**Основные этапы оптимизации фармакотерапии эндогенных депрессий**

С конца 50-х годов XX века начался синтез и внедрение в практику нового класса психотропных средств, специфическое действие которыхбыло направлено на устранение симптомов депрессии. Они получили название антидепрессантов и быстро заняли ведущее место в лечении депрессивныхсостояний, обнаружив высокий терапевтический эффект у 70% больных [1]. С тех пор ведется постоянный поиск путей усовершенствования антидепрессантов,разработка препаратов, обладающих существенными клиническими преимуществами перед уже известными психофармакологическими средствами. Идеальнымантидепрессантом считали препарат, который мог бы сохранять свою эффективность независимо от выраженности депрессии и обладать хорошим профилем переносимости.Эти свойства антидепрессантов определяют направление их выбора при лечении больных депрессией и аргументируют положительный ответ на десятилетиямиобсуждаемый в литературе вопрос, нужны ли новые антидепрессанты [2].
Начавшийся с конца 50-х годов XX столетия синтезантидепрессантов (тимоаналептиков) дал психиатрии психотропные средства, основным свойством которых является способность воздействовать на пониженноенастроение, устранять витальную депрессию и повышать психомоторную активность депрессивных больных. Спектр психотропной активности антидепрессантов включаетпомимо общего собственно антидепрессивного действия также седативный (или анксиолитический) и/или стимулирующий (активирующий) эффекты, которые всовокупности и определяют особенности терапевтической активности каждого из антидепрессивных препаратов, подразделяя их соответственно наантидепрессанты-седатики и антидепрессанты-стимуляторы.
Направленный синтез антидепрессантов с самого начала былсвязан с представлением об участии биогенных аминов и их метаболитов в патогенезе эндогенных депрессий. Среди них основное значение придаетсянарушению обмена и дефициту в синапсах головного мозга норадреналина и серотонина.
Трициклические по химическому строению антидепрессанты (ТСАили ТЦА), синтезированные одними из первых среди представителей этого класса соединений, получили наиболее широкое распространение в психиатрическойпрактике и на сегодняшний день традиционно рассматриваются как основные в антидепрессивной терапии. Терапевтическое действие ТСА связывается с ихспособностью потенцировать эффекты норадреналина и серотонина, активировать норадренергические и серотонинергические процессы, компенсируя недостатокуказанных моноаминов.
**Таблица 1. Взаимоотношение положительного эффекта "атипичных"антидепрессантов с синдромальной характеристикой состояния (% больных)**

|  |  |
| --- | --- |
| Антидепрессанты | Тип депрессии |
|  | классическая (в том числе заторможенная) | тревожная | анестетическая | адинамическая | невротическая (неврозоподобная) | бредовая | смешанная |
| Типичные | 90 (72,5) | 34 (91,9) | 4 (100,0) | 43 (81,1) | 15 (68,1) | 36 (60,0) | 2 (100,0) |
| Атипичные | 101 (51,2) | 50 (45,5) | 2 (22,2) | 180 (90,0) | 172 (95,0) | 30 (29,4) | 0 |
| p | <0,01 | <0,01 | <0,01 | недостоверно | <0,01 | <0,01 | недостоверно |

**Таблица 2. Основные показатели терапевтического действия антидепрессантов разных групп**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Антидепрессант | Частота терапевтического эффекта, % больных | Уменьшение выраженности симптомов депрессии по HAM-D, % |
| "общий" | "значительный" |
| Ципрамил | 100,0 | 72,8 | 73,5 |
| Паксил | 89,3 | 78,7 | 79,3 |
| Золофт | 73,7 | 68,4 | 61,5 |
| Феварин | 64,3 | 53,5 | 64,6 |
| Прозак | 74,3 | 48,6 | 70,7 |
| Амитриптилин | 77,8 | 55,6 | 70,3 |
| Лудиомил | 70,4 | 51,9 | 63,1 |

**Таблица 3. Частота "общего" и "значительного" эффекта антидепрессантов разныхгрупп с учетом типа депрессии, % больных**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Антидепрессант | Апатоадинамическая депрессия | Меланхолическая депрессия | Тревожная депрессия |
| "общий"/"значительный" | "общий"/"значительный" | "общий"/"значительный" |
| Ципрамил | 100,0/100,0 | 83,3/50,0 | 83,3/75,0 |
| Паксил | 88,9/77,8 | 100,0/100,0 | 89,5/68,4 |
| Золофт | 42,8/42,8 | 50,0/50,0 | 100,0/90,0 |
| Феварин | 62,5/43,8 | 60,0/60,0 | 71,4/71,4 |
| Прозак | 78,6/57,2 | 75,0/25,0 | 70,6/47,1 |
| Амитриптилин | 83,3/50,0 | 100,0/50,0 | 92,3/61,5 |
| Лудиомил | 100,0/64,3 | 100,0/50,0 | 88,9/44,5 |

**Таблица 4. Метанализ результатов двойного слепого сравнительного исследования милнаципрана с ТСА- иSSRL-препаратами (данные M.Briley и Ch.Moret, 1997)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Антидепрессанты | По HDRS\* | По MADRS\*\* |
| число больных | респондеры (в %) | респондеры (в %) | число больных |
| Милнаципран | 380 | 64 | 63 | 356 |
| ТСА | 398 | 67 | 68 | 373 |
| SSRI | 156 | 50 | 51 | 156 |
| Примечание. \* - HDRS - шкала оценки депрессий Гамильтона; \*\*- MADRS - шкала оценки депрессий Монтгомери-Асберг. |

ТСА являются большими антидепрессантами и подразделяются на антидепрессанты-седатикии антидепрессанты-стимуляторы. Представителями антидепрессантов-седатиков являются амитриптилин, тримипрамин (сюрмонтил, герфонал), доксепин (синекван).Они обладают высоким тимоаналептическим действием, которое сочетается с выраженным седативным и антитревожным. Такой спектр их антидепрессивнойактивности позволяет применять их при разных типах эндогенных депрессий различной тяжести. Но особенно они показаны при тревожных и ажитированныхдепрессиях, в том числе и с нарушением сна. Они не вызывают обострения психотической симптоматики, назначаются 2–3 раза в день, в том числе и на ночь.ТСА-стимуляторы – имипрамин (мелипрамин), дибензепин (новерил), дезипрамин (пертофран, петилил), кломиарамин (анафранил, гидифен) – обладают способностьюустранять витальный депрессивный аффект и активизировать заторможенную идеаторную и моторную деятельность. В то же время они могут обострятьпроявления тревоги, бреда и галлюцинаций, усиливать или вызывать нарушения сна. Поэтому основным показанием к их назначению являются разной глубиныклассическая меланхолическая и заторможенная депрессии. Они рекомендуются к применению только дважды в день (утром и днем) и не назначаются вечером и наночь.
Побочные эффекты ТСА обусловлены холинолитическим эффектом воздействия на вегетативную нервную систему, они нередко осложняют терапиюэндогенных депрессий, приводя к ее отмене.
ТСА-соединения относятся к антидепрессантам I поколения, ноамитриптилин и имипрамин используются вплоть до настоящего времени как эталонные при сравнительном исследовании психотропной активности новых группантидепрессантов.
Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) также представляют антидепрессанты I поколения, но в настоящее время используются ограниченно, таккак, не имея преимуществ по силе тимоаналептической активности перед ТСА-стимуляторами, они обладают выраженной токсичностью с токсическим влияниемна печень и свойством вызывать реакции несовместимости с рядом медикаментов и пищевых продуктов (эфедрин, адреналин, мезатон, морфий, резерпин) и пищевыхпродуктов (сыры, томаты, бобовые, копчености, мясо, дрожжи, сельдь, сливки, пиво, вина) вплоть до летального исхода. Наибольшее распространение впсихиатрии получили ниаламид (нуредал), индопан, транилцикронил (трансамин), фенелзин (нардил). В спектре их психотропной активности тимоаналептическийэффект представлен умеренно и сочетается с выраженным стимулирующим. Основным показанием к их назначению могут служить заторможенные и адинамическиедепрессии, в том числе резистентные к другим видам антидепрессивной терапии. Они ведут к обострению психотической симптоматики. Недопустимо сочетание ИМАОдруг с другом, с ТСА и тетрациклическими антидепресантами, с психостимуляторами. При переходе к терапии несовместимыми препаратами до ипосле назначения ИМАО необходим перерыв в лечении не менее 2 нед.
Опыт использования ТСА и ИМАО показал, что в ряде случаев(около 30%) они оказались неэффективными [1] или же давали выраженные побочные эффекты комполитического свойства, усугубляя тем самым болезненное состояние пациентов.Это, естественно, потребовало расширения арсенала антидепрессантов и обосновало поиск оптимально эффективных по индивидуальным показаниям тимоаналептиков.Поэтому, начиная с 60-х годов, внимание психиатров все более стали привлекать вновь синтезированные соединения, обозначаемые в специальной литературе какновые "атипичные" антидепрессанты, известные также как антидепрессанты II поколения. Они отличались от предшествующих по химическойструктуре (преимущественно это были би- и тетрациклические соединения) и механизмам действия (не влияли на обратный захват моноаминов).
Проведенное сопоставление результатов лечения эндогенных депрессий при нозологически разных диагнозах выявило несколько большуюэффективность ТСА ("типичных") по сравнению с "атипичными" при клинически более тяжелых депрессивных состояниях [3]. Лечебный же эффект"атипичных" антидепрессантов был наибольшим при относительно неглубоких депрессиях – неврозоподобной, адинамической (астенической)сенестоипохондрической, психопатоподобной и в меньшей мере – при классических эндогенных депрессивных синдромах.
Такая тенденция подтверждается данными о большей эффективности "атипичных" антидепрессантов по сравнению с"типичными" при относительно легких депрессиях (у 73,5% больных против 39,0%), тогда как при лечении тяжелых (развернутых) депрессий новыеантидепрессанты значительно уступали "типичным" (47,9 и 80,0% терапевтически эффективных больных соответственно). Эти данные представлены в **табл.1**. Оказалось также, что "атипичные" антидепрессанты существенно отличаются и по спектру антидепрессивного действия, в котором собственнотимоаналептический компонент проявляется в меньшей мере, чем стимулирующий (активирующий) и седативный (анксиолитический). Оказалось, что эти препаратынельзя однозначно отнести ни к препаратам-стимуляторам, ни к препаратам седативного действия. Одновременное сочетание всех трех компонентов воздействияна основные депрессивные симптомы дало основание ряду авторов говорить о "биполярном" или "балансированном" действии некоторых изних, что и определило предпочтительный ряд депрессивных синдромов для лечения "атипичными" антидепрессантами и обусловило особенности методики ихназначения – 3 раза в день, включая вечерний прием. Терапевтическое улучшение проявлений депрессии при лечении "атипичными" антидепрессантамиобнаруживается значительно быстрее, в среднем на 3–4-й дни приема препаратов, тогда как при использовании ТСА признаки отчетливого улучшения регистрировалисьв большинстве случаев к 6–7-му дню терапии. Несмотря на сравнительно большую частоту холинолитических побочных эффектов (в среднем у 21,2 и 16,2% больныхсоответственно), наиболее тяжелые из них (мышечная слабость, головокружение, сонливость, снижение артериального давления, задержка мочеиспускания, остраяспутанность) чаще сопровождают терапию "типичными" антидепрессантами.
Из "атипичных" антидепрессантов II поколения напрактике получили распространение мапротилин (лудиомил), а также вилоксазин (вивалан, эмовит), миансерин (миансан, леривон, толвон), тразодон (трандин),номифензин (аливал), опипрамол (инсидон, прамолан), отечественные пиразидол и инказан. Среди антидепрессантов II поколения в последующем большоераспространение на практике получила группа антидепрессантов ИМАО кратковременного действия, неизбирательно (инказан) или избирательноблокирующих моноаминоксидазу типа А (пиразидол, бефол, караксазон, моклобемид или аурорикс). Для механизма их дeйcтвия характерным свойством являетсяусиление действия серотонина и дофамина в головном мозгу, блокада подобно ТСА обратного захвата норадреналина и в меньшей степени – серотонина. Являясьобратимыми ИМАО, они более безопасны при их использовании в качестве антидепрессантов. В спектре их антидепрессивной активности умеренноетимоаналептическое действие сочетается с выраженным активирующим и менее представленным седативным. Преимуществом ИМАО типа А является возможностьдлительного приема в амбулаторных условиях. Они относятся к малым антидепрессантам и наиболее эффективны при неглубоких эндогенных депрессиях сатипичной картиной и явлениями адинамии, анестетическими и астеническими проявлениями.
В последние десятилетия признание психиатров получило трициклическое соединение тианептин (коаксил, стаблон). В отличие от другихантисеротонинергических препаратов он облегчает обратный захват серотонина и не оказывает норадренергического и дофаминергического действия. Препарат обладаеттимолептическим и более отчетливым анксиолитическим действием, быстро восстанавливает нарушенный сон, что обусловливает основные показания для егоназначения при эндогенных тоскливо-тревожных депрессиях средней тяжести с соматовегетативными, сенестоалгическими и тревожно-фобическими нарушениями ипозволяет рекомендовать его прием до 3 раз в течение дня, в том числе и в вечернее время, а также в амбулаторных условиях.
Дальнейший поиск эффективных антидепрессивных средств шел по пути разработки соединений, обладающих свойством селективности нейрохимическогодействия. Так, с 80-х годов XX столетия получила распространение группа антидепрессантов, которых объединяло свойство избирательного воздействия на обмен серотонина безпрактического влияния на норадренергические процессы. Они получили название селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI-препараты илиСИОЗС), обозначаются так же, как антидепрессанты III поколения. В нейрохимическом механизме клинического действия этой группы препаратов имеетместо неселективное участие разных типов серотониновых рецепторов. В соответствии с рецепторной теорией формирования депрессий они обусловливаютособенности действия серотонинергических препаратов. Воздействие на рецептор 5-НТ1 обеспечивало собственно тимоаналептическое и противотревожное действиеэтих препаратов, а стимуляция 5-HT2- и 5-НТ3-рецепторов определяет наличие и характер их побочного действия.
В практику психиатров за последние 20 лет постепенно были внедрены 5 препаратов этой группы соединений: флюоксетин (прозак, продеп),флювоксамин (феварин), сертралин (золофт), пароксетин (паксил) и циталопрам (ципрамил). Проведенное сравнительное изучение клинического действияантидепрессантов группы SSRI показало, что их отличают малая токсичность, быстрота наступления терапевтического эффекта (на 3–7-й день лечения) и высокаяобщая терапевтическая эффективность (у 64,3 – 100,0% больных) [4]. Несмотря на частоту побочных холинолитических эффектов при лечении препаратами SSRI (от40,9 до 78,7% больных), побочные действия не препятствовали проведению терапии. Опыт их применения показал, что, несмотря на принадлежность к одной группехимических соединений, спектр антидепрессивной активности каждого из них имеет свои особенности, которые определяют преимущественные показания к ихиндивидуальному назначению. Неоднозначность их клинического действия как антидепрессантов, по-видимому, связана с индивидуальной характеристикойкарбоциклических соединений и радикалов, дополняющих бензольное кольцо, лежащее в основе их химической структурной формулы.
Изучение клинических свойств SSRI-антидепрессантов в сравнении с антидепрессантами I и II поколения [4, 5] показало довольно высокийпроцент значительного улучшения депрессии (редукция депрессивных расстройств более чем на 50% по шкале депрессий Гамильтона) к концу курсового лечения (**табл.2**), но обнаружило особенности в проявлениях и соотношении собственно тимолептического, седативно-анксиолитического и стимулирующего компонентовдействия SSRI-антидепрессантов (**табл. 3**). Индивидуальные антидепрессивные свойства каждого из SSRI-препаратов позволили определитьпреимущественные показания к их назначению при основных клинических типах эндогенных депрессий – меланхолической, тревожной и апатоадинамической.Наиболее "универсальным" препаратом для лечения разных типов эндогенной депрессии как тяжелой, так и средней степени тяжести являетсяпаксил, отличающийся относительно равномерной выраженностью всех трех компонентов в спектре психотропной активности. Наиболее эффективен паксил примеланхолических депрессиях (у 100% больных). По "универсальности" клинического действия и диапазону терапевтической активности близко к паксилустоит ципрамил, но особенно высокий терапевтический эффект он обнаружил у больных апатоадинамической и тревожной депрессиях, как при тяжелых, так и прилегких. У феварина обнаружено несколько менее выраженное терапевтическое действие, примерно одинаковое при разных типах депрессии средней тяжести, но с некоторойпредпочтительностью показаний при тревожных и меланхолических ее типах. В спектре антидепрессивной активности золофта преобладаетседативно-анксиолитическое действие, наиболее эффективным он оказался при тревожно-фобических депрессиях, но только легкой и средней степени тяжести.Прозак может быть определен как высокоэффективный и наименее токсичный среди SSRI. Преимущественным показанием для него являются апатоадинамическиедепрессии, но в силу высокого собственно тимоаналептического и анксиолитического эффекта прозака, выявляющегося лишь к 4-й неделе лечения инарастающего к концу курсового лечения, его рекомендуется назначать при меланхолических и тревожных депрессиях легкой и средней степени тяжести, но сдобавлением транквилизаторов в первые 2–3 нед лечения для нейтрализации доминирующего стимулирующего эффекта в спектре его психотропной активности иизбежания обострении депрессии.
После традиционных ТСА селективные ингибиторы обратногозахвата серотонина на сегодняшний день вышли в ряд наиболее используемых средств для дифференцированного лечения эндогенных депрессивных состояний сразной психопатологической картиной и разной степенью их тяжести. Будучи менее токсичными по сравнению с ТСА SSRI-соединения, как и антидепрессанты IIпоколения, в целом уступают им по выраженности антидепрессивного эффекта и, как это видно из **табл. 2–3**, сближаются по этому показателю с"атипичными" антидепрессантами II поколения.
При создании более совершенных антидепрессантов вместе сзадачей сведения к минимуму недостатков, свойственных антидепрессантам I, II и III поколения, осуществлялся целенаправленный синтез тимоаналептиков, действиекоторых направлено на одновременное повышение норадренергической и серотонинергической нейротрансмиссии при избирательном воздействии насеротониновый рецептор 5-НТ1, связанный с проявлением собственно антидепрессивного действия препарата, и с одновременной блокадой 5-НТ2и 5-HТ3-рецепторов, препятствующей развитию побочного эффекта. Эти соединения условно относятся к антидепрессантам IV поколения. Они включаютгруппу норадренергических и специфических серотонинергических антидепрессантов (NaSSA) и группу специфических ингибиторов обратного захвата серотонина инорадреналина (SNRI) [1]. В России клиническое изучение этих групп препаратов находится в начальной стадии.
NaSSA-антидепрессанты обладают высокой антидепресивной активностью при практическом отсутствии побочного холинолитического эффекта. Кэтому классу соединений относится миртазапин, зарегистрированный в России под названием "Ремерон". Первые отечественные исследования препаратапоказали, что клинически он как бы объединяет в себе положительные качества антидепрессантов предыдущих поколений: по силе антидепрессивного влияния онсопоставим с действием ТСА-седатиков и превосходит "атипичные" антидепрессанты II поколения и SSRI-coeдинeния, купирует проявления тревоги иажитации, расстройствасна, суицидальное поведение. Терапевтический эффект ремерона проявляется относительно быстро, с 7-го дня лечения. У 80% больныхэндогенной депрессией к концу 4-недельного курсового лечения отмечается значительное улучшение состояния. Препарат эффективен также при лечениитерапевтически резистентных депрессий и хорошо переносится даже при длительном многомесячном применении [6–8].
Другая группа современных антидепрессантов – SNRI-препараты – также заявляет новые перспективы в оптимизации антидепрессивной терапииэндогенных депрессий. Два принципиально новых представителя этой группы соединений – милнаципран (иксел) и венлафаксин (эффексор), как иNaSSA-пpeпapaты, обнаруживают сходную с ТСА антидепрессивную активность при эндогенных депрессиях и превосходят таковую у SSRI-соединений [1, 9] (**табл.4**). Однако, по первым данным отечественных авторов, иксел отличается быстрым выявлением терапевтического эффекта у 70% больных (к 10-му дню), ноэффективен преимущественно при лечении легких и умеренно выраженных депрессий, обладает невыраженным активирующим эффектом и широтой клинического действия спреимущественным воздействием на депрессии с астеническими, адинамическими и психосоматическими расстройствами, а также способствует сохранению семейного,трудового и социального статуса больных [10, 11]. Практическое отсутствие воздействия на гистаминовые, мускариновые и альфа-адренергические рецепторыделает препараты SNRI особенно малотоксичными и безопасными в применении [9–11].
Таким образом, последовательное введение в практикупсихиатрии разных групп антидепрессантов, получивших свое развитие на разных этапах становления фармакотерапии депрессий, показывает неисчерпаемость еевозможностей и необходимость ее усовершенствования путем познания механизмов действия антидепрессивных средств и определения перспектив их направленногосинтеза. На таком пути необходимость создания новых антидепрессантов можно считать актуальной и полностью оправданной.