ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД к применению антидепрессантов

Е.Г. Костюкова, С.Н. Мосолов,
Московский научно-исследовательский институт психиатрии МЗ РФ

Создание группы препаратов с антидепрессивным действием является одним из наиболее значимых достижений психофармакологии последнего столетия. Менее чем за 60 лет после появления первого антидепрессанта имипрамина, ставшего родоначальником группы трициклических антидепрессантов (ТЦА), арсенал лекарственных средств, направленных на лечение депрессии, пополнился более чем 35 различными препаратами. Это, с одной стороны, существенно расширяет возможности терапии, с другой – ставит множество вопросов. Прежде всего, они касаются вероятного применения дифференцированного подхода к выбору антидепрессанта при лечении пациента, страдающего депрессией.

Очевидно, что депрессивный синдром, характеризуясь классической депрессивной триадой, имеет множество вариантов, что связано, прежде всего, с доминированием тех или иных симптомов в структуре синдрома, интенсивностью и окраской гипотимного аффекта, а также с личностными особенностями больного. Трудно представить себе двух пациентов, страдающих депрессией, у которых картина заболевания была бы полностью идентична. Современные международные классификации болезней не предусматривают феноменологического деления депрессий, которым обычно пользуются клиницисты в ежедневной практике, и которое предполагает выделение ведущего симптома в качестве основной характеристики депрессивного синдрома, наблюдающегося у данного конкретного пациента. В МКБ-10 выделено два варианта – депрессия с соматическими симптомами, которая близка к меланхолическому варианту или к классической эндогенной депрессии, и депрессия с психотическими чертами (бредовой вариант), а по DSM-IV возможен диагноз меланхолического варианта, депрессии с кататоническими чертами, депрессии с психотическими чертами (бредовой вариант) и атипичной депрессии.

Систематики отечественных исследователей, основанные на выделении ведущего симптома в структуре синдрома, в большей степени отражают многоликость депрессивных состояний. Интересно, что используя единый подход к созданию систематики, некоторые авторы выделяют различные феноменологические типы депрессивных состояний, среди которых наиболее устойчивыми, то есть повторяющимися в разных систематиках, являются меланхолическая (тоскливая), тревожная и апатическая (адинамическая) депрессия [2, 6, 12]. Вероятно, это указывает на наибольшую распространенность именно такого комплекса симптомов, которые, как правило, в разном соотношении присутствуют в структуре любого депрессивного синдрома.

С практической точки зрения ясно, что основной задачей купирования депрессии является как можно более быстрое воздействие на наиболее тягостные для пациента симптомы в структуре синдрома. Их быстрое купирование не только облегчает страдания, но также может существенно сокращать суицидальный риск – в тяжелых случаях, или снижать социальную дезадаптацию – в более легких. Исследования показывают, что общая эффективность антидепрессантов оценивается на уровне 50-70% при депрессии умеренной тяжести и тяжелой [17], тимоаналептический эффект любого антидепрессанта развивается не ранее 3-4-й недели терапии, а для достижения ремиссии требуется в среднем 6-8 недель. В то же время известно, что по результатам открытых натуралистических исследований, в которых ведение пациента максимально приближено к обычной практике, показатели эффективности антидепрессантов оказываются значительно более высокими.

Так, по данным наших собственных исследований различных антидепрессантов нового поколения, проводившихся по строгим протоколам, но без использования рандомизации и контроля плацебо, эффективность большинства исследуемых препаратов варьировалась от 60 до 80% [3-5, 7, 10]. В литературе такие различия результатов контролируемых плацебо и открытых исследований объясняются, прежде всего, эффектом плацебо [8, 21, 31, 39]. Однако практика показывает, что немаловажным фактором высокой эффективности терапии является и квалификация врача, который благодаря своему опыту может предвидеть, какой из препаратов «больше подойдет» данному пациенту, или какой больной лучше отреагирует на данный препарат. Это также может определять более высокие показатели эффективности терапии в открытых исследованиях.

Несмотря на очевидные преимущества индивидуального выбора препарата для достижения наилучших результатов лечебного процесса, в литературе крайне мало данных о тех ориентирах, которые могут быть использованы для дифференцированного подхода к терапии, и которые, по всей вероятности, лежат в основе интуиции опытного врача. В связи с этим очень важной задачей представляется разработка клинических ориентиров для оптимального индивидуального выбора антидепрессанта, который может существенно увеличить шансы персонально данного пациента на купирование симптомов депрессии в кратчайшие сроки.

Современные возможности науки не позволяют выделить биологические маркеры эффективности терапии антидепрессантами. Также до настоящего времени не установлено точных клинических прогностических факторов эффекта того или иного антидепрессанта. В то же время результаты клинических исследований позволяют получить достаточно точные характеристики групп препаратов и дифференцировать различия отдельных тимоаналептиков внутри этих групп. Такие характеристики или спектры их психотропной и соматотропной активности могут быть использованы для дифференцированного подхода к выбору препарата и персонализации терапии в зависимости от особенностей депрессивного синдрома, соматоневрологического статуса пациента и некоторых его личностных преференций. Например, такое побочное действие антидепрессанта, как сонливость может быть использовано для достижения быстрого эффекта на первом этапе терапии у больных с выраженной бессонницей, а увеличение массы тела – на первом этапе лечения у пациентов со снижением аппетита и потерей веса, которые психологически воспринимают это как тягостную симптоматику. Напротив, при гиперфагии и связанным с ней выраженным психологическим дискомфортом быстрый симптоматический эффект может оказать препарат, имеющий в числе своих побочных действий подавление аппетита и т. п.

Для выявления различий между группами антидепрессантов, а также отдельных препаратов внутри этих групп необходимо обратиться к анализу результатов имеющихся исследований. Такой анализ возможен в отношении нескольких групп антидепрессантов нового поколения, к настоящему времени уже хорошо изученных и занявших свое место в повседневной практике психиатра. К ним относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): флувоксамин, флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам и эсциталопрам) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН): дулоксетин, венлафаксин, милнаципран. Миртазапин, являющийся по своему механизму действия норадренергическим и специфическим серотонинергическим антидепрессантом, также может рассматриваться в группе СИОЗСН.

Как известно, теоретической базой при создании этих групп препаратов являлась моноаминовая теория патогенеза депрессий, а главной задачей – синтез лекарственных средств, избирательно воздействующих на серотонинергическую и норадренергическую системы, но обладающих меньшим числом побочных реакций, свойственных ТЦА, меньшей токсичностью при передозировке [11, 40, 46, 49] и большей скоростью достижения антидепрессивного эффекта.

Первая задача несомненно была выполнена. Исследования последних десятилетий доказали неоспоримые преимущества антидепрессантов нового поколения перед ТЦА.

Анализ 206 рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих переносимость антидепрессантов нового поколения в сравнении с ТЦА [28] при лечении депрессий, показал, что ТЦА в сравнении с СИОЗС статистически достоверно чаще вызывают сухость во рту (rate difference [RD] 30%), запоры (RD 12%), головокружение (RD 11%), нарушения зрения (RD 4%) и тремор (RD 4%). При использовании СИОЗС статистически достоверно чаще в сравнении с ТЦА развивается диарея (RD 10%), тошнота (RD 10%), инсомния (RD 7%) и головная боль (RD 3%). Значительно меньшее число пациентов, принимающих антидепрессанты нового поколения, прекращают лечение в связи с развитием побочных эффектов по сравнению с теми, кто лечится ТЦА [27].

ТЦА и антидепрессанты нового поколения имеют различный спектр побочных эффектов, что может стать решающим фактором при выборе препарата в отдельных клинических случаях. Так, для ТЦА наиболее характерны антихолинергические (сухость во рту, запоры, нарушение зрения, задержка мочи, тахикардия), сердечно-сосудистые (α-адренергическая блокада, ортостатическая гипотензия, брадиаритмия, тахикардия), антигистаминные (седация) побочные эффекты, прибавка веса и неврологические симптомы (легкий миоклонус, судорожные состояния при передозировке, делирий у пожилых пациентов).

По мнению Moller (2009) , побочные явления СИОЗС, вероятно, имеют дозозависимый эффект и могут быть следствием функционального усиления серотонинергической активности или чувствительности серотониновых рецепторов [53]. В сравнении с СИОЗС ТЦА вызывают побочные эффекты, которые имеют значительно большую медицинскую значимость, в их числе – постуральная гипотензия, нарушения сердечной проводимости, глаукома, задержка мочи [19].

Учитывая, что СИОЗС обладают лучшей переносимостью по сравнению с ТЦА [15, 20, 28, 58, 65] и редко оказывают свойственные ТЦА антихолинергическое и кардиотоксическое действие [44, 58], они и другие антидепрессанты нового поколения являются препаратами первого выбора у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также в амбулаторной практике [36, 64]. ТЦА и тетрациклические антидепрессанты не должны назначаться пациентам с сердечно-сосудистыми патологиями умеренной и выраженной тяжести [64], закрытоугольной глаукомой, гипертрофией простаты, с когнитивными нарушениями, судорожными состояниями и делириозными расстройствами.

Спектр побочных эффектов СИОЗС включает в себя желудочно-кишечные (тошнота, рвота, диарея), активацию/беспокойство (усиление беспокойства, ажитация, расстройства сна), сексуальную дисфункцию (нарушения эрекции и задержка эякуляции у мужчин, утрата либидо и аноргазмия у женщин и мужчин) и неврологические (усиление головных болей напряжения и мигрени). Поэтому больным с наличием такой симптоматики в анамнезе антидепрессанты нового поколения следует назначать с осторожностью и выбирать среди них те, которые вызывают меньший риск экзацербации имеющихся у пациента расстройств.

Анализ 248 исследований антидепрессантов нового поколения показал, что 63% больных испытывали

побочные реакции [63]. Тошнота, головная боль, диарея, утомляемость, головокружение, потливость, тремор, сухость во рту, прибавка веса были наиболее частыми. Несмотря на единый спектр побочных эффектов антидепрессантов нового поколения, препараты внутри этой группы могут различаться по частоте их развития. По данным Cipriani et al. (2009), СИОЗСН венлафаксин и дулоксетин чаще вызывают побочные эффекты по сравнению с СИОЗС эсциталопрамом и сертралином, хотя это не относится к другому СИОЗСН милнципрану [23]. Венлафаксин чаще, чем СИОЗС (как класс) вызывает тошноту и рвоту, пароксетин чаще, чем все другие препараты, приводит к развитию побочных эффектов со стороны сексуальной сферы, миртазапин и пароксетин чаще вызывают прибавку веса, сертралин – диарею [63]. Хотя статистически достоверных различий между препаратами по показателю преждевременного выбывания из исследований в связи с развитием этих побочных явлений не наблюдалось, указанные различия лекарственных средств по спектру соматотропного действия могут иметь значение при выборе одного их них в конкретной клинической ситуации. Например, выбор препарата с наименьшим влиянием на сексуальные функции может повысить комплайентность у больных, которые воспринимают сексуальную дисфункцию как непереносимость терапии и усиление общего дискомфорта [63]. Это может касаться как молодых пациентов, имеющих пару, так и пожилых, фиксированных на снижении сексуальной активности, связанной с возрастом и усугубляющейся развитием депрессии. В целом выбор антидепрессанта в каждом индивидуальном случае должен проводиться с учетом предрасположенности пациента к развитию того или иного побочного эффекта, в особенности тех, которые имеют тяжелые медицинские последствия.

Детальные исследования механизма действия СИОЗС дали основания для разработки гипотезы о возможном улучшении свойств СИОЗС как класса путем выделения активных стереоизомеров. Известно, что молекула любого препарата этой группы представляет собой рацемическую смесь лево- и правовращающих изомеров. Поскольку лишь один из них является активным и определяет мощность и, вероятно, избирательность блокады реаптейка серотонина [34, 68], предполагалось, что этот изомер, выделенный в чистом виде, должен превосходить оригинальный препарат по своим клиническим свойствам [22]. Интересно, что последний препарат из синтезированных СИОЗС эсциталопрам, который является S-энантиомером циталопрама, представляющего собой рацемическую смесь двух энантиомеров: неактивного R-циталопрама и активного S-циталопрама, не отличается по переносимости от своего предшественника, хотя имеет некоторые преимущества по эффективности. При этом в ряде доклинических исследований показано, что эсциталопрам по селективности серотонинергического действия превосходит любой из известных СИОЗС [54], а его мощность в отношении блокады реаптейка серотонина в 100 раз превосходит таковую его стереоизомера R-циталопрама [9, 35, 61].

Вторая задача – повышение эффективности терапии и скорости развития тимоаналептического действия, которая неизменно ставилась при синтезе новых антидепрессантов, избирательно влияющих на серотонинергическую и норадренергическую системы, достигнута не была. Полученные к настоящему моменту результаты клинических исследований не представили доказательств о преимуществе того или иного класса антидепрессантов по общей эффективности или быстроте действия, хотя имеются данные о различии их эффективности в зависимости от варианта депрессивного синдрома [13, 14, 16, 27, 28, 59]. Результаты одного из метаанализов 102 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 10 706 пациентов, не выявили различий в эффективности СИОЗС и ТЦА, но все же дали основания предполагать некоторые преимущества в эффективности ТЦА в госпитальных случаях [15].

В ряде проведенных в последние годы метаанализов продемонстрированы некоторые преимущества в эффективности препаратов двойного механизма действия, таких как венлафаксин и дулоксетин в сравнении с СИОЗС, и преимущества активного S-энантиомера рацимата циталопрама эсциталопрама в сравнении с самим циталопрамом в эквивалентных дозах [9, 18, 37, 41, 43, 45, 47, 48, 55, 62, 66, 67]. В то же время последний анализ исследований антидепрессантов нового поколения не выявил различий в эффективности антидепрессантов двойного действия по сравнению с СИОЗС, хотя подтвердил преимущества эсциталопрама перед циталопрамом [63].

По данным Агентства по оценке исследований в области здравоохранения и изучению качества медицинского обслуживания (AHRQ, 2011), анализ 248 сравнительных и контролируемых плацебо исследований показал, что антидепрессанты нового поколения не различаются существенно между собой по эффективности при лечении депрессий у больных среднего возраста [63]. В то же время метаанализ данных позволил выявить статистически достоверные различия в эффективности некоторых препаратов. Так, оказалось, что эффективность эсциталопрама выше, чем у циталопрама, сертрakина – выше, чем у флуоксетина, венлафаксина – выше, чем у флуоксетина. В другом метаанализе, включавшем 117 рандомизированных исследований (25 928 пациентов), было установлено, что в прямых и непрямых сравнительных исследованиях эсциталопрам, сертралин, миртазапин и венлафаксин статистически достоверно превосходили по эффективности и переносимости дулоксетин, флувоксамин, флуоксетин и пароксетин [23].

Для оптимального выбора препарата и повышения эффективности терапии в психиатрии традиционно выделяют различные типы депрессивного синдрома (например, психотическая, меланхолическая, тревожная, адинамическая депрессия и т. д.) [2, 6, 12, 32, 50-52]. Однако исследований, касающихся эффективности антидепрессантов в узких подгруппах больных с различными вариантами депрессивного синдрома, крайне мало. В основном они касаются меланхолического варианта депрессии, которая рассматривается как прототип

«биологической» депрессии и считается наиболее чувствительной к действию антидепрессантов [53].

По данным исследований Danish University Antidepressant Group (1986, 1993, 1999), показатели ремиссии у госпитальных больных, большинство из которых имели меланхолический вариант депрессии, были выше при лечении кломипрамином в сравнении с пароксетином, циталопрамом и обратимым ингибитором моноаминооксидазы типа А (ОИМАО-А) моклобемидом [24-26]. Амитриптилин, кломипрамин и венлафаксин оказались несколько эффективнее СИОЗС при тяжелой меланхолической депрессии [16]. Сравнительное исследование флуоксетина и венлафаксина не выявило статистических различий между препаратами по числу респондеров и показателям шкалы глобального клинического впечатления [33]. В другом сравнительном исследовании были показаны преимущества сертралина по сравнению с флуоксетином по степени редукции суммарного балла шкалы Гамильтона для оценки депрессивной симптоматики [29].

Интересны данные, полученные в серии работ Parker (2000) на основании анализа историй болезни [56]. На первом этапе они показали, что при меланхолической депрессии ТЦА и необратимые ИМАО более эффективны, чем антидепрессанты нового поколения (СИОЗС, СИОЗН и ОИМАО-А) и атипичные антипсихотики. Однако в последующих публикациях авторы уточнили, что у более молодых пациентов с меланхолической депрессией ТЦА и СИОЗС не имеют существенных различий по эффективности, в то время как у более старших по возрасту больных СИОЗС уступают ТЦА. Возраст начала или длительность заболевания не влияли на эту закономерность [57], что указывает на важную роль нейропатологических изменений, которые могут оказаться основополагающими для выбора оптимального метода терапии, в том числе и антидепрессанта.

Исследований, в которых бы прицельно изучалась сравнительная эффективность антидепрессантов нового поколения при тревожной и адинамической депрессиях, в литературе обнаружить не удалось. О сравнительной глобальной тимоаналептической эффективности препаратов в отношении тревожной депрессии можно судить лишь по семи сравнительным исследованиям, которые не выявили существенных различий между флуоксетином, пароксетином и сертралином, между циталопрамом и сертралином, бупропионом и сертралином, венлафаксином и сертралином. Одно из этих исследований продемонстрировало некоторое превосходство эсциталопрама над пароксетином [63].

Анализ 11 исследований, в которых изучалось влияние антидепрессантов нового поколения непосредственно на симптоматику тревоги в структуре депрессивного синдрома, также не выявил каких-либо различий между препаратами [63].

Доказательных данных, касающихся различий в эффективности препаратов при различных кластерах депрессивного синдрома, таких как нарушения психомоторной сферы, снижение энергии или ангедония, в литературе не найдено. Лишь в одном исследовании имеются указания на большую эффективность сертралина в сравнении с флуоксетином у больных с психомоторным возбуждением [30].

Таким образом, спектры тимоаналептического действия антидепрессантов нового поколения остаются малоизученными. В зарубежной литературе этим вопросам вообще не уделяется внимания. В то же время изучение сравнительных профилей тимоаналептического эффекта позволяет определить место антидепрессанта в соответствии с классификацией Кильхольца, получившей наибольшее распространение в России и основанной на выделении препаратов с преимущественно седативным и стимулирующим действием [38].

Для индивидуального дифференцированного подхода к выбору антидепрессанта на современном этапе по-прежнему актуален тезис Кильхольца о применении антидепрессантов с седативными и анксиолитическими свойствами при тревожных депрессиях и со стимулирующим (активирующим) действием при заторможенных формах. Еще до появления антидепрессантов нового поколения отечественные рекомендации по терапии в качестве основного критерия для индивидуального подбора ТЦА выделяли различия в структуре депрессивного синдрома, указывая, что моторная и интеллектуальная заторможенность лучше поддается стимулирующему действию имипрамина, а тревога – седативному влиянию амитриптилина [1].

Несмотря на сохраняющуюся практическую ценность такой классификации, используемое в ней понятие «седативного» эффекта требует уточнения, так как большинство антидепрессантов нового поколения практически полностью лишены седативных свойств, но обладают выраженным анксиолитическим действием. Очевидно, что при проведении тимоаналептической терапии симптоматика тревоги может редуцироваться за счет следующих факторов: мощности стимулирующего воздействия на серотониновые рецепторы 1-го типа – истинное анксиолитическое действие; антихолинергического, α-адренергического, антигистаминового действия – седативный эффект; в структуре депрессивного синдрома по мере общей редукции депрессивной симптоматики.

Для ТЦА разделить понятие седативного и анксиолитического эффектов практически невозможно в связи с их мощным антихолинергическим, α-адренергическим и антигистаминным действием, нивелирующим клинические проявления различий между препаратами по степени их влияния на серотониновые рецепторы 1-го типа. При лечении ТЦА редукция тревоги, как правило, сопровождается избыточной седацией, гиперсомнией, физической слабостью, вялостью, наблюдающимися на протяжении всего курса терапии. Побочные реакции ТЦА, вызывая у пациента существенный дискомфорт, часто являются причиной несоблюдения режима терапии или отказа от нее, а порой и препятствуют возможности проведения терапии, особенно когда речь идет об амбулаторном контингенте больных, сохраняющих трудоспособность. При лечении депрессий невротического уровня выраженные побочные эффекты ТЦА приводят к увеличению социальной дезадаптации,

усилению чувства несостоятельности и утяжелению симптоматики депрессии. В то же время, учитывая, что именно наличие тревоги в структуре депрессивного синдрома в значительной степени определяет степень суицидального риска, выраженная седация при использовании ТЦА является некоторой «гарантией безопасности» у пациентов с суицидальными тенденциями.

Влияние антидепрессантов нового поколения на мускариновые, α-адренергические и гистаминовые рецепторы незначительно. Это определяет малую выраженность и низкую частоту возникновения избыточной седации при их использовании. Поэтому, анализируя редукцию симптоматики тревоги в процессе терапии этими препаратами, можно говорить об их истинном анксиолитическом действии. Отсутствие избыточной седации у антидепрессантов нового поколения существенно расширяет возможности терапии и увеличивает комплайентность. В то же время, отсутствие седативных свойств требует от врача повышенного контроля в отношении суицидальных тенденций пациента. Такой контроль, наряду с представлением о влиянии назначенного препарата на симптомы тревоги и заторможенности, особенно важен на первом этапе терапии, поскольку усиление тревоги, связанное с активирующим действием вновь назначенного препарата, может увеличить суицидальные тенденции. С другой стороны, назначение пациенту с адинамической депрессией препарата, обладающего выраженными седативными свойствами, может привести к отказу от терапии в связи с усилением дискомфорта, связанного с симптомами заторможенности.

С целью сравнительного изучения профилей тимоаналептического действия антидепрессантов нового поколения были проанализированы результаты клинических исследований флуоксетина, флувоксамина, пароксетина, сертралина и миртазапина, циталопрама, эсциталопрама, милнаципрана и венлафаксина, проводившиеся отделом терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии МЗ РФ в период с 1995 по 2012 гг. В общей сложности было обследовано 270 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства, умеренного или тяжелого депрессивного эпизода (по МКБ-10 F33.1 или F33.2) и с общим баллом при оценке по шкале Гамильтона (17 пунктов) не менее 20. Исследования были открытыми и проводились по единой методологии. Длительность наблюдения составляла 8 недель (1 неделя – период «отмены» и 7 недель активной терапии). Для оценки выраженности анксиолитического и активирующего действия каждого из препаратов анализировалась динамика значений показателей выраженности психической тревоги и заторможенности по шкале Гамильтона для оценки выраженности депрессии, а также коэффициент (К) соотношения редукции тревоги и заторможенности (К равен частному от деления процентного изменения значения показателя психической тревоги на процентное изменение значения показателя заторможенности).

Результаты этого анализа показали, что к концу исследования значения коэффициентов К для всех препаратов были близкими к единице, что отражало полноценную редукцию симптоматики тревоги и заторможенности в структуре депрессивного синдрома.

С точки зрения сравнительных особенностей спектра тимоаналептического действия изучаемых антидепрессантов, наиболее информативным оказались результаты анализа значений К в процессе терапии.

Наиболее стабильными во всех точках исследования оказались значения К для пароксетина, циталопрама, эсциталопрама и сертралина. Для сертралина отмечалось некоторое преобладание на всем протяжении терапии противотревожного действия над активирующим, для пароксетина, циталопрама и эсциталопрама наблюдалась практически равномерная редукция тревоги и заторможенности. Это позволило определить перечисленные препараты как наиболее сбалансированные в отношении влияния на тревогу и заторможенность в структуре депрессивного симптомокомплекса.

Наиболее активирующими в ряду исследуемых антидепрессантов оказались флуоксетин и милнаципран. Для флуоксетина преобладание активирующего эффекта особенно отчетливо проявлялось в первую неделю лечения (К приобретал отрицательное значение за счет усиления тревоги, наблюдавшейся в 4,3% случаев). Аналогичной динамике подвергался спектр тимоаналептического действия милнаципрана. Противоположный флуоксетину полюс занимал флувоксамин. Для него К на первом этапе терапии был значительно выше единицы, что свидетельствовало о более выраженном редуцирующем влиянии препарата на симптоматику тревоги по сравнению с заторможенностью.

Профиль действия миртазапина наиболее радикально менялся с течением времени по сравнению с другими препаратами. Если в первые две недели лечения его редуцирующее влияние на выраженность тревоги значительно превышало активирующий эффект, в последующем он приобретал свойства сбалансированного препарата. В отличие от остальных исследуемых антидепрессантов, для миртазапина в первые две недели лечения невозможно разграничить противотревожное действие с отчетливым седативным эффектом, вероятно, обусловленным мощным антигистаминным действием препарата. Он проявлялся в виде сонливости и дневной седации, наблюдавшейся у 20% пациентов. Впоследствии эти нежелательные явления редуцировались, после чего препарат приобретал свойства сбалансированного антидепрессанта, занимая промежуточное положение между пароксетином и сертралином.

С практической точки зрения, особенно важным результатом проведенного исследования является выявление различий антидепрессантов по их влиянию на симптоматику тревоги и заторможенности на первом этапе терапии, который особенно ответственен для врача, назначившего антидепрессант.

Характеристики спектров тимоаналептического действия могут быть одним из ориентиров при выборе антидепрессанта в каждом индивидуальном случае, наряду с теми факторами, которые предлагают современные международные рекомендации по терапии депрессии. В соответствии с рекомендациями по биологической

терапии униполярной депрессии Всемирной федерации обществ биологической психиатрии, индивидуальный выбор антидепрессанта для каждого конкретного пациента зависит от различных факторов, которые должны приниматься во внимание [17]. К ним относятся: предшествующий опыт использования данного препарата (наличие или отсутствие эффекта); сопутствующие заболевания, течение которых может ухудшиться в связи с назначением антидепрессанта; сопутствующее назначение других, не психотропных препаратов, которые могут вступать во взаимодействие с антидепрессантом; побочные эффекты препарата, которые могут оказывать влияние на качество жизни пациента и комплайенс; атипичные черты депрессивного эпизода, тип депрессии; опыт врача по использованию данного препарата; история эффективности препарата у родственников первой линии; предпочтения пациента, стоимость и доступность антидепрессанта.

Обсуждение

Индивидуализация терапии или дифференцированный подход к ее выбору для каждого конкретного пациента представляется очень важной и сложной задачей. Несмотря на то, что депрессия является одним из наиболее благоприятно протекающих психических заболеваний и имеет тенденцию к спонтанному разрешению, использование самых современных возможностей терапии даже при установленном и верифицированном диагнозе позволяет добиться полного излечения только примерно у 60-70% пациентов [5, 6, 60]. Так, по данным Rush et al. (2006), ремиссия достигалась в 36,8, 30,6, 13,7 и 13,0% случаев после первого, второго, третьего и четвертого курсов терапии соответственно [60]. Общее число больных с ремиссией в этом исследовании составило 67%.

Принимая во внимание сложность и недостаточную изученность этиопатогенеза депрессии, гетерогенность депрессивных состояний и индивидуальные особенности каждого пациента, неудивительно, что препараты с доказанным тимоаналептическим действием оказываются недостаточно эффективными у значительной части больных. Возможно, дифференцированный подход к их назначению может улучшить результаты терапии.

Обеспечить точность такого дифференцированного подхода могли бы лишь биологические маркеры эффективности, например, фармакокинетические, учитывающие особенности метаболизма пациента, или фармакогенетические данные. Однако, несмотря на интенсивные исследования, проводящиеся в этой области, возможность использования их результатов для оптимизации терапии депрессии остается делом будущего [53].

Как видно из результатов метаанализов, описанных выше, антидепрессанты нового поколения в целом сопоставимы по эффективности. А сделанные в ряде исследований попытки установить различия влияния курсовой терапии препаратов на различные составляющие депрессивного синдрома или на депрессии разной типологии не увенчались успехом. Очевидно, что в настоящее время только тщательный клинический анализ каждого конкретного случая и дифференцированный выбор препарата могут повысить индивидуальную эффективность лечения.

Традиционно зарубежными и отечественными авторами предлагается индивидуальный выбор препарата в зависимости от тяжести депрессии, специфических особенностей пациента, его анамнеза, психопатологического статуса, предиспозиции к развитию тех или иных побочных эффектов терапии и других медицинских аспектов. Однако в исследованиях, проведенных за рубежом, отсутствует анализ динамики эффектов терапии различными антидепрессантами, который касался бы начальных этапов лечения.

Приведенные выше результаты собственных исследований показывают, что именно на ранних этапах терапии действие антидепрессантов имеет разительные отличия. Эти наблюдения не являются революционными, если обратиться к более ранним исследовательским работам, в которых анализировались различия в спектре действия ТЦА и гетероциклических антидепрессантов [1, 6, 38, 42]. Очевидно, что полученные результаты требуют уточнения в методологически четко спланированных прямых сравнительных исследованиях в соответствии с принципами доказательной медицины. Однако они уже представляются весьма важными для практики. Собственный многолетний опыт лечебной работы показывает, что комплексный анализ клинической ситуации с включением в него представлений о спектрах тимоаналептического действия тимоаналептиков, наряду с общепринятыми ориентирами, во многих случаях позволяет сократить период «подбора» препарата и сроки достижения ремиссии.

Все сказанное выше определяет практическую важность проведения дополнительных исследований, направленных на выявление клинических и биологических маркеров эффективности уже внедренных в практику антидепрессантов, а также детального изучения особенностей их тимоаналептического действия с целью разработки дифференцированных показаний к назначению и персонификации терапии.

Литература

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – М: Медицина. – 1981. – С. 345.
2. Вертоградова О.П., Петухов В.В. Затяжные депрессии (закономерности формировании, прогноз, терапия) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – № 4 (15). – С. 18-23.
3. Костюкова Е.Г. Сравнительное влияние антидепрессантов нового поколения на тревогу и заторможенность в структуре депрессивного симптомокомплекса // Новые достижения в терапии психических расстройств. – 2002. – С. 232-245.
4. Костюкова Е.Г. и соавт. Сравнительная эффективность флувоксамина и амитриптилина при лечении умеренной и тяжелой депрессии // Новые достижения в терапии психических расстройств. – 2002. – С. 305-315.
5. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии / СПб.: Береста, – 2012. – 448 с.

Полный список литературы, включающий 72 пункта, находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 3. – С. 2-10.