

АНТИДЕПРЕСАНТИ: темний бік сили

М.М. Орос, В.В. Грабар, А.Я. Сабовчик, Р.Ю. Яцинин,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород

Антидепресанти є одними із найчастіше вживаних медикаментів. За даними досліджень, застосування антидепресантів швидко збільшується останніми десятиліттями. У деяких країнах світу протягом останніх кількох років використання цих засобів зросло більш ніж удвічі [1–3]. Кожен десятий житель США віком від 12 років приймає антидепресанти, причому дві третини з них не мають симптомів депресії [4].

Тривожні та стрес-зумовлені розлади, фобії та розлади харчової поведінки, функціональні розлади шлунково-кишкового тракту та сечовипускання, численні больові синдроми (зокрема мігрень, нейропатичний і хронічний біль), порушення сну — ось далеко не повний перелік показань до застосування антидепресантів [5–9].

Попри те, що ці лікарські засоби є третіми за частотою в списку призначень і посідають четверту позицію серед найбільш продаваних, побутують певні дискусії й сумніви щодо ефективності та клінічної значущості антидепресантів за симптомів депресії [1, 4, 10–14].

Відомий психофармаколог S. Stahl зазначив із цього приводу: «Якою б не була причина контраверсій щодо ефективності в дослідженнях, навіть короткий час, проведений у клінічній практиці, переконує, що антидепресанти є потужними терапевтичними засобами для багатьох пацієнтів» [15].

Масштабні метааналізи останніх років підтверджують цю думку, доводячи, що антидепресанти — ефективніші за плацебо, а недостатній клінічний ефект, найімовірніше, зумовлений недосконалим відбором пацієнтів і поганою прихильністю до лікування [16, 17].

Хоча сучасні антидепресанти — достатньо дієві та непогано переносяться пацієнтами, брак комплаєнсу та частота передчасного припинення лікування викликають певне занепокоєння. Як відомо, у 70 % пацієнтів виникають проблеми з прихильністю до лікування; третина осіб припиняє приймання антидепресантів протягом уже першого місяця і майже половина — протягом перших трьох місяців [18, 19]. Відмова від лікування ймовірніша за використання трициклічних антидепресантів (ТЦА), яка може сягати 44 %, та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (ІЗЗСН), хоча і в дослідженнях більш «безпечних» селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) майже що четвертий пацієнт припиняє таке лікування [16, 20–22].

Незважаючи на появу нових, більш селективних і фармакологічно спроектованих засобів, антидепресанти досі лишаються далекими від ідеалу. Адже поява бажаних ефектів потребує щонайменше двох тижнів застосування,

натомість побічні дії виникають майже одразу. Ця особливість спричиняє втрату комплаєнсу, призводить до передчасного припинення лікування, що, своєю чергою, унеможлиблює досягнення клінічного ефекту. Лікар може передбачити небажані побічні явища, переконати пацієнта щодо їх доброякісного чи тимчасово характеру і в такий спосіб поліпшити прихильність до лікування.

Мета цієї статті — ознайомити читача із сучасними уявленнями про те, як і чому виникають побічні дії антидепресантів, задля їх ефективного використання в клінічній практиці. Більшість досліджень розглядають побічну дію ліків із клінічної точки зору чи статистики, ми спробуємо простежити також нейробіологічні аспекти цих ефектів для повнішого розуміння причин їхнього виникнення, а отже, і можливості запобігання їм, зменшення їх частоти чи навіть використання на користь пацієнту.

Антидепресанти: ефект та його тіні

Загальний шлях дії антидепресантів можна зобразити як блокування транспортерів чи зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну та/або допаміну, що призводить до підвищення їхнього рівня в синаптичній щілині та подовження тривалості їх впливу на постсинаптичні терміналі. У 50-х роках минулого століття було відкрито антидепресивну дію іпроніазиду та «батька трициклічних антидепресантів» — іміпраміну [23–28]. J. Glowinski та J. Axelrod у 60-х роках підтвердили, що ці препарати здатні інгібувати пресинаптичне захоплення норадреналіну [29]. Відтоді набула розвитку «моноамінова гіпотеза депресії» та синтез молекул, що чинять вплив на рівень певних моноамінів. Синтез і затвердження флуоксетину 1978 р. стали початком «вибуху» нового покоління антидепресантів із селективним інгібуванням зворотного захоплення серотоніну [30]. Так, відсутність помітного впливу на інші рецептори й електролітні канали, на відміну від першого покоління, значно поліпшила профіль безпеки та переносимість нових препаратів [31, 32].

Моноамінова гіпотеза в первинному вигляді є значно спрощеною, оскільки важливим чинником є не просто підвищення рівня певних трансмітерів, а й адаптація кількості та чутливості рецепторів внаслідок експресії генів із подальшими більш глибокими нейропластичними змінами [15, 33–35]. Ці механізми пояснюють вищезазначену особливість антидепресантів: рівні медіаторів зростають відносно швидко й одразу зумовлюють побічні явища, позаяк для досягнення бажаних ефектів необхідний час для регуляції рецепторів, експресії генів і перебування нейронних кіл [15, 36–38].

Таблиця 1. Найчастіші побічні ефекти за використання «моноамінових» антидепресантів

Клас антидепресанту	Механізм дії	Побічні ефекти
Трициклічні (ТЦА; ТСА)	Блокада зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну, Н1-гістамінових рецепторів, α1-адренергічних рецепторів, М1-холінергічних рецепторів, потенціалзалежних Na ⁺ каналів	Кардіотоксичність, сухість у роті, закрепи та затримка сечовиділення, двоїння в очах, ортостатична гіпотензія, сонливість і седація
Інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН; SNRI)	Блокада зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну	Нудота, сексуальна дисфункція, посилення потовиділення, артеріальна гіпертензія
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС; SSRI)	Блокада зворотного захоплення серотоніну	Нудота, втрата апетиту, сексуальна дисфункція

Адаптовано згідно з: Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology neuroscientific basis and practical applications, 4th Edition. University of California, San Diego. April 2013. P. 286; Ferguson J.M. SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *J Clin Psychiatry*. 2001. Vol. 3. P. 22–7; Stahl S.M. et al. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectrums*. 2005. Vol. 10. P. 732–47; Trindade E. et al. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ*. 1998. Vol. 159. P. 1245–52.

Таблиця 2. Побічні ефекти антидепресантів залежно від механізму дії

Механізм дії	Клінічний ефект
Блокада зворотного захоплення серотоніну	Нудота, діарея Втрата апетиту на початок лікування та збільшення маси тіла за подальшого приймання Зниження лібідо, аноргазмія Седація, інсомнія, посилення тривоги Серотоніновий синдром
Блокада транспортера норадреналіну	Підвищення артеріального тиску Тривога та тремор Тахікардія Посилення потовиділення
Блокада зворотного захоплення допаміну	Психомоторне збудження, акатизія Провокування психозу Паркінсонізм
Блокада Н1-гістамінових рецепторів	Сонливість і полегшення засинання Седація та анкіолітичний ефект Підвищення ризику падінь у старечому віці Збільшення маси тіла
Блокада мускаринових ацетилхолінових рецепторів	Двоїння в очах Седація, погіршення пам'яті та когнітивних функцій Сухість у роті, закрепи Синусова тахікардія Затримка сечовиділення Загострення закритокутової глаукоми
Блокада α1-адренергічних рецепторів	Ортостатична (постуральна) гіпотензія та запаморочення Рефлекторна тахікардія Посилення дії антигіпертензивних препаратів

Адаптовано згідно з Richelson E. Interactions of antidepressants with neurotransmitter transporters and receptors and their clinical relevance. *J Clin Psychiatry*. 2003. Vol. 64, № 13. P. 5–12.

В одному з перших великих метааналізів щодо переносимості антидепресантів, що охоплював огляд 84 клінічних досліджень, автори виділили понад п'ятнадцять небажаних ефектів та згрупували їх за частотою виникнення (табл. 1) [39].

Головний біль, тремор і гіпотензія виявилися найнеспецифічнішими та виникали однаково часто, незалежно від отримуваного препарату. Другу групу побічних ефектів частіше фіксували серед пацієнтів, які приймали ТЦА: сухість у роті, закрепи, двоїння в очах, запаморочення та серцебиття. Такі симптоми, як нудота, втрата апетиту, неспокій, тривога та безсоння частіше виникали в разі застосування СІЗЗС.

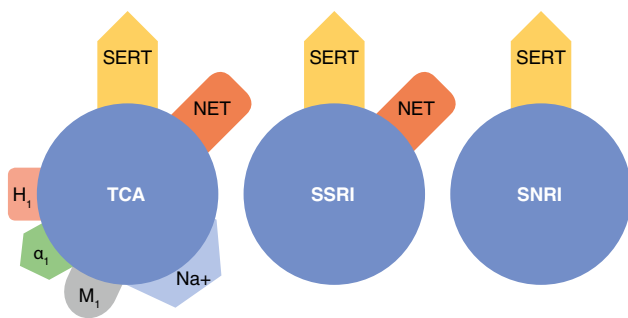
Більшість побічних реакцій логічно пояснюється хімічною структурою препаратів і впливом на певні рецептори (рис. 1, табл. 2).

Зокрема, ТЦА мають найширший спектр побічних реакцій внаслідок мультимодального впливу на клітинні структури (рис. 1). Блокада М1-ацетилхолінових рецепторів є причиною сухості в роті, закрепи і затримки сечовиділення, двоїння в очах та частково седації. Потужний швидкий седативний ефект, збільшення маси тіла та подовження інтервалу QT – наслідки блокади Н1-гістамінових рецепторів. Вплив на потенціалзалежні натрієві канали є причиною кардіотоксичності, серцевих дизритмій або навіть летального ефекту в разі передозування. Ортостатична гіпотензія провокується блокадою α1-адренорецепторів.

Цікаво, що пароксетин, єдиний СІЗЗС, котрий блокує мускаринові рецептори (М3), спричиняє найвираженіший у своєму класі седативний ефект і більшу тенденцію до підвищення маси тіла. Натомість R-енантіомер циталопраму чинить вплив на Н1-гістамінові рецептори, тому у великих дозуваннях є більш небезпечним щодо подовження інтервалу QT, ніж інші СІЗЗС. Виокремлення S-енантіомеру в окремий препарат (есциталопрам) сприяє послабленню антигістамінового впливу, що робить цю молекулу «найбільш селективним» інгібітором захоплення серотоніну [15].

Якими б селективними не були сучасні антидепресанти, вважається, що 80 % пацієнтів відчувають хоча б одну побічну дію, а майже що другий пацієнт – кілька побічних ефектів одночасно [41]. Найчастіші побічні ефекти інгібіторів зворотного захоплення серотоніну є, так би мовити, тінню основної дії. Підвищення рівня серотоніну призводить до активації рецепторів серотонінергічних нейронів; поступове підвищення нейротрансмісії медіаторів цими нейронами зумовлює антидепресивний чи анкіолітичний ефект, однак активація серотоніном «небажаних» підтипів рецепторів викликає побічні реакції [35, 36, 42, 43] (рис. 2).

Механізм дії антидепресантів інших груп здебільшого пов'язаний не лише з блокадою транспортерів серотоніну та/або норадреналіну, але й безпосереднім впливом на рецептори самою молекулою [44, 45]. Наприклад, тразодон, окрім блокади зворотного захоплення серотоніну, безпосередньо блокує 1A/2C серотонінові рецептори, а також α1-адрено- та Н1-гістамінові рецептори, що є причиною, зокрема, снодійного та анкіолітичного ефектів.



Примітки: TCA — трициклічні антидепресанти; SERT — транспортер серотоніну; NET — транспортер норадреналіну; SSRI — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; SNRI — інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну.

Рисунок 1. Структура «моноамінових» антидепресантів

Агомелатин є агоністом мелатонінових рецепторів та антагоністом серотонінових рецепторів 2A/2C типів, що визначає хороший снодійний ефект і легкий антидепресивний. Міансерин і міртазапін взагалі не чинять вплив на транспортери моноамінів, але блокують α_2 - та H1-рецептори: перший механізм провокує виділення норадреналіну та стимуляцію серотонінергічних нейронів, другий, як уже відомо, поліпшує засинання та зменшує тривогу. Детальніше ефекти цих «атипових» антидепресантів і можливості використання їхніх побічних дій на користь буде розглянуто далі.

Огляд побічних дій розпочнемо з тих, які є найчастішими причинами відмови від продовження лікування та втрати комплаєнсу [46].

Гастроінтестинальні ефекти та нудота

Неприємні симптоми з боку шлунково-кишкового тракту — одні з найчастіших скарг під час застосування антидепресантів, особливо на початку лікування (виникають у понад третини пацієнтів).

Сухість у роті та закрепи характерні для всіх трициклічних антидепресантів та пароксетину у великих дозуваннях, що є наслідком зменшення виділення секретів і сповільнення перистальтики (блокада M-холінорецепторів). Найвираженіші антихолінергічні ефекти притаманні амітриптиліну, іміпраміну та доксетіну, дещо менші — нортриптиліну та дезіпраміну [47].

Власне, нудота є одним із перших небажаних симптомів підвищення рівня серотоніну, яка характерна для початкового періоду лікування всіма СІЗЗС, а також селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну. Активація серотонінових рецепторів третього типу (5-НТ3) як у центральній нервовій системі (*area postrema*), так і на периферії (парасимпатичні терміналі кишки) є ключовим патофізіологічним механізмом виникнення нудоти та блювання.

Ці ефекти мають тимчасовий характер і є дозозалежними: поступова десенситизація 5-НТ3-рецепторів (до двох тижнів) зменшує негативні гастроінтестинальні ефекти серотоніну, а їх блокаду застосовують, наприклад, для купірування нудоти та блювання в післяопераційному періоді чи під час хіміотерапії [48]. Сертралін і флувоксамін викликають нудоту та транзиторну діарею дещо частіше, ніж інші антидепресанти [49, 50]. Втім, зазвичай достатньо

Блокада зворотного захоплення серотоніну (SERT)

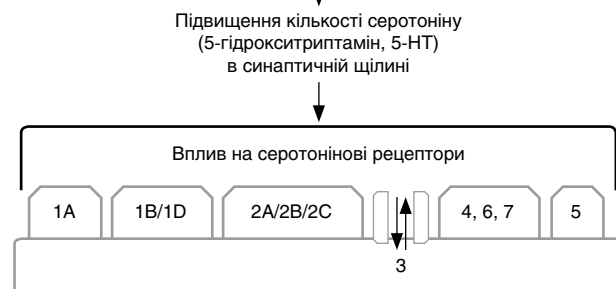


Рисунок 2. Блокада транспортера серотоніну (SERT) веде до збільшення кількості серотоніну; вплив серотоніну на різні групи рецепторів є причиною як бажаних, так і побічних ефектів

Адаптовано згідно з David D.J. and Gardier A.M. The pharmacological basis of the serotonin system: application to antidepressant response. *Encephale*. 2016. Vol. 42, № 3. P. 255–63.

простих рекомендацій щодо зменшення дозування або приймання ліків разом із їжею для зменшення цих побічних ефектів.

Вплив на апетит/приймання їжі та масу тіла

Транзиторна втрата апетиту відносно часто виникає на початку лікування серотонінергічними препаратами, хоча є не настільки загрозливою побічною дією, як збільшення маси тіла чи метаболічний синдром. Поряд із нудотою саме збільшення маси тіла — одна з найчастіших причин припинення лікування антидепресантами [38]. Саме посилення апетиту і зростання ваги за тривалого застосування антидепресантів пов'язують із блокадою 5-НТ2С- і H1-рецепторів, хоча їх активація (5-НТ1А-, 1В-рецепторів) призводить до втрати апетиту [51, 52].

За даними дослідження, збільшення маси тіла за тривалого приймання СІЗЗС та ІЗЗСН (6–36 місяців) спостерігається у половини пацієнтів, причому здебільшого приріст ваги сягає понад 7 % порівняно з початком терапії. Найбільш значний ефект мали есциталопрам, пароксетин, сертралін, венлафаксин і міртазапін; найменший — флуоксетин [53].

У контрольованих плацебо клінічних дослідженнях пацієнти, які отримували дулоксетин протягом дев'яти тижнів, втрачали вагу (приблизно 0,5 кг) [54]. Незалежними чинниками ризику є низький індекс маси тіла та обтяжений сімейний анамнез щодо надмірної ваги.

Також є дані, що застосування антидепресантів може провокувати розвиток метаболічного синдрому чи цукрового діабету [55]. Якщо моніторинг змін обміну речовин став рутинним за застосування сучасних антипсихотиків, то за терапії антидепресантами він часто ігнорується. Крім того, ще одним негативним явищем щодо клінічного ведення таких пацієнтів є те, що збільшення маси тіла може бути віддаленим у часі. З іншого боку, збільшення ваги на початку лікування антидепресантами — достовірний предиктор подальшого зростання цього показника [56]. Щодо інших класів антидепресантів, то блокада H1-рецепторів є потужним додатковим механізмом посилення апетиту та збільшення ваги, що характерне, наприклад, для ТЦА [52, 56].

Вищезгадані механізми можливо застосовувати для корекції втрати апетиту чи для збільшення маси тіла. У такому разі міртазапін, як блокатор 5-НТ2С- та H1-рецепторів,

є препаратом вибору [57–59]. У дітей і підлітків із розладами харчової поведінки часто рекомендованим є флуоксетин (йому притаманний прямий антагонізм щодо 5-HT_{2C}-рецепторів, але без впливу на H₁-рецептори) завдяки наявності більшої доказової бази, а також тому, що він не зумовлює антигістамінові побічні ефекти [60].

Сексуальна дисфункція

Зниження лібідо, порушення ерекції та відстрочення еякуляції — характерні побічні реакції антидепресантів, особливо інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Погіршення якості життя та відмова від лікування значно частіше виникає серед пацієнтів із побічною сексуальною дисфункцією [46, 61]. Варто зазначити, що втрата лібідо також є одним із характерних симптомів депресивного розладу, тому часто ігнорується багатьма клініцистами, які не асоціюють її з лікуванням [37, 62, 63].

Щоб зрозуміти причину та шляхи корекції сексуальних розладів під час застосування моноамінергічних антидепресантів, слід звернутися до основ фізіології та нейрофармакології сексуальної функції (табл. 3).

Сексуальне бажання — складний феномен, який контролюють гормони (тестостерон та естрогени), а також нейротрансмітери, переважно — допамін. Власне, саме допамін, активуючи мезокортиколімбічний і тубероінфундибулярний шляхи, посилює сексуальне бажання [64]. Натомість селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну пригнічують лібідо, блокуючи допамінергічні нейрони вентральної ділянки та покришки, які дають початок мезокортиколімбічному шляху [63].

Зокрема, сексуальне збудження неможливе без активації вегетативної нервової системи, вивільнення ацетилхоліну та монооксиду азоту (NO) як вазодилатувальних агентів, що стимулюють приплив крові до геніталій [64]. Підвищений рівень серотоніну та антихолінергічні впливи блокують виділення NO, релаксацію непосмугованої мускулатури та, відповідно, збудження [15, 38].

Оргазм зумовлюється активацією низхідних спінальних норадренергічних шляхів і симпатичною іннервацією геніталій. Допамін також посилює оргазм. Натомість активація низхідних серотонінергічних шляхів, імовірно, через 5-HT_{1B/2A/2C}-рецептори, пригнічує оргазм і сповільнює еякуляцію. Варто зауважити, що агоністи серотонінових рецепторів 1A не мають негативного впливу на сексуальну функцію, оскільки часто є також агоністами допамінових рецепторів підтипу D₂ [65, 66].

Загальна частота сексуальної дисфункції значно різниться, залежно від дизайну досліджень, наявності спонсорів чи конфлікту інтересів, методів контролю (самозвітання чи стандартизовані опитувальники) тощо [67]. Цікаво, що частота аноргазмії як побічного ефекту антидепресантів, є майже однаковою як у чоловіків, так і у жінок [68].

Для розуміння загальних тенденцій розвитку сексуальної дисфункції зручно користуватися адаптованими даними S.H. Kennedy et al. (2007) (табл. 4).

У багатьох проспективних мультицентрових дослідженнях було підтверджено, що найчастіше сексуальну дисфункцію викликає пароксетин, трохи рідше — інші СІЗЗС, дулоксетин і венлафаксин, ще рідше — бупропіон

Таблиця 3. Моноамінові рецептори, що регулюють сексуальну функцію

Система	Рецептор	Вплив на сексуальну функцію
Допамін	D1/D2	Активация
Серотонін	5-HT _{1A}	Активация (опосередкований вплив через активацию D ₂ -рецепторів)
	5-HT _{1B/1D}	Пригнічення
	5-HT _{2A}	Пригнічення
	5-HT _{2C}	Пригнічення

Адаптовано згідно з: Bijlsma E.Y. et al. Sexual side effects of serotonergic antidepressants: mediated by inhibition of serotonin on central dopamine release? *Pharmacol Biochem Behav.* 2014. Vol. 121. P. 88–101; Chan J.S. et al. Translational research into sexual disorders: pharmacology and genomics. *Eur J Pharmacol.* 2008. Vol. 585. P. 426–435.

Таблиця 4. Частота сексуальної дисфункції під час лікування різними антидепресантами

Зведена частота сексуальної дисфункції		
< 30 %	10–30 %	> 30 %
Агомелатин Міртазапін Бупропіон	Есциталопрам Дулоксетин Венлафаксин	Пароксетин Сертралін Флуоксетин Флувоксамін

Адаптовано згідно з Kennedy S.H. et al. Treating depression effectively. 2nd ed. Oxfordshire, UK: Informa Healthcare, 2007. 184 p.

і міртазапін [70–72]. A. Serretti та A. Chiesa (2009) продемонстрували, що агомелатин, бупропіон і міртазапін спричиняли рівень сексуальної дисфункції, порівнянний із таким для плацебо [73].

Тразодон значно вирізняється щодо впливу на сексуальну функцію, оскільки може застосовуватися саме для її корекції [74, 75]. Антагонізм рецепторів 5-HT_{2A/2C} сприяє поліпшенню лібідо та збудження, натомість адренолітичні властивості (α ₁-антагонізм) покращують еректильну функцію внаслідок релаксації непосмугованих м'язів і збільшення кровонаповнення (табл. 3) [15].

Окрім тразодону, для корекції сексуальних розладів, спровокованих антидепресантами, також часто застосовують бупропіон (інгібує транспортери норадреналіну та допаміну), силденафіл (потенціює периферичну дію NO), амантадин (агоніст допамінових рецепторів), або призначають терапію антидепресантом, який із меншою частотою спричиняє відповідні побічні ефекти (бупропіон, міртазапін). Вибір «антидоту» зазвичай залежить від антидепресанту, що спровокував побічну дію, безпосереднього типу дисфункції, побажань пацієнта та клінічного досвіду лікаря [67].

У деяких випадках антидепресанти можливо застосовувати як симптоматичну терапію сексуальної дисфункції у пацієнтів без депресивного розладу чи з іншими показаннями щодо цих препаратів. Вважається, що активація 5-HT_{2C}-рецепторів і стимуляція 5-HT_{1A}-рецепторів є однією з причин аноргазмії та подовження часу еякуляції в пацієнтів, які приймають серотонінергічні антидепресанти [65, 76]. Таку побічну дію використовують як терапевтичну, зокрема, в разі передчасної еякуляції: СІЗЗС (пароксетин, сертралін), дулоксетин чи навіть кломіпрамін (як найбільш серотонінергічний ТЦА) часто призначають за таких випадків поза показаннями (off-label) [77].

Побічні ефекти з боку центральної нервової системи

Терапія антидепресантами нерідко може супроводжуватися розвитком сонливості чи безсоння, тривоги, ажитації, або навпаки, седації [39, 41, 47].

Як уже зазначалося, блокада H1-гістамінових і мускаринових ацетилхолінових рецепторів є причиною седації, сонливості та полегшення засинання при застосуванні багатьох антидепресантів, зокрема ТЦА (табл. 2). Доксепін має найвираженіший антигістамінний ефект із-поміж усіх представників класу. Серед СІЗЗС дещо більший седативний ефект виявляє пароксетин (антихолінергічний вплив) [49].

Інші антидепресанти, які часто застосовують за інсомнії та мають потужний «снодійний» ефект, характеризуються саме впливом на H1-рецептори: міансерин, міртазапін та тразодон.

Дещо осторожніше за механізмом снодійного ефекту стоїть агомелатин. Агонізм мелатонінових рецепторів MT1 і MT2, а також блокада 5-HT2C-рецепторів супрахіазмального ядра гіпоталамуса (яке є «пейсмейкером мозку») зумовлює нормалізацію циклу «сон-неспанья» без вираженої денної сонливості та інших побічних ефектів, притаманних «антигістаміновим» антидепресантам [45, 78].

Так, інсомнія та посилення тривоги — доволі часті скарги на початку застосування СІЗЗС [39]. Здебільшого ці ефекти тимчасові та дозозалежні [49, 79–81].

Серцево-судинні ускладнення, артеріальний тиск і ризик кровотеч

Ризики застосування антидепресантів щодо впливу на серцево-судинну систему добре відомі ще із часів широкого використання ТЦА [82]. Звісно, вплив на електролітні канали, адренергічну та холінергічну системи не може бути абсолютно безпечним і такі загрозові ускладнення, як подовження інтервалу QT та аритмії, стали суттєвим обмеженням до застосування антидепресантів «старого покоління». Блокада α-адренергічних рецепторів ТЦА часто провокує ортостатичну гіпотензію та рефлекторну тахікардію (характерне також для тразодону).

Сучасні СІЗЗС вважають безпечнішими, хоча для них описані випадки тих самих побічних дій, здебільшого в разі застосування високих дозувань [83]. Згідно з базою даних, отриманих у дослідженнях із контролем плацебо, дулоксетин не пов'язаний із розвитком клінічно значущих порушень, які виявляють під час електрокардіографічного дослідження [54]. Рекомендовано виконувати це дослідження всім пацієнтам перед застосуванням антидепресантів, приділяючи особливу увагу пацієнтам старшого віку, а також у разі титрування та підвищення дозування [84].

Артеріальну гіпертензію, потенціювання пресорних впливів і провокування гіпертензивних кризів описано як побічні дії під час застосування інгібіторів захоплення серотоніну та норадреналіну. Венлафаксин має потенційно найбільш несприятливий профіль щодо цієї групи ефектів, тому потребує постійного моніторингу артеріального тиску та з обережністю застосовують у пацієнтів, які страждають на артеріальну гіпертензію [85]. Останніми десятиліттями з'являються повідомлення про збільшення ризику кровотеч при застосуванні СІЗЗС [86, 87]. Так,

Таблиця 5. Мережевий метааналіз досліджень ефективності антидепресантів порівняно з плацебо

№	Препарат	Відношення шансів (95 % довірчий інтервал)
1	Амітриптилін	2,13 (1,89–2,41)
2	Міртазапін	1,89 (1,64–2,20)
3	Дулоксетин	1,85 (1,66–2,07)
4	Венлафаксин	1,78 (1,61–1,96)
5	Пароксетин	1,75 (1,61–1,90)
6	Мілнаципран	1,74 (1,37–2,23)
7	Флувоксамін	1,69 (1,41–2,02)
8	Есциталопрам	1,68 (1,50–1,87)
9	Нефазодон	1,67 (1,32–2,12)
10	Сертралін	1,67 (1,49–1,87)
11	Вортиоксетин	1,66 (1,45–1,92)
12	Агомелптин	1,65 (1,44–1,88)
13	Вілазодон	1,60 (1,28–2,00)
14	Левомілнацерин	1,59 (1,24–2,05)
15	Бупропіон	1,58 (1,35–1,86)
16	Флуоксетин	1,52 (1,40–1,66)
17	Циталопрам	1,52 (1,33–1,74)
18	Тразодон	1,51 (1,25–1,83)
19	Кломіпрамін	1,49 (1,21–1,85)
20	Дезвенлафаксин	1,49 (1,24–1,79)
21	Ребоксетин	1,37 (1,16–1,63)

Адаптовано згідно з Cipriani A. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018. Vol. 391, № 10128. P. 1357–1366.

за дослідженням бази даних загальної практики охорони здоров'я Сполученого Королівства, антидепресанти із серотонінергічним впливом значно підвищують ризик гастроінтестинальних кровотеч. Найбільший такий ризик спостерігали під час застосування сертраліну, есциталопраму та венлафаксину — щонайменше вдвічі вищий порівняно з контрольною групою. Супутнє приймання нестероїдних протизапальних засобів чи стероїдів підвищує ризик ще вдвічі, натомість використання антацидів чи інгібіторів протонної помпи має протективний ефект. За результатами цього дослідження, ризик кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту серед пацієнтів, які приймають СІЗЗС, становить один випадок на 2 тис. пролікованих, водночас супутнє приймання нестероїдних протизапальних засобів підвищує цей показник до одного випадку на 250 осіб, а аспірину в низьких дозуваннях — до одного випадку на 500 пацієнтів [88].

Ефективність антидепресантів

Нині на фармацевтичному ринку наявний широкий спектр препаратів для терапії депресивних розладів, але їхня дієвість нерідко стає предметом широких дискусій. У зв'язку з цим А. Cipriani et al. (2018) порівняли ефективність

і склали рейтинг антидепресантів, які застосовують для купірувальної терапії уніполярної депресії у дорослих.

Було здійснено систематичний огляд і мережевий мета-аналіз даних досліджень контрольованих плацебо і досліджень із прямим зіставленням ефективності 21 антидепресанту, проведених упродовж 1979–2016 рр. Загалом виявлено 28 тис. 552 публікації, із них 522 дослідження охоплювали 116 тис. 477 учасників (табл. 5) [89].

Щодо ефективності — всі антидепресанти були дієвішими за плацебо. До першої трійки найефективніших антидепресантів увійшли амітриптилін, міртазапін і дулоксетин. Нашу увагу привернув дулоксетин — найсучасніший антидепресант із кращим профілем безпеки.

Дулоксетин (англ. *Duloxetine*, лат. *Duloxetine*) — синтетичний лікарський засіб, що за хімічним складом є похідним пропанаміну та належить до групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну. 2004 р. дулоксетин схвалений для клінічного застосування у США, а саме для гострого та підтримувального лікування великого депресивного розладу, гострого лікування генералізованого тривожного розладу і терапії діабетичного периферичного нейропатичного болю та фіброміалгії у пацієнтів віком від 18 років.

У дозуванні 60 мг/добу дулоксетин демонстрував статистично значущу перевагу за сумарним балом згідно з 17-пунктовою шкалою Гамільтона для оцінювання депресії (HAMD-17) порівняно з плацебо і есциталопрамом (10 мг/добу) впродовж восьми тижнів лікування пацієнтів із депресією [90]. Дулоксетин (60 мг/добу) перевершив за ефективністю прегабалін (300 мг/добу) щодо зменшення болю у пацієнтів із діабетичною нейропатією [91].

Перший дулоксетин, представлений на фармацевтичному ринку України, зареєстрований 2016 р. під торговельною назвою Симода, для якого накопичено найбільший досвід застосування. Наявність даних дослідження клінічної біоеквівалентності препарату Симода дає змогу отримати всі переваги дулоксетину та робить його препаратом вибору в психіатричній та неврологічній практиці.

Замість висновків: за межами нейробіології...

Вплив на серотонінергічну систему, норадреналін і допамін, на численні рецептори нервової системи та за її межами визначає як позитивний терапевтичний ефект застосування антидепресантів, так і їхні побічні дії. Навіть найбільш селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну мають численні побічні ефекти, безпосередньо зумовлені основним механізмом дії. Можливо, «антидепресанти майбутнього» мають чинити вплив лише на певні рецептори без загального підвищення рівня медіаторів чи дії на «побічні цілі», але й у цьому, здавалося, ідеальному випадку в такій цілісній системі, як мозок, з'являється дисбаланс нейронних кіл і шляхів, що неминуче призводить до небажаних наслідків [92].

На жаль, рівень доказовості та можливості імплементувати «прямі» дані досліджень у практику обмежується кількома чинниками. Передусім, багато симптомів основного розладу (наприклад, депресії) та клінічних ознак побічних дій дуже схожі між собою [93].

Побічні дії антидепресантів

Симптоми депресії



Рисунок 3. Спільне між симптомами депресії та проявами побічної дії антидепресантів

Адаптовано згідно з Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depression. *Curr Med Res Opin.* 2007. Vol. 23, № 2. P. 401–16.

Іноді важко розрізнити скарги пацієнта та пов'язати їх із побічними ефектами або симптомами, що були до початку лікування (рис. 3). Одним із найбільш неприємних феноменів у фармакотерапії є ефект ноцебо [94]. Негативні очікування пацієнта щодо лікування, які часто базуються на попередньому досвіді, а також соматичні симптоми, що мімікують побічні дії, загальний рівень тривоги, соматизації та невротичності — усі ці чинники мають значний вплив на успішність чи на неуспішність терапії.

Важливо пам'ятати, що призначення препарату, особливо з групи психотропних, це лише частина терапевтичних взаємовідносин лікаря та пацієнта. У кожного з них є своє бачення хвороби, очікування успіху чи невдачі, страх побічних реакцій чи впевненість у їх відсутності. Тому надважливим чинником є не лише психофармакологія чи нейробіологія, але й індивідуальна психологія пацієнта, адже насамперед якість взаємовідносин і прихильність до лікування визначають його кінцевий успіх.

Література

1. Davey C.G., Chanan A.M. The unfulfilled promise of the antidepressant medications. *Med J Aust.* 2016. Vol. 204, № 9. P. 348–350.
2. Olfson M., Blanco C., Wang S. et al. National Trends in the Mental Health Care of Children, Adolescents, and Adults by Office-Based Physicians. *JAMA Psychiatry.* 2014. Vol. 71, № 1. P. 81–90. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3074.
3. Mojtabai R., Olfson M., Han B. National Trends in the Prevalence and Treatment of Depression in Adolescents and Young Adults. *Pediatrics.* 2016. Vol. 138, № 6. DOI: 10.1542/peds.2016–1878
4. Pratt L.A., Brody D.J., Gu Q. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005–2008. *NCHS Data Brief.* 2011. Vol. 76. P. 1–8.
5. Chen H., Reeves J.H., Fincham J.E. et al. Off-label use of antidepressant, anticonvulsant, and antipsychotic medications among Georgia Medicaid enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry.* 2006. Vol. 67, № 6. P. 972–82.
6. Schneider J., Patterson M., Jimenez X.F. Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2019. Vol. 86, № 12. P. 807–814.

Повний список літератури, який уміщує 94 джерела, знаходиться в редакції.



СИМОДА

Duloxetine

ПОТУЖНИЙ ТА ЗБАЛАНСОВАНИЙ
АНТИДЕПРЕСАНТ ПОДВІЙНОЇ ДІЇ¹



- Дулоксетин 60 мг на добу поліпшує емоційні та фізичні симптоми депресії вже на першому тижні лікування²
- Вироблений в країні Європейського Союзу³
- Біоеквівалентність доведена клінічно⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ СИМОДА (DULOXETINE)

Лікарська форма. Капсули гастро-резистентні тверді. **Склад:** Діюча речовина: duloxetine; 1 капсула гастро-резистентна тверда містить 30 мг або 60 мг дулоксетину гідрохлориду (еквівалентного дулоксетину); **Показання.** Лікування важких депресивних розладів. Лікування периферичного нейропатичного болу при діабеті. Лікування генералізованого тривожного розладу. **Спосіб застосування та дози.** Важкі депресивні розлади. Початкова та рекомендована підтримуюча доза становить 60 мг один раз на день незалежно від прийому їжі. Дози, що перевищують 60 мг один раз на день, до максимальної дози 120 мг на добу були оцінені з точки зору безпеки у клінічних випробуваннях. Після стійкого антидепресивного ефекту, рекомендується продовжувати лікування протягом декількох місяців з метою уникнення рецидивів. **Генералізований тривожний розлад.** Рекомендована початкова доза для пацієнтів з генералізованим тривожним розладом становить 30 мг один раз на добу незалежно від прийому їжі. У пацієнтів з недостатньою реакцією, доза повинна бути збільшена до 60 мг, як звичайна підтримуюча доза у більшості пацієнтів. У хворих із супутнім великим депресивним розладом, початкова та підтримуюча доза становить 60 мг один раз на добу. Діагностика також рекомендується щодо дозування вище. У пацієнтів з недостатньою відпівдюю на дозу з 60 мг препарату, можуть бути розглянуті дози до 90 мг або 120 мг на добу. **Периферичний нейропатичний біль при діабеті.** Початкова і рекомендована підтримуюча доза становить 60 мг на добу незалежно від прийому їжі. Дози, що перевищують 60 мг один раз на добу, до максимальної дози 120 мг на добу, необхідно приймати рівномірно розділеними дозами, що було оцінено з точки зору безпеки в клінічних дослідженнях. Концентрація в плазмі крові дулоксетину відображає велику індивідуальну варіабельність. Таким чином, деякі пацієнти, які недостатньо реагують на дозу 60 мг, можуть отримувати користь від більш високої дози. Відповідь на лікування слід оцінювати через 2 місяці. У пацієнтів з недостатньою початковою реакцією, додаткова реакція з плином часу малоімовірна. Терапевтичний ефект слід регулярно переплювати (не рідше одного разу на три місяці). **Фармакокінетика.** Дулоксетин — це поєднаний інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефіну. Він незначною мірою інгібує захоплення допаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими і допаміновими, холінергічними і адренергічними рецепторами. Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії зумовлений інгибуванням зворотного захоплення серотоніну і норепінефіну, як наслідок, посиленням серотонергічної і норадренергічної нейротрансмісії у ЦНС. Дулоксетин також чинить болезаспокійливу дію, що, ймовірно, є результатом уповільнення передачі болючих імпульсів у центральній нервовій системі. **Фармакокінетика.** При пероральному прийомі дулоксетин добре всмоктується. Максимальна концентрація досягається через 6 годин після прийому препарату. Прийом їжі затримує час абсорбції, час досягнення максимальної концентрації збільшується з 6 до 10 годин, при цьому всмоктування зменшується (приблизно на 11%). Дулоксетин ефективно зв'язується з білками сироватки (>90%). Дулоксетин метаболізується за участі ізоферментів CYP2D6 і CYP1A2. Метаболіти, що утворюються, фармакологічно не активні. Період напіввиведення дулоксетину становить 12 годин. Середній кліренс дулоксетину в плазмі — 101 л/год. **Побічні реакції.** Повідомляється про побічні реакції з боку системи крові, метаболізму, психіки, нервової системи, серцево-судинної системи, гепатобілярної системи, шкіри та підшкірних тканин, кістково-м'язової системи, загальної порушення. Особливості можливих побічних реакцій вказані в повній інструкції на препарат. **Протипоказання.** Одночасне застосування Симода з неселективними необоротними інгібіторами моноаміноксидаз (МАО) протипоказано. Захворювання печінки в результаті печінкової недостатності. Симода не слід використовувати у поєднанні з флуоксаміном, ципрофлоксацином або еноксацином (тобто сильними інгібіторами CYP1A2), так як поєднання призводить до підвищеної концентрації в плазмі крові дулоксетину. Важка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв.). Початок лікування Симода протипоказаний пацієнтам з неконтрольованою гіпертензією, що може становити для пацієнтів потенційний ризик гіпертонічного кризи. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Ресстраційні посвідчення:** UA/15445/01/01, UA/15445/01/02. **Термін дії посвідчення:** з 15.09.2016 по 15.09.2021. Наказ МОЗ: № 1422 від 01.08.2018.

ПЕРЕЛІК ІНФОРМАЦІЙНИХ ПОСИЛАНЬ:

1. David T. Wong, Frank P. Byraster. Dual Serotonin and Noradrenaline Uptake Inhibitor Class of Antidepressants Potential for Greater Efficacy or Just Hype? PMID: 12079200 DOI: 10.1007/978-3-0348-8183-8_5_2. Mallinckrodt C.H., Goldstein D.J., Dettle M.J., Lu Y. et al. Duloxetine: A New Treatment for the Emotional and Physical Symptoms of Depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003; 5 (1): 19-28. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Симода® РП UA/15445/01/01, UA/15445/01/02. 4. Clinical study report. A randomized, open label, two treatment, two period, two sequence, single dose, crossover, bioequivalence study of Duloxetine hydrochloride 60 mg gastro-resistant capsules, hard of Actavis Group PTC ehf, Iceland and Cymbalta® (Duloxetine hydrochloride) 60 mg hard gastro-resistant capsules of Eli Lilly Nederland BV, The Netherlands, in healthy adult subjects, under fasting conditions. Lotus labs Pvt. Ltd. Study # 2533/11.2012.



Заявник
ЗАТ «ФАРМЛІГА»,
Литовська Республіка
м. Вільнюс, вул. Мейстру, 9, LT-02189

Виробник
БАЛКАНФАРМА-ДУПНИЦА АД/BAKLANPHARMA-DUPNITSA AD
вул. Самоковско шосе 3, Дупница 2600, Болгарія
3 Samokovsko Shosse Str, Dupnitsa 2600, Bulgaria

Представництво в Україні
«УАБ «ФАРМЛІГА»»,
07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1
E-mail: info@farmlyga.lt

Даний матеріал призначений виключно для використання на спеціалізованих заходах, що розраховані на професіоналів сфери охорони здоров'я та переслідують професійні та наукові цілі. Всі права захищені «УАБ «ФАРМЛІГА»». Матеріал затверджений для друку: травень 2020. Якщо у вас є питання по препаратах компанії «УАБ «ФАРМЛІГА»», ви можете звернутися до нас за адресою: «УАБ «ФАРМЛІГА»», 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1. E-mail: info@farmlyga.lt.