

АНТИДЕПРЕСАНТ із мультимодальною дією: МОЖЛИВОСТІ застосування міансерину в клінічній практиці

Депресія, поширеність якої у світі становить приблизно 5 %, пов'язана з погіршенням якості життя, повсякденного функціонування, загальним тягарем захворювання та ризиком самогубства (GBD, 2017). На великий депресивний розлад (ВДР) страждають щонайменше 20 % осіб із соматичними захворюваннями (Gold et al., 2020).

Часто депресія супроводжується тривожними розладами. Основним методом фармакотерапії таких пацієнтів є застосування антидепресантів, яке допомагає поліпшити їхній загальний стан і якість життя, проте часто супроводжується побічними ефектами. Значна неоднорідність відповіді на терапію є серйозною проблемою для сучасної клінічної практики, пов'язаної з лікуванням депресії та тривожних розладів. Попри те, що сучасні методи терапії є безпечними, нині спостерігається значна варіабельність результатів: 20–30 % пацієнтів не реагують на лікування двома або більше антидепресантами (Johnston et al., 2019).

Вибір препаратів полегшують результати масштабних мережових метааналізів, які дають змогу зрозуміти тонкі механізми фармакологічної дії. У клінічній практиці нині застосовують десятки антидепресантів, причому їх використання останніми роками стрімко збільшується.

На рисунку 1 представлено п'ять антидепресантів, які найчастіше призначали пацієнтам із депресією лікарі України в негоспітальному секторі протягом 2022 року (за даними проекту «Rx test — Моніторинг призначень лікарських засобів» компанії «Proxima Research») (Сартакова, 2023).

До ключових предикторів терапевтичної відповіді, які слід брати до уваги, належать:

- Особливості клінічної картини (типова меланхолічна або атипова, із підвищеним апетитом та сонливістю).
- Додаткові симптомокомплекси (психотичні, тривожні).
- Попередній перебіг хвороби (як-от кількість епізодів, ефективність терапії).
- Особистісні та демографічні чинники (вік, стать, вік дебюту захворювання, соціальну підтримку або психотравмувальні події, міжособистісні стосунки тощо) (Kemp et al., 2008).

Особливості призначення антидепресантів

У настановах Американської психіатричної асоціації (APA, 2010) і Королівського австралійського й новозеландського коледжу психіатрії (2015) надано рекомендації щодо вибору антидепресанту першої лінії, зважаючи

на наявні коморбідні симптоми, як-от надмірна тривожність, підвищена втомлюваність, сонливість, погіршення когнітивних функцій, порушення сну тощо (таблиця).

Відповідно до настанови Національного інституту здоров'я і клінічної досконалості Великої Британії (NICE, 2009) щодо лікування депресії в дорослих із хронічними соматичними захворюваннями, необхідно брати до уваги можливу взаємодію селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) з іншими лікарськими засобами. Через підвищений ризик шлунково-кишкових кровотеч не рекомендовано призначати СІЗЗС пацієнтам, які приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Натомість слід розглянути можливість призначення антидепресантів із меншим ризиком взаємодії із цими засобами або з іншим спектром взаємодій, наприклад міансерину, міртазапіну, моклобеміду, ребоксетину або тразодону.

Пацієнтам, які приймають ацетилсаліцилову кислоту (АСК), необхідно з обережністю призначати СІЗЗС. Якщо АСК використовують як єдиний засіб, рекомендовано розглянути альтернативні варіанти, які можуть бути безпечнішими, наприклад тразодон, міансерин або ребоксетин. Також не рекомендовано призначати СІЗЗС пацієнтам із мігренню, які приймають терапію триптанами, натомість слід запропонувати безпечнішу альтернативу, як-от міртазапін, тразодон, міансерин або ребоксетин.

Крім того, не рекомендоване одночасне призначення СІЗЗС та інгібіторів моноаміноксидази В (МАО-В), як-от селегілін та разагілін. У такому разі необхідно запропонувати пацієнту безпечніші варіанти, зокрема міртазапін, тразодон, міансерин або ребоксетин.

Настанову Національного центру співпраці в галузі психічного здоров'я Великої Британії (NCCMH, 2010) щодо лікування дорослих пацієнтів із депресією та хронічними соматичними захворюваннями було розроблено на підставі результатів масштабного огляду даних літератури щодо ефективності застосування антидепресантів. Як зазначають автори, жоден конкретний препарат не може бути рекомендований для всіх клінічних станів.

Трициклічним антидепресантам (ТЦА) притаманний широкий спектр взаємодій і вони протипоказані за деяких проблем зі здоров'ям, як-от серцево-судинних захворювань. СІЗЗС, зокрема флуоксетин і пароксетин, є потужними інгібіторами ферментів, залучених до широкого спектра лікарських взаємодій, чинять антитромбоцитарну дію, що виключає їх застосування за низки серцево-судинних та інших захворювань. Це може потребувати застосування

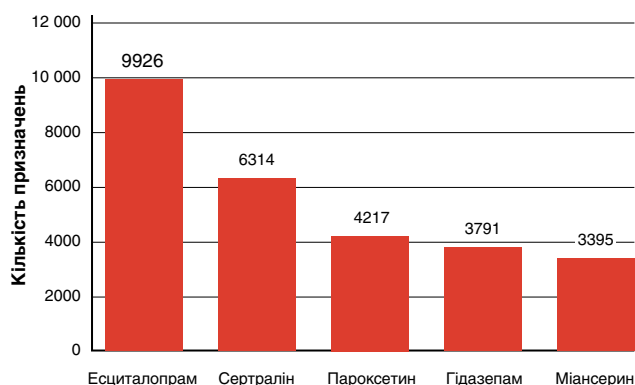


Рисунок 1. Найчастіше призначувані препарати для лікування депресії в негоспітальному секторі України протягом 2022 р.

Адаптовано згідно з Сартакова О.А. Поєднання тривоги та депресії: чому іноді лікування не допомагає? Укр. мед. часопис. 2023. Вип. 1, № 153. Р. 51–54.

альтернатив СІЗЗС і ТЦА, а саме призначення таких препаратів, як міртазапін, тразодон, міансерин і моклобемід.

Вибір препарату значною мірою може залежати від певних протипоказань, зумовлених проблемами з фізичним здоров'ям пацієнта і потенційною взаємодією з одночасно вживаними препаратами. Зокрема, на цих питаннях було зосереджено такі рекомендації:

- Через підвищений ризик шлунково-кишкової кровотечі не пропонуйте СІЗЗС пацієнтам, які приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Розгляньте можливість призначення лікування антидепресантом із меншою схильністю до взаємодій або іншим спектром таких впливів, як-от міансерин, міртазапін, моклобемід або тразодон.
- Пацієнтам, які приймають АСК, з обережністю призначайте СІЗЗС. Якщо АСК є засобом монотерапії, розгляньте альтернативні препарати, що можуть бути безпечнішими, наприклад тразодон або міансерин.
- Не пропонуйте СІЗЗС пацієнтам, які отримують триптани для лікування мігрені. Запропонуйте безпечнішу альтернативу, як-от міртазапін, тразодон або міансерин.
- Одночасно з інгібіторами МАО-В, як-от селегілін та разагілін, не призначайте СІЗЗС. Запропонуйте безпечнішу альтернативу, наприклад міртазапін, тразодон або міансерин (NCCMH, 2010).

Переваги міансерину та особливості його застосування

Чотирициклічний антидепресант міансерин є похідним піперазино-азепінових сполук і належить до групи блокувальників α_2 -адренорецепторів, 5HT₂- та 5HT₃-серотонінових рецепторів (Montgomery et al., 2005). Препарат класифікують як норадренергічний і специфічний серотонінергічний антидепресант (NASSA), якому притаманна антидепресивна, анксиолітична, седативна, снодійна та деякі інші дії.

Міансерин має високу спорідненість до H₁-гістамінових, 5-HT_{2C}-, 5-HT_{2B}-, 5-HT_{2A}-серотонінових рецепторів, α_2C - та α_2A -адренорецепторів; не чинить впливу на дофамінову нейротрансмісію, не зумовлює гіперактивації центральної нервової системи (ЦНС), ажитації та акатизії; практично не позначається на холінолітичній активності.

Таблиця. Вибір антидепресанту першої лінії відповідно до наявних у пацієнта симптомів

Клас	Препарати	Особливості клінічної картини
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну	Циталопрам, есциталопрам, флувоксамін, флуоксетин, пароксетин, сертралін	Надмірна тривожність
Інгібітор зворотного захоплення норадреналіну	Ребоксетин	Часта втомлюваність, сонливість, порушення когнітивних функцій
Норадренергічні та специфічні серотонінергічні антидепресанти	Міртазапін, міансерин	Безсоння, порушення циркадних ритмів, зменшення маси тіла, знижений апетит
Агоніст мелатонінових рецепторів	Агомелатин	Порушення сну, сексуальна дисфункція, низький гедоністичний тонус

Адаптовано згідно з Malhi G.S. et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Aust. N. Z. J. Psychiatry. 2015. Vol. 49. P. 1087–1206.

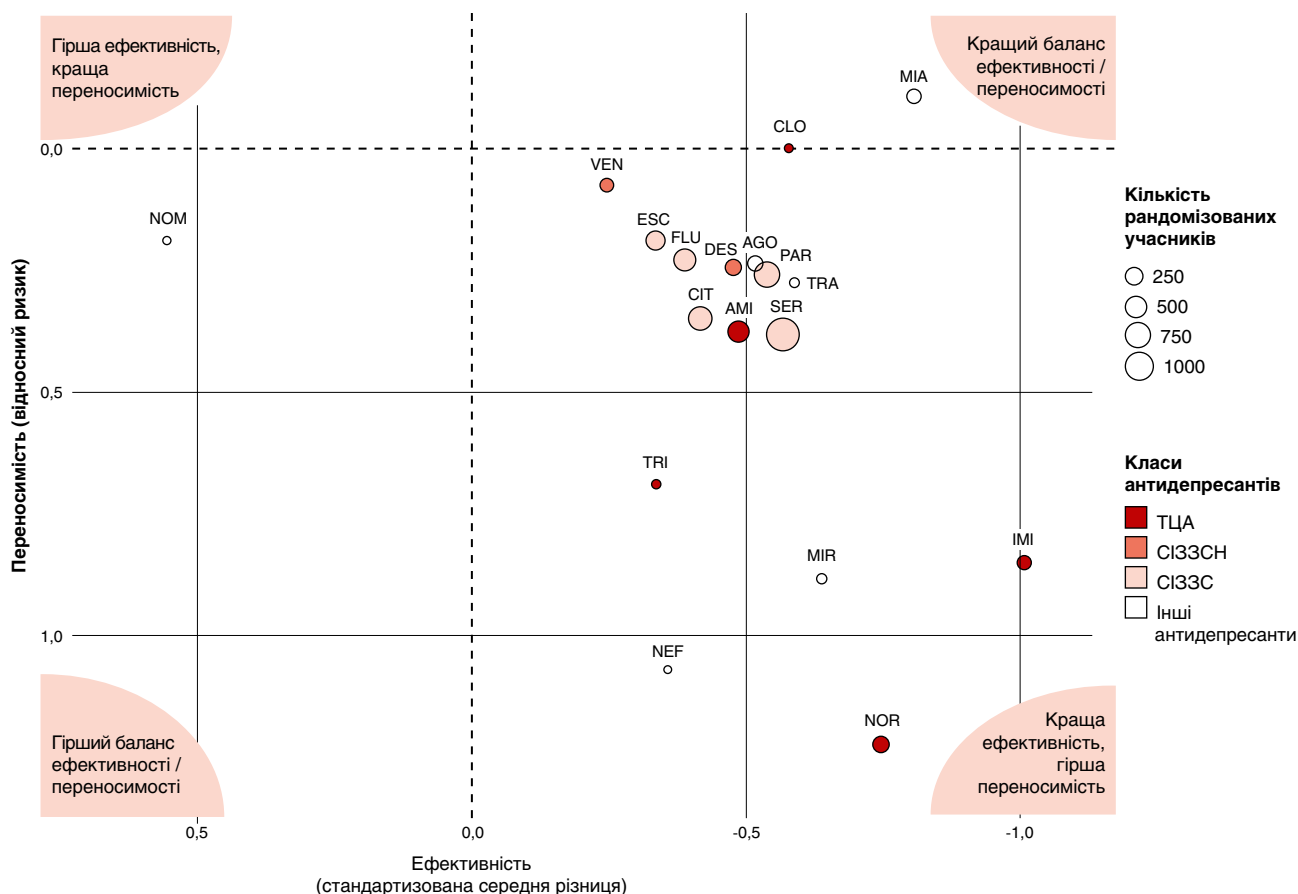
Анксиолітичний ефект міансерину є мультимодальним завдяки його впливу на норадренергічну та серотонінергічну нейротрансмісію (Danilov et al., 2020).

Порівняно із застосуванням антидепресантів інших груп міансерин допомагає швидко досягти антидепресивного ефекту, який помітно вже за два-три тижні лікування. Так, за даними метааналізів результатів лікування пацієнтів із депресією, ефективність терапії міансерином була подібною до амітриптиліну, циталопраму, клоніпраміну, доксеріну, флуоксетину, флувоксаміну, іміпраміну, моклобеміду, нортриптиліну, пароксетину, тразодону (Burgess et al., 1978; Bennie et al., 1984; Muijen et al., 1988; Namadjida and Nuara, 2018).

Ефективність і переносимість застосування антидепресантів в осіб, які страждають від соматичних станів і депресії вивчали у масштабному огляді з мережевим метааналізом В. De Luca et al. (2025). Первинними результатами науковці вважали середні зміни показників за валідованими шкалами для оцінювання симптомів депресії та переносимість (частота осіб, які припинили лікування через побічні ефекти до закінчення дослідження).

Зокрема, за ефективністю перевершували застосування плацебо такі антидепресанти (упорядковано за величиною впливу): ТЦА іміпрамін, нортриптилін, амітриптилін, дезипрамін; СІЗЗС сертралін, пароксетин, циталопрам, флуоксетин, есциталопрам; інші антидепресанти (міансерин, міртазапін, агомелатин). Середні нормалізовані рангові ймовірності, що відображають ступінь упевненості в тому, що таке лікування є кращим за інші підходи (*p*-показники), було розраховано на підставі точкових оцінок і стандартних помилок.

Найефективнішим виявилось лікування іміпраміном, потім — міансерином і нортриптиліном. Так, за даними досліджень, було встановлено відносно мало статистично значущих відмінностей між антидепресантами щодо їхньої переносимості. Згідно з *p*-показниками, найкращим методом лікування була терапія доксеріном, міансерином і венлафаксином (De Luca et al., 2025).



Примітки: AGO — агомелатин; AMI — амітриптилін; CIT — циталопрам; CLO — кломіпрамін; DES — дезипрамін; ESC — есциталопрам; FLU — флуоксетин; IMI — іміпрамін; MIA — міансерин; MIR — міртазапін; NEF — нефазодон; NOM — номіфензин; NOR — нортриптилін; PAR — пароксетин; SER — сертралін; TRA — тразодон; TRI — триміпрамін; VEN — венлафаксин; СИЗЗС — інгібітори зворотного захоплення серотоніну; СИЗЗСН — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну; ТЦА — трициклічні антидепресанти.

Рисунок 2. Аналіз балансу ефективності та переносимості антидепресантів

Адаптовано згідно з B. De Luca et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in individuals suffering from physical conditions and depressive disorders: network meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2025. Apr 4. P. 1–14.

Точкові оцінки ефективності й переносимості застосування антидепресантів порівняно з плацебо графічно зображено на рисунку 2. По осі абсцис зазначено ефективність порівняно з плацебо, виражену як стандартизована середня різниця (значення < 0 свідчать про кращу дію, ніж у плацебо), по осі ординат — переносимість порівняно з плацебо — як відношення ризиків за логарифмічною шкалою (значення < 0 свідчать про кращу переносимість, ніж плацебо). Ефективнішими є СИЗЗС та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (СИЗЗСН), але вони дещо гірше переносяться, ніж плацебо; для ТЦА та інших антидепресантів результати є більш неоднорідними (нортриптилін та іміпрамін високоефективні, але погано переносяться). Найкращий баланс ефективності й переносимості притаманний міансерину (De Luca et al., 2025).

До вторинних результатів належали: частота відповіді на лікування; частота ремісії; частота смертей, спричинених погіршенням фізичного стану; смертність із будь-якої причини; серйозні побічні ефекти; симптоми тривожних розладів; якість життя; соціальне функціонування. Відповідь на лікування плацебо (у порядку зменшення величини ефекту) перевершували: іміпрамін, нортриптилін, міансерин, моклобемід, пароксетин, агомелатин, міртазапін, флуоксетин, циталопрам, сертралін та есциталопрам. Щодо частоти досягнення ремісії ефективнішими за плацебо були:

іміпрамін, моклобемід, дезипрамін, міансерин, нортриптилін, пароксетин, циталопрам, амітриптилін, флуоксетин, сертралін та есциталопрам. Не виявлено відмінностей між жодним антидепресантом та плацебо щодо показників оцінювання тривожності; частоти смертей, спричинених соматичними станами, та летальних випадків із будь-яких причин. Для окремих препаратів підтверджено певні переваги щодо їхнього застосування порівняно з плацебо: для пароксетину — щодо підвищення якості життя; для тразодону — щодо поліпшення соціального функціонування; для міансерину — щодо зменшення частоти припинення лікування з будь-якої причини; водночас щодо останнього показника ефект за приймання плацебо був кращим, ніж за використання нортриптиліну. Міансерин і циталопрам перевершували вплив плацебо за частотою припинень приймання препарату через неефективність. Результати аналізу симптомів тривожності та соціального функціонування продемонстрували значну гетерогенність; якості життя — помірну гетерогенність, тоді як решта не мали суттєвої гетерогенності (De Luca et al., 2025).

У клінічній практиці серйозним викликом для фахівців є адаптація лікування до індивідуальних потреб пацієнта з депресією та коморбідними захворюваннями (баланс користь / ризик). Аналіз доступної бази доказових даних може полегшити процес прийняття відповідних рішень і сприяти поліпшенню якості індивідуалізованого лікування.

Загальна низька достовірність даних потребує проведення подальших досліджень для застосування певних антидепресантів, наприклад міансерину, міртазапіну та агометаліну, які демонстрували відносно великі розміри ефекту. Найкращий баланс щодо ефективності й переносимості лікування був притаманний міансерину. Вказані препарати можуть мати ефективний вплив на симптоми тривожних розладів, які зазвичай виникають за деяких соматичних станів (як-от безсоння, відсутність апетиту), а також сприятливий профіль переносимості без прямого пригнічення зворотного захоплення серотоніну (нижчий ризик кровотечі та шлунково-кишкових симптомів).

Вплив на сексуальну функцію

Як зазначають дослідники, міансерин набагато активніше блокує пресинаптичні α -адренорецептори, ніж трициклічні антидепресанти (ТЦА) (Petrie et al., 1980). Він є антагоністом серотонінових рецепторів, блокуючи які, посилює виділення норадреналіну в синаптичну щілину (Marshall, 1983; Maj et al., 2015). Завдяки блокаді серотонінових рецепторів міансерин не викликає сексуальної дисфункції; препарат також використовують для корекції сексуальної дисфункції, спричиненої прийманням СІЗЗС. Було підтверджено в клінічних дослідженнях, що додавання міансерину до терапії СІЗЗС сприяло відновленню сексуального функціонування та поліпшенню сексуальної активності. Додавання міансерину в дозуванні 15 мг/добу до лікування СІЗЗС, за даними дослідження, поліпшувало сексуальне функціонування у 88 % чоловіків і жінок (Aizenberg et al., 1997). У межах дослідження A. Higgins and M. Nash (2016) аугментація міансерином терапії антидепресантами групи СІЗЗС (як-от флуоксетин, пароксетин, есциталопрам, сертралін, флувоксамін) завдяки блокаді α_2 -адренергічних і 5-HT_{2A}-серотонінових рецепторів, а також нормалізації норадренергічної та серотонінової нейротрансмісії, сприяла зменшенню ознак сексуальної дисфункції.

Анкісіолітична дія

Застосування міансерину, який є потужним анкісіолітиком, дає змогу купірувати симптоми тривожності вже впродовж першої доби, а максимальний анкісіолітичний ефект (подібний до діазепаму, алпрозаламу та тіанептину) досягається протягом першого тижня лікування (Bucknall et al., 1988).

Кращу ефективність міансерину (30 мг/добу) порівняно з тіанептином (37,5 мг/добу) і циталопрамом (20 мг/добу) продемонстровано під час лікування пацієнтів із депресією та тривожними розладами, больовим синдромом і шкірним свербіжем, а також осіб із хронічною нирковою недостатністю, які потребували гемодіалізу (Kumar, 2022).

Нормалізація сну

Терапія міансерином допомагає поліпшити процес засинання та підтримувати безперервність нічного сну, що зумовлено блокадою 5-HT_{2A}-серотонінових рецепторів (Surendra et al., 2010). Спорідненість до H₁-гістамінових рецепторів зумовлює потужний і швидкий седативний ефект міансерину (впродовж 2–4 годин після приймання першої дози), який є дозозалежним; надлишкова седация, можлива лише протягом перших днів терапії, яка зазвичай зникає через 2–3 доби застосування препарату (Brogden

et al., 2012). Снодійний ефект міансерину також є мульти-модальним, спричиненим дією на гістамінову, норадренергічну та серотонінову трансмісію. Він спостерігається вже через 2–4 годин після застосування препарату. Оскільки впродовж перших днів лікування міансерином може виникати денна сонливість, рекомендовано приймати його перед сном (Nicholson and Stone, 1982; Nakamura et al., 1995).

Дані тривалого рандомізованого подвійного сліпого порівняльного клінічного дослідження ефективності лікування пацієнтів із депресією, посттравматичним стресовим розладом і порушеннями сну комбінацією антидепресантів (сертралін 25–200 мг/добу і міансерин 10–30 мг/добу) у поєднанні з психотерапією підтвердили значущу редукцію симптомів депресії, тривожності та поліпшення якості сну (Buhmann et al., 2018).

Безпека і переносимість

Серед низки найчастіше застосовуваних у клінічній практиці антидепресантів (відповідно до результатів масштабного мережевого аналізу даних літератури) міансерину притаманний найкращий баланс щодо ефективності й переносимості (De Luca et al., 2025). У рандомізованому контрольованому плацебо подвійному сліпому порівняльному дослідженні, присвяченому вивченню впливу міансерину (30–80 мг/добу) і тразодону (150–400 мг/добу) на серцево-судинну безпеку в пацієнтів із депресією та захворюваннями серця продемонстровано порівнянний антидепресивний ефект застосування обох препаратів. Частота запаморочень і гіпотензії була вищою у тих, хто отримував тразодон (Bucknall et al., 1988). В іншому дослідженні було підтверджено відносну безпеку застосування міансерину щодо проаритмічної дії (Taylor, 2008). У матерів, які годують грудьми і приймають міансерин (до 60 мг/добу), рівень препарату в грудному молоці є низьким і не очікується, що це може спричинити будь-які побічні ефекти в немовлят, особливо якщо їхній вік понад два місяці (NICHD, 2025). Це свідчить на користь безпеки застосування міансерину в згаданий когорти осіб.

Висновки

Мультимодальний механізм дії, особливості фармакодинаміки, доведена ефективність і безпека застосування міансерину визначають широкі можливості для його застосування в клінічній практиці. Зокрема, анкісіолітична дія міансерину є перевагою лікування пацієнтів із депресією з коморбідними тривожними розладами, а седативний і снодійний ефекти препарату сприяють зменшенню збудження та нормалізації сну. Терапія міансерином не призводить до сексуальної дисфункції. Ба більше, вказаний препарат використовують для корекції сексуальної дисфункції, спричиненої прийманням СІЗЗС.

Своєю чергою, антидепресивний ефект міансерину, порівнянний із таким для більшості антидепресантів, сприятливий баланс його ефективності й переносимості дають підстави розглядати вказаний препарат як засіб першої лінії для лікування депресії та тривожних розладів, зменшення ажитації й збудження, корекції первинних і вторинних розладів сну.

Підготувала **Наталія Купко**

①

МІАРИН

поверни легкість буття

Антидепресант першої лінії
із анксиолітичним ефектом
та сприятливим профілем
взаємодії^{1,2,3}



Mental Health
Здраво

Інформація про рецептурний лікарський засіб "Міарин" призначена для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я

1. Motruk, D. "УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ, ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) ТА ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ. РЕАКЦІЯ НА ВАЖКИЙ СТРЕС ТА РОЗЛАДИ АДАПТАЦІЇ. ПОСТТРАВМАТИЧНИЙ СТРЕСОВИЙ РОЗЛАД." Ліки України 4 (210) (2017): 6-14.

2. Brogden, R. N., et al. "Mianserin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness." *Drugs* 16 (1978): 273-301.

3. NICE: Depression in adult with a chronic physical health problem: recognition and management (clinical guide)