийств и т.д.) со стороны пациентов. Наиболее опасными в этом плане оказались флуоксетин (прозак), пароксетин, атомоксетин, флувоксамин и венлафаксин; в меньшей степени, но все же опасны – сертралин, эсциталопрам, бупропион, миртазапин и дулоксетин. В то же время риск суицида при использовании СИОЗС оказался ниже, чем при использовании ТЦА.

Широкую известность получили, в частности, случаи суицидов и других форм агрессивного поведения в США на фоне приема препарата прозак (флуоксетин), что сопровождалось судебными исками к компании Eli Lilly. В результате этого ряд регулирующих органов (FDA в США и другие) в начале 2000-х гг. обратились с предупреждением о возможной связи приема антидепрессантов с ростом риска суицида, особенно у детей, подростков и лиц молодого возраста.

Необходимо в то же время отметить, что в целом ряде тщательных в методическом плане исследований, выполненных в разных странах после предупреждения FDA такой взаимосвязи обнаружено не было. В наиболее обширном инициированном FDA исследовании с участием 100 тыс. пациентов в возрасте 18–25 лет риск развития суицидального поведения составил 2% в сравнении с 1% в группе плацебо, при этом в более старшей

группе повышения риска не было отмечено, а в группе пожилых этот риск значительно снижался [6].

Если такая связь все же действительно существует, то она может быть обусловлена тем, что в начале лечения антидепрессанты способны обострять тревогу, импульсивность, раздражительность и бессонницу, а также уменьшать двигательную заторможенность при том, что фон настроения в этот период еще значительно снижен. Поэтому более значительную опасность в этом плане представляют препараты со стимулирующим действием.

Практические рекомендации здесь вполне очевидны – внимательно выявлять как имеющиеся у пациентов (особенно лиц молодого возраста) в настоящее время суицидальные и агрессивные тенденции, так и наличие их в прошлом; уделять этому повышенное внимание, особенно на первых этапах лечения; информирование персонала и (при амбулаторном лечении) – родственников.

4.4 СИОЗС-ИНДУЦИРОВАННЫЙ АПАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Вызванный приемом антидепрессантов-СИОЗС синдром апатии (син.: СИОЗС-индуцированная индифферентность, СИОЗС-индуцированное безразличие) представляет собой нередкое осложнение, возникающее при длительном приеме антидепрессантов-СИОЗС; возникновение его возможно при лечении СИОЗС не только депрессии, но также других форм патологии – панического, генерализованного тревожного, обсессивно-компульсивного расстройства и др.

К основным проявлениям этого состояния относятся притупление и снижение выразительности эмоций, безразличие и отсутствие радости, снижение мотивации и целеустремленности, ослабление эмоционального резонанса и эмпатии, снижение стремления к деятельности и творческих способностей и т.д. Необходимо отметить, что все эти проявления не представляют собой симптомы депрессии или излишней седации, вызванной лечением.

Условно выделяют два варианта этого состояния – с преобладанием эмоциональных нарушений и с преобладанием нарушений поведенческих, хотя эти группы симптомов обычно сочетаются. Пациенты в этом состоянии жалуются на стойкое ослабление способности испытывать как положительные, так и отрицательные эмоции – счастья, радости, волнения, удовлетворения, сексуальных чувств, наслаждения природой, а также гнева, раздражительности, тревоги, страдания. Пациенты нередко отмечают также

равнодушие к уровню собственных достижений, выполнению поставленных задач, а также мнению о себе других людей. В выраженных случаях это ведет к снижению качества жизни, трудностями в работе, учебе, социальных отношениях.

Синдром этот возникает постепенно, после более-менее длительного приема препаратов-СИОЗС и с тем большей выраженностью, чем выше дозы этих препаратов. Вероятный механизм его возникновения – антагонизм в ЦНС между серотонином и дофамином, который, как известно, играет ведущую роль в формировании удовольствия, позитивного подкрепления, мотивации и побуждений.

Лечения этого состояния можно проводить путем снижения дозы антидепрессанта-СИОЗС если при этом не возникает опасности ухудшения основного расстройства. Другой путь – замена антидепрессанта-СИОЗС на препарат из группы СИОЗСН (то есть венлафаксин, милнаципран или дулоксетин), либо добавление к препарату-СИОЗС антидепрессанта другой группы.

Синдром этот в отечественной практике пока распознается очень редко.

4.5 СИНДРОМ ОТМЕНЫ

Синдром отмены при лечении антидепрессантами наблюдается довольно часто и возникает при резком прекращении приема или значительном снижении его дозы. Состояние это возникает несколько чаще при использовании ТЦА и ИМАО, несколько реже – СИОЗС, СИОЗСН и препаратами других групп. К препаратам, которые чаще других дают такое состояние относятся амитриптилин, пароксетин и венлафаксин. Из всех СИОЗС резкая отмена препарата без риска синдрома отмены возможна только для флуоксетина, учитывая длительный период его полувыведения. Риск этого состояния повышен, если антидепрессант принимался в высокой дозе и длительное время (8 недель и более), у детей и подростков, а также на фоне приема антипсихотиков и гипотензивных препаратов.

Синдром отмены ТЦА проявляется бессонницей, тошнотой, рвотой, болями в животе, поносом, усталостью, ознобом, болями в мышцах; синдром отмены СИОЗС – теми же желудочно-кишечными нарушениями, а также гриппоподобным состоянием, головокружением, нервозностью, тревогой, головной болью, тремором и парестезиями. Его обычная продолжительность – 2-5 дней. В редких случаях при резкой отмене

препарата возможно инверсия аффекта в гипоманию; кроме того, при этом возрастает риск рецидива депрессии.

Профилактика и помощь при синдроме отмены состоит в том, что дозу антидепрессанта нужно снижать медленно и постепенно, в течение 3–4 недель, особенно если повышение дозы было медленным из-за побочных эффектов. Так, следует снижать дозу на 25% в неделю для доз выше 30 мг пароксетина, 100 мг сертралина, 150 мг флувоксамина. Более быстрое снижение доз антидепрессанта возможно в том случае, если длительность его приема не превышала 4 недели.

Если симптомы отмены появились, нужно вернуться к прежней дозе и далее снижать ее более медленно. Иногда препарат с более коротким периодом полувыведения можно попробовать заменить на препарат с более длительным периодом полувыведения (например, на флуоксетин).

5. НЕКОТОРЫЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА

Поскольку побочные эффекты при лечении антидепрессантами являются очень частым и почти обязательным, повседневным элементом лечебного процесса, врачу необходимо научиться справляться с этим, вовлекая в процесс также самого пациента и даже его близких. В этом помогут ряд простых практических советов [4–6].

Приступая к лечению, врач, как и пациент, должен ясно отдавать себе отчет в том, что в ходе его побочные эффекты используемых препаратов (чаще в легкой и умеренной степени) возникнут и нужно быть готовым с ними справляться. Более того – побочные эффекты антидепрессантов появляются гораздо раньше, чем их основное действие, и именно появление побочных эффектов говорит о том, что препарат поступил в организм и начал свою работу. В тех же случаях, когда доза препарата уже не самая начальная, а побочные эффекты полностью отсутствуют возникает сомнение в комплаентности пациента – и вопрос о том, принимает ли он препарат ему следует обязательно задать.

Жалобы на побочные эффекты со стороны пациента могут быть обусловлены не только биологическими, но и психологическими факторами – особенно в век Интернета и доступности информации о препаратах и побочных эффектах из самых разных источников. Психологическая настороженность может проявляться в виде сосредоточенности на неприятных ощущениях, тревоги, преувеличенных опасениях по поводу безопасности препарата, осложнений лечения, риска формирования

зависимости и потери контроля, особенно при приеме антидепрессантов и т.д. Следует отметить, что побочные эффекты вместе с основным лечебным действием нередко возникают и в случаях приема пациентом плацебо, что постоянно отмечается при проведении клинических испытаний. Появление их зависит от представлений в голове пациента о своем состоянии, целях лечения, полезности или опасности данного препарата, компетентности врача и далеко не всегда соответствует реальному положению дел.

Поэтому важно перед началом лечения выяснить это у пациента, дать ему возможность свободно, не опасаясь критики высказать свои взгляды и опасения, обсудить и, если нужно, попытаться их исправить. В ходе лечения одним из важных критериев для оценки комплаенса является то, насколько свободно пациент готов обсуждать с врачом тему побочных эффектов.

В заключении – несколько простых практических рекомендаций. Некоторые побочные эффекты могут быть уменьшены снижением дозы антидепрессанта (если это позволяет сделать психическое состояние), или существенно более медленным темпом ее повышения – это касается прежде всего ортостатической гипотензии, деперсонализации и излишней седации. Для уменьшения выраженности желудочно-кишечных расстройств следует принимать препарат во время еды, так как наполненный желудок уменьшает их выраженность.

Побочный эффект флуоксетина и других СИОЗС в виде бессонницы можно уменьшить, перенеся прием препарата на первую половину дня.

Сексуальную дисфункцию на фоне приема СИОЗС (частота ее в целом достигает 30–40%) можно уменьшить путем пропуска приема препарата с более коротким периодом полувыведения (например, пароксетина и сертралина, но не флуоксетина) за 24 часа до предполагаемой сексуальной активности.

Холинергические побочные эффекты можно уменьшить назначением холинергического препарата бетанехола по 25–50 мг 3–4 раза в сутки (это может быть полезным, в частности, при задержках мочеиспускания). Для быстрого купирования задержек мочи используют физостигмин в дозе 0,5–2 мг каждый час внутримышечно или подкожно.

При выраженной сухости во рту можно использовать 1% раствор пилокарпина, которым следует полоскать рот минут за 30–40 до того, когда потребуется саливация – например, перед публичным выступлением, едой и т.д.

Нечеткость зрения в результате приема ТЦА можно устранить при помощи глазных капель 2% или 4% раствора пилокарпина (торговое название – фотил форте) по 1 капле в глаз 2 раза в сутки, либо приемом

бетанехола внутрь. Если антидепрессант-ТЦА при этом эффективен, хорошо переносится и планируется его длительный прием - возможна коррекция зрения с помощью очков на период лечения.

6. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Степень безопасности и побочные эффекты антидепрессантов, как и других психотропных средств у детей и подростков имеют ряд существенных особенностей по сравнению со взрослыми. Это связано с особенностями ферментных систем, участвующих в метаболизме психотропных препаратов, а также более низкой биодоступностью, их более быстрым метаболизмом и выведением в сравнении со взрослыми.

Иллюстрацией этих отличий является, в частности то, что при отчетливой эффективности ТЦА в лечении депрессий у взрослых у детей эти препараты не обладают отчетливым антидепрессивным эффектом; как уже отмечалось, антидепрессанты-СИОЗС способны увеличивать риск суицидального и агрессивного поведения у детей, подростков и молодежи, но у взрослых и тем более пожилых такого побочного эффекта нет. При использовании антидепрессантов в лечении детей очень важная роль принадлежит семье и степени информированности взрослых в этой области [12,13]. Кроме того, вполне очевидно, что проведение клинических испытаний в группах пациентов детского и подросткового сопряжено с большим числом дополнительных трудностей как технического, так и этического порядка [11,14].

В таблице 2 приведены сводные данные о препаратах-антидепрессантах и показания, одобренные FDA США для использования у пациентов детского и подросткового возраста [11].

Таблица 2

Рекомендации по назначению антидепрессантов в детском и подростковом возрасте (FDA, США)

Лекарственный препарат	Расстройство	Показания, одобренные FDA и возраст, для которого использование разрешено
Флуоксетин	Большая депрессия	8 лет и старше
	ОКР	7 лет и старше

	БАР, депрессивный эпизод	10 лет и старше
Сертралин	ОКР	6 лет и старше
Эсциталопрам	Большая депрессия	12 лет и старше
Флувоксамин	ОКР	7 лет и старше
Кломипрамин	ОКР	10 лет и старше
Дулоксетин	ГТР	7 лет и старше
Атомоксетин	СДВГ	6 лет и старше

Примечания:

БАР – биполярное аффективное расстройство;

ГТР – генерализованное тревожное расстройство;

ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство;

СДВГ – синдром дефицита внимания с гиперактивностью.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, побочные эффекты при использовании антидепрессантов являются важной и по существу, обязательной частью повседневной работы врача. Умение их предвидеть, рано распознать, подготовить к ним пациента, а также лечить и справляться с ними, в значительной степени, определяют комплаенс, отношения врача и пациента и, следовательно, эффективность лечебного процесса в целом.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Быков, Ю.В. Резистентные депрессии. Практическое руководство / Ю. В. Быков, Р. А. Беккер, М. К. Резников. – Киев : Медкнига, 2013. – 400 с.
2. Евсегнеев, Р.А. Психиатрия в общей медицинской практике : Руководство для врачей. – М. : Медицинское информационное агентство, 2010. – 592 с.
3. Евсегнеев, Р.А. Эндокринные расстройства в работе психиатра : учебно-методич. пособие / Р. А. Евсегнеев. – Минск : БелМАПО, 2017. – 28 с.
4. Краммер, Дж. Использование лекарств в психиатрии / Дж. Краммер, Б. Гейне. – Амстердам ; Киев, 1996. – 256 с.
5. Мосолов, С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С. Н. Мосолов. – СПб : Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
6. Руководство по клинической психофармакологии /А. Ф. Шацберг [и др.] ; пер. с англ. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 608 с.
7. Темков, И. Осложнения при психофармакологической терапии / И. Темков // Руководство по психиатрии : в 2 т. / под ред. Г. В. Морозова. – М. : Медицина, 1988. – Т. 2. – С. 508–525.
8. Стал, С.М. Основы психофармакологии. Теория и практика : пер. с англ. / С. М. Стал ; под ред. Д. Криницкого. – Москва : ГЭОТАРМедиа, 2020. – 656 с.
9. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. (Формулярная система) / под ред. А. Г. Чучалина [и др.]. – М. : Человек и лекарство, 2013. – Вып. 14. – 995 с.
10. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: CINP Task Force report based on a review of evidence / N. Sartorius [et al.] // Int J Neuropsychopharmacol. – 2007.– Vol. 10, №. 1. – P. 1–207.
11. IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health [Electronic resource] / Geneva : International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2015. – Mode of access: <https://iacapap.org/Russian>. – Дата доступа: 22.06.2022.
12. Helping Your Depressed Child: A Reassuring Guide to the Causes and Treatment of Childhood and Adolescent Depression / L. L. Kerns, A. B. Liberman. – Roseville ; CA : PrimaPub, 1993. – 284 p.
13. Bipolar disorder: A Guide for Patients and Families / F. M. Mondimore M. D. – Baltimore ; MD : John Hopkins University Press, 1999. – 304 p.
14. Child and Adolescent Psychiatry (Practical Guides in Psychiatry) / D. Stubbe. – 1st ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – 283 p.

Учебное издание

Евсегнеев Роман Александрович
Евсегнеева Екатерина Романовна

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 30.12.2022. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,31. Уч.- изд. л. 1,76. Тираж 100. Заказ 72.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

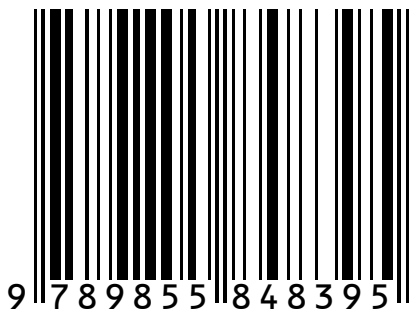
Кафедра психиатрии и наркологии

Р.А. Евсегнеев, Е.Р. Евсегнеева

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Минск, БелМАПО
2023

ISBN 978-985-584-839-5



9 789855 848395

