

Современная стратегия диагностики и терапии депрессий

Е.А. ХАУСТОВА, д. мед. н., профессор

/Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев/

Резюме

Сучасна стратегія діагностики і терапії депресій

О.О. Хаустова

Стаття присвячена питанням сучасної стратегії діагностики та лікування депресій, яка за останні десятиріччя зазнала значних змін. З'явилися нові фармакотерапевтичні препарати, почали застосовуватися фармакоепідеміологічні та фармакоекономічні підходи. Відбулося зміщення акцентів у напрямку амбулаторної терапії, організації лікувальної допомоги на рівні первинної медичної ланки; метою лікування стала не тільки симптоматична терапія, а й відновлення вихідного рівня соціального функціонування. Особлива увага приділяється відновленню когнітивних функцій хворого. Зокрема, у статті наведено результати клінічних досліджень ефективності антидепресанта класу SARI тразодону (препарат Триттіко), що має багатофункціональний рецепторний профіль та подвійний механізм дії. Препарат є антагоністом рецепторів серотоніну та інгібітором зворотного захоплення серотоніну. Показано, що застосування тразодону відкриває нові можливості не тільки в лікуванні депресії (в тому числі васкулярної), тривоги і порушень сну, але й больового синдрому, а також корекції психоемоційного стану пацієнтів з лобово-скроневу деменцією. Таким чином, тразодон може розглядатися як перспективний антидепресант нового покоління у повсякденній практиці психіатра і невролога.

Ключові слова: терапія депресій, деменція, антидепресанти, тразодон, препарат Триттіко

Summary

Current Standard for the Strategy of Diagnostics and Treatment of Depression

E.A. Khaustova

The article covers the issue of clinical approaches to depression, which have changed significantly in recent decades, and presents actual standards for depression diagnostics and treatment. Novel drugs have been invented, and new pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic approaches introduced in recent years. The emphasis has been shifted to outpatient care and treatment on the primary care level, with major focus on patient's recovery to initial level of social functioning rather than on symptomatic therapy. Special attention is being paid now to recovery of patient's cognitive functions.

Specifically, the article presents results of clinical study on the efficacy of trazodone (sold under the Triftico brand name), which is a SARI class antidepressant with multifunctional prescription profile and dual action mechanism. The drug is serotonin receptors antagonist and serotonin reuptake inhibitor. It has been shown that administration of trazodone opens new opportunities for therapy of depression, including depression of vascular genesis, anxiety and sleep disorders, as well as pain syndrome, and for correction of psychoemotional state in patients with frontotemporal dementia (Pick's syndrome). Therefore, trazodone might be recommended as a promising new generation antidepressant applicable for clinical practice of psychiatrist and neurologist.

Key words: therapy of depression, dementia, antidepressants, trazodone, Triftico drug

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения примерно 4–5% населения земного шара страдает депрессиями, при этом риск развития большого депрессивного эпизода составляет 15–20%.

Депрессия является хроническим рецидивирующим заболеванием, причем повторные эпизоды возникают примерно у 60% больных. В 15% наблюдений пациенты, страдающие депрессией, совершают суицидальные попытки, что составляет около 60% от всех попыток самоубийства. Процент этот чрезвычайно высок, и смертность при депрессивных расстройствах лишь ненамного уступает этому показателю при сердечно-сосудистых заболеваниях. По прогнозам американских специалистов, к 2010–2030 гг. депрессии, рост которых наблюдается в геометрической прогрессии, выйдут на 1-е место в мире по распространенности, обойдя сердечно-сосудистые заболевания.

18–20 апреля 2012 года в г. Судак состоялась XIV Международная конференция «Возрастные аспекты неврологии», на кото-

рой были рассмотрены вопросы совершенствования диагностики и принципы эффективной терапии депрессий. С докладом «Особенности диагностики и лечения депрессий у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями» выступила профессор кафедры психологии и педагогики Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Е.А. Хаустова (УкрНИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии, Киев).

Общая концепция терапии депрессий в последние годы видоизменяется и в существенной мере опирается на смену поколений антидепрессантов, появление разнообразных немедикаментозных методов лечения больных депрессиями. Новые терапевтические средства побуждают иначе оценивать возможности и организационные формы терапии депрессий, нежели 20–30 лет назад. Современная стратегия терапии депрессий претерпела значительные изменения, в этой связи представляется оправданным выделить этапы ее формирования.

В 50–60-е годы XX века уделялось внимание клиническому изучению антидепрессантов в качестве средств купирующей-обрывающей терапии депрессии (преимущественно меланхолических форм). В 1970-е годы начался новый этап развития, включающий сравнительное изучение эффективности антидепрессантов, определение принципов дифференцированной терапии с учетом спектра их психотропной активности, а также разработка методов преодоления терапевтической резистентности. В 1980-е годы уточнялось место нелекарственных методов терапии, в частности, электросудорожной терапии (ЭСТ), депривации сна. Велась разработка принципов комбинированной терапии (психотерапия, нелекарственные методы биологической терапии, психотерапия). Разрабатывались принципы профилактической психотерапии. В 1990-е годы начался этап установления приоритета безопасности терапии, рассматривались ее этические и правовые аспекты. Произошло смещение акцентов в направлении амбулаторной терапии, организации лечебной помощи в первичной медицинской сети. Начали использоваться фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические подходы. К 2001 году наметилась новая тенденция в формировании восстановительного лечения, устранение симптомов стало только одной задачей терапии, а целью лечения – восстановление исходного уровня социального функционирования. Особое внимание уделяется восстановлению когнитивных функций. Ведется поиск новых организационных форм помощи, в том числе ориентированных на семью, сообщество (Краснов В.Н.)

При выборе антидепрессантов в лечении больных с депрессией и сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями, наряду с тяжестью депрессии и терапевтической эффективностью, необходимо учитывать следующие критерии:

- наличие неврологического расстройства;
- минимальный риск взаимодействий с другими лекарственными средствами;
- хорошая переносимость;
- благоприятный профиль побочных эффектов (ПЭ);
- отсутствие риска привыкания;
- нейротропная активность.

Так, необходимо учитывать целый ряд особенностей при выборе того или иного антидепрессанта для лечения больных с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями:

- трициклические антидепрессанты (ТЦА), ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) назначает только специалист по психическому здоровью;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) не назначают пациентам, принимающим нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в связи с повышенным риском развития желудочно-кишечных кровотечений. В этом случае рекомендованы миансерин, мirtазепин, моклобемид или тразодон;
- СИОЗС с осторожностью используют у пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту. В качестве безопасной терапии более приоритетно назначение тразодона или миансерина.

На первом этапе лечения депрессий используют монотерапию: СИОЗС, бупропионом, тразодоном или венлафаксином. При

наличии лечебного эффекта терапию выбранным препаратом продолжают. Если лечение, проводившееся на этапе монотерапии, не завершается редукцией аффективных расстройств и наступлением ремиссии, показана смена препарата – второй этап лечения. Выбор нового антидепрессанта происходит в пределах психотропных средств со сходным механизмом действия. При отсутствии положительных результатов показан переход от первых двух этапов, на которых применяется монотерапия, к третьему этапу (комбинированная терапия), предусматривающему сочетанное применение психотропных средств. Выбор антидепрессантов производится из классов, не применявшихся на I или II этапах, либо используют их комбинацию, например ТЦА + СИОЗС. При отсутствии эффекта на IV этапе показана ЭСТ, а на V – применение других средств.

При выборе класса антидепрессантов учитывают его воздействие на нейротрансмиттеры (5 HT, NE, DA), диагноз пациента, симптомы-мишени, требующие коррекции, наличие побочных эффектов у препарата, а также опыт предшествующего лечения. Возможно усиление потенцирования эффективности антидепрессанта путем применения пиндолола, препаратов лития, препаратов щитовидной железы, эстрогенов. Важной задачей является правильное сочетание фармакологического и нейрохимического эффектов с назначением другого антидепрессанта. Используют стратегию сочетания действий, например, применение средства, действующего одновременно на несколько транснамиттеров (ИОЗСН). Либо учитывают внутримолекулярное сочетание с целью воздействия на различные вторичные медиаторы или внутриклеточные сигнальные пути (SARI).

Тразодон (Триптико) – первый и единственный антидепрессант класса SARI, представленный в Украине, обладающий уникальным многофункциональным рецепторным профилем и двойным механизмом действия (Stefanini et al., 1976; Maj et al., 1979). Он является антагонистом рецепторов серотонина и ингибирует обратный захват серотонина. В малых дозах 50–150 мг тразодон блокирует только определенный подтип серотониновых рецепторов 5HT_{2A}, в меньшей степени – α_1 -адренорецепторы и гистаминовые H₁-рецепторы. За счет этого сочетанного механизма действия реализуются анксиолитический и гипнотический эффекты тразодона (он составляет около 10% механизма действия). При повышении дозы препарата от 150 до 600 мг к механизму действия тразодона присоединяется ингибирование обратного захвата серотонина и антагонизм в отношении 5HT_{2C}-рецепторов, играющих более важную роль в реализации антидепрессивных эффектов, чем блокада 5HT_{2A}-подтипа. Благодаря данному полифункциональному влиянию на рецепторный профиль реализуется мощный антидепрессивный эффект тразодона (рис. 1).

Новые данные свидетельствуют о том, что блокада рецепторов 5HT_{2A}, индуцируемая тразодоном, приводит к усилению продукции дофамина и норадреналина и как следствие – усилению антидепрессивной активности. Это проявляется в снижении демотивации, ангедонии и апатии, а также обеспечивает дополнительные «выгоды»: улучшение когнитивных функций и настроения.

Терапевтический диапазон тразодона составляет от 50 до 600 мг в сутки, двукратный прием назначают с дозы 150 мг в сутки. Для обеспечения эффективности и безопасности препарата реко-

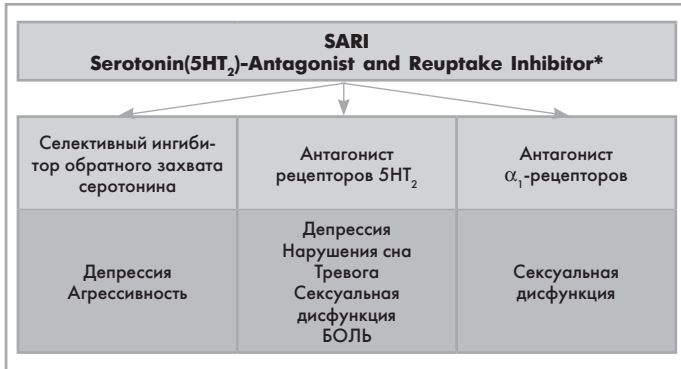


Рис. 1. Комплексное мультифункциональное действие на рецепторный профиль

Примечание: *АИОЗС – антагонист рецепторов к серотонину 2-го типа и ингибитор обратного захвата серотонина.

мендован прием амбулаторно 150 мг в сутки с последующей титрацией до 400–450 мг в сутки. В условиях стационара назначение начинают со 150 мг в сутки с возможной титрацией до максимальной дозы 600 мг в сутки. Длительность терапии составляет 6 недель. Как правило, первичный антидепрессивный эффект тразодона отмечается на 1-й неделе, значимый антидепрессивный ответ – на 2-й неделе его применения.

Тразодон (Триттико) имеет высокий профиль эффективности. Во многочисленных исследованиях было установлено, что тразодон более эффективен, чем плацебо, и сопоставим по антидепрессивной эффективности с целым рядом других антидепрессантов, таких как имипрамин, amitриптилин, флуоксетин, венлафаксин, мапротилин, бупропион, сертралин, флувоксамин и миансерин, пароксетин и др., но при этом превосходит их по восстановлению архитектуры и качества сна (таблица).

Одним из многочисленных исследований, подтверждающих высокую антидепрессивную эффективность тразодона, является сравнительное рандомизированное двойное слепое исследование тразодона замедленного высвобождения и сертралина при лечении больных с большим депрессивным расстройством, с целью определения эффективности и безопасности их применения. В исследовании приняли участие 122 больных в возрасте 19–64 лет. В течение 6 недель 62 пациента получали лечение тразодоном по 150–450 мг в сутки, 60 – сертралином по 50–100 мг в сутки. Оценка эффективности проводилась по шкале депрес-

Таблица. Эффективность Триттико в лечении депрессии

Исследование	Шкала оценки	SARI	Доза, мг	СИОЗС	Доза	Длительность терапии (недели)
Falk et al., 1989	HDRS	Тразодон	50–400	Флуоксетин	20–60	6
Beasley et al., 1991	HDRS	Тразодон	50–400	Флуоксетин	20–60	6
Kasper et al., 2005	HDRS	Тразодон	300–450	Пароксетин	20–40	6
Munizza et al., 2006	HDRS	Тразодон	150–450	Сертралин	50–100	6
Hecht Orzach M., 1986	HDRS	Тразодон	400	Амитриптилин	200	6

Примечания: SARI (тразодон) vs СИОЗС = по общей эффективности и переносимости в лечении БДР; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

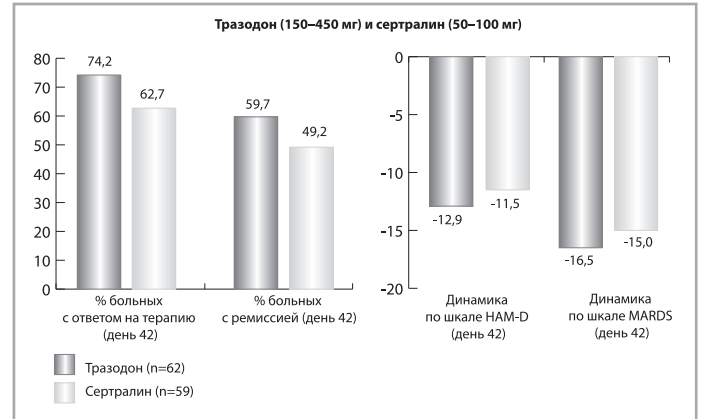


Рис. 2. Высокая антидепрессивная активность тразодона в сравнении с сертралином

сии Гамильтона, шкале депрессии Монтомгери–Асберга, а также по числу больных, reagировавших на лечение и считающихся достигшими состояния ремиссии.

Выявлено, что тразодон и сертралин проявили одинаково высокую эффективность в лечении депрессии. На 42-й день терапии процент больных с ответом на терапию тразодоном составил 74,2%, а сертралином – 62,7%. Ремиссии достигли 59,7% больных, принимавших тразодон, и только 40,2% – принимавших сертралин. Анализ по шкале HAM-D (тревожность/соматизация, нарушение когнитивной функции, сна) показал снижение балла –12,9 при терапии тразодоном и –11,5 балла – при терапии сертралином. По шкале MADRS соответственно –16,5 и –15,0 баллов.

Профиль переносимости в обеих группах отражал различие в фармакологических свойствах обоих антидепрессантов. Побочные эффекты были выражены слабо: при лечении тразодоном – около 42%, преимущественно со стороны центральной нервной системы, сертралином – 43%, в основном – со стороны желудочно-кишечного тракта.

Данное исследование показало, что после 6-недельного периода лечения тразодон и сертралин практически одинаково снижали симптомы депрессии и обеспечивали ремиссию данного заболевания (рис. 2).

Наиболее изучено негативное влияние депрессии на течение цереброваскулярной патологии. Показано, что депрессия повышает риск развития когнитивных сосудистых нарушений, повторного инсульта даже после контроля других факторов риска (гипертонической болезни, сахарного диабета, гиперлипидемии, ишемической болезни сердца, курения).

Как правило, развитие острой церебральной ишемии запускает каскад патологических биохимических реакций, в итоге вызывающих повреждение и гибель нейронов. Современные патогенетические представления позволили предположить схему «ишемического каскада» на основе их причинно-следственных связей.

1. Снижение мозгового кровотока и уровня кислорода.
2. Выброс глутамата.
3. Внутриклеточное накопление ионов кальция.

4. Активация внутриклеточных ферментов.
5. Повышение синтеза оксида азота (II), развитие оксидантного стресса.
6. Экспрессия генов раннего развития.
7. Отдаленные последствия ишемии: реакции местного воспаления, повреждение гематоэнцефалического барьера, эндотелия микрососудов.
8. Некротическая смерть клетки и апоптоз (генетическая запрограммированная смерть).

Механизм действия таких антидепрессантов, как тразодон, венлафаксин, дезипрамин, позволяет использовать их в качестве защиты от индуцированных ишемических изменений (пока успешные результаты были получены в опытах на мышах).

Способность мозга адаптироваться к изменениям внешней среды, т.е. нейропластичность, осуществляется посредством функциональных и микроструктурных изменений в мозговой ткани. Такие факторы, как психотравмирующая ситуация, возраст, окружающая среда, соматические заболевания, стресс, наследственность, нейротрофические факторы, гормоны, лекарственные препараты, способны отрицательно воздействовать на нее, вызывая перемежающуюся гипоксию.

Перемежающаяся гипоксия относится к цереброваскулярным заболеваниям неуточненного генеза. Ее появление может привести к ряду негативных процессов в организме:

- образование частиц реактивного кислорода (ROS) и апоптоз;
- генерация фактора, активирующего тромбоциты (PAFR), активация в пресинаптических нейронах и как следствие – интенсивное высвобождение глутамата и эксайтотоксичность;
- индукция гена экспрессии циклооксигеназы-2, влияние на метаболизм арахидоновой кислоты, синтез простагландинов H2 и E2 и гибель нервных клеток;
- экспрессия цитокинов воспаления – интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли TNF- α ;
- индукция MAO, апоптоз уязвимых нейронов в отделах мозга, связанных с бодрствованием и когнитивной функцией.

Тразодон может эффективно влиять на разные этапы перемежающейся гипоксии, устраняя ее.

В последние годы васкулярная депрессия выделяется в самостоятельный вариант аффективных расстройств у лиц пожилого возраста. Она возникает на фоне ишемических изменений в субкортикальных отделах головного мозга, ввиду чего ее более корректно называют субкортикальной ишемической васкулярной депрессией. Развитие депрессивной симптоматики ассоциировано с обнаружением изменений в медиальных орбитальных областях префронтального кортекса. Васкулярная депрессия отличается от других вариантов аффективной патологии у лиц пожилого возраста рядом признаков:

- депрессия впервые возникает после 60 лет;
- характерно наличие артериальной гипертензии, и/или транзиторных ишемических атак (ТИА), или васкулярной патологии, при которой требуется хирургическое вмешательство.

Ассоциирована с депрессивной идеацией, психомоторной ретардацией, когнитивной дисфункцией, проявляющейся в подчеркнутой исполнительности, хорошим ответом на терапию антидепрессантами.

На МРТ отмечается повышение интенсивности сигнала в глубоких отделах белого вещества в левой фронтальной области и левой скорлупе.

Лечение тразодоном показано пациентам с васкулярной депрессией.

Одним из важных факторов в лечении депрессии на ранних этапах является хороший сон, являющийся стимулом соблюдения лечебного режима, повышения активности в дневное время, полного устранения бессонницы и улучшения прогноза заболевания. Тразодон эффективен при нарушениях сна: увеличивает его длительность и улучшает качество, уменьшает количество ночных и ранних пробуждений, облегчает процесс засыпания, уменьшает фазу быстрого сна (Saletu-Zylharz, 2001; рис. 3).

Узкие рандомизированные исследования доказали эффективность тразодона при лечении первичной инсомнии у пациентов с депрессией. В исследовании принимал участие 301 человек. Группу плацебо составили 103 пациента, тразодона – 98, золпидема – 100. Двухнедельное исследование продемонстрировало значительное улучшение показателей: задержки засыпания и продолжительности сна в группе тразодона и золпидема по сравнению с плацебо.

Мишенью воздействия тразодона является деменция. В 1987 г. Mavissakalian и соавторы доказали эффективность тразодона в дозе 300 мг в сутки у пациентов с паническими расстройствами и агорафобией. В 1990 г. Fudge установил, что данный препарат значительно улучшает объективные параметры памяти. По данным Cassano (2000), тразодон успешно редуцирует психомоторное возбуждение, агрессивное поведение у пациентов.

Препарат Триттико назначают при возбудимости у пациентов с деменцией. Терапию проводят в течение 9 недель в дозе не более 350 мг в сутки (титрование дозы начинают с 50 мг). Применение Триттико у пациентов с лобно-височной деменцией приводит к заметному снижению возбуждения, депрессии, раздражения и нарушения пищевого поведения.

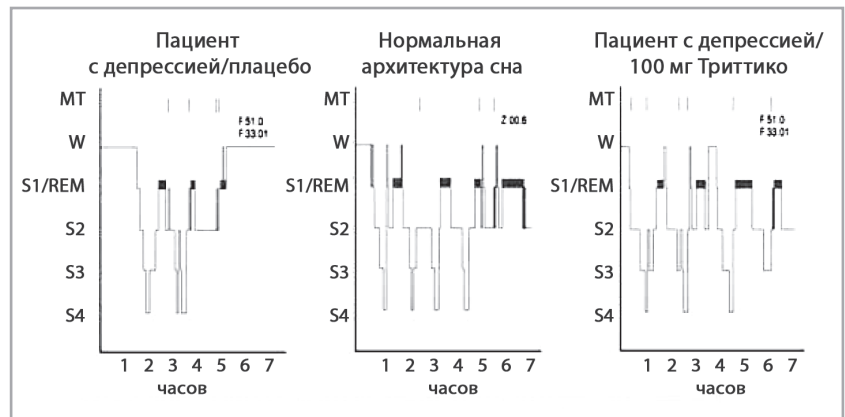


Рис. 3. Восстановление архитектуры и качества сна при лечении Триттико

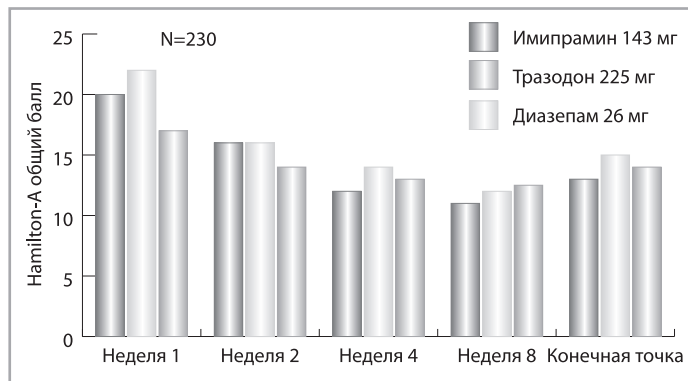


Рис. 4. Эффективность Триттико в лечении генерализованного тревожного расстройства

В 1999 г. Rickels исследовал воздействие тразодона на симптомы воздержания от бензодиазепа. Были сделаны выводы, что его назначение в течение 1 года в дозе от 100 до 300 мг в сутки обеспечивает снижение доз бензодиазепа с последующим отказом от него в 67% случаев, что позволяет эффективно проводить лечение пациентов с бензодиазепиновой зависимостью.

Clouse в 1987 г. доказал эффективность тразодона в лечении хронических болевых синдромов.

Для Триттико характерен быстрый и выраженный противотревожный эффект, причем начиная с первых дней терапии. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании была показана эффективность и хорошая переносимость тразодона при генерализованном тревожном расстройстве, в котором приняли участие 230 пациентов (С. Munizza, 2006). Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа принимала имипрамин в дозе 143 мг в сутки, 2-я группа – тразодон 225 мг в сутки и 3-я группа – диазепам 26 мг в сутки. После 8 недель терапии умеренное или существенное улучшение своего состояния отметили 73% пациентов из группы имипрамина, 69% – из группы тразодона, 66% – из группы диазепамы и только 47% – принимавших плацебо. Исследование подтвердило, что тразодон обладает высокой эффективностью и значительно лучшей переносимостью по сравнению с другими препаратами (рис. 4).

Механизм антагонизма к рецепторам $5HT_{2A}$ у тразодона обеспечивает улучшение сексуальной функции при депрессии: повышает сексуальное влечение, сексуальное возбуждение и эректильную функцию (Kurt U. et al., 1994).

Профиль безопасности тразодона представляется весьма благоприятным. Побочные эффекты обычно исчезают в течение первых недель лечения и проявляются в основном в виде повышенной сонливости, что связано с антагонизмом к рецепторам $5HT_{2A}$ и $H1$. Антагонизм к α_1 -адренорецепторам обуславливает возможность возникновения ортостатической гипотензии и редко (1:10000) – приапизма. Тразодон не имеет кардио- и гепатотоксичности, благодаря чему может длительно применяться в лечении депрессий, состояний тревоги, нарушений сна с депрессией и без, а также нарушений сексуальной функции у мужчин и женщин.

Важным условием эффективного и безопасного применения Триттико является правильная схема титрования дозы. В 1–3-й день назначают по 50 мг вечером для улучшения качества сна, на 4–6-й – доза составляет 100 мг вечером для достижения анксиолитического эффекта, 7–14-й день – по 150 мг вечером, с 15-го дня – сохранение дозы либо увеличение ее до 300 мг, что обеспечивает антидепрессивный эффект препарата.

Таким образом, благодаря широте клинико-фармакологических эффектов и комплексному мультифункциональному влиянию на рецепторный профиль Триттико открывает новые возможности не только в лечении депрессии (в том числе васкулярной), тревоги и нарушений сна, но и лечении болевого синдрома, а также коррекции психоэмоционального состояния пациентов с лобно-височной деменцией. В итоге, тразодон можно рассматривать как своеобразный и перспективный антидепрессант нового поколения в повседневной практике психиатра и невролога.

Список литературы находится в редакции