

Базисные парадигмы использования антидепрессантов в реальной клинической практике

М. В. Путилина, д.м.н., проф. кафедры
Н. В. Теплова, д.м.н., проф., зав. кафедрой
Г. А. Червякова, к.м.н., доцент кафедры
Ю. Н. Ерёмкина, к.м.н., доцент кафедры

Кафедра клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Basic paradigms of antidepressants use in real clinical practice

M. V. Putilina, N. V. Teplova, G. A. Chervyakova, Yu. N. Eryomina
 Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

Статья посвящена основам диагностики и терапии тревожно-депрессивных расстройств. Отдельно рассмотрены показания, особенности применения антидепрессантов на примере лекарственных препаратов класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Описаны преимущества Сертралина как единственного дофаминсберегающего антидепрессанта с высокой степенью безопасности и минимальным риском нежелательных лекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: антидепрессанты, тревожно-депрессивные расстройства, лекарственные взаимодействия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, сертралин.

Summary

The article is devoted to the basic principles of diagnosis and treatment of anxiety-depressive disorders. The indications, features of the use of antidepressants are considered separately on the example of drugs of the class of selective serotonin reuptake inhibitors. The advantages of Sertraline as the only dopamine-sparing antidepressant with a high degree of safety and a minimal risk of unwanted drug interactions are described.

Key words: antidepressants, anxiety-depressive disorders, drug interactions, selective serotonin reuptake inhibitors, sertraline.

Введение

В настоящее время среди населения планеты фиксируется рост тревожно-депрессивных расстройств (ТДР), даже без учета пандемии COVID-19 [1]. Симптомы ТДР встречаются у 76 % населения мира [2]. Тревога и депрессия могут быть коморбидным фоном у пациентов с любым соматическим заболеванием, с поражениями головного мозга гипоксического, аутоиммунного, метаболического, интоксикационного характера, при патологическом изменении гормонального статуса, сахарном диабете [3, 4]. Риск появления ТДР увеличивается с возрастом, причем у пожилых людей они нередко протекают атипично и не распознаются вовремя [5]. В то же время депрессии или тревожно-депрессивным состояниям подвержено около 5 % детей и подростков в возрасте от 10 до 15 лет. Общая распростра-

ненность депрессии (всех разновидностей) в юношеском возрасте составляет от 15 до 40 % [5]. ТДР требуют ранней диагностики и терапии, но в реальной клинической практике возникает ряд обстоятельств, мешающих решению данной проблемы. В большинстве случаев пациенты не обращаются к профильным специалистам из-за страха психиатрического диагноза, лечатся у неврологов, терапевтов и врачей общей практики [6], что повлекло за собой рост назначения антидепрессантов непрофильными специалистами [7]. К сожалению, подход к выбору препарата часто субъективен без оценки эффективности и безопасности лекарственного средства [8]. Кроме этого, истинный диагноз практически не ставится, так как депрессия, с которой сталкиваются врачи-интернисты в повседневной практи-

ке, чаще всего протекает в скрытой, атипичной форме, маскируясь разнообразными психовегетативными, алгическими, соматическими проявлениями [7]. Если есть коморбидные состояния, например неврологические заболевания, то выявить ТДР еще сложнее, так как они протекают без типичных жалоб на сниженное настроение, тоску, потерю интереса к жизни и др. Они скрыты за соматическими жалобами, которые в сознании больного не имеют ничего общего с депрессией [8, 9]. Для выявления таких расстройств у пациентов терапевтического профиля с последующим назначением антидепрессантов прежде всего необходимо поставить правильный диагноз, а потом назначить медикаментозную терапию с учетом коморбидности и индивидуальных особенностей пациента.



М. В. Путилина



Н. В. Теплова



Г. А. Червякова



Ю. Н. Ерёмкина

Диагностика тревожно-депрессивных расстройств

Врачу амбулаторного звена очень трудно из-за ограниченного времени приема, других объективных сложностей использовать шкалы для диагностики ТДР, поэтому необходимо выявлять соматические маски, обращая внимание на дифференциальную диагностику, чтобы исключить другие заболевания. В первую очередь необходим тщательный опрос пациента с целенаправленным углублением на выявление нарушений сна, аппетита, изменение массы тела, снижение либидо, постоянную слабость, утомляемость, потерю интереса к окружающему. Особый анализ жалоб должен проводиться у пациентов старших возрастных групп. Такие проявления, как нарушение концентрации внимания и памяти, апатия являются симптомами первичных депрессий в пожилом возрасте [4, 10, 12]. Они носят название псевдодементных, для них характерны снижение памяти, особенно о недавних событиях, замедленность мышления, причем эти нарушения не соответствуют критериям деменции и часто возникают в течение нескольких дней или недель после стресса или значимых для больного социально-бытовых проблем [13]. Депрессия часто сопровождает различные типы деменции, как дегенеративные, так и сосудистые. Учитывая, что с возрастом частота болезни Альцгеймера, так же, как и других типов деменции, возрастает в несколько раз, значимость выявления и дифференциальной диагностики депрессий становится очевидной.

Особенностью соматических (ларвированных) депрессий и панических атак является несоответствие жалоб пациента и данных объективного обследования, частое обращение за медицинской помощью к разным специалистам [14]. Клинически в большинстве случаев выявляются вегетативно-соматические расстройства (триада Протопопова): спастический запор, мидриаз, тахикардия [11, 12]. Снижается тургор кожи, окраска становится более бледной. Сухость кожи часто ассоциирована с повышенной

ломкостью ногтей и выпадением волос. Основными проявлениями панических атак (ПА) являются вегетативные расстройства, возникающие спонтанно и беспричинно [15]. Диагностические критерии панической атаки включают не менее четырех симптомов, появляющихся внезапно, достигающих пика в течение 10 минут на фоне выраженного страха или дискомфорта:

- усиленное сердцебиение, ощущение сердечных толчков или учащение сердечного ритма;
- обильное спонтанное потоотделение;
- дрожание или озноб;
- чувство нехватки воздуха или удушья;
- боль или неприятные ощущения в груди или животе;
- головокружение, потемнение в глазах;
- дереализация (чувство нереальности происходящего) или деперсонализация (отчуждение от самого себя);
- страх смерти; парестезии;
- приливы жара или холода.

Динамику приступов ПА можно описать следующим образом: *приступы паники* → *агорафобия* (страх открытых пространств, большого скопления людей, бессознательный страх, испытываемый при прохождении без провожатых по большой площади или безлюдной улице) → *ипохондрия* (необоснованные или преувеличенные опасения за свое здоровье; поиск или уверенность в наличии у себя какого-либо заболевания при отсутствии его объективных признаков) → *депрессия*. При длительном течении ПА превалирует клиническая картина, характерная для депрессии [16].

Наиболее распространенные клинические маски ларвированных депрессий:

- 1) сердечно-сосудистые – учащенное сердцебиение, тахикардия, экстрасистолия, неприятные ощущения или боль в груди, колебания артериального давления, предобморочные состояния, приливы жара или холода, потливость, холодные и влажные ладони;

- 2) дыхательные – ощущение кома в горле, чувство нехватки воздуха, одышка, неравномерность дыхания;
- 3) неврологические – головокружение, головные боли, тремор, мышечные подергивания, вздрагивания, парестезии, напряжение и боль в мышцах, нарушения сна;
- 4) желудочно-кишечные – тошнота, сухость во рту, диспепсия, понос или запоры, боли в животе, метеоризм, нарушения аппетита;
- 5) мочеполовые – учащенное мочеиспускание, снижение либидо, импотенция;
- 6) терморегуляторные – беспричинные субфебрилитеты и ознобы;
- 7) нарушения сна (диссомнические расстройства) являются облигатными для ТДР. Чаще всего они представлены инсомнией и гиперсомнией. Типичны жалобы на ранние утренние пробуждения, у пациентов с тревожно-ажитированной депрессией нарушено засыпание;
- 8) к двигательным (моторным) нарушениям относятся замедленность действий (при коморбидности с тревожной суетливостью), мышечное напряжение с болевыми ощущениями различной локализации, тремор, неспособность расслабиться [12].

Наиболее распространенными видами маскированной депрессии являются цефалгический синдром, диффузные мышечные боли (фибромиалгии) и любые хронические болевые синдромы. Они выявляются у 7 из 10 пациентов с депрессией, однако необходимо помнить, что ТДР развиваются и у пациентов с объективными изменениями суставов, межпозвоночных дисков, головной болью [17, 18]. Локализация боли может быть разной: боли в спине, грудной клетке, шее, кардиалгии, в челюстно-лицевой области. Аффективные расстройства развиваются в три раза чаще у пациентов с мигренью, чем без нее [19, 20]. Депрессия лишь способствует поддержанию и усилению боли, провоцируя ее хронизацию [18], формирует болевое поведение (ша-

дящее положение больного участка тела, ограничение физических нагрузок, соблюдение строгой диеты, постоянное растирание болевой точки и т. д.).

В связи с этим при диагностике синдрома «депрессия – боль» важно обращать внимание на несоответствие жалоб больного его состоянию, отсутствие объективных признаков патологии, нелокализованный характер боли, постоянную миграцию боли, неэффективность или плохую переносимость лечения, отсутствие четких описаний характера и локализации боли при наличии других симптомов, например демонстративных черт личности, тоски, тревоги и колебаний настроения. Болевой синдром всегда сочетается с жалобами психопатологического и психовегетативного характера.

Нейропатическая боль (НБ) – это вид боли, который, в отличие от обычной, возникает не вследствие реакции на физическое повреждение, а в результате патологического возбуждения нейронов в периферической или центральной нервной системе [21]. Причинами развития этого болевого синдрома могут быть различные этиологические факторы: сахарный диабет (диабетическая нейропатия); заболевания печени; терминальная хроническая болезнь почек (в том числе при проведении гемодиализа); гипотиреоз; опоясывающий герпес; вирусный гепатит В и С; ВИЧ; клещевой боррелиоз; паранеопластические синдромы; заболевания крови; алкоголизм; дефицит витаминов группы В; туннельные синдромы; поражение черепных нервов; последствия лучевой терапии. Этот неполный список причин появления НБ дает представление об актуальности знания диагностических критериев и методов терапии для врача-интерниста. Установление нозологической принадлежности полинейропатий вызывает объективные трудности. Даже в специализированных клиниках причина остается неизвестной в 25 % случаев, не говоря уже о неспециализированных, где этиологический фактор поражения нервной системы устанавливается всего в 50 % случаев. Врачу амбулаторного приема необходимо понимать, что нейропа-

тия – заболевание всего организма, ассоциированного с эндотелиальной дисфункцией [22]. Клинические проявления НБ характеризуются высокой интенсивностью болевого синдрома. Боль без четкой ограниченной локализации, жгучая, стреляющая, покалывающая, мучительная для пациента. Однако возможно развитие и безболевого форм в виде онемения, парестезий, зябкости, зуда кожи, ощущения «стягивания» последней. Одним из типичных проявлений НБ являются аллодинии – болевые ощущения в ответ на неболевое раздражение различного типа (механическое, температурное и т. д.). Другим характерным феноменом является гипералгезия – интенсивная боль, возникающая при легком болевом раздражении, не соответствующая силе болевого стимула. Возможно появление гиперпатии – разлитой, жгучей боли при нанесении повторных ноцицептивных стимулов. Важно помнить, что назначение НПВС дает краткосрочный эффект или регистрируется полное его отсутствие. Две трети пациентов с НБ страдают от депрессии с симптомами умеренной или тяжелой степени выраженности или тревожного расстройства [23]. Любые полинейропатии сами по себе являются предикторами депрессии [24].

Таким образом, для постановки диагноза ТДР необходимо наличие минимум двух симптомов депрессивной триады и минимум трех дополнительных симптомов, в число которых входят чувство вины, пессимизм, трудности при попытке концентрации внимания и принятии решений, снижение самооценки, нарушения сна, нарушения аппетита, суицидальные мысли и намерения. При подозрении на наличие соматических заболеваний пациента, страдающего депрессией, направляют на консультацию к терапевту, неврологу, кардиологу, гастроэнтерологу, ревматологу, эндокринологу и другим специалистам (в зависимости от имеющейся симптоматики). Перечень дополнительных исследований определяется врачами общего профиля.

Ларвированные депрессии могут не выявляться даже при помощи тестов, поэтому при первом обраще-

нии пациента необходимо исключить соматическую или неврологическую органическую патологию. Патогенетическая общность формирования депрессии и целого ряда клинических феноменов, нередко доминирующих в структуре соматических расстройств, делает оправданным широкое применение антидепрессантов в медицинской практике.

Алгоритм выбора антидепрессанта в реальной клинической практике

Антидепрессанты (АД) (тимоаналептики, тимолептики) – психотропные лекарственные средства, применяемые в основном для лечения депрессии, оказывают терапевтическое влияние путем потенцирования синаптической передачи в серотонинергических и адренергических синапсах за счет увеличения концентрации и продолжительности жизни нейротрансмиттера в синаптической щели [25]. При этом одни препараты ингибируют моноаминоксидазу (МАО) – фермент, обеспечивающий метаболизм моноаминов в синаптической щели, а другие подавляют их обратный захват пресинаптическими структурами. Некоторые антидепрессанты наряду с ингибированием нейронального захвата моноаминов в различной степени блокируют М-холинорецепторы, рецепторы гистамина H_1 , α -адренорецепторы. Это, с одной стороны, обеспечивает дополнительный противотревожный и седативный эффекты, а с другой – реализацию побочного действия препаратов. Главным психотропным эффектом любого антидепрессанта является определенное соотношение адреносенсибилизирующего и адренолитического эффектов, первый из которых определяет тимоаналептическое, а второй – транквилизирующее влияние.

Антидепрессанты оказывают комплексное воздействие на организм [17, 23, 25]:

- нормализуют уровень моноаминов;
- нормализуют состояние рецепторов постсинаптической мембраны;

- снижают гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;
- нормализуют факторы выживания и роста клеток (цАМФ и цАМФ реактивный элемент-связывающий протеин);
- увеличивают мозговой нейротрофический фактор BDNF;
- нормализуют активность NMDA-рецепторов в гиппокампальных нейронах и восстанавливают взаимодействие глутаматэргических и моноаминэргических систем;
- улучшают нейропластичность.

При рассмотрении клинических показаний к приему антидепрессантов первостепенное значение имеет выделение двух групп препаратов этого класса психотропных средств: первая включает антидепрессанты первого поколения, вторая – тимолептики второго и последующих поколений [26].

Первую группу образуют антидепрессанты первого поколения: трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) и ингибиторы МАО.

В настоящее время в клинической практике *ингибиторы МАО (моноаминоксидазы)* применяются крайне редко, что связано с рядом соматических противопоказаний, большим числом осложнений, несовместимостью с другими антидепрессантами, ограничением в рационе питания. Антидепрессанты этой группы обладают неизбирательным, но выраженным тимолептическим эффектом; их применение сопровождается явлениями поведенческой токсичности и значительными числом побочных эффектов. Терапевтическая активность обусловлена совокупностью эффектов, присущих разным классам лекарственных веществ: адренопозитивного, холинонегативного, противорезерпинового и транквилизирующего. Причем ни один из указанных эффектов не определяет полностью антидепрессивное влияние.

Во вторую группу входят антидепрессанты второго поколения – селективные ингибиторы обратного захвата

серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, обратимые ингибиторы МАО-А. Препараты этой группы отличает избирательность действия, по силе сопоставимого с антидепрессантами первого поколения.

Для правильного выбора алгоритма терапии с использованием АД препаратов необходимо остановиться на актуальных вопросах: 1) может ли АД назначить не психиатр, или когда пациента необходимо отправить к нему на консультацию? 2) особенности использования АД в амбулаторной практике; 3) выбор конкретного препарата.

Ответы на эти вопросы значительно облегчают работу медицинского персонала и позволяют рационально индивидуально подобрать лекарственный препарат.

При назначении АД часто в рутинной медицинской практике встает вопрос: *может ли их назначить не психиатр, или когда пациента необходимо отправить к нему на консультацию?* Согласно имеющимся на сегодняшний день рекомендациям Минздрава РФ, лечение легкой и умеренно тяжелой депрессии проводит врач общей практики (семейный врач), тяжелой депрессии (особенно при наличии суицидальных мыслей) – психиатр [27, 28]. Наличие суицидальных мыслей, идей виновности, выраженной заторможенности либо агитации, резкого похудения, бессонницы сигнализирует о тяжести депрессивного состояния. Тяжелые (психотические) депрессии должны лечиться психиатрами. В каком случае невролог или терапевт обязан вызвать психиатра:

- Любой депрессивный эпизод с суицидальными мыслями.
- Любой депрессивный эпизод с психотическими расстройствами.
- Тяжелая депрессия.
- Резистентность к адекватному лечению СИОЗС или СИОЗСН.
- Биполярное депрессивное расстройство.

Терапия хронической и нейропатической боли проводится врачами терапевтических специальностей (терапевт, эндокринолог, невролог, врач общей практики).

Особенности использования АД в амбулаторной практике. У большинства врачей нет должного опыта работы с лекарственными веществами этого класса, они используют неадекватные схемы терапии (слишком долгое или необоснованно короткое время приема). Следует учитывать, что использование антидепрессантов у пациентов в амбулаторной практике имеет ряд особенностей. Во-первых, это наличие большого количества побочных эффектов, во-вторых – отсутствие положительного, а иногда и наличие негативного взаимодействия с лекарственными препаратами, используемыми для лечения основного заболевания (антиагреганты, гипотензивные средства и т.д.) [29, 30]. Препараты, действующие на ЦНС, могут давать неожиданно более сильные эффекты при обычных концентрациях в крови, а седативные и снотворные лекарственные средства действуют более длительно, чаще угнетают функцию дыхания [30]. Одним из главных недостатков антидепрессантов всех групп является длительное время развития эффекта – около 3–4 недель, при этом в начале лечения может возникать усиление тревоги, возможно появление акатизии, характеризующейся развитием субъективно неприятного или угнетающего беспокойства и потребности в постоянном движении, часто в сочетании с неспособностью спокойно сидеть или стоять. Подобная парадоксальная реакция обычно исчезает в течение первых 2 недель лечения. Чтобы снизить вероятность возникновения анксиогенного эффекта, рекомендуется использовать низкие начальные дозы. В общей клинической практике чаще всего депрессивные расстройства встречаются у коморбидных пациентов (сочетание двух и более заболеваний) в виде стертых атипичных форм с выраженной соматической окраской, поэтому на начальных этапах терапии рекомендуется использовать малые дозы, постепенно наращивая их до среднетерапевтических. Однако важно помнить, что одной из причин неэффективности терапии являются низкие дозы используемых

антидепрессантов и преждевременная отмена препарата, которая может привести к резкому обострению симптоматики. Отмену препарата производят лишь при достижения стойкого эффекта и постепенно [31]. Назначать терапию антидепрессантами необходимо не на 1 или 3, а на 6–12 месяцев. В этом смысле определенными преимуществами обладают серотонинергические антидепрессанты, которые, как правило, сразу назначаются в стандартной фиксированной на весь курс дозе.

Антидепрессанты избирательно назначают детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за повышенного риска возникновения суицидального поведения (попыток суицида и суицидальных мыслей), враждебности с преобладанием агрессивного поведения, склонности к конфронтации и раздражению. Рекомендуется избегать назначения АД (особенно из группы СИОЗС) в случае первичного развития судорожных припадков или усиления их частоты (у пациентов с ранее диагностированной эпилепсией).

Пациенты (и лица, ухаживающие за ними) должны быть предупреждены о необходимости при приеме АД контролировать любые проявления клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, а также необычных изменений в поведении и немедленно обращаться за медицинской консультацией при появлении этих симптомов.

Выбор конкретного препарата основывается на простых правилах: безопасность (минимальное количество побочных эффектов), отсутствие выраженного негативного эффекта на системную гемодинамику (артериальное давление) и когнитивную функцию. Исходя из этого целесообразна монотерапия АД с использованием удобных в употреблении лекарственных форм с простотой схемой лечения и титрования.

Среди современных классов антидепрессантов одними из наиболее используемых являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). СИОЗС – препараты первой линии в лечении депрессии и тревожных расстройств. СИОЗС переносятся значительно

лучше, чем ТЦА и другие антидепрессанты первых поколений. Они обладают широким спектром фармакологических эффектов с выраженным анальгетическим, анксиолитическим, антипаническим действием. Круг клинических синдромов, при которых доказана их клиническая эффективность, широк: хронический болевой синдром, булимия, ожирение, алкоголизм, обсессивно-компульсивные расстройства, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, панические расстройства и др. Препараты используются длительно – не менее полугода. Часто причиной преждевременного прекращения приема СИОЗС служат сексуальная дисфункция (снижение либидо и ухудшение эрекции) и индивидуальная непереносимость.

Выбор препарата определяется характером депрессивного синдрома. При тревожной депрессии показаны АД с седативным действием – амитриптилин, миансерин, тразодон, флувоксамин, а при преобладании заторможенности и апатии со стимулирующим – имипрамин, моклобемид, ребоксетин, флуоксетин. АД сбалансированного действия – сертралин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам могут назначаться в обоих случаях [29]. Показатели частоты отдельных неблагоприятных явлений на фоне терапии антидепрессантами могут значительно отличаться среди препаратов одного класса [32]. Риск их развития тем выше, чем больше выражены антихолинергические свойства препарата, выше используемая доза, длительный прием. Среди АД симптомы отмены наиболее характерны для венлафаксина и СИОЗС с коротким периодом полувыведения (например, пароксетина) [32].

Влияние на вес пациента

При длительном приеме антидепрессантов важно учитывать изменение массы тела пациента (повышенный риск набора лишнего веса) [33]. Сертралин (Золофт), Эсциталопрам, Флувоксамин практически не вызывают прибавки веса. Минимальное влияние на вес даже

при длительном приеме этих АД повышает комплаенс, сокращает число обращений по поводу рецидивов из-за самостоятельной отмены пациентом АД.

Риск лекарственных взаимодействий

У коморбидных пациентов применение антидепрессантов требует особой осторожности из-за высокого риска развития неблагоприятных лекарственных взаимодействий, что объясняется различным влиянием АД на систему цитохрома P450 [32].

Флувоксамин значительно ингибирует изоферменты CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, поэтому необходимо проявлять осторожность при назначении этих ЛС у пожилых пациентов и пациентов, одновременно получающих препараты, действующие на тромбоцитарную функцию (атипичные антипсихотические средства и фенотиазины, многие трициклические антидепрессанты, аспирин, НПВС), или препараты, увеличивающие риск развития кровотечений, а также у пациентов с кровотечениями в анамнезе и склонных к кровотечениям (например, у пациентов с тромбоцитопенией).

При комбинированной терапии с флувоксамином концентрация терфенадина, астемизола или цизаприда в плазме крови может нарастать, увеличивая риск удлинения интервала QT. Флувоксамин может приводить к незначительному снижению ЧСС (на 2–6 ударов в минуту). Возможно повышение концентраций пропранолола. Рекомендовано снижение дозы пропранолола.

Эсциталопрам может значительно ингибировать изоферменты CYP2C19, CYP3A4. У пациентов с сахарным диабетом лечение эсциталопрамом может изменить концентрацию глюкозы в крови, поэтому может потребоваться коррекция доз инсулина и (или) пероральных гипогликемических препаратов. Нарушение свертываемости крови может возникнуть при одновременном применении этого АД с пероральными

ми антикоагулянтами и лекарственными препаратами, влияющими на свертываемость крови (например, атипичными нейролептиками и производными фенотиазина, большинством ТЦА, ацетилсалициловой кислотой и НПВП, тиклопидином и дипиридамолом). В подобных случаях при начале или окончании терапии эсциталопрамом необходим тщательный мониторинг свертываемости крови. Одновременный прием с нестероидными противовоспалительными препаратами может привести к увеличению числа кровотечений.

Пароксетин значительно ингибирует изоферменты CYP2D6 и CYP2C19. При одновременном применении с варфарином, пероральными антикоагулянтами возможно увеличение времени кровотечения при неизменном протромбиновом времени. При одновременном применении с декстрометорфаном, дигидроэрготамином описаны случаи серотонинового синдрома. При применении с интерфероном возможно изменение антидепрессивного действия пароксетина. Одновременное применение триптофана может спровоцировать серотониновый синдром, проявляющийся ажитацией, беспокойством, расстройствами со стороны ЖКТ, включая диарею.

Сертралин (Золофт) имеет преимущество над некоторыми другими СИОЗС (особенно флувоксетином, пароксетином и флувоксамином), которое заключается в том, что он не является сильным ингибитором какого-либо конкретного фермента CYP, поэтому у него будет меньше нежелательных лекарственных взаимодействий, что позволяет широко использовать его в общетерапевтической практике. Сертралин не имеет активных метаболитов, что значительно увеличивает безопасность применения и снижает риск межлекарственных взаимодействий с препаратами базовой терапии соматических заболеваний (антигипертензивными, антиагрегантами и т. д.) [34]. При одновременном

применении антикоагулянтов непрямого действия с сертралином (в дозе 200 мг в сутки) отмечается незначительное, но статистически достоверное увеличение протромбинового времени.

Оценка индивидуальных фармакологических свойств АД

АД из группы СИОЗС обладают еще и собственными индивидуальными фармакологическими свойствами.

Пароксетин является единственным СИОЗС с потенциально значимыми свойствами умеренно ингибировать обратный захват норадреналина и блокировать холинергические рецепторы, что приводит к росту концентрации норадреналина. Холинолитические свойства препарата способствуют усилению норадренергических эффектов в центральной нервной системе [35]. В комбинации с препаратами холинэргического действия на фоне увеличения пула ацетилхолина возможно развитие патологической ситуации. Надо отметить, что при изолированном использовании пароксетина эта реакция не проявляется [36]. Исследование, проведенное экспертами из Ноттингемского университета, показало, что риск деменции среди пациентов от 55 лет и старше, принимавших пароксетин в течение 3 лет и более, увеличивается почти на 50% [36]. Интересен тот факт, что обнаружены ассоциации не только с развитием болезни Альцгеймера (БА), но и с сосудистой деменцией. Объяснить это можно вероятным запуском механизмов хронического холинергического истощения. В то же самое время для окончательного вывода необходимы дальнейшие исследования. Однако врачу необходимо учитывать это свойство пароксетина при назначении пожилым пациентам, получающих противодementную терапию.

Флувоксамин влияет на обмен серотонина, мелатонина, воздействует на сигма₁-рецепторы. В последние годы у флувоксамина выявлена способность стимулирования NGF (фактора роста нервов) – индуцированного

роста аксонов, за счет чего возможно повышение адаптивной нейропластичности. Однако выделяющийся под действием препарата серотонин и сам антидепрессант вступают в конкуренцию за одни и те же рецепторы, что нивелирует то возможное преимущество, которое приобретает антидепрессант в связи с рассматриваемыми свойствами [37].

Сертралин (Золофт) ингибирует обратный захват серотонина (5-НТ) в нейронах центральной нервной системы, превосходя амитриптилин в 100–200, флувоксамин – в девять, флуоксетин в пять раз [39–44]. Сертралин может купировать симптомы, связанные как с дефицитом серотонина, так и дофамина. Золофт – единственный антидепрессант СИОЗС, обладающий дофаминсберегающим механизмом [44]. Рост концентрации дофамина может способствовать редукции клинических симптомов. Дофамин обеспечивает чувство удовольствия вследствие активации системы вознаграждения, способствует формированию нового паттерна поведения, влияя на мотивацию, что крайне важно для устранения ТДР [44]. Селективность сертралина в отношении серотонина и низкая аффинность к адренергическим, холинергическим, ГАМК, дофаминовым, гистаминовым, серотониновым и бензодиазепиновым рецепторам обуславливает меньшую частоту сердечно-сосудистых, антихолинергических и других побочных явлений, таких как сухость во рту, туман перед глазами, увеличение массы тела, запор, ортостатическую гипотонию и седацию, часто возникающих при лечении трициклическими антидепрессантами.

Применение у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями

Учитывая, что в реальной клинической практике доля пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями значительно высока [38], при выборе АД необходимо учесть кардиобезопасность препарата. Для лечения депрессивных эпизодов

у пациентов с сердечной недостаточностью не рекомендуется применение трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) и нейролептиков (галоперидол и др.) [39]. Для лечения депрессивных эпизодов пациентам с ХСН (хронической сердечной недостаточностью) можно рекомендовать назначение сертралина.

Сертралин (Золофт) – единственный препарат первого выбора у кардиологических пациентов (уровень доказательности А(1), рекомендован для лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [39–41]. Он удобен для пациента, так как принимается раз в день независимо от приема пищи. Особенностью терапевтического действия является быстрое наступление эффекта (значительный эффект – третья неделя применения). Обладает тимоаналептическим и антитревожным эффектом, оказывает активирующее действие без гиперстимуляции. Сертралин используется на всех этапах терапии ТДР: купирования симптомов, для поддерживающей терапии, в профилактике обострений и рецидивов. Начальный эффект может наблюдаться через 7 дней после начала лечения, однако полный эффект обычно достигается через 2–4 недели (или даже в течение более длительного времени при ОКР). При проведении длительной поддерживающей терапии препарат назначают в минимальной эффективной дозе, которую в последующем изменяют в зависимости от клинического эффекта. Менять дозу следует с интервалом не менее недели. Не требуется корректировка дозы у пациентов пожилого возраста – препарат применяют в тех же дозах, что и у более молодых пациентов. Терапевтический эффект достигается при приеме одной таблетки (50–100 мг) раз в сутки утром или вечером. Таблетки можно принимать независимо от приема пищи. При депрессии и ОКР лечение начинают с дозы 50 мг/сут. При лечении ОКР для достижения хорошего результата может потребоваться 8–12 недель. Минимальная доза, обеспечивающая терапевтическое

действие, сохраняется в дальнейшем как поддерживающая. При больших депрессивных эпизодах терапию следует продолжать не менее 6 месяцев.

Лечение панических расстройств, посттравматического расстройства и социальной фобии начинают с дозы 25 мг/сут, которую увеличивают через неделю до 50 мг/сут. Применение препарата по такой схеме позволяет снизить частоту ранних нежелательных эффектов лечения, характерных для панического расстройства. При недостаточном эффекте применения сертралина у пациентов в дозе 50 мг/сут суточную дозу можно увеличить. Дозу следует повышать с интервалом не чаще раза в неделю до максимальной рекомендуемой дозы, составляющей 200 мг/сут.

Преимущества сертралина (Золофт) среди других СИОЗС:

1. высокая и доказанная эффективность при широком спектре депрессивных и тревожных нарушений (патогенетически обоснованная);
2. высокая безопасность при длительном приеме (особенно важно! – у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями);
3. не влияет на скорость реакции, низкая частота побочных эффектов;
4. узкий спектр межлекарственного взаимодействия (низкий процент нежелательных реакций);
5. хорошая переносимость, можно применять у пожилых, а также у детей с ОКР (с 6 лет);
6. увеличение уровня дофамина / уменьшение его обратного захвата – единственное средство из группы СИОЗС.

Благоприятный профиль безопасности сертралина делает его привлекательным для применения пациентами разных возрастных групп. Сравнительные исследования сертралина с амитриптилином, нортриптилином и флуоксетином продемонстрировали его лучшую переносимость по сравнению с другими АД [42]. Высокая эффективность и безопасность препарата у пациентов с сосудистыми когни-

тивными нарушениями, болезнью Паркинсона и болезнью Альцгеймера позволяют говорить о сертралине (Золофте) как о препарате выбора у пациентов с цереброваскулярной болезнью и нейродегенеративными заболеваниями [43, 44]. Влияние на систему дофамина вносит дополнительный позитивный вклад в стратегию ведения этих заболеваний, улучшая когнитивный статус. Сертралин может эффективно предотвращать гипотензию во время гемодиализа [45]. Также было показано, что сертралин играет жизненно важную роль в снижении уремического зуда и улучшении синдрома постуральной тахикардии (POTS). С иной стороны, другое исследование показало, что добавление сертралина к другим препаратам не имело дополнительного влияния на повышение артериального давления у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Заключение

Базисные парадигмы использования антидепрессантов в реальной клинической практике, с одной стороны, «не навреди»: следует помнить, что без учета фармакодинамики и лекарственных взаимодействий назначение любых лекарственных средств сопряжено с серьезными, подчас непоправимыми рисками, а с другой стороны, назначение АД должно осуществляться только при установленном диагнозе и по конкретным показаниям согласно инструкции ЛС, при этом необходимы строгое соблюдение курсового и суточного дозовых режимов, тщательный анализ возможного неблагоприятного сочетания различных препаратов при одновременном приеме, учет фактора возраста больного и наличия сопутствующей патологии [46]. Выбор конкретного препарата всегда зависит от индивидуальной чувствительности пациента и конечно же от эффективности лекарственного средства при том или ином виде аффективных расстройств.

Список литературы

1. Lunghi C, Antonazzo IC, Burato S, Raschi E, Zoffoli V, Forcesi E, Sangiorgi E, Menchetti M, Roberge P, Poluzzi E. Prevalence and Determinants of Long-Term

- Utilization of Antidepressant Drugs: A Retrospective Cohort Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020; 16: 1157–1170. <https://doi.org/10.2147/NDT.S241780>
2. Steiner C, Hofmann M, Kruse J, Leichsenring F. The prospective long-term course of adult depression in general practice and the community. A systematic literature review. *J Affect Disord.* 2014 Jan; 152–154: 65–75. DOI: 10.1016/j.jad.2013.10.017. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24210624.
 3. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017.
 4. Путилина М. В. Факторы риска, особенности клинического исследования и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2011; 111 (5): 90–95. [Putilina M. V. Risk factors, features of clinical course and treatment approaches in aged patients with cerebral stroke. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2011; 111 (5): 90–95]
 5. Kanner AM. Depression in Neurologic Disorders. Diagnosis and Management, Wiley-Black Well, 2012.
 6. Путилина М. В. Астенические расстройства в общей медицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. *Нервные болезни.* 2013; 4: 26–33.
 7. Колюшук М. Почему неврологам следует помнить об антидепрессантах. *Европейский журнал медицины и здравоохранения* 2020, 2 (4). <https://doi.org/10.24018/ejmed.2020.2.4.448>
 8. Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau JP, Van Royen P, Peremans L. Understanding the prescription of antidepressants: a Qualitative study among French GPs. *BMC Fam Pract.* 2011 Sep 24; 12: 99. DOI: 10.1186/1471-2296-12-99. PMID: 21943348; PMCID: PMC3188468.
 9. Путилина М. В. Алгоритм назначения антидепрессантов в реальной клинической практике. 2018; *Consilium Medicum*; Т. 20; № 9: 101–107
 10. Каравеева Т. А., Васильева А. А., Полторацкая С. В., Мизина Е. Б., Белан Р. М. Критерии и алгоритм диагностики тревожно-фобических расстройств. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева.* 2015. 04. С. 117–123.
 11. Смулевич А. Б., Колюшук Е. В. Невротические и личностные расстройства. *Психиатрия.* Т. 2. Руководство для врачей. Под ред. А. С. Тиранова. М., 2012. 653 с. [Smulevich A. B., Koljuckaja E. V. Nevroticheskie i lichnostnye rasstrojstva. *Psichiatrija.* Т. 2. *Rukovodstvo dlja vrachej. Pod red. j A. S. Tiganova.* М., 2012. 653 s. (in Russian)]
 12. NICE. NifHaCE. Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline [CG90]; 2009 <https://www.nice.org.uk/guidance/CG90>. Accessed April 15, 2020.
 13. Путилина М. В., Солодатов М. Ю. Церебральные инсульты в старческом возрасте, особенности клинической картины, течение, лечение. *Врач.* 2006. 5: 29–34.
 14. Read JR, Sharpe L, Modini M, Dear BF. Multimorbidity and depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017; 221: 36–46. DOI: 10.1016/j.jad.2017.06.009.
 15. Панические расстройства. Клинические рекомендации. Проект (версия 14.02.2018). Российское общество психиатров; psychiatr.ru.
 16. Filippo Corponi, Gerard Annella, Isabella Paschiarotti, Ludovic Samalin, Norma Verdolini, Dina Popovic, Jean-Michel Azorin, Jules Angst, Charles L. Bowden, Sergey Mosolov, Allan H. Young, Giulio Perugi, Eduard Vieta, Andrea Murru. Deconstructing major depressive episodes across unipolar and bipolar depression by severity and duration: a cross-diagnostic cluster analysis on a large, international, observational study. *Translational Psychiatry.* 10.1038/s41398-020-00922-2, 10, 1 (2020).
 17. M. Batail, J. Coloiner, M. Soulas, G. Robert, C. Barillot, D. Drapier. Structural abnormalities associated with poor outcome of a major depressive episode: the role of thalamus. *Psychiatry Research: Neuroimaging.* 10.1016/j.pscychres.2020.111158, (111158), (2020).
 18. Khouzam, H. R. Psychopharmacology of chronic pain: a focus on antidepressants and atypical antipsychotics. *Postgrad. Med.* (2016). 128, 323–330. DOI: 10.1080/00325481.2016.1147925.
 19. Pisanu C., Lundin E., Preisig M., Gholam-Rezaee M., Castelao E., Pistis G., Merikangas K. R., Glaes J., Squassina A., Del Zompo M., Schiöth H. B., Mwinyi J. Major depression subtypes are differentially associated with migraine subtype, prevalence and severity. *Cephalalgia.* 2019 Oct 24; 33:102419884935. [PMID: 31645113]
 20. Hung C. I., Liu C. Y., Yang C. H., Wang S. J. Migraine with active headache was associated with other painful physical symptoms at two-year follow-up among patients with major depressive disorder. *PLoS One.* 2019 Apr 30; 14 (4): e0216108. [PMID: 31039196]
 21. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Clinical guideline [CG173] Published date: November 2013. Last updated: April 2018.
 22. Федин А. И., Старых Е. П., Путилина М. В., Старых Е. В., Миронова О. П., Бадалян К. Р. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией головного мозга и возможности ее фармакологической коррекции. *Лечущий врач.* 2015; 5: 15–18. [Fedin AI, Old EP, Putilina MV, Old EV, Mironova OP, Badalyan KR. Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia and possibilities of its pharmacological correction of the. *Attending physician.* 2015; 5: 15–18. (In Russ.)]
 23. Lunghi C, Antonazzo IC, Burato S, Raschi E, Zoffoli V, Forcesi E, Sangiorgi E, Menchetti M, Roberge P, Poluzzi E. Prevalence and Determinants of Long-Term Utilization of Antidepressant Drugs: A Retrospective Cohort Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020; 16: 1157–1170. <https://doi.org/10.2147/NDT.S241780>
 24. Быков ЮН, Калыгин АН. Дифференциальная диагностика невропатической боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015; (1): 4–10. [Bykov YuN, Kalyagin AN. Differential diagnosis of neuropathic pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015 (1): 4–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-4-10>
 25. Strawn JR, Geracioti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother.* 2018; 19 (10): 1057–1070. DOI: 10.1080/14656566.2018.1491966.
 26. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017; 19 (2): 93–107.
 27. Акарачкова Е. С., Котова О. В. Применение психотропных препаратов врачом общей практики: за и против. 2016; *Неврология, спецвыпуск № 1.*
 28. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. № 1219Н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при депрессиях легкой и средней степени тяжести и смешанном тревожном и депрессивном расстройстве в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера» <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8517-prikaz-ministersva-zdravoohraneniya-rossijskoy-federatsii...v-ambulatornyh-usloviyah-psihonevrologicheskogo-dispansera-dispansernogo-otdeleniya-kabineta>.
 29. Путилина М. В., Теплова Н. В. Алгоритмы рациональной фармакотерапии хронической ишемии головного мозга. *Нервные болезни.* 2019; 1: 11–16. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12074.
 30. Путилина М. В., Теплова Н. В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело.* 2020; 4: 7–14 DOI: 10.24411/20715315-2019-12152.
 31. American Psychiatric Association. Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Second Edition. American Psychiatric Association Practice Guidelines.
 32. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации. 2019. Разработчик клинической рекомендации: Российское общество психиатров. <https://psychiatr.ru/download/4235?view=1&name>
 33. Gafoor Rafael, Booth Helen P, Gulliford Martin C. Antidepressant utilization and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study *BMJ* 2018; 361 DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1951> (Published 23 May 2018) Cite this as: *BMJ* 2018; 361: k1951.
 34. Davies S. J. C., Mulsant B. H., Flint A. J., Meyers B. S., Rothschild A. J., Whyte E. M. (2016). SSRI-antipsychotic combination in psychotic depression: sertraline pharmacokinetics in the presence of olanzapine, a brief report from the STOP-PD study. *Clinical and Experimental*, 31 (3), 252–255. DOI: 10.1002/hup.2532.
 35. Bourin M, Chue P, Guillon Y. Paroxetine: a review. *CNS Drug Rev.* 2001 Spring; 7 (1): 25–47. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00189.x. PMID: 11420571; PMCID: PMC6741642.
 36. Coupland CAC, Hill T, Dening T, Morriss R, Moore M, Hippisley-Cox J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med.* 2019; 179 (8): 1084–1093. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0677.
 37. Вывок Юри, Bekker Roman (2019). Флувоксамин: антидепрессант широкого спектра с рядом особенностей и преимуществ (обзор литературы). *Fluvoxamine: a broad-spectrum antidepressant with several distinctive niches for its clinical use (a literature review).* 21. 11–26.
 38. Путилина М. В. Комбинированное применение нейротропных в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2016; 116 (11): 58–63. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611158-63>. [Putilina MV. Combined therapy of cerebrovascular disorders with neuroprotectors. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova. 2016; 116 (11): 58–63. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611158-63>]
 39. Safety and Efficacy of Sertraline for Depression in Patients With Heart Failure Results of the S4-HART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) Trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010; 56 (9): ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2012; Национальные клинические рекомендации, 2011. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/1347>
 40. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European Society of Cardiology. *European Heart Journal.* Volume 33, Issue 14, July 2012, Pages 1787–1847; AAFP Guideline for the Detection and Management of Post-Myocardial Infarction Depression. *Ann. Fam. Med.*, 2009.
 41. Российские клинические рекомендации при хронической сердечной недостаточности, 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134>
 42. Thompson C. Bridging the gap between psychiatric practice and primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7 (Suppl. 2): 31–36.
 43. Weissberger GH, Yarns BC, Chen ST, Narvaez T, Bussel N, Sultz DL. Sertraline for the Treatment of Depression in Vascular Cognitive Impairment. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2018 Aug.
 44. Davies S. J. C., Mulsant B. H., Flint A. J., Meyers B. S., Rothschild A. J., Whyte E. M. (2016). SSRI-antipsychotic combination in psychotic depression: sertraline pharmacokinetics in the presence of olanzapine, a brief report from the STOP-PD study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 31 (3), 252–255. DOI: 10.1002/hup.253226(8):908–909. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.04.006. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29779907.
 45. Noshad H, Ghorbani R, Herizchi S, Karvan Shayan S, Ghafari B, et al. Sertraline Prevents Hypotension During Hemodialysis: A Randomized Clinical Trial. *Nephro-Urol Mon.* 2018; 10 (3): e66060. DOI: 10.5812/numonthly.66060.
 46. Путилина М. В., Федин А. И. Постинсультная депрессия, возможности терапии у больных в остром периоде инсульта. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2005; 1: 6–9.

Для цитирования: Путилина М. В., Теплова Н. В., Червякова А. Г., Еремкина Ю. Н. Базисные парадигмы использования антидепрессантов в реальной клинической практике. *Медицинский алфавит.* 2020;(33):5–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-5-12>.

For citation: Putilina M. V., Teplova N. V., Chervyakova G. A., Eryomina Yu. N. Basic paradigms of antidepressants use in real clinical practice. *Medical alphabet.* 2020; (33): 5–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-5-12>.

