

Сравнительный анализ антидепрессантов в "малой психиатрии"

 Валентин Гаврилович Нечаев

Нижеследующий текст это фактически записки на манжетах. Сюда поместил для удобства удаленного доступа. Информация техническая, узко профессиональная и для не специалистов не представляет интереса.

Все современные антидепрессанты обладают примерно равным эффектом в плане собственно антидепрессивного действия, однако значительно различаются по действию на сопутствующую симптоматику, по частоте и выраженности осложнений. Именно по этим критериям их и стоит подбирать. Классические трициклические АД, равно как и ингибиторы МАО, все еще остаются «золотым стандартом» в своей антидепрессивной эффективности. Однако к их применению существует масса ограничений. ТАД имеют множество неприятных осложнений, ингибиторы МАО предъявляют жесткие требования по совместимости с другими лекарствами и соматическому состоянию пациента. В рамках парктики «малой психиатрии» они не являются препаратами выбора, к ним стоит обращаться только по исчерпанию прочих возможностей.

Для лечения генерализованного тревожного расстройства, социофобий, панических атак и большого депрессивного расстройства препаратом выбора на сегодняшний день являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СИОЗС.

Ингибиторы обратного захвата серотонина. СИОЗС.

Самый первый - флюоксетин (прозак) Патент истек в 2001, выпускается множество дженериков. В РФ доступен в дозировке 10 мг и 20 мг по цене от 60-80 рублей / 20 таблеток. в настоящее время кроме низкой цены преимуществ не имеет. Побочные явления (сравнимо с плацебо), - тошнота 24%/9%, бессонница 19%/10%, сонливость 12%/6%, тревога 12%/6%, нервозность 13% и 8%, астения 11% на 6%, тремор 9% на 2%. В большинстве случаев прием флюоксетина сопровождается сексуальными дисфункциями, связанными с понижением либидо, а также с изменением массы тела. Это проявления общие для всей группы, строго говоря, не являются осложнениями, но понижают качество жизни пациента и часто затрудняют прием; у флюоксетина они выражены в наибольшей степени. Синдром отмены выражен умеренно, и уступает пароксетину, флувоксамину и венлафаксину. Механизм действия, - через 5НТ-2с антагонизм (разновидность серотониновых рецепторов) и сигма-1-рецепторы (больше циталопрама, меньше флувоксамина).

Современных СИОЗС II поколения в продаже 5 штук. Флувоксамин (феварин), пароксетин (паксил, рексетин), циталопрам (ципрамил), эсциталопрам (ципралекс) и сертралин (золофт, асентра). Лицензии на всех истекли в нулевые, все выпускаются в дженериках. Кроме них, есть бй препарат, - вилазодон, - только в январе 2011 допущен FDA, продажи его только начались в США, до нас доберется не скоро. Плюс дапоксетин, - обладает слабой антидепрессивной активностью, как АД не используется, эффективен при лечении преждевременной эякуляции у мужчин (допущен FDA в 2004).

Все СИОЗС II поколения обладают примерно одинаковой эффективностью, - около 50% результат на фоне лечения и 20% длительных ремиссий. Все они в 60-65% случаев вызывают сексуальную дисфункцию связанную со снижением либидо (аноргазмия у женщин, затруднения с эрекцией и эякуляцией у мужчин), а также повышение аппетита и набор веса.

Сертралин 1991 года рождения, лицензия истекла в 2006, в 2007 самый выписываемый АД. В РФ продается под множеством названий, - Асентра, Золофт, Стимулотон, Серената, Серлифт, Торин, в дозировках 50 мг и 100 мг по цене от 700 до 1400 руб / 28 табл.

Эффективность сравнима со старыми трициклическими АД (амитриптилин, анафранил, имипрамил), но значительно меньше побочных эффектов. По недоказанным сведениям, применение может обострять суицидальные тенденции. Показан при большом депрессивном расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве, генерализованном тревожном, панических атаках, социофобии и посттравматическом стресс-синдроме. В 1,4 раза эффективней флюоксетина. В 80% снижает частоту панических атак; эффективность равна пароксетину и альпразоламу. Побочки (относительно плацебо)- тошнота 24% и 11%, бессонница 24% и 11%, диарея 20 и 10%, сухость во рту 14 и 8%, сонливость 13 и 7%, головокружение 12 и 7 %, тремор 8 и 2%. Сексуальные дисфункции: 61-67% мужчин отмечают негативные последствия в сексуальной жизни на приеме сертралина. У 41% женщин отмечается трудности в достижении оргазма и у 12% женщин проявляются проблемы с физиологическим компонентом сексуального возбуждения (отсутствие или недостаточность увлажнения при возбуждении). Это проблемы общие для всех СИОЗС, очень немogie АД (например, -нефазодон и бупропион) не сопровождаются сексуальными дисфункциями.

Пароксетин 1992г.р, лицензия истекла в 2007. В РФ продается под именем Паксил, Адепресс, Рекситин, в дозировке 20 мг по цене от 500 до 1300 руб / 30 табл.

Самый мощный из СИОЗС, антагонист 5НТ-1 и 5НТ-2 серотониновых рецепторов.

Самый большой синдром отмены среди всех СИОЗС. Кроме того, в отличие от прочих препаратов группы, может применяться для лечения преждевременной эякуляции. Есть сведения, что пароксетин эффективен при климатических депрессиях и для лечения компульсивной игровой зависимости. Противопоказан до 18 лет (считается, что может обострять суицидальные тенденции). Может применяться для лечения депрессий пожилого возраста.

Побочные эффекты (сравнимо с плацебо), - тошнота 26 и 9%, сонливость 23 и 8%, трудности с достижением эякуляции 13 и 0%, астения 15 и 6%, потливость 11 и 2%, головокружение 13 и 6%, бессонница 13 и 6%, сухость во рту 16 и 12%, запор 14 и 9%, тремор 8 и 2%. Пароксетин может вызывать маниакальные или гипоманиакальные состояния, особенно у пациентов с предрасположенностью (до 8%).

Флувоксамин 1993 г.р., Продается в РФ как Феварин 50 мг и 100 мг по цене 500-750 руб / 15 табл.

одобрен для лечения обсессивно-компульсивных расстройств и социофобии; в том числе у подростков. Чаще всего выписывается при ОКР, в остальном показания как у прочих СИОЗС. После пароксетина 2й по выраженности синдром отмены. Нарушения сексуальной функции наименее выражены у флувоксамина среди всех СИОЗС.

Циталопрам 1989 г.р., патент истек в 2003. В РФ Ципраamil, Опра, Сиозам. 20 мг и 40 мг по цене 900-1700 руб / 28 таблеток.

Утвержден для лечения большого депрессивного расстройства. Также выписывается при различных тревожных расстройствах, но в этом качестве не утвержден FDA,- панические атаки, генерализованное тревожное расстройство, дисморфобия, ОКР.

Хорошо переносится, считается предпочтительным выбором для пожилых и соматически отягощенных пациентов. Имеет антигистаминное действие,- препарат с умеренным седативным действием. Синдром отмены средний. Перекрестно с серотонином, вызывает рост концентрации дофамина в межсинаптической щели, что может приводить к эмоциональной лабильности и перепадам настроения.

Эсциталопрам 2001 г.р., патент еще действует (срок истечения 2012). На сегодняшний момент это самый выписываемый АД на западе. В РФ продается как Ципралекс и Селектра, 10 мг 800-1700 руб / 28 табл.

Показан для лечения большого депрессивного расстройства и генерализованного тревожного расстройства. При сходной эффективности, наименьшие среди СИОЗС побочные эффекты. Относительно плацебо , - бессонница 14 и 4%, сухость во рту 9 и 3%, сонливость 9 и 1%, головокружение 7 и 2%, потливость 8 и 1%, запор 6 и 1%, слабость и усталость 6 и 2%, желудочные расстройства 6 и 1%.

NB! Согласно исследованиям NICE за 2010,- по мета-анализу все СИОЗС достоверно эффективны при выраженных расстройствах. При умеренных проявлениях депрессии и суб-депрессивном фоне их эффективность мало отличается от плацебо. Только 2 антидепрессанта прошли «порог клинической эффективности», - это пароксетин и венлафаксин. Для всех прочих эффективность признана недостаточно достоверной.

Не-СИОЗС АД.

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина СИОЗСН

За счет блокады как серотониновых, так и эпинефриновых рецепторов эффективность выше, чем для классических СИОЗС и сравнима со старыми ТАД. Так, для всех СИОЗС результат достигается примерно в 50% случаев, для СИОЗСН этот показатель достигает 70%. Действие препаратов меняется по мере нагнетания дозы. В малых дозировках действуют только как серотониновые ингибиторы, и в этих дозах действие ничем не отличается от обычных СИОЗС. Но по мере увеличения терапевтической дозы начинают проявлять себя как ингибиторы обратного захвата норадреналина (в большей степени у венлафаксина, в меньшей,- у дулоксетина), а в максимальных дозировках добавляется и дофаминэргический эффект. В настоящее время наблюдается постепенное смещение фокуса предпочтений от СИОЗС к СИОЗСН. Два самых часто используемых препарата из этой группы,- венлафаксин (эффектор) и дулоксетин (симбалта). Это АД с общестимулирующим действием. Для всех выражен синдром отмены.

Венлафаксин 1993 г.р. Патент истек в 2007. Второй после эсциталопрама по объемам продаж в 2009г США. Цена дженериков в РФ,- под именем Эфевелон 37,5 мг 600 руб / 30 табл; Велафакс 75 мг 500 руб / 28 табл; Велаксин 37,5 мг 670 руб / 28 табл, Велаксин 75 мг 970 руб / 28 табл.

Препарат, в отличие от СИОЗС, - очень редко вызывает сексуальные дисфункции и нарушение пищевого поведения. Для умеренно выраженного депрессивного расстройства один из двух АД (вместе с пароксетином), признанный NICE как прошедший порог «достоверной клинической эффективности».

Лицензирован для лечения большого депрессивного расстройства, генерализованного тревожного расстройства и тревожных депрессий. Также назначается при социофобиях и панических атаках. Эффективность при депрессии равна амитриптилину и имипрамину, и превышает эффективность сертралина и флуоксетина. Метаанализ от 2000г показал, что венлафаксин даже превосходит по эффективности трициклические АД и равен бупропиону, но уступает последнему по числу достигнутых ремиссий. При лечении ОКР эквивалентен анафранилу, при меньшем объеме побочных явлений.

Несмотря на общестимулирующий эффект, часть пациентов отмечает выраженную седацию. Также, из-за своего адренергического действия не показан при лечении биполярного расстройства, либо рисках развития маниакальных состояний. Может повышать артериальное давление.

Осложнения (по сравнению с плацебо). Тошнота 37 и 11%, сонливость 23 и 9%, сухость во рту 22 и 11%, головокружение 22 и 9%, бессонница 18 и 10%, сексуальная дисфункция 12 и 0%, астения 12 и 6%, тревожность 6 и 3%.

44% пациентов жалуются на «трудности с запоминанием» на приеме венлафаксина. У препарата ярко выражен синдром отмены, соответствует таковому у пароксетина.

Дулоксетин Рекомендован FDA для лечения депрессий и фибромиалгии в 2004; в 2007 утвержден для лечения генерализованного тревожного расстройства. Патент не истек, дженериков не производится. В РФ продается под именем Симбалта 30 мг и 60 мг от 1000 руб / 14 капсул.

Для слабо- и умеренно-выраженной депрессивной симптоматики действие дулоксетина незначительно превышает плацебо (впрочем, как и у большинства АД). При прямом сравнении с эсциталопрамом в лечении депрессии дулоксетин показывает чуть меньшую переносимость и чуть меньшую эффективность. В лечении генерализованного тревожного расстройства абсолютно аналогичен венлафаксину. Результативность при синдроме хронической усталости в настоящее время обсуждается. Кроме того, назначается при диабетической нейропатии и синдроме недержания мочи.

Побочные эффекты соответствуют венлафаксину, однако несколько менее выражены, - тошнота, бессонница, сонливость и головокружение встречается в 10-20% случаев. Курсовой прием требует контроля за артериальным давлением.

Помимо указанных двух препаратов, к группе СИОЗСН относятся:

Милнацепран. В США FDA лицензировало его применение при фибромиалгии, но не утвердила для лечения большого депрессивного синдрома. Между тем, активно выпускается в странах Зап.Европы и Лат.Америки как антидепрессант. В РФ доступен под именем Иксел 25 и 50 мг 1500-2000 руб / 56 табл.

Особенностью этого АД является заметное анальгезирующее действия, благодаря чему он показан для пациентов с депрессивными расстройствами на фоне хронического болевого синдрома. Для расстройств с выраженным тревожным компонентом действие милнацепрана не доказано. Побочные эффекты незначительно (около 5%) превышают плацебо. Может оказывать угнетающее действие на сексуальную функцию.

Сибутрамин Как антидепрессант не используется. Используется для лечения ожирения, понижает аппетит, эффективность как анорексанта приближается к амфетаминам. В РФ продается под именем Линдакса 10 мг и 15 мг 1200-1300 руб / 30 табл и Редуксин 10 мг и 15 мг 2400-3000 руб / 60 табл.

Desvenlafaxine (Pristiq), - активный метаболит венлафаксина, поступил в продажу в США в 2008, в РФ не поставляется.

Левомилнацепран, - изомер милнацепрана, в настоящее время в разработке.

Бицифадин, - антидепрессивный эффект не выявлен, в разработке, изучается как не-опиоидный, не-НСПВС анальгетик.

Тетрациклические антидепрессанты.

Механизм действия связан с антагонизмом серотониновых и адрено-рецепторов, что приводит к накоплению серотонина и норадреналина в межсинаптической щели, усиливают центральную серотонин- и норадрен-эргическую передачу. Самый популярный в классе- миртазапин (ремерон), иногда выписываются старые препараты,- миансерин (леривон) и мапротилин (людииомил).

Миртазапин 1990 г.р. В РФ продается под именем Ремерон 0,03 1000-2500 руб / 10-30 табл, Миртазен 30 мг 1200 руб / 30 табл, Миртазонал 900 руб / 30 табл.

Антагонист 5HT-2 и 5HT-3 серотониновых рецепторов, практически не связывается с 5HT-1. Сильный антагонист H1-гистаминовых рецепторов. Слабо связывает альфа-адренорецепторы. Применение: БДР, ГТР, ОКР, социофобии и панатаки, бессонница, зуд.

Один из самых эффективных АД на рынке. По обзору 2009, в своей антидепрессивной эффективности превосходит СИОЗС, СИОЗСН, бупропион и миансерин. Превосходит тразодон (триттико). Сравним с большинством трициклических АД, включая amitriptилин, доксепин и кломипрамин. Уступает имипрамину. В комбинации с венлафаксином применим для резистентных депрессий, результативность в этом сегменте сравнима с MAO.

Вызывает сильную седацию и сонливость (за счет выраженного гистаминного действия), используется для лечения нарушений сна. Вызывает повышение аппетита и рост массы тела, - одно из самых ярко выраженных проявлений среди всех АД. Кроме этого, обычные побочные эффекты,- головокружение, ослабление когнитивной функции, растормаживание, размытость и усталость зрения, яркие причудливые и ясные сновидения/кошмары, сухость во рту, запоры. По другим сведениям, частота побочных эффектов не столь драматична, и составляет (относительно плацебо): сонливость 54 и 12%, сухость во рту 25% (15%), повышение аппетита 17% (2%), повышение массы тела 12% (2%), запор 13% (7%), астения 8% (5%),

головокружение 7% (3%), необычные сновидения 4% (1%), нарушение процесса мышления 3% (1%), тремор 2% (1%), спутанность сознания 2% (0%). Относительно прочих АД редко вызывает тошноту, диарею, бессонницу и сексуальную дисфункцию.

Миансерин -1978 г.р. В РФ продается как Леривон 30 мг 900 руб / 30 табл.

Антагонист почти всех 5HT-рецепторов. Н1-гистаминовый блокатор. Антагонист альфа-адренорецепторов. Отсутствуют холинолитические проявления.

За счет гистамино- и альфа-адрено-блокады выражено седативное и анксиолитическое действие. По своему действию схож с мirtазапином, но чаще проявляются аллергические реакции и менее выражено антидепрессивное действие. Не имеет явных преимуществ относительно мirtазапина.

Мапротилин разработан в начале 80-х. Требуется 3-кратный прием. Продается как Людиомил 10 мг и 25 мг 600-800 руб / 30 табл.

Сильный Н1-блокатор. Умеренный- 5HT-2 и альфа2-блокатор. Нет холинолитических проявлений. Имеет осложнения, подобные старым ТАД. Относительно прочих препаратов в своем классе заметных преимуществ не имеет.

Ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина

Бупропион (Веллбутрин, Зибан). 1974 г.р., как антидепрессант допущен FDA в 1985, но в 1986 допуск отозван. Повторно разрешен к применению под именем Wellbutrin SR (для 2-кратного приема), с 2003 в продаже как Wellbutrin XL (для 1 кратного приема). С 1997 г. выпускается под именем Зибан как противотабачное средство. В США по состоянию на 2007 занимал 4-е место на рынке АД после сертралина, эсциталопрама и флуоксетина.

В РФ не продается. В интернете можно найти сомнительного происхождения копии от сомнительных продавцов, под именем Зибан 150 мг 2100 руб / 60 табл, позиционируется как средство борьбы с курением.

Один из самых своеобразных АД. Избирательно влияет на транспорт дофамина, также подавляет обратный захват норадреналина. Антагонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Наиболее популярен как добавочный препарат при недостаточном эффекте от основного СИОЗС. Один из 3х АД, практически не вызывающий сексуальных дисфункций (как и мirtазапин и тианептин). Более того, препарат статистически достоверно повышает либидо. Не приводит к повышению массы тела.

Для клинических депрессий эффект аналогичен СИОЗС II поколения. Частота ремиссий выше, чем у венлафаксина. Доказано для циталопрама и сертралина, что в случае недостаточного ответа на монотерапию, предпочтительно дополнительное назначение бупропиона, чем смена СИОЗС на монотерапию другим препаратом. Результативность бупропион+СИОЗС 70-80%, устойчивые ремиссии 30% (против 20% при монотерапии бупропионом или СИОЗС).

Применимость при тревожных расстройствах ограничена. Умеренно эффективен при социофобиях и тревожных депрессиях. Не показан при панических атаках и не-социальных фобиях (напр. агорафобиях). Может вызвать агитацию, особенно при неконтролируемом приеме.

Облегчает синдром отмены при никотиновой зависимости. Среди бросивших курить, в наблюдениях в течение 7 недель острую тягу к возобновлению курения на бупропионе отмечали 27%(против 56% на плацебо). Неустойчивость настроения была в 21% (против 32% у плацебо-группы). Однако, эффективность бупропиона уступает варениклину. В течение года стойкая ремиссия достигнута: 10% в плацебо-группе, 15% для бупропиона и 23% для варениклина. В начале лечения, бупропион замедляет набор веса у бросивших курить, - через 7 недель средняя прибавка веса для группы бупропиона 1,5кг, для плацебо 2,7кг; однако со временем разница теряется и на 28й неделе для обеих групп составила 4,8 кг.

Может использоваться для лечения сексуальной дисфункции у пациентов без депрессии. По результатам 12 недельного курса бупропиона отмечали улучшение или значительное улучшение сексуальной жизни 63% пациентов (обеих полов), против 3% у плацебо-группы.

Есть сведения о эффективности препарата при синдроме дефицита внимания и гиперактивности у взрослых, однако эти данные еще обсуждаются. В отличие от большинства статей русской Википедии, статья, посвященная бупропиону, это практически дословный перевод английской статьи и может быть рекомендована к прочтению.

Активатор обратного захвата серотонина

Тианептин (коаксил). Известен с 1988. Продается под именем Коаксил 12,5 мг 400 руб / 30 табл. Рассчитан на 3-кратный прием.

Еще один из самых своеобразных АД. По действию прямо противоположен СИОЗС, однако тоже обладает антидепрессивным эффектом, механизм этого все еще обсуждается, видимо действие связано с перекрестным дофаминэргическим действием, а также долговременным эффектом на СА1 зону гиппокампа. За счет активации нейронального захвата обладает стимулирующим действием, повышает настроение. Имеет выраженное антидепрессивное и анксиолитическое действие без седации и антихолинергических проявлений. Может назначаться пожилым больным. Может назначаться больным алкоголизмом в абстинентный период. Обладает активностью как антиконвульсант и анальгетик.

Эффективен при тяжелых депрессиях, аналогичен амитриптилину, имипрамину и флуоксетину. Для сочетанных тревожных депрессий дает больший эффект, чем мапротилин. Пароксетин и тианептин показали сходную эффективность при лечении панических атак.

Осложнения: сухость во рту 20%, запор 15%, головокружение 13%, бессонница и/или избыточно яркие сновидения 20%.

В настоящее время в РФ часты случаи злоупотребления коаксиллом с целью кустарного изготовления наркотических средств, с очень тяжелыми осложнениями, поэтому из продажи он практически изъят.

Агонист/антагонист обратного захвата серотонина

Тразодон (триттико). Разработан в Италии в 60е годы. Продается в РФ как Триттико 150 мг 400 руб / 20 табл.

Рассчитан на 3х кратный прием. Утвержден FAD в 1981. Воздействует на различные 5HT- рецепторы, к всем кроме одного из них выступает антагонистом, в то же время агонист к рецептору 5HT-1a , угнетает транспорт серотонина. Единственный активно использующийся препарат в своем классе. Седатик. Обладает анксиолитическим и гипнотическим эффектом. Показан для лечения биполярного и монополярного расстройств, бессоннице и нарушениях сна.

За счет выраженного действия на 5HT-2a эффективен при тревоге и депрессиях. Т.к. к прочим рецепторам его сродство гораздо ниже, поэтому не вызывает повышения аппетита и роста массы тела. Не выражено антихолинергическое действие. Может назначаться пациентам пожилого возраста. Показан для больных алкоголизмом в периоде абстиненции. Может назначаться при органических поражениях ЦНС.

Побочные эффекты в основном совпадают с ТАД, однако значительно менее выражены.

Как редкое осложнение упоминают сердечную аритмию и приапизм. Приапизм, несмотря на свою редкость, может приводить к тяжелым последствиям, т.к. в 33% случаев требует хирургического вмешательства, что может привести к стойкому нарушению сексуальной функции вплоть до импотенции.

Автор - врач психиатр и психотерапевт Бесчастная Павел Сергеевич