

Антидепрессанты: трудный выбор среди генериков

Д.А. Мангуби,

Харьковская областная клиническая психиатрическая больница № 3,
г. Харьков

Антидепрессанты: трудный выбор среди генериков

Д.А. Мангуби,
Харьковская областная клиническая психиатрическая больница № 3,
г. Харьков

Многочисленные публикации, монографии и диссертации, научные и научно-популярные статьи, интервью ученых и врачей, специалистов по психическому здоровью, демонстрации данных нейровизуализации и других различных методов исследования до сих пор не дают четкого ответа на вопрос: что такое депрессия и почему помогают антидепрессанты?

Можно долго описывать симптомы депрессии, так как эта тема достаточно актуальна не только в профессиональной медицинской литературе в связи с широкой распространенностью этого заболевания и других расстройств настроения. Так, в популярном документальном немедицинском бестселлере Эндрю Соломона «Демон полуденный. Анатомия депрессии» оно описывается так: «Самые простые вещи требовали колоссальных усилий. Я плакал оттого, что на клавиатуре компьютера на секунду запала клавиша. Все было для меня убийственно трудным. Например, желание взять телефонную трубку требовало усилий, сопоставимых с необходимостью отжать двухсоткилограммовую штангу лежа».

Одна из самых популярных писательниц современности — Джоан Роулинг, автор серии романов о «Гарри Поттере», в одной из своих книг описывает магических существ «дементоров». По словам Роулинг, «дементоры» — это воплощение жестокой депрессии, которую она пережила, когда ей было двадцать с небольшим лет. В медицинском плане это довольно точный образ: депрессия, подобно «поцелую дементора», лишает человека способности радоваться, надеяться, вообще действовать, словно «высасывает из него душу».

Классификация депрессивных расстройств

Рассматривая современное разделение депрессивных расстройств в Международной классификации болезней 11-го пересмотра, необходимо акцентировать внимание на следующих разделах:

- 6A90 Единичный эпизод депрессивного расстройства.
- 6A91 Рекуррентное депрессивное расстройство.
- 6A92 Дистимическое расстройство.
- 6A93 Смешанное депрессивное и тревожное расстройство.
- 6A9Y Другие уточненные депрессивные расстройства.
- 6A9Z Депрессивные расстройства, неуточненные.

Собственно, коренных отличий от предыдущих версий различных классификаций нет. По значимости на первое место выходит наиболее распространенный

и типичный единичный депрессивный эпизод. Эпизод длится от нескольких недель до года, но его продолжительность всегда более двух недель.

Единичный депрессивный эпизод называется иначе монополярным. Приблизительно треть заболевших могут испытывать лишь один депрессивный эпизод на протяжении жизни. Важно отметить, что в отсутствие адекватной помощи и соответствующего лечения (как психофармакотерапии, так и психотерапии), существует риск повторных депрессивных эпизодов в будущем.

При возникновении повторного эпизода депрессии диагноз существующего расстройства пересматривается в пользу рекуррентного депрессивного расстройства (обычно начинается в подростковом или юношеском возрасте). Наряду с этим депрессивные фазы, которые могут длиться от нескольких месяцев до нескольких лет, чередуются с фазами нормального настроения. Такой вид депрессивного расстройства может серьезно влиять на работоспособность и является также монополярным по своей природе (нет фазы мании или гипомании). Раньше такую депрессию называли классической, или клинической.

Третий вариант — это дистимия, которая проявляется более мягкими и менее выраженными симптомами, чем единичный депрессивный эпизод или рекуррентная депрессия. Более того, немаловажно понимать, что данное расстройство является очень длительным, фактически, постоянным, симптомы проявляются гораздо дольше, в среднем не менее двух лет, иногда десятилетиями, поэтому его называют хронической депрессией. Этот тип депрессии иногда переходит в другую форму — большой депрессивный эпизод, и если это случается, то такое состояние называется двойной депрессией.

Фармакотерапия депрессии

Основным классом препаратов, которые назначаются при лечении депрессий всех видов, являются антидепрессанты. Исходя из общепринятого мнения, антидепрессанты, независимо от химической структуры, влияют на изменение эмоционального фона у людей, страдающих депрессией, и по какой-то причине не действуют на настроение потенциально здоровых лиц. При этом следует учесть, что все остальные фармакологические средства (гипнотики, транквилизаторы, нейролептики), которыми пользуются психиатры, — но не антидепрессанты, — фактически одинаково воздействуют на всех, как здоровых лиц, так и пациентов. То есть человек с депрессией, возможно, почувствует облегчение через некоторое время, если доктор удачно подобрал антидепрессант. А у здорового человека проявятся возможные побочные эффекты, но его настроение не станет лучше (при условии, что он не страдает биполярным расстройством).

Фармакологическое лечение депрессивных расстройств, начиная с момента «случайного открытия» в 1952 году ипрониазида как средства для лечения туберкулеза и до настоящего времени, остается сложной и актуальной проблемой. Несмотря на многообразие имеющихся сегодня в арсенале психиатров антидепрессантов, существует важный вопрос подбора конкретного препарата для пациентов с определенным типом депрессивных расстройств. Как показывает практика, есть большая группа пациентов, у которых некоторые антидепрессанты оказывают слабый эффект или вызывают побочные действия.

Сегодня во всем мире активно ведется работа по исследованию более эффективных и универсальных антидепрессантов. Одними из самых массово используемых

антидепрессантов являются препараты классов трициклических антидепрессантов (ТЦА) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Известно, что СИОЗС имеют так называемые вторичные фармакологические свойства. Они могут влиять на захват норадреналина и дофамина, стимулируют серотониновые рецепторы типа 5-HT_{2C} и т. д. При этом каждый из СИОЗС обладает своими особыми вторичными фармакологическими свойствами.

В отличие от ТЦА, антидепрессантов первого поколения, СИОЗС относительно неплохо переносятся, у них меньше побочных эффектов при том, что по эффективности и воздействию они вполне сопоставимы с препаратами предыдущего поколения. Дальнейшее развитие препаратов, основанных на ингибировании нескольких нейромедиаторов (или отличных от серотонина), привело к созданию современных антидепрессантов. К ним относятся селективные ингибиторы обратного захвата: норадреналина (СИОЗН), серотонина и норадреналина (СИОЗСН), норадреналина и дофамина (СИОЗНД). Механизм действия этих антидепрессантов сходен с таким у СИОЗС — увеличение концентрации нейромедиатора (-ов) в синаптической щели. Они хорошо переносятся пациентами и способствуют лучшим результатам при лечении депрессий, включая тяжелые. Они могут быть эффективнее СИОЗС при лечении тяжелых депрессий. Препараты группы СИОЗСН по эффективности сходны с ТЦА, но при этом легко переносятся и менее токсичны, чем последние. Многообразие антидепрессантов и их востребованность на терапевтическом рынке обуславливают высокую конкуренцию и, несмотря ни на что, «борьбу за потребителя».

Особенности оригинальных и генерических препаратов

Очень часто врачи оказываются перед выбором из «внешне» одинаковых препаратов, с одним и тем же активным веществом и одинаковым механизмом действия. В частности, одними из немногих мотиваций служат доверие к производителю и ценовая политика, что, в свою очередь, ни в коем случае не умаляет качества и достоинств препаратов других производителей. Наверное, в этой ситуации мне несколько легче, так как я внимательно изучал информацию обо всех значимых генерических препаратах с активным веществом венлафаксин на рынке Украины и последовательно выступал с докладами на эту тему.

По этой причине, возможно, несколько некорректно транслировать результаты одних и тех же исследований, которые проводились с оригинальным венлафаксином. Вместо этого я хотел бы обратить внимание на ключевые особенности венлафаксина. Сегодня на рынке Украины венлафаксин представлен несколькими качественными генерическими препаратами, среди которых необходимо выделить венлафаксин европейского производства — Лафаксин XR (ТОВ «АСІНО Україна»), традиционно выпускаемый в форме таблеток пролонгированного действия, содержащих по 75 и 150 мг венлафаксина. Данный препарат полностью соответствует всем критериям качества и биоэквивалентности.

Венлафаксин является первым антидепрессантом третьего поколения (так называемого двойного действия — СИОЗСН). Нельзя не отметить, что венлафаксин — самый изученный и наиболее часто назначаемый препарат из этой группы, используемый во многих исследованиях, проводимых с целью доказательства эффективности новых антидепрессантов, как компаративный и/или

эталонный. Результаты многочисленных исследований антидепрессантов позволили сформулировать теорию последовательной ингибции обратного захвата моноаминов, в соответствии с которой венлафаксин имеет дозозависимый эффект. Спектр нейрехимической активности препарата включает последовательно серотонинергические (в дозах 75–125 мг), норадренергические (в дозах 125–225 мг) и дофаминергические (в дозах 225–375 мг) эффекты. В этом заключается одно из преимуществ венлафаксина перед СИОЗС в связи с негибким режимом дозирования последних и невозможностью проявлять другие эффекты, кроме серотонинергических.

Преимущества формы с пролонгированным действием

Несколько слов стоит уделить лекарственной форме и тому, что в ней «особенного». Препарат оказывает пролонгированное действие (XR): благодаря специфическому строению оболочки снижается скорость абсорбции действующего вещества в желудочно-кишечном тракте, что делает его фактически уникальным среди всего разнообразия антидепрессантов. XR-формы пролонгированного действия используются для поддержания стабильного уровня концентраций препарата в плазме крови; без потери биодоступности и биоэквивалентности позволяют принимать препарат один раз в сутки, а также снижают вероятность развития таких побочных эффектов, как головная боль, диспепсические расстройства, нарушения сна и эпизодические повышения артериального давления. После приема препарата в форме с длительным высвобождением пиковые концентрации венлафаксина и его активного метаболита О-дезвенлафаксина в плазме достигаются через 5,5 и 9 часов соответственно. Абсорбция венлафаксина XR происходит медленнее, чем элиминация; период полувыведения составляет 15 ± 6 часов (период полувыведения формы с немедленным высвобождением, IR, — 5 ± 2 часа). Прием пищи не влияет на биодоступность венлафаксина и О-дезвенлафаксина. Время приема (утро или вечер) не влияет на фармакокинетику препарата и его активного метаболита.

Рассмотрим применение венлафаксина при длительной и поддерживающей терапии депрессии. Достаточное количество исследований показали, что венлафаксин эффективен для предупреждения рецидивов депрессивных состояний. Венлафаксин доказал свою эффективность при самых различных формах депрессивных расстройств: эндогенных депрессиях (особенно меланхолической формы), тревожных депрессиях (психотического и невротического генеза), апатико-абулических формах с преимуществом негативной аффективной симптоматики, ажитированных депрессиях. При этом мы акцентируем внимание на некоторых особенностях данного препарата: о дозозависимой эффективности уже говорилось выше, поэтому остановимся на вопросе о высокой частоте достижения ремиссии. В частности, по многим необходимым критериям, таким как качество ответа на лечение, стабильность ремиссии и скорости начала ответа на лечение) венлафаксин превосходит большинство СИОЗС. Наблюдалась линейная зависимость между частотой достижения ответа на лечение и увеличением дозировок препарата: венлафаксин в дозе 150 мг и выше превосходил некоторые СИОЗС и даже ТЦА (флуоксетин, флувоксамин и даже имипрамин).

Скорость начала ответа на лечение является важным параметром эффективности и стабильности дальнейшего комплаенса. Для корректной оценки скорости терапевтического ответа важны: время начала ответа (время, за которое отмечается

значимое отличие от фонового показателя, и время, за которое уровень ответа достигает 50 % редукции).

Венлафаксин достаточно прост в дозировании и режиме титрования. Рекомендуемая начальная доза составляет 75 мг 1 раз в сутки с возможным последующим повышением (при необходимости) через 2 недели до 150 мг в сутки. Максимальная суточная доза препарата составляет 375 мг и достигается путем повышения дозы на 75 мг с шагом титрования две недели. В дальнейшем рекомендуется снижение дозы до минимально эффективной. Коррекция дозы не требуется у пожилых пациентов и целесообразна только при выраженных формах печеночной и почечной патологии.

Расширяет возможности использования венлафаксина терапия коморбидных расстройств. Согласно инструкции, Лафаксин XR имеет показания для лечения генерализованного тревожного расстройства, социального тревожного расстройства (социальной фобии), панического расстройства с/без агорафобии. Пока что Лафаксин XR не зарегистрирован в Украине для лечения посттравматического стрессового расстройства, представляющего в настоящее время актуальную проблему, однако данные многочисленных исследований показывают, что венлафаксин не уступает в эффективности сертралину.

При лечении тревожных расстройств, а именно генерализованного тревожного расстройства и социальных фобий, часто эффективность терапии достигается при применении дозы 75 мг 1 раз в сутки, реже возникает необходимость в ее повышении до 225 мг/сутки. Но важно помнить о необходимости назначения минимальной эффективной дозы, поскольку фармакокинетика и, соответственно, побочные эффекты венлафаксина являются дозозависимыми. Для минимизации риска развития синдрома отмены необходимо исключить резкое прекращение приема препарата и в конце курса терапии постепенно снижать дозу в течение нескольких недель.

Выводы

Таким образом, в конце хочется еще раз обратить внимание на ключевые моменты, которые позволяют обобщить многочисленные исследования данного препарата. Венлафаксин обладает эффективностью, сравнимой с ТЦА (амитриптилином и имипрамином), но лучше переносится. Антидепрессивная эффективность венлафаксина превышает действие СИОЗС (сертралина, пароксетина, флуоксетина). Кроме того, венлафаксин выгодно отличается от СИОЗС по скорости наступления эффекта (3–4-й день). Венлафаксин более эффективен для лечения резистентных депрессий, обеспечивает мощный анксиолитический (противотревожный) эффект при всех видах тревожных расстройств. Препарат не влияет на параметры физиологического сна (время засыпания, длительность), при этом улучшает качество сна, купируя симптомы депрессии и тревоги.

В заключение хочу обратить внимание, что за каждой цифрой или графиком, описывающим преимущества тех или иных препаратов или методов терапии, квалифицированный психиатр обязан видеть конкретного человека и стремиться к персонализированной психофармакологической тактике, основанной, прежде всего, на эффективности и переносимости лечения, ожиданий и потребностей пациента.

Литература

1. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб, 1995.
2. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М, 2001.
3. Preskorn S.H. Applied Clinical Psychopharmacology. *J Practical Psychiatry and Behavioral Health*, 1999, July. P. 224–8.
4. Samuelian J.C., Hackett D. A randomized, double-blind comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. *J Psychopharmacol*. 1998. Vol. 12, № 3. P. 273–278.
5. Benedictis E. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with or without melancholia. *J Psychopharmacol*. 2000. Vol. 14, № 1. P. 61–66.
6. Schweizer E., Feigner J., Mandos et al. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1994. Vol. 55. № 3. P. 104–108.
7. Danjou P, Hackett D. Safety and tolerance profile of venlafaxine. *Internat Clin Psychopharmacol*. 1995. Vol. 10. P. 15–20.
8. Preskorn SH. Applied Clinical Psychopharmacology. *J Practical Psychiatry and Behavioral Health*. 1999, July. P. 224–8.

Полный список литературы, включающий 20 пунктов, находится в редакции.

Розмалюй життя в ЯСКРАВІ КОЛЬОРИ



ЛАФАКСИН® XR
ВЕНЛАФАКСИН

acino

Швейцарські стандарти якості

- Препарат вибору в терапії тяжких та резистентних форм депресій¹⁻³
- Доведена біоеквівалентність оригінальному венлафаксину⁴
- Зручність прийому – 1 раз на добу³

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛАФАКСИН® XR

Склад: діюча речовина: венлафаксин (пролекарство); 1 таблетка містить венлафаксину (пролекарство) 75 мг або 150 мг; що еквівалентно венлафаксину осовні 75 мг або 150 мг; **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії. **Фармакологічна група.** Антидепресанти. Код АТХ N06A.X16. **Фармакологічні властивості.** Механізм антидепресивної дії венлафаксину у людей вважається пов'язаним із його поміркованим нейротрансмітерної активності в центральній нервовій системі (ЦНС). Венлафаксин також слабо впливає на дофамінові рецептори. Венлафаксин та його активний метаболіт серотонічний 5-гидрокситриптофан (5-HT) тривалою застосуванням препаратів. Венлафаксин майже не має спорідненості з мускариновими, холінергічними, Н1-гистаміновими та адренергічними рецепторами мозку щодня в цілому. Венлафаксин не впливає на серцеву діяльність щодо міокардіального (МАО). У дослідженнях не було виявлено, що венлафаксин майже не має і спорідненості з рецепторами, чутливими до опіоїдів або бензодіазепінів. **Показання.** Лікування великих депресивних епізодів. Профілактика рецидивів великих депресивних епізодів. Лікування генералізованих тривожних розладів. Лікування соціального тривожного розладу (соціальної фобії). Лікування панічного розладу з або без агорафобії. Препаратом. **Протипоказання.** Гіперчутливість до венлафаксину або до будь-якого з допоміжних речовин препарату. Суттєве лікування неворослими інгібіторами моноаміноксидаз (інгібітори МАО) протипоказано через ризик розвитку серйозного синдрому з такими симптомами, як: збудження, тремор та гіпертермія. **Прийом венлафаксину не можна розпочинати простим прийомом 14 днів після припинення лікування неворослими інгібіторами МАО.** Лікування венлафаксином необхідно припинити щонайменше за 7 днів до початку терапії неворослими інгібіторами МАО. **Побічні реакції.** Зниження апетиту, безсоння, сплутаність свідомості, деперсоналізація, нудота, нервозність, зменшення лібидо, збудження, акрогізм, потовіний біль, запор, зменшення, свідок, актоз, тремор, парестезія, диспегсія, порушення зору, порушення координації, збільшення частоти серцебиття, нудота, діарея, запор, запор, діарея, блювання, гіпертермія, зменшення ваги, підвищення рівня холестерину у крові (слід контролювати), для додаткової інформації див. інструкцію для медичного застосування. **Категорія вагітності.** За ризиком. **Виробник.** Давіль (Pty) Limited Ltd, 1 Bank, Swartz, M. Baruch, Venlafaxine XR, a second SSRI switching after treatment failure with an SSRI among depressed inpatients: a retrospective analysis. // Prog. Neuro-psychopharmacol. & Biol. Psychiatry. – 2011. – Vol. 35. – P. 1744-1747. 2 Berket O., Grunler G., Wetzel H. et al. A randomized, double-blind comparison of a steady escalating dose of venlafaxine and imipramine in patients with major depression and imipramine. // J. Psychiat. Res. – 1996. – Vol. 30. – P. 441-451. 3 Інструкція для медичного застосування препарату ЛАФАКСИН® XR, МЗС України. № ЦМД 17687/01/02. ЦМД 17687/01/02. Нова МЗС України № 16.08.2019 №1820. 4. Bioequivalence Study Number - 411-05-03-05-0000. See report April, 2004.