Настанови щодо фармакотерапії пацієнтів з уніполярною депресією

Уніполярна депресія характеризується такими тяжкими проявами, як депресивний стан упродовж усього дня, ангедонія, порушення сну, постійне почуття провини, сильна втома, думки про самогубство тощо. Своєчасне діагностування та адекватна терапія уніполярної депресії дають змогу лікарям надавати ефективну допомогу таким пацієнтам. До вашої уваги представлено огляд настанов щодо медикаментозного лікування пацієнтів з уніполярною депресією, які цьогоріч розробила Національна служба охорони здоров'я Великої Британії (NHS, 2020).

Розроблюючи рекомендації щодо фармакотерапії пацієнтів з уніполярною депресією, автори намагалися вибудовувати відповідну тактику призначення медикаментозного лікування на підставі даних доказової медицини, економічної ефективності й дотримання чинних настанов, як-от:

- Рекомендації Національного інституту здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE, 2009) щодо діагностування та лікування депресії у дорослих пацієнтів (NICE CG90);
- Рекомендації (NICE, 2009) щодо лікування та ведення дорослих пацієнтів із депресією, які мають хронічні проблеми з фізичним здоров'ям (NICE CG91);
- Рекомендації щодо лікування депресії Британської асоціації фармакологів (BAP, 2015).

Представлені настанови не є заміною інформації про призначення, яка міститься в Британському національному формулярі (BNF) або інструкціях для застосування лікарських засобів.

Вибір медикаментозного лікування

Після діагностики в пацієнта депресії, як зазначають автори рекомендацій, вибір лікування має диктуватися тяжкістю та тривалістю його симптомів. На їхню думку, не слід використовувати антидепресанти в плановому порядку для лікування стійких симптомів субклінічної депресії або депресії легкого ступеня, але необхідно розглянути їх застосування для осіб із:

- депресією середньої тяжкості / тяжкою ***або***
- початковими проявами симптомів субклінічної депресії, наявними протягом тривалого періоду (зазвичай принаймні протягом двох років) ***або***
- симптомами субклінічної депресії чи депресії легкого ступеня, які зберігаються після проведення інших втручань.

Особам із депресією середнього або тяжкого ступеня, як зауважують розробники, слід запропонувати комбінацію антидепресантів і високоінтенсивне психологічне втручання. Психологічна терапія (як-от когнітивно-поведінкова терапія) та соціальні інтервенції є надзвичайно важливими для успішного лікування депресії, і, можливо, більш доцільними засобами, але в цих настановах автори їх не розглядали, зосередившись виключно на медикаментозних засобах втручання.

Вибір антидепресантів та аспекти, які необхідно враховувати до призначення лікування

Перед призначенням лікування уніполярної депресії лікареві необхідно з'ясувати:

Чи був у пацієнта раніше епізод(и) депресії?

У разі, якщо це так, слід розглянути можливість:

- призначення антидепресанту, на який пацієнт раніше добре реагував;
- уникнення антидепресантів, на які пацієнт раніше не реагував або не переносив їх.

Якщо це можливо, вибір ліків має бути частиною спільного процесу прийняття рішень за участю як клініциста, так і пацієнта.

Власне, обговорення застосування того чи іншого антидепресанту має охоплювати такі моменти:

- сприйняття ефективності та переносимості, якщо пацієнт раніше приймав антидепресанти;
- будь-які індивідуальні вподобання та пріоритети, зважаючи на можливі побічні ефекти та симптоми припинення лікування;
- потенційні побічні ефекти/взаємодію з ліками, які пацієнт уже приймає;
- супутні захворювання (табл. 1);
- для жінок: питання про те, чи вагітні вони/планують завагітніти/годують грудьми.

Чи наявні суїцидальні ідеї або ризик заподіяння собі шкоди?

Як наголошують автори настанов, завжди слід запитувати осіб із депресією безпосередньо про суїцидальні ідеї та наміри пацієнта. Відповідно до рекомендацій NICE (2009), особа з депресією, яка почала приймати антидепресанти, у разі наявності підвищеного ризику суїциду або за віку до 30 років (через потенційно підвищену поширеність суїцидальних думок на ранніх стадіях лікування антидепресантами саме для цієї групи) має пройти повторне оцінювання стану через тиждень після такого лікування. Автори настанов акцентують на тому, що особи із зафіксованим упродовж останніх трьох місяців скоєнням суїцидальних дій мають отримувати антидепресант у кількості, яка не перевищує необхідну для приймання протягом не більш ніж 14 днів.

Таку ж кількість препарату не слід перевищувати за призначення нового лікування пацієнтам із ризиком учинення самогубства. За можливості слід уникати призначення антидепресантів, про які відомо, що вони є токсичними в разі передозування (наприклад, трициклічні антидепресанти або венлафаксин), або зменшувати цей ризик, обмежуючи кількість відпущених ліків/доступ до них.

На рисунку представлено алгоритм фармакотерапії пацієнтів із уніполярною депресією, зокрема з її резистентною формою.

Подальше спостереження та оцінювання стану пацієнта

Відповідно до рекомендацій NICE (2009), після початку лікування слід запланувати первинний огляд:

1. Через тиждень для осіб віком до 30 років, які почали застосовувати антидепресант або для тих, хто має високий ризик самогубства/заподіяння собі шкоди.
2. Через два тижні для інших пацієнтів.

Наступні огляди проводити що 2–4 тижні протягом перших трьох місяців, а за хорошої відповіді на лікування можна розглянути триваліші інтервали між візитами.

Неоптимальна відповідь на лікування

Якщо прояви депресії не зменшуються через 2–4 тижні терапії першим антидепресантом, перевірте, чи приймав пацієнт ліки регулярно та у призначеній дозі.

Уразі, якщо відповіді немає або вона є мінімальною через 3–4 тижні лікування антидепресантом у терапевтичній дозі, необхідно збільшити рівень підтримки (наприклад, проводити щотижневі зустрічі чи телефонні контакти) і розглянути можливість:

- збільшення дози відповідно до інструкції, якщо немає суттєвих побічних ефектів, ***або***
- переходу на інший антидепресант, якщо лікування погано переноситься ***або***

Таблиця 1. Супутні стани та захворювання, які слід брати до уваги під час вибору антидепресантів

Підвищений ризик шлунково-кишкової кровотечі		
Якщо пацієнт уже приймає ліки, також пов'язані з ризиком шлунково-кишкової кровотечі (наприклад, нестероїдні протизапальні засоби, аспірин, клопідогрель, пероральні стероїди, варфарин, гепарини), слід уникати призначення СІЗЗС, якщо це можливо, або призначати додатково гастропротекторний засіб (інгібітор протонної помпи)		
Низький ризик	**Середній ризик**	**Високий ризик**
Ниркова недостатність		
Агомелатин	Більшість СІЗЗС	Сертралін — у пацієнтів на діалізі ризик розвитку серотонінового синдрому
Моклобемід*	Міртазапін	Флуоксетин — з обережністю призначати за тяжкої ниркової недостатності
ТЦА	Дулоксетин	Венлафаксин — зменшити дозу на 25–50 % за ниркової недостатності легкої та середньої тяжкості; зменшити дозу на 50 %, якщо ШКФ < 30 мл/хв
Тразодон		
Вортіоксетин		
Печінкова недостатність		
Пароксетин	Дулоксетин	Агомелатин
Вортіоксетин	Міртазапін	Лофепрамін* — протипоказаний за тяжких захворювань печінки
	Моклобемід*	ІМАО — гепатотоксичні, можуть призвести до коми
	Більшість СІЗЗС	
	Тразодон	
	Більшість ТЦА	
	Венлафаксин	
Епілепсія		
Агомелатин	Дулоксетин	Бупропіон* — протипоказаний за наявності судом
Моклобемід*	Міртазапін	
ІМАО	Тразодон	
СІЗЗС	Більшість ТЦА	
	Венлафаксин	
	Вортіоксетин	
Серцево-судинні захворювання		
Агомелатин	Моклобемід*	ІМАО
Дулоксетин	Венлафаксин	ТЦА (особливо дозулепін)
Міртазапін		
СІЗЗС		
Тразодон		
Вортіоксетин		

Примітки: * Препарат не зареєстрований в Україні. СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; ТЦА — трициклічні антидепресанти; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ІМАО — інгібітори моноамінооксидази.
Адаптовано згідно з Pharmacological Treatment of Unipolar Depression (PG03), *Devon Partnership NHS Trust*, 2020.

Фармакотерапія пацієнтів з уніполярною депресією

Первинним вибором, як правило, має бути селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або антидепресант, на який пацієнт раніше відповідав:

Есциталопрам, Пароксетин, Сертралін, Флуоксетин, Циталопрам

Препарат неефективний та/або погано переноситься

Перевести на **інший СІЗЗС**, який раніше не призначали

або на

Міртазапін

Препарат неефективний та/або погано переноситься

Перевести на антидепресант з іншого фармакологічного класу:

Венлафаксин

Використовувати препарат із пролонгованим вивільненням лише в разі непереносимості форм із негайним вивільненням
Підвищений потенціал посилення серцевих аритмій та гіпертензії при збільшенні дозування — необхідно контролювати артеріальний тиск

Вортіоксетин, Лофепрамін*, Тразодон

* Препарат не зареєстрований в Україні

Препарат неефективний та/або погано переноситься

Перевести на антидепресант з іншого фармакологічного класу

або

якщо симптоми не реагують належним чином на монотерапію (за адекватного дозування й тривалості курсу та підтвердженої конкордантності, тобто узгодженого прийняття рішень лікарем і пацієнтом), розгляньте стратегію комбінування або аугментації:

Антидепресант + **Літій**

у разі призначення літію слід чітко зазначати цільовий діапазон референсних значень

або

Антидепресант + **Антипсихотик**
(арипіпразол, оланзапін, кветіапін, рисперидон)

або

СІЗЗС + **Міртазапін**** ***або*** **Венлафаксин** + **Міртазапін****

** Хоча аугментація міртазапіном широко використовується на практиці, у нещодавньому Кокранівському огляді (2019) зазначено, що вона «не дає клінічно важливих переваг щодо зменшення симптомів депресії (*докази високої якості*)»

Лікування резистентної уніполярної депресії

- Здійснити повний перегляд медикаментозної терапії (прихильність, відповідь на лікування та переносимість призначених ліків)
- Перевести пацієнта на антидепресант з іншого фармакологічного класу або застосувати іншу стратегію аугментації
- Виключити наявність біполярної депресії

Рисунок. Алгоритм фармакотерапії пацієнтів з уніполярною депресією, зокрема з її резистентною формою

Адаптовано згідно з Pharmacological Treatment of Unipolar Depression (PG03), *Devon Partnership NHS Trust*, 2020.

- продовження лікування ще 2–4 тижні, якщо ознаки депресії дещо зменшуються протягом чотирьох тижнів.

Розгляньте можливість переходу на інший антидепресант, якщо:

- відповідь все ще є недостатньою ***або***
- наявні побічні ефекти ***або***
- пацієнт воліє змінити лікування.

За результатами оцінювання стану пацієнтів, які не відповіли на терапію антидепресантами через чотири тижні, виявлено, що ймовірність відповіді становить близько 22 % між п'ятим і восьмим тижнями порівняно з 13 % за приймання плацебо.

Між восьмим і дванадцятим тижнями ймовірність поліпшення стану в разі продовження лікування становила 10 % порівняно з 2,4 % у групі застосування плацебо (Andersonet al., 2008).

Результати систематичного огляду продемонстрували оптимальну сприйнятливість для селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) у нижчих дозволених межах — від 20 до 40 мг еквівалентів флуоксетину (наприклад, для сертраліну — 50–100 мг).

Для венлафаксину співвідношення ефективність/доза спочатку зростало приблизно до дозування 75–150 мг, після чого фіксували помірніше зростання, натомість для міртазапіну ефективність зростала до дози близько 30 мг, а потім зменшувалася (Bazire, 2018).

Інформування про лікарський засіб

На момент початку лікування антидепресантом, як зазначають автори, слід надати пацієнтові детальну інформацію в письмовому вигляді щодо застосування препарату, зокрема:

- поступового розвитку повного антидепресивного ефекту;
- важливості приймання препарату за призначенням лікаря і необхідності продовження такого лікування після ремісії;
- можливих побічних ефектів;
- потенційної взаємодії з іншими ліками;
- ризику та характеру симптомів у разі припинення терапії (особливо в разі застосування пароксетину та венлафаксину), а також, як ці симптоми можна мінімізувати;
- того факту, що під час лікування антидепресантами не розвивається залежність.

Моніторинг

Гіпонатріємія може виникати під час лікування будь-яким антидепресантом, але, як зазначають експерти, вважається, що вона частіше розвивається в разі приймання СІЗЗС, особливо у жінок літнього віку, тому необхідно активно контролювати наявність гіпонатріємії у літніх осіб.

У разі виникнення гіпонатріємії автори рекомендують припинити терапію антидепресантом і розглянути альтернативний варіант лікування.

Інформацію щодо моніторингу, необхідного за призначення літію, можна знайти в клінічному протоколі CP05 (NHS, 2020).

До того ж необхідно здійснювати моніторинг інших чинників, які, як відомо, можуть призводити до зниження настрою (функції щитоподібної залози, рівень фолатів, глікемія).

Побічні ефекти

Якщо в пацієнта наявні побічні ефекти, пов'язані з лікуванням антидепресантом, слід:

1) ретельно відстежувати симптоми, якщо побічні ефекти є незначними та прийнятними ***або***

2) розглянути можливість зменшення дози ***або***

3) припинити лікування антидепресантом/перевести на інший, якщо пацієнт віддає йому перевагу ***або***

4) за наявності тривоги, збудження та/або безсоння розглянути можливість короткочасного (протягом щонайбільше двох тижнів) лікування бензодіазепіном (наприклад, діазепамом).

Таблиця 2. Мінімальні ефективні дози антидепресантів для лікування уніполярної депресії

Антидепресант	Дозування на добу
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну	
Есциталопрам	10 мг
Пароксетин	20 мг
Сертралін	50 мг
Флуоксетин	20 мг
Циталопрам	20 мг
Трициклічні антидепресанти	
Більшість трициклічних антидепресантів	Щонайменше 75–100 мг
Лофепрамін*	140 мг
Інші	
Агомелатин	25 мг
Венлафаксин	75 мг
Вортіоксетин	10 мг
Дулоксетин	60 мг
Міртазапін	30 мг
Моклобемід*	300 мг
Тразодон	150 мг

Примітка. * Препарат не зареєстрований в Україні.

Адаптовано згідно з Pharmacological Treatment of Unipolar Depression (PG03), *Devon Partnership NHS Trust*, 2020.

У разі безсоння треба акцентувати увагу пацієнта на дотриманні гігієни сну, а за наявності показань призначити короткострокове лікування гіпнотиком.

Переведення з одного антидепресанту на інший

З обережністю необхідно переводити пацієнта з одного антидепресанту на інший, зважаючи на ризик розвитку серотонінового синдрому в разі, якщо це серотонергічні препарати.

Власне, перехресне титрування може не знадобитися. Наприклад, коли ефекти настільки подібні, що введення іншого лікарського засобу, ймовірно, пом'якшить дію скасування попереднього, як-от за переведення з одного СІЗЗС на інший.

Різке припинення приймання антидепресанту може також бути прийнятним за переходу на препарат із подібним, але не ідентичним механізмом дії.

Як наголошують розробники настанов, слід дотримуватися особливої обережності в разі переведення:

- Із флуоксетину (або пароксетину) на трициклічний антидепресант (ТЦА), оскільки обидва ці препарати пригнічують метаболізм ТЦА. Зокрема, потрібна нижча початкова доза ТЦА, особливо за переходу з флуоксетину (через тривалий період напіввиведення засобу). Рекомендовано спочатку зупинити приймання флуоксетину на 4–7 днів.

- Із незворотного інгібітора моноамінооксидази (ІМАО) — потрібний двотижневий період «вимивання» (тому протягом цього терміну не слід призначати пацієнтові інші антидепресанти в плановому порядку).
- Із флуоксетину на незворотний ІМАО — необхідно зачекати п'ять тижнів після припинення приймання вказаного препарату.

У таблиці 2 наведено мінімальні ефективні дозування антидепресантів для лікування уніполярної депресії.

Рекомендації щодо призначення циталопраму / есциталопраму

Агентство з регулювання обігу лікарських засобів та виробів медичного призначення Великої Британії (MHRA, 2011) видало настанови щодо змін у призначенні циталопраму та есциталопраму через дозозалежний ризик подовження інтервалу QT, зокрема:

- Не слід застосовувати для дорослих пацієнтів циталопрам понад 40 мг/добу і есциталопрам — понад 20 мг/добу.
- Не слід застосовувати циталопрам у дозуванні понад 20 мг/добу та есциталопрам — понад 10 мг/добу особам похилого віку та пацієнтам зі зниженою печінковою функцією.
- Циталопрам та есциталопрам протипоказані для застосування особам:
  - із відомим подовженням QT чи вродженим синдромом подовженого QT;
  - які приймають інші лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.
- Циталопрам та есциталопрам слід застосовувати з обережністю пацієнтам із підвищеним ризиком розвитку піруетної шлуночкової тахікардії (наприклад, із коронарною серцевою недостатністю, нещодавно перенесеним інфарктом міокарда, брадиаритмією чи схильністю до гіпокаліємії чи гіпомагніємії) через супутні захворювання/приймання ліків.

Спричинена антидепресантами манія

Використання антидепресантів, як наголошують розробники, також може бути пов'язане зі змінами настрою навіть у пацієнтів без біполярного афективного розладу (БАР).

Наявні дані, що це трапляється приблизно у 6–8 % осіб з уніполярним депресивним розладом, які отримують лікування антидепресантом, і найчастіше — у неповнолітніх (імовірно тому, що в дорослих пацієнтів БАР легше діагностувати).

Такий ризик є найбільшим у разі застосування венлафаксину й ТЦА.

Зокрема, у посібнику з діагностики та статистики психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5) йдеться про те, що поліпшення настрою пацієнтів за допомогою антидепресантів підтверджує користь діагнозу БАР, тоді як у попередніх виданнях зазначено, що це медикаментозно індукована реакція.

Тривалість лікування та профілактика рецидивів

За позитивної відповіді на лікування антидепресантами, як зазначають автори, слід продовжувати таку терапію принаймні протягом шести місяців після досягнення повної ремісії (це сприяє значущому зменшенню ризику рецидиву).

Крім того, слід продовжувати дотримуватися дозування антидепресантів, необхідного для досягнення ремісії.

Після досягнення ремісії потрібно продовжувати щонайменше протягом двох років лікування пацієнтів із підвищеним ризиком рецидиву, у яких:

- у минулому вже спостерігали два чи більше епізодів депресії зі значними функціональними порушеннями стану;
- наявні інші чинники ризику рецидиву, як-от залишкові симптоми, декілька попередніх епізодів, тяжкі або тривалі епізоди в анамнезі або неадекватна реакція на терапію;
- наявні потенційно тяжкі наслідки рецидиву (наприклад, спроби самогубства, втрата функціонування, серйозні порушення життєдіяльності та непрацездатність).

Вирішуючи, чи варто продовжувати підтримувальну терапію понад два роки, необхідно повторно оцінити стан пацієнта з депресією (зважаючи на вік, супутні захворювання та інші чинники ризику).

Припинення терапії антидепресантами або зменшення їх дозування

Як наголошують автори настанов, припинення приймання антидепресантів слід здійснювати з повільним зменшенням дозування препарату для зниження ризику тяжких симптомів, які можуть виникати протягом декількох місяців. Швидкість зменшення дозування має бути прийнятною для пацієнта.

Ліки з меншим періодом напіввиведення (такі як пароксетин та венлафаксин) частіше викликають симптоми абстиненції. У разі застосування флуоксетину поступово зменшувати дозування, як правило, не потрібно — через його тривалий період напіввиведення.

Зазвичай симптоми абстиненції, що виникають під час припинення застосування антидепресантів і після нього, бувають м'якими та самообмежувальними, але водночас у деяких пацієнтів такі симптоми тривають набагато довше і є відчутно тяжчими.

Серед загальних ознак:

- грипоподібні симптоми;
- «шокові» відчуття;
- безсоння;
- дратівливість;
- запаморочення.

Необхідний також постійний моніторинг, щоб відрізнити особливості, спричинені скасуванням антидепресантів, від нових симптомів, що можуть свідчити про рецидив депресії.

Для осіб, які повідомляють про симптоми, що є нестерпними або спричиняють дистрес, слід розглянути можливість повторного призначення того самого антидепресанту в ефективному дозуванні (або іншого з тривалішим періодом напіввиведення із того самого класу, наприклад, флуоксетину в разі застосування СІЗЗС) та поступово зменшувати дозу на тлі постійного моніторингу симптомів.

Підготувала ***Наталія Купко***

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.dpt.nhs.uk