

Антидепрессанты

Никитина Ирина Леонидовна

Профессор кафедры фармакологии с
курсом клинической фармакологии

2020



План лекции

1. Что такое депрессия, симптомы, виды
2. Что такое антидепрессивное действие, определение класса антидепрессантов
3. Показания к назначению антидепрессантов, критерии эффективности
4. Теории развития депрессий
5. Механизм действия антидепрессантов
6. Классификация антидепрессантов
7. Фармакологические эффекты, связанные с
8. Фармакологическая характеристика отдельных групп антидепрессантов



Альбрехт Дюрер Меланхолия (1514 г)

Что такое депрессия?

Депрессия (от *deprimo* «давить», «подавить») – психическое расстройство, которое проявляется депрессивной триадой:

1. **Подавленным, тоскливым настроением**
2. **Нарушением мышления** (негативные суждения, пессимистический взгляд на происходящее и т. д.)
3. **Ангедонией** (утрата способности переживать радость)



Эдвард Мунк «Крик» 1893 - 1910

ДЕПРЕССИЯ



НОРМА



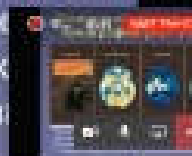
Основной симптом депрессии - немотивированная тоска !!!



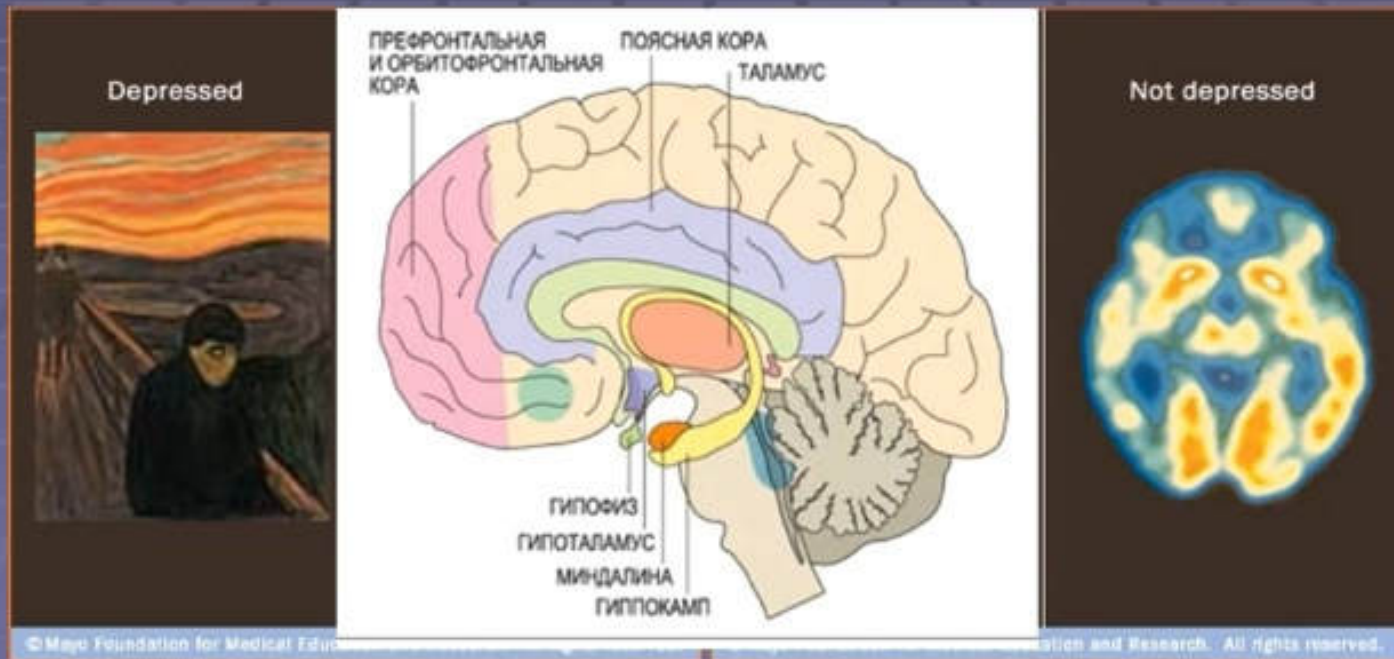
Позитронно – эмиссионная томография (PET / ПЭТ)



Это не «фотографирование картинки» внутренних органов, а получение цветного изображения химической активности процессов, происходящих в организме пациента. При депрессии активность некоторых участков мозга снижается (префронтальная кора, миндалевидное тело и гиппокамп)



Позитронно – эмисионная томография (PET / ПЭТ)



Это не «фотографирование картинки» внутренних органов, а получение цветного изображения химической активности процессов, происходящих в организме пациента. При депрессии активность некоторых участков мозга снижается (префронтальная кора, миндалевидное тело и гиппокамп)



Какие бывают депрессии?

Эндогенные

- ✓ депрессивные компоненты психических болезней
- ✓ депрессии органической природы (старческие, атеросклеротические, посттравматические, постинфекционные)

1. Возникают в 35% случаев аутохтонно; «происходит изнутри»
2. Нет психологических и соматических причин для ее развития

Экзогенные

- ✓ тяжелые психические травмы
- ✓ тяжелые соматические заболевания
- ✓ глубокое умственное и психическое утомление
- ✓ злоупотребление психотропными средствами

Реактивные депрессии – реакция на некое внешнее событие



Варианты депрессии

Астено-депрессивный синдром

1. подавленное настроение, потеря интереса к жизни, тоска, пессимистическое отношение
2. апатия, инертность
3. быстрая умственная и физическая истощаемость
4. двигательная заторможенность
5. ухудшение мыслительной деятельности

Тревожно – депрессивный синдром

Те же проявления + отрицательные эмоции:

1. тревога, беспокойство
2. внутреннее психоэмоциональное напряжение
3. страх
4. эмоциональная взрывчатость, злобность, ворчливость



Суициды & депрессии?



❖ **60%** всех суицидов – больные депрессией

❖ **13%** – частота суицидов среди больных депрессией

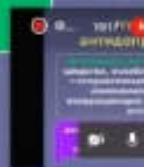


Что такое антидепрессанты ?

Антидепрессанты – психотропные средства, ослабляющие депрессию, «исправляющие» патологически измененное настроение, возвращающие интерес к жизни и **ОПТИМИЗМ**

антидепрессанты,
тимолептики,
тимоаналептики

СИНОНИМЫ



Что такое антидепрессивное действие ?

Антидепрессивное действие –
способность повышать
патологически сниженное
настроение
(*тимолептический эффект*)

Thymos (греч.) – душа, дух
Leptos – нежный, тонкий
Ereto – раздражать



Что объединяет антидепрессанты?

Антидепрессанты представляют собой разнородную группу соединений с общими терапевтическими свойствами, наиболее важным из которых является –
лечение большого депрессивного расстройства.

Под большим депрессивным расстройством в литературе традиционно понимают рекуррентную (**униполярную**) депрессию



Депрессия униполярная (монополярная) (МКБ 296.1) – форма повторяющегося депрессивного заболевания без маниакальных проявлений.

Синонимы:

1. периодическая депрессия;
2. рецидивирующая депрессия.

Депрессия биполярная (составная часть биполярного аффективного расстройства) (МКБ) – аффективное расстройство, при котором **перемежаются эпизоды депрессии с маниакальными** гипоманиакальными или смешанными аффектами



Показания к применению антидепрессантов

Эффективны при:

1. Большой (рекуррентной) депрессии
2. Биполярной депрессии
3. Профилактике рецидивов большой (рекуррентной) депрессии
4. Паническом расстройстве
5. Социальной фобии
6. Депрессии с психотическими симптомами в комбинации с антипсихотическими препаратами
7. Булимии
8. Нейропатической боли (трициклические антидепрессанты)
9. Энурезе (лучше всех изучен эффект имипрамина)
10. Обсессивно-компульсивном расстройстве (кломипрамин СИОЗС)
11. Атипичной депрессии (СИОЗС или ингибиторы MAO)

Показания к применению антидепрессантов

Вероятно эффективны при:

1. Нарушении активности внимания (как дефиците, так и гиперактивности)
2. Каталепсии вследствие нарколепсии
3. Дистимии (хронической депрессии)
4. Генерализованном тревожном расстройстве
5. Органических расстройствах настроения
6. Посттравматическом стрессовом расстройстве
7. Псевдобульбарном аффекте (патологический смех и плач)

Возможно эффективны при:

1. Школьной фобии и тревожном расстройстве, вызванном разлукой
2. Расстройствах личности

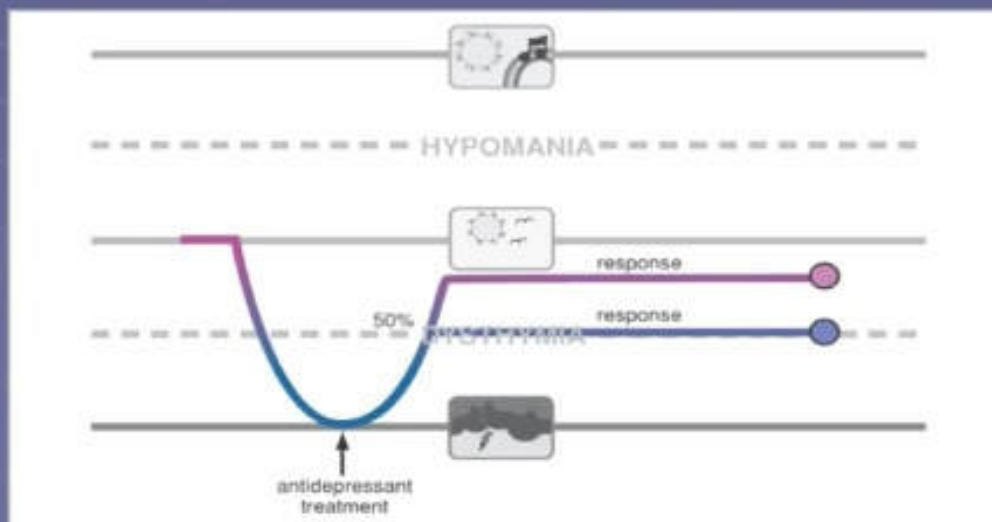


Эффективность терапии депрессий

Ранее конечной целью применения антидепрессантов считали достижение ответа
(снижение симптоматики депрессий на 50%)

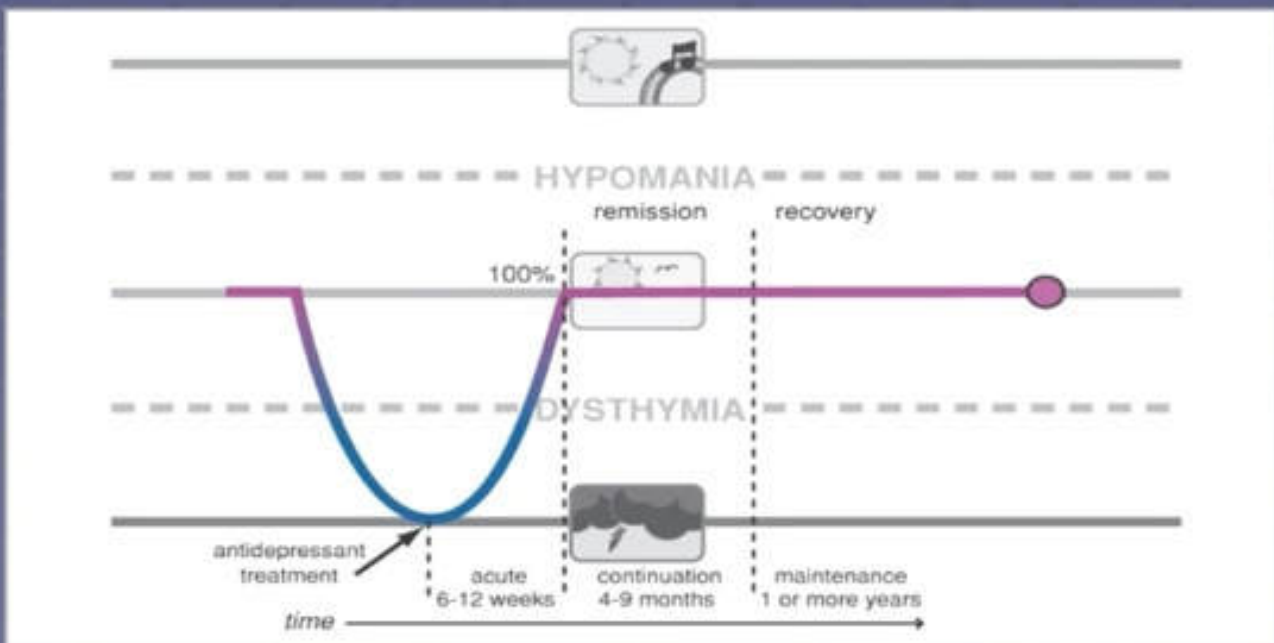
Современные представления:

Эффективность терапии депрессий оценивается по достижении ремиссии и восстановления пациента



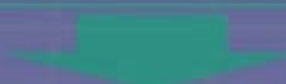
Ремиссии & Восстановление

- ❖ **Ремиссия:** отсутствие симптомов на протяжении 4 - 9 месяцев.
- ❖ **Восстановление:** отсутствие симптомов на протяжении более чем 12 месяцев.

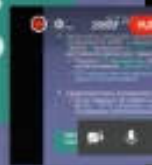


STAR*D Study

- Результаты большого клинического исследования, проводимого NIMH «Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression» (STAR*D), целью которого было достижение ремиссии говорят о том, что:
 - ✓ Только 1/3 пациентов, получавших монотерапию циталопрамом, достигла ремиссии.
 - ✓ 2/3 пациентов не достигли ремиссии с помощью одного циталопрама
- Характеристика антидепрессантов:
 - ✓ Если говорим об ответе на монотерапию SSRI, то 60 - 70 % отвечают на нее (снижение симптоматики на 50%).

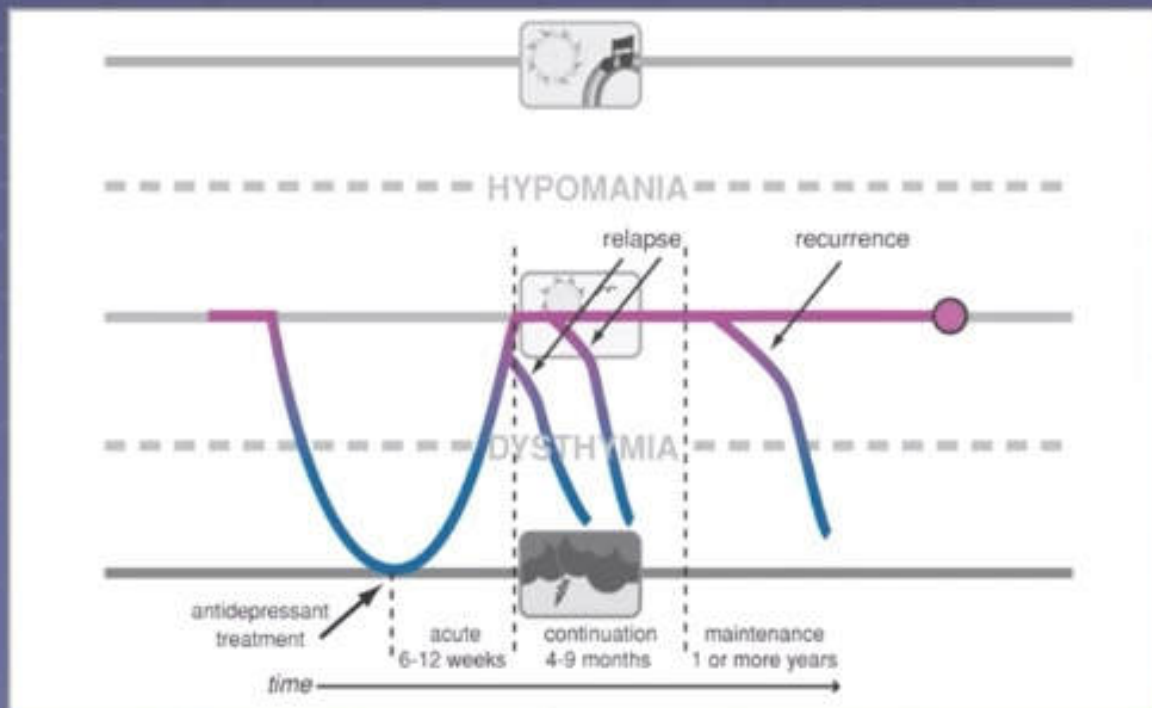


NB!!! Поэтому важно эффективность антидепрессантов оценивать по достижению ремиссии и восстановлению пациентов



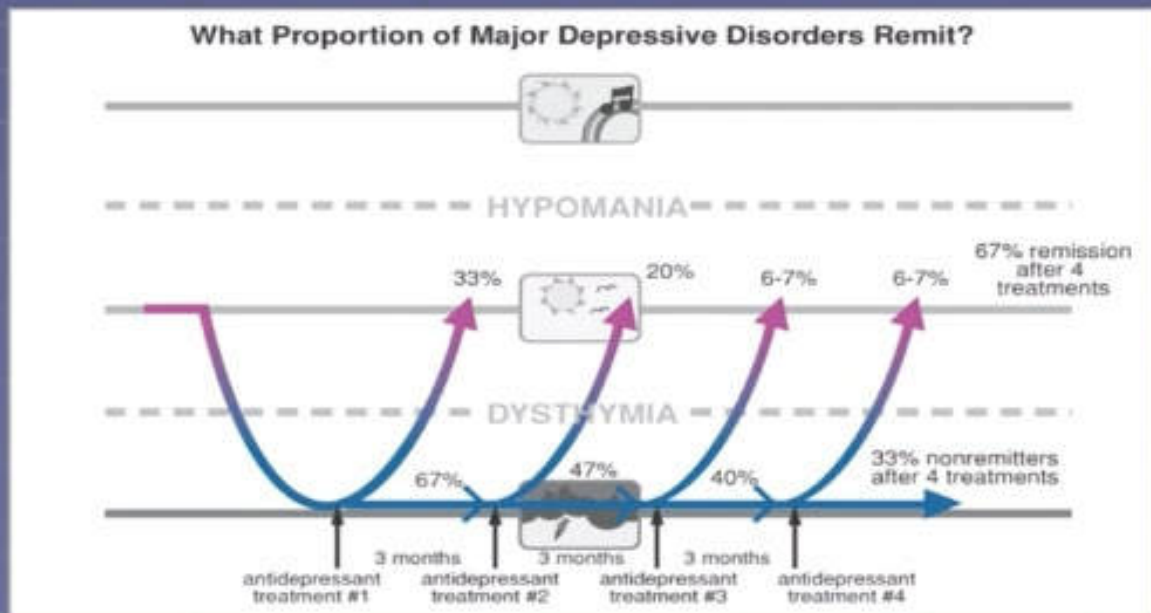
Рецидив & Рекурренс

- ❖ **Рецидив:** появление симптомов на протяжении 4 - 9 месяцев (**relapse**)
- ❖ **Возвращение депрессии:** появление симптомов на протяжении более чем 12 месяцев (**recurrence**)



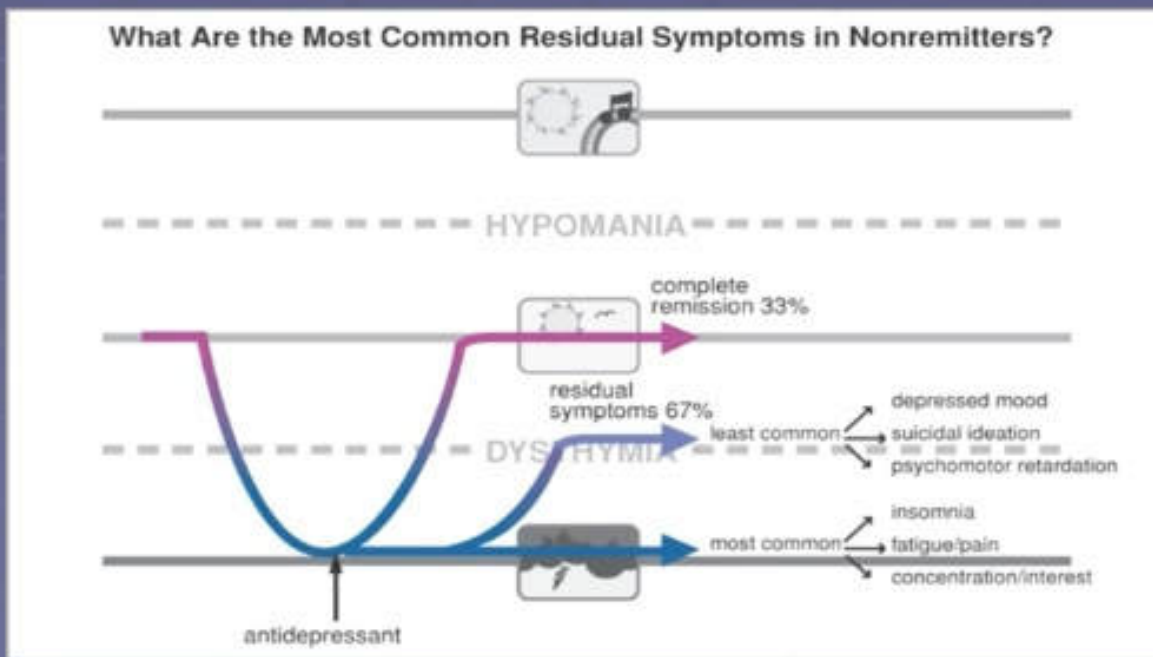
Частота ремиссии при БДС

- Примерно 1/3 (33%) пациентов с депрессией достигнут ремиссии во время монотерапии любым SSRI.
- Для тех, кто не достиг ремиссии, вероятность ремиссии при монотерапии другим АД снижается с каждым последующим препаратом.
- После года последовательного лечения четырьмя АД (из разных классов), взятых в течение 12 недель каждый, только 2/3 пациентов достигли ремиссии.

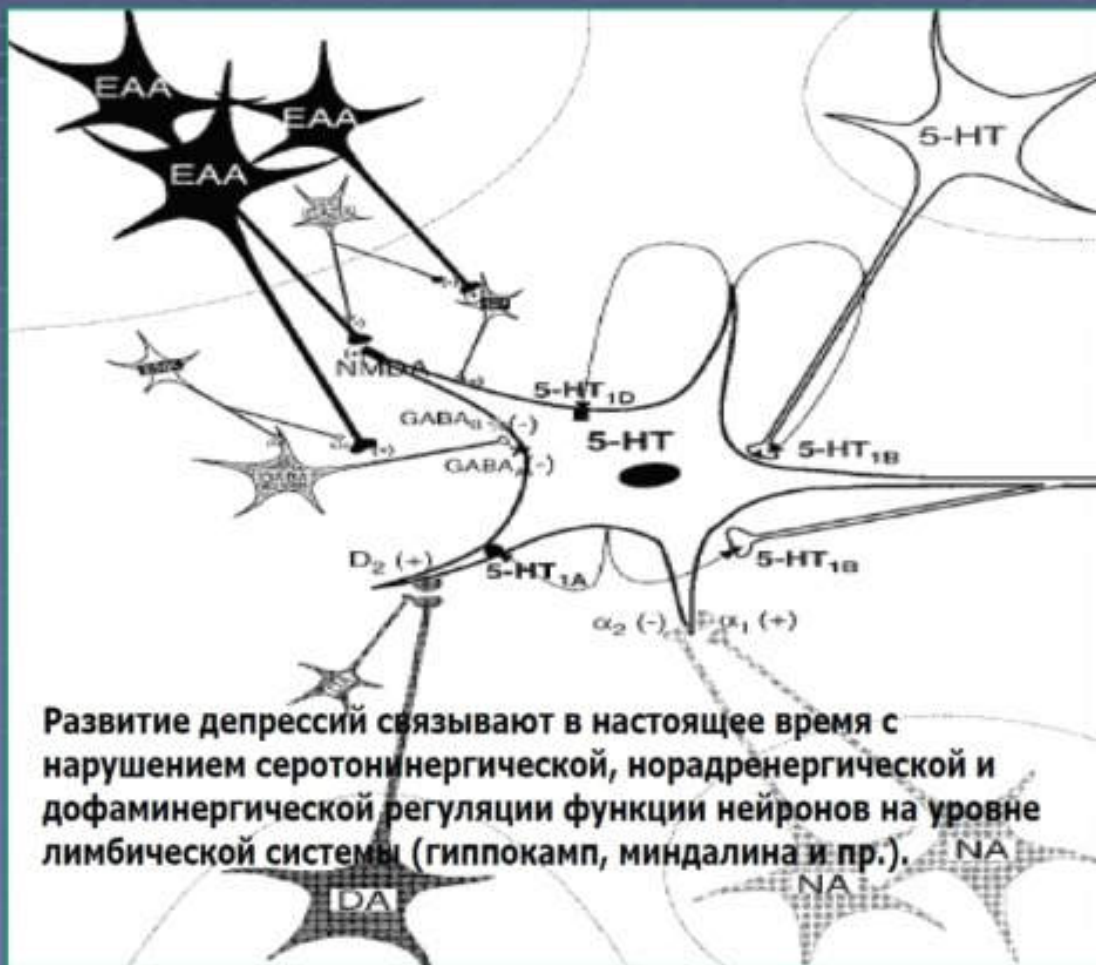


Общие остаточные симптомы

- У пациентов, которые не достигают ремиссии (но достигают ответа), **наиболее распространенные остаточные симптомы**: бессонница, усталость, жалобы на физическую боль, проблемы с концентрацией внимания и отсутствие интереса.
- Редкие общие остаточные симптомы**: подавленное настроение, суицидальные мысли и психомоторная заторможенность



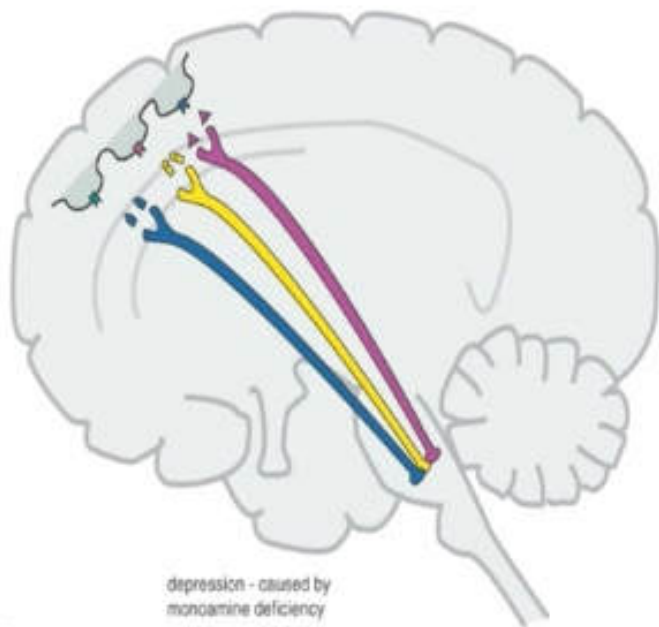
Каков генез развития депрессии?



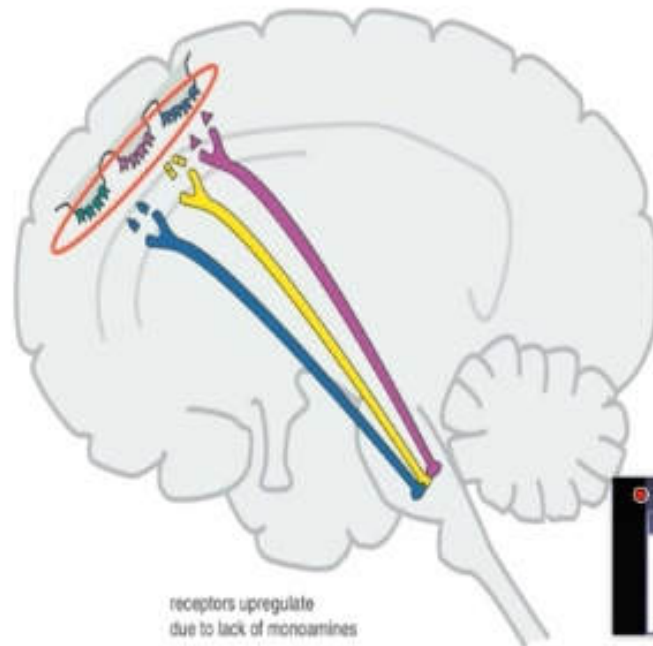
Моноаминовая теория депрессии (биохимическая)

Депрессия – следствие дефицита моноаминов: серотонина, норадреналина и дофамина на уровне лимбика, а также меняется плотность рецепторов, чувствительных к нейротрансмиттерам

Monoamine Hypothesis of Depression

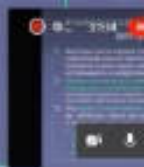


Monoamine Receptor Hypothesis of Depression



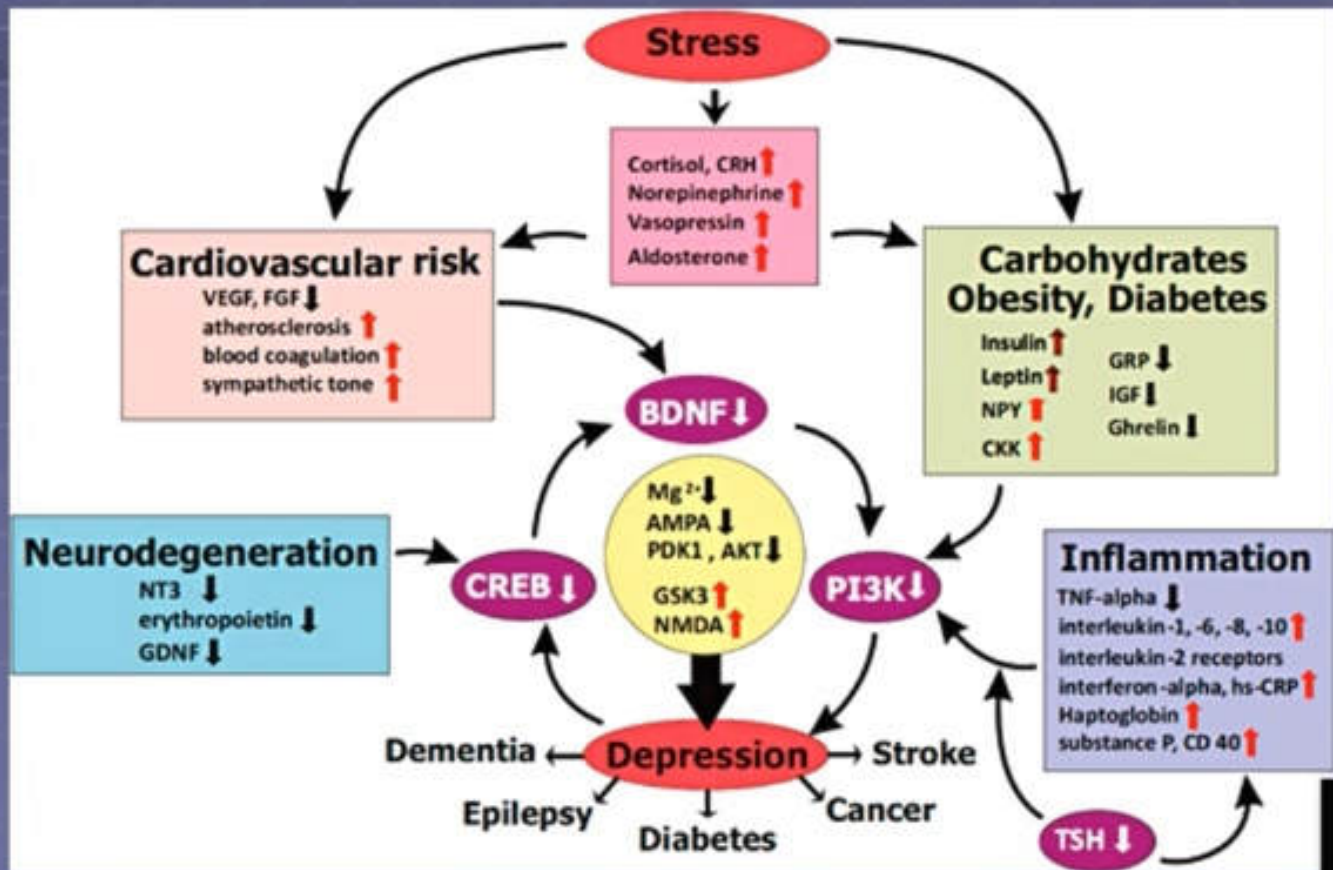
Нейротрофическая теория депрессии

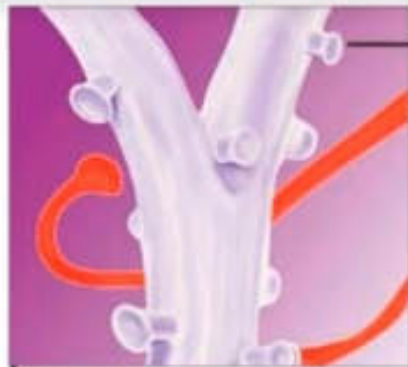
1. Факторы роста нервов (такие как мозговой нейротрофический фактор - BDNF) имеют решающее значение в регуляции нейронной пластичности, устойчивости и нейрогенеза
2. Депрессия связана с потерей нейротрофической поддержки и снижением уровня BDNF (активирует рецептор тирозин-киназы B в нейронах и глии → оказывают свое влияние на выживаемость нейронов и рост-эффекты)
3. Это ведет к структурным изменениям в гиппокампе и др. областях, таких как медиальной фронтальной коре и передней части поясной извилины:
 - ↓ объем гиппокампа, орбитофронтальной и префронтальной коры, коры переднего отдела поясной и парагиппокампальной извилин, а также объема базальных ганглиев.



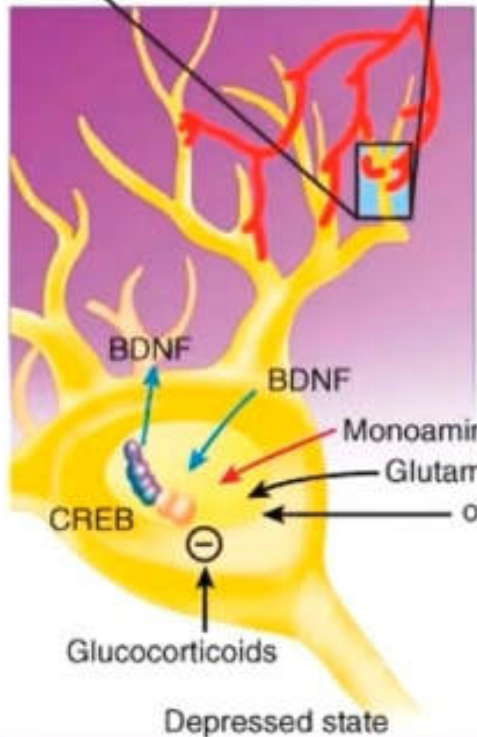
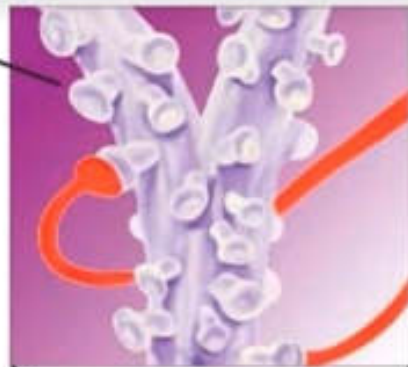
Теория развития депрессии

(современные представления)

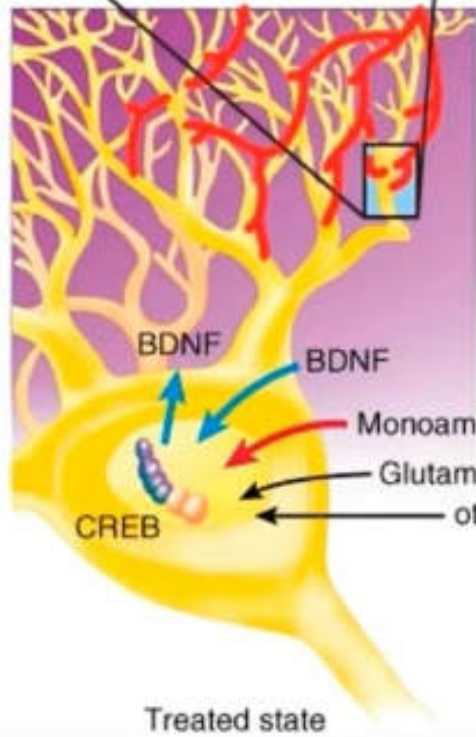




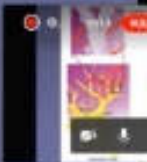
Dendritic sprouts



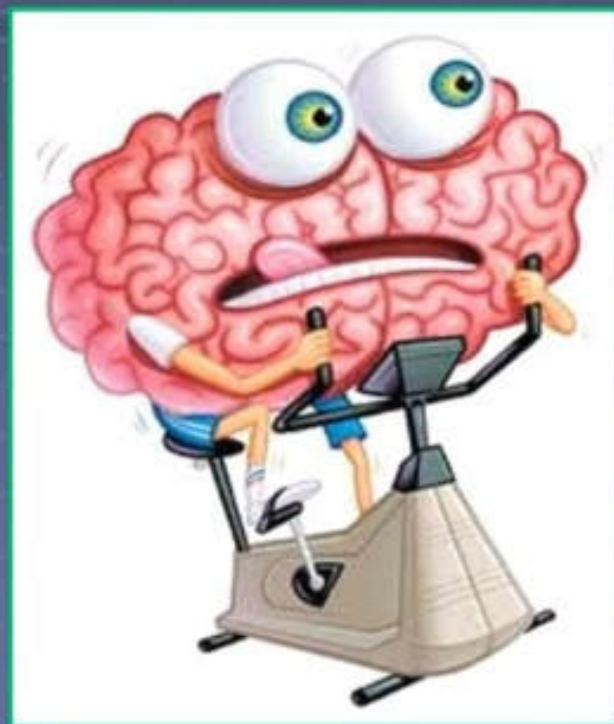
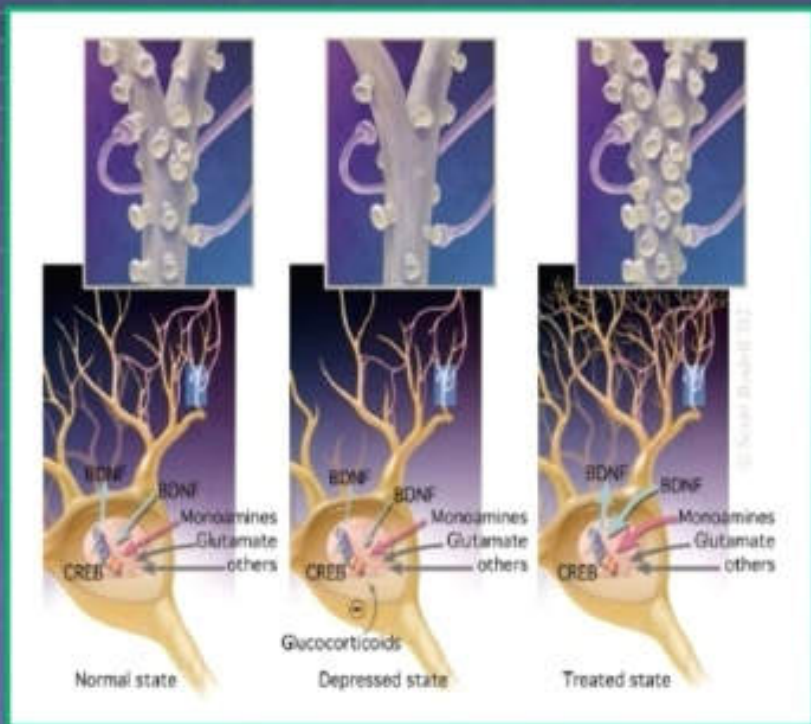
Depressed state



Treated state



BDNF увеличивает ветвление нейронов и образование синапсов



BDNF поддерживает жизнеспособность нейронов, стимулирует ветвление дендритов и образование синапсов, его снижение ведет к атрофии и гибели нейронов.

Физические упражнения увеличивают уровень BDNF.



Как действуют антидепрессанты?

off the mark

by Mark Parisi

www.offthemark.com



Как действуют антидепрессанты?



Prof Jules Angst
(Switzerland)

Jules Angst (who discovered the antidepressant properties of Imipramine) stated in 1961:
"The basis for the antidepressant effect of imipramine has not yet been elucidated, although more than three years have passed since its introduction."

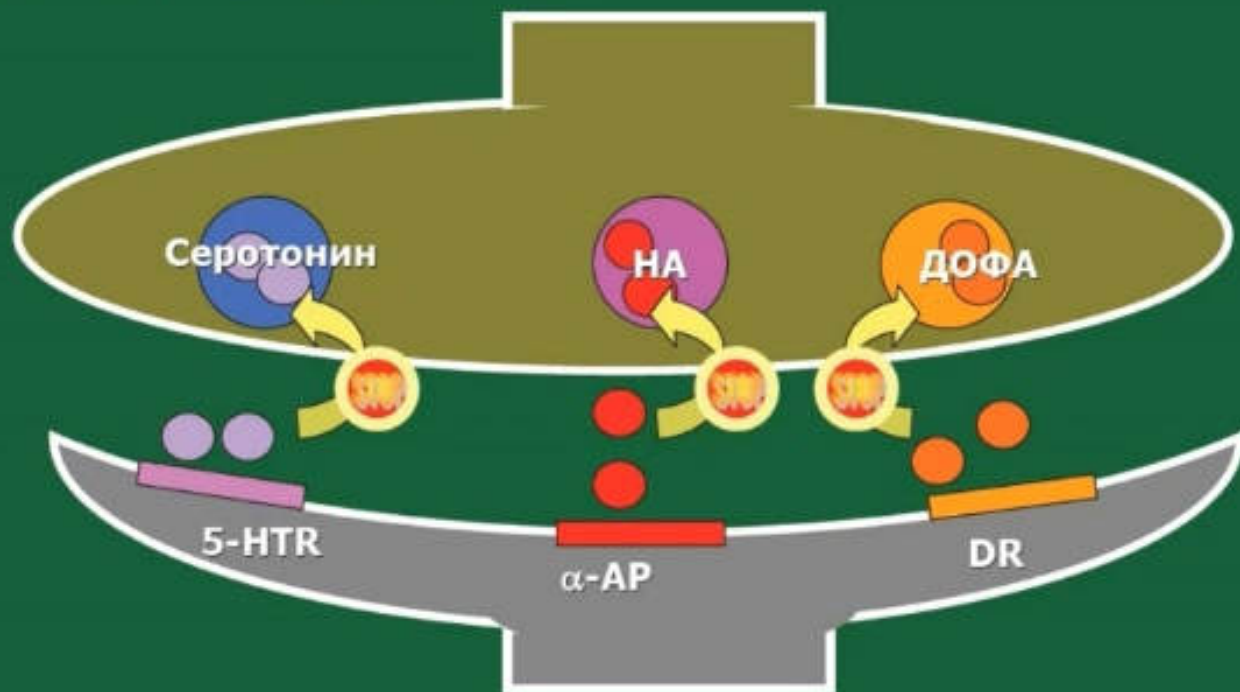
Today after 50 years from its introduction we continue to discover new mechanisms of action of antidepressant drugs.

Эффекты АД

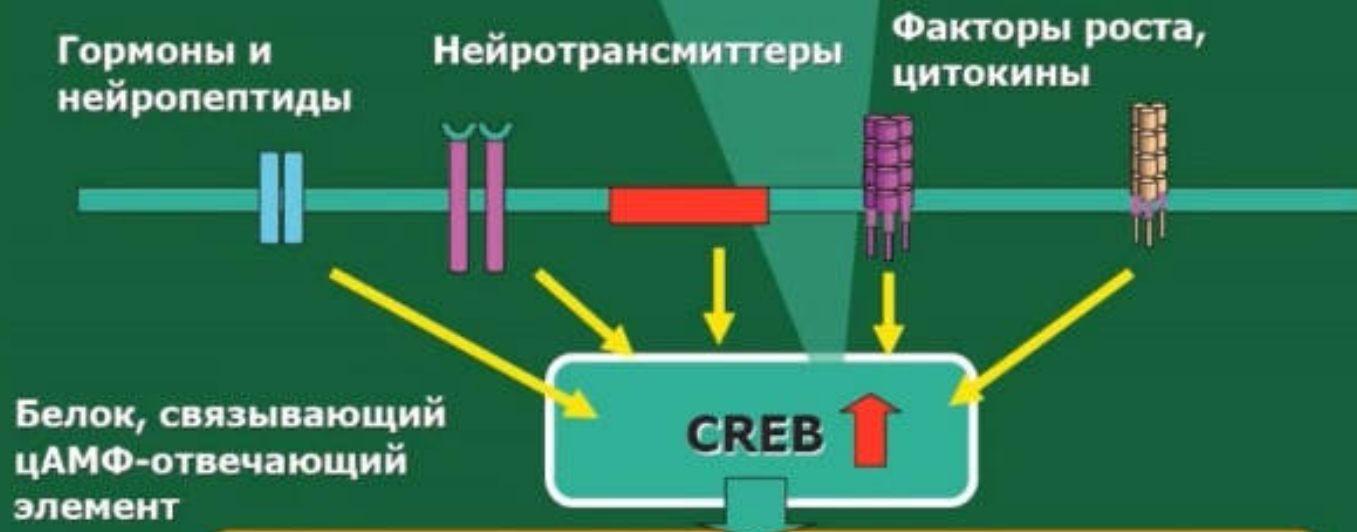
1. Increase in monoamines
2. Increase in BDNF
3. Decrease in CRH
4. Increase of neurogenesis in hippocampus
5. Methylation of DNA (epigenetic factors)
6. Increase secretion of GDNF in glial cells



Теория 1: основной эффект антидепрессантов связан с блокадой нейронального захвата серотонина и моноаминов в синапсах мезолимбической системы. Это приводит к возрастанию количества медиаторов в межсинаптическом пространстве и изменению чувствительности постсинаптических структур



Теория 2: основной эффект антидепрессантов связан с активацией CREB, транскрипционного фактора, контролирующего синтез BDNF, который необходим для нормального функционирования нейронов мезолимбической системы (гиппокампа)



Белок, связывающий цАМФ-отвечающий элемент

Активация нейропластических процессов, межнейрональной активности, синтез BDNF, увеличение выживаемости нейронов, регуляция активности NMDA рецепторов



Эффекты антидепрессантов

- У здоровых людей развивается седативный эффект, сонливость, или нет изменений психической активности

- У больных депрессией повышается настроение, исчезают основные симптомы депрессии.
- Эффект развивается через 1 -2 недели
- «Быстрые» эффекты – седативное действие



Фармакодинамика антидепрессантов

1. Тимолептический эффект (антидепрессивный)

способность
повышать, восстанавливать
настроение

2. Дополнительный тимеретический эффект

способность повышать,
настроение и активировать
психомоторику

4. Собственное обезболивающее действие

5. Способность
потенцировать
анальгезию

3. Дополнительный седативный эффект

устранение отрицательных
эмоций, тревоги, страхов,
беспокойства



Классификация антидепрессантов

I. Средства, нарушающие обратный нейрональный захват моноаминов

1. неизбирательные

a) серотонина и норадреналина (ТСА): амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, пипофезин

2. избирательные

a) серотонина (SSRI): пароксетин, флуоксетин, флувоксамин, сертралин

b) норадреналина (NaRI): мапротилин

c) серотонина и норадреналина (SNRI): венлафаксин

II. Ингибиторы моноаминоксидазы (MAO)

1. неизбирательные (MAO-a и MAO-b): ниаламид

2. избирательные (MAO-a): моклобеמיד

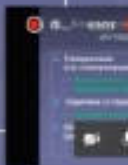
III. «Атипичные» антидепрессанты (разных групп)

▪ тианептин, мirtазапин



Клиническая классификация антидепрессантов

- 1. Тимеретики
(со стимулирующим действием)**
 - ✓ большинство ингибиторов МАО, имипрамин, флуоксетин
- 2. Седатики (с седативным действием)**
 - ✓ амитриптиллин, флувоксамин, миансерин
- 3. Сбалансированного действия
(двухполюсного, моделирующего действия)**
 - ✓ пиразидол, кломипрамин, пароксетин



Классификация антидепрессантов по спектру активности

С преимущественно седативным действием	С преимущественно стимулирующим действием
Амитриптилин	Адеметионин
Миансерин	Флуоксетин
Пипофезин	Имипрамин
Тразодон	Нортириптилин
Доксепин	Бупропион
Флувоксамин	Моклобемид
Тразадон	Ниаламид
Антидепрессанты сбалансированного действия	
Венлафаксин	Пароксетин
Мапротилин	Перлиндол
Тианептин	Кломипрамин
Сертрлани	Циталопрам

Classification of antidepressants according to their mechanisms of action

Class A: Monoaminergic modulators

✓ Class A I: Monoaminoxidase inhibitors (MAOIs)(1)

- **A1a: Irreversible non-selective**
Tranylcypromine, Phenelzine, Isocarboxazid
- **A1b: Irreversible selective**
MAO-B: Selegiline(2)
- **A1c: Reversible selective**
MAO-A: Moclobemide(2)(3)

✓ Class A II: Neuronal reuptake inhibitors

- **AIIa: Relatively selective**
 - AIIa1: Serotonergic(4): Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs):**
Fluoxetine(5), Sertraline(5), Paroxetine(5), Citalopram(5), Escitalopram(5)(6), Fluvoxamine(3)
 - AIIa2: Serotonergic and noradrenergic**
Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI):
Venlafaxine(5), Desvenlafaxine(5)(6), Duloxetine(5), Milnacipran(3), Levomilnacipran(2)
 - AIIa3: Noradrenergic and dopaminergic**
Noradrenaline and dopamine reuptake inhibitor (NDRI): Bupropion(5)

✓ Class AIII: Alpha-2 (α_2) receptor antagonists

- **Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA):**
Mirtazapine(5)(6)

✓ Class A IV: Multimodals(7)

- **AIVa: Serotonergics(8):** Vortioxetine(5), Vilazodone(2), Trazodone(2)
- **AIVb: Noradrenergics(9):** Mianserine(3), Maprotiline(2)
- **AIVc: Noradrenergic and serotonergics (with significant muscarinic antagonism)(10):**
Imipramine(2), Clorimipramine(3), Amitriptyline(2), Desipramine(2), Nortriptyline(2)

Class B: Non-Monoaminergic modulators

- **Melatonin receptors (MT1 and MT2) agonists:** Agomelatine(3)

Class C: Drugs in research and development



Сравнительная характеристика антидепрессантов

Препараты	Характер воздействия									
	блокада обратного захвата			блокада рецепторов						
	НА	СЕР	ДА	н	м	α_1	α_2	D ₁	5-TH ₂	5-TH ₁
Амитриптилин	3	3	4	2	1	1	2	4	3	3
Амоксапин	2	4	4	3	4	2	4	1	1	?
Бупропион	5	6	3	5	6	5	6	6	6	?
Дезипрамин	1	4	5	4	3	3	5	4	5	5
Доксепин	3	4	5	1	2	1	3	4	3	?
Имипрамин	3	3	4	3	2	2	4	4	4	4
Кломипрамин	3	2	4	3	2	2	5	2	4	1
Мапротилин	2	6	4	2	4	2	5	4	4	?
Миансерин	4	5	5	2	4	2	1	4	2	3
Нортриптилин	2	4	4	3	2	2	4	4	3	4
Пароксетин	4	1	4	6	3	5	5	4	6	2
Сертралин	5	2	3	6	5	4	4	5	6	1
Тримипрамин	4	5	4	1	2	1	3	3	3	?
Тразодон	5	4	6	4	5	1	1	4	2	?
Флувоксамин	5	2	4	6	6	5	5	6	6	?
Флуоксетин	4	2	4	5	5	5	5	6	5	2
Циталопрам	6	2	6	4	5	4	6	6	6	?

Сравнительная сила влияния препарата (одного антидепрессанта по отношению к другим) выражена по шестиступенчатой шкале:

1 — максимальный эффект (лидирующий по этой активности препарат); 2 — выраженный эффект; 3 — умеренный эффект; 4 — слабый эффект; 5 — крайне слабый или сомнительный эффект; 6 — отсутствие эффекта; НА — норадреналин; СЕР — серотонин; ДА — дофамин; н — н-холинорецепторы; м — м-холинорецепторы; α — α -адренорецепторы; 5-ТН — серотониновые рецепторы.

Фармакологические свойства антидепрессантов и их клинические проявления

Блокада обратного захвата норадреналина нервными окончаниям

1. Ослабление депрессивной симптоматики (психомоторной заторможенности, пониженного настроения и др.);
2. уменьшение тревожно-фобических расстройств (панических атак, агорафобии);
3. тремор;
4. тахикардия;
5. нарушение половой функции у мужчин;
6. снижение антигипертензивного эффекта симпатолитиков;
7. усиление прессорных эффектов симпатомиметиков



Блокада обратного захвата серотонина нервными окончаниям

- 1 Ослабление депрессивной симптоматики (ангедонии, циркадно-витальных проявлений, пониженного настроения);
- 2 ослабление обсессивно-фобической симптоматики;
- 3 усиление контроля за импульсивно-компульсивными действиями;
- 4 подавление агрессивного и аутоагрессивного (суицидального) поведения;
- 5 ослабление токсикоманической зависимости (влечение к алкоголю, табаку и т.д.);
- 6 ослабление болевого синдрома (антиноциптивное действие);
- 7 нарушение половой функции у мужчин;
- 8 усиление или ослабление тревоги (дозозависимый эффект);
- 9 тошнота, рвота, бурление в животе, диарея и др. диспепсические жалобы;
- 10 головная боль;
- 11 анорексия (снижение аппетита);
- 12 неврологический «серотониновый синдром»: экстрапирамидная симптоматика (неусидчивость, тремор, дизартрия, гипертонус), миоклонические мышечные подергивания, гиперрефлексия, диафорез и др. (например, при сочетании флуоксетина и ингибиторов MAO);
- 13 взаимодействие (потенцирование) с триптофаном, ингибиторами MAO фенфлурамином

Фармакологические свойства антидепрессантов и их клинические проявления

Блокада обратного захвата дофамина
нервными окончаниям

1. Психомоторная активация (ажитация);
2. антипаркинсоническое действие;
3. усиление психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики;
4. снижение эффективности нейролептиков



Фармакологические свойства антидепрессантов и их клинические проявления

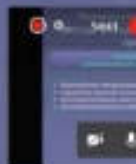
Ингибирование MAO типа А (дезаминирование серотонина, норадреналина и дофамина)

1. Стимулирующий и антидепрессивный эффекты (психомоторная ажитация, ослабление депрессии);
2. усиление тревоги, бессонница, головная боль;
3. нейротоксические расстройства;
4. усиление прессорных эффектов симпатомиметических аминов - адреналина, фенилэфрина);
5. взаимодействие с SSRI (усиление эффекта, развитие «серотонинового» синдрома);
6. тираминовые «сырные» реакции (тирамин, фенилэтиламин, копчености, бобовые растения, сыр, сливки, кофе, пиво, красное вино и др.);
7. взаимодействие с ТЦА (гипертонический криз)

Фармакологические свойства антидепрессантов и их клинические проявления

Ингибирование МАО типа Б
(дезаминирование фенилэтиламина и дофамина)

1. Расстройства гемодинамики;
2. нарушение функций печени;
3. антигипертензивное действие;
4. антипаркинсоническое действие (усиление эффекта леводопа)



Фармакологические свойства антидепрессантов и их клинические проявления

Блокада 5-TH₂-серотониновых рецепторов

1. Анксиолитическое действие (ослабление тревоги);
2. антидефицитарное и частично антипсихотическое действие у больных шизофренией;
3. ослабление депрессивной симптоматики;
4. улучшение сна без выраженного гипнотического эффекта;
5. уменьшение агрессивности;
6. повышение аппетита (увеличение массы тела);
7. ослабление мигренозных головных болей;
8. гипотензия;
9. нарушение эякуляции

Фармакологические свойства антидепрессантов и их клинические проявления

Блокада 5-ТН₃-серотониновых рецепторов

1. Анксиолитическое действие (ослабление тревоги);
2. антиэметические свойства (уменьшение тошноты, рвоты);
3. антипсихотические свойства;
4. ослабление когнитивных расстройств при деменциях

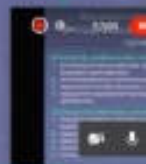
Фармакологические свойства антидепрессантов и их клинические проявления

Блокада D_2 -дофаминовых рецепторов

1. Антипсихотическое действие (редукция галлюцинаторно-бредовой симптоматики);
2. экстрапирамидные двигательные расстройства;
3. нарушение половой функции у мужчин;
4. нарушение эндокринной функции (усиление выработки пролактина)

Блокада гистаминовых рецепторов

1. Усиление эффекта центральных депрессантов (алкоголь, барбитураты, нейролептики, бензодиазепины);
2. седация, сонливость, спутанность сознания;
3. увеличение массы тела (усиление аппетита);
4. гипотензия;
5. потенцирование эффектов антигистаминных средств



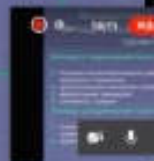
Фармакологические свойства антидепрессантов и их клинические проявления

Блокада α 1-адренорецепторов

1. Усиление антигипертензивного действия адреноблокатора празозина и теразозина;
2. ортостатическая гипотензия, головокружения;
3. рефлекторная тахикардия;
4. сонливость, седация

Блокада α 2-адренорецепторов

1. Снижение антигипертензивного действия клонидина, метилдопа и гуанфацина;
2. приапизм



Ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов

Блокируют транспорт серотонина и норадреналина через пресинаптическую мембрану и подавляют транспорт одного из них

- ❑ Имипрамин
- ❑ Амитриптилин
- ❑ Пипофезин
- ❑ Кломипрамин

ТЦА

Трициклические:
↓ захват НА и
серотонина

- ❑ Мапротилин

NaRI

Тетрациклические:
↓ захват НА

- ❑ Дулоксетин

SNRI

Сбалансированный

- ❑ Венлафаксин

SNRI

Серотонин и НА (меньш



Ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов

Блокируют транспорт серотонина и норадреналина через пресинаптическую мембрану и подавляют транспорт одного из них

- ❑ Имипрамин
- ❑ Амитриптилин
- ❑ Пипофезин
- ❑ Кломипрамин

ТЦА

Трициклические:
↓ захват НА и серотонина

- ❑ Мапротилин

NaRI

Тетрациклические:
↓ захват НА

- ❑ Дулоксетин

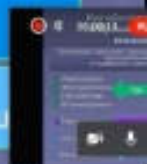
SNRI

Сбалансированный

- ❑ Венлафаксин

SNRI

Серотонин и НА (меньш



Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

- Наиболее активные антидепрессанты
- Тимоаналептическое действие наступает через 10 — 15 дней курсового приема антидепрессантов
- Избирательно ↓ обратный нейрональный захват НА и серотонина
- Один из самых активных антидепрессантов – кломипрамин
 - ✓ сильнее в 5 раз (среди ТЦА) блокирует захват серотонина, чем НА
- Амитриптилин (в 2,8) и имипрамин (в 3,2 раза) больше ↓ захват НА, чем серотонина



Вторичные механизмы действия ТЦА

Угнетение обратного
нейронального
захвата
КА

↑ Плотность или
вызывают
гиперчувствительность
 $\alpha 1$ – а/р

Длительное
повышение
активности НА в
синапсе

↓ чувствительности
дофаминовых
рецепторов в
лимбике

↓ Плотности β – а/р в
лимбике, ГАМКв, $\alpha 2$,
5HTc2 – рецепторов
коре мозга



Основные фармакологические эффекты трициклических антидепрессантов

- У здоровых людей развивается седативный эффект, сонливость
- У больных с депрессией повышается настроение, исчезают основные симптомы депрессии. Эффект развивается через 1 – 2 недели. "Быстрые" эффекты – седативное действие

Периферические эффекты:

Холинолитический эффект

Адренолитический эффект

Угнетение сократимости миокарда и аритмогенный эффект



Трициклические антидепрессанты



1960 - 1980 гг.

Имипрамин

Амитриптилин



Блокада обратного захвата



НА > Серотонин >> ДА

Серотонин > НА >> ДА

Имипрамин

Амитриптилин

Седативный эффект

+0

+++

М-холинолитический

++

+++

Кардиотоксичность

+++

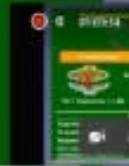
+++

Рост массы тела и

++

++

сексуальные нарушения



Эффекты ТЦА

1. **Антидепрессивный** — стимуляция адренергических, серотонинергических и дофаминергических рецепторов
2. **Анксиолитический** — стимуляция ГАМК-эргических структур головного мозга
3. **Антиневралгический** — не прямое действие на эндогенные опиоидные системы
4. **Противоязвенный** — ↓ гистаминовые H_2 -рецепторы в париетальных клетках желудка
5. **Антидиуретический** — антихолинергическая активность, приводит к повышению способности мочевого пузыря к растяжению
6. Периферический и центральный **M-холинолитический эффект**
7. **Седативный эффект** – блокада H_1 -гистаминовых рецепторов
8. **Гипотензивный эффект** - блокада адренорецепторов
9. **Антиаритмический эффект** - (средства подгруппы 1А)



Трициклические антидепрессанты

Амитриптилин

- ❑ Выраженный психоседативный эффект
- ❑ Сильнее М-холиноблокирующий эффект
- ❑ Сильнее противогистаминное д-е

Пипофезин

- ❑ Выраженный психоседативный эффект
- ❑ Нет М-холиноблокирующего эффекта
- ❑ Хорошо переносится – назначают пожилым

Имипрамин

- ❑ Слабый психоседативный эффект
- ❑ На фоне угнетенного состояния может вызвать психостимулирующее действие
- ❑ М-холиноблокирующий эффект



Показания к назначению ТЦА

Амитриптилин

- **Депрессии различной этиологии (особенно с выраженной тревогой, ажитацией [с выраженной продуктивной психопатологической симптоматикой]):**
в т.ч. эндогенные, инволюционные, реактивные, невротические, при органических повреждениях мозга, медикаментозные;
- шизофренические психозы
- смешанные эмоциональные расстройства,
- нервная булимия
- детский энурез
- хронический болевой синдром (неврогенного характера)
- профилактика мигрени.

Имипрамин

- **Депрессии различной этиологии (с явлениями астении, ипохондрии):**
в т.ч. эндогенная, инволюционная, климактерическая, реактивная, алкогольная;
- депрессивные состояния при психопатии и неврозах
- панические расстройства
- функциональный энурез у детей

Противопоказания для ТЦА

- При опухолях надпочечников
- При судорогах
- При гипертиреозе



Побочные эффекты ТЦА

- Сердечно – сосудистые осложнения
 - ортостатический коллапс
 - ослабление сократимости миокарда
 - аритмии
 - нарушение проводимости
 - тахикардии

Результат прямого угнетающего действия на миокард, снижения тонуса сосудодвигательного центра, холинолитической активности



Побочные эффекты ТЦА

■ Психическое возбуждение

- бессонница
- обострение бреда
- обострение галлюциноза
- обострение страха
- переход депрессии в манию



Часто встречаются при назначении тимеретических
ИМАО и ТАД



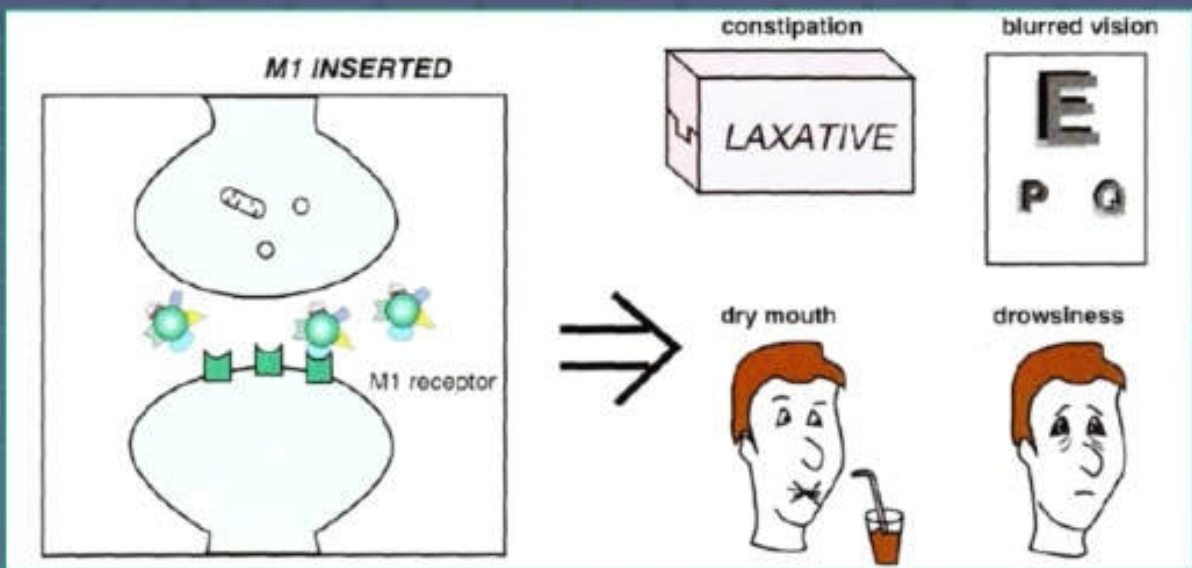
Побочные эффекты ТЦА

- **Токсико-аллергические реакции**
 - гепатиты холестатического или токсического типа с желтухой или без нее
 - нарушения кроветворения
 - дерматиты

Сигнал к немедленной отмене препарата

Побочные эффекты ТЦА

Блокада М-холинорецепторов



Обострение глаукомы

Запоры

Тахикардия

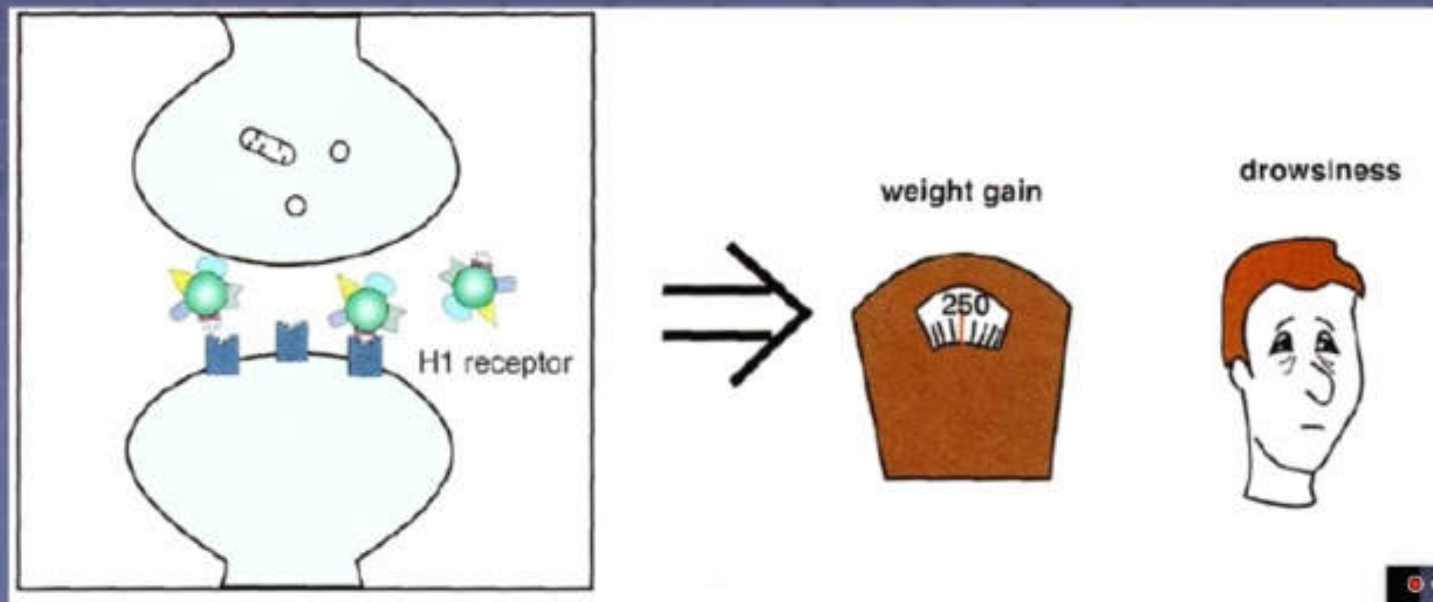
Сухость во рту

Задержка мочеиспускания



Побочные эффекты ТЦА

Блокада H-1 гистаминовых рецепторов



Увеличение веса

Сонливость

Недостатки «классических» антидепрессантов (ТЦА и тетрациклических)

1. Длительный латентный период
2. Выраженные нежелательные эффекты
3. Кардиотоксичность
4. Летальность в мегадозах
5. Снижение порога эпилептической активности
6. Увеличение массы тела
7. Титрация доз
8. Формирование резистентных депрессий
9. Высокий риск лекарственных взаимодействий
10. Низкая комплаентность терапии (прекращение терапии, рецидивы)



Ингибиторы захвата норадреналина и серотонина (SNRI)

Венлафаксин (Effexor),
Дулоксетин (Cymbalta)



	Венлафаксин
Седативный эффект	0
Тревожность, повышенная возбудимость, бессонница	++
Холинолитический эффект	+
Кардиотоксичность	0
Рост массы тела и сексуальные нарушения	+
Серотониновый синдром	++

1. Антидепрессивное действие
2. Избирательно ↓ обратный захват Сер и НА пресинаптическими мембранами нейронов коры головного мозга;
3. Нет центральных α -а/бл, Н1-г/бл и М – х/б эффектов



Преимущества SNRI

- Антидепрессивное действие сравнимо с ТЦА и, возможно, выше, чем у СИОЗС, при лечении выраженной депрессии
- Побочные эффекты менее выражены, чем у ТЦА и тетрациклических антидепрессантов
- Метаболизм не СYP450 печени, а путем связывания с глюкуроновой кислотой – меньше лекарственных взаимодействий и возможность применения при сниженной функции печени, в том числе, и у пожилых.
- Рекомендуются для лечения больных депрессией, резистентных к антидепрессантам других групп

Ингибиторы захвата норадреналина (NRI)

Мапротилин (Ludiomil®)



	Мапротилин
Седативный эффект	+
Адреноблокирующий эффект (α_1)	+
Холинолитический эффект	+
Кардиотоксичность	0+
Рост массы тела и сексуальные нарушения	0+
Серотониновый синдром	0

1. Антидепрессивное, анксиолитическое, седативное средство.
2. Избирательно ↓ обратный захват НА пресинаптическими мембранами нейронов коры головного мозга;
3. ↓ центральные α -адрено-, Н - и М – х/р



Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Селективные

S

Серотонина

S

Обратного
захвата

R

Ингибиторы

I

❑ Флуоксетин

❑ Пароксетин

❑ Сетралин

❑ Флувоксамин

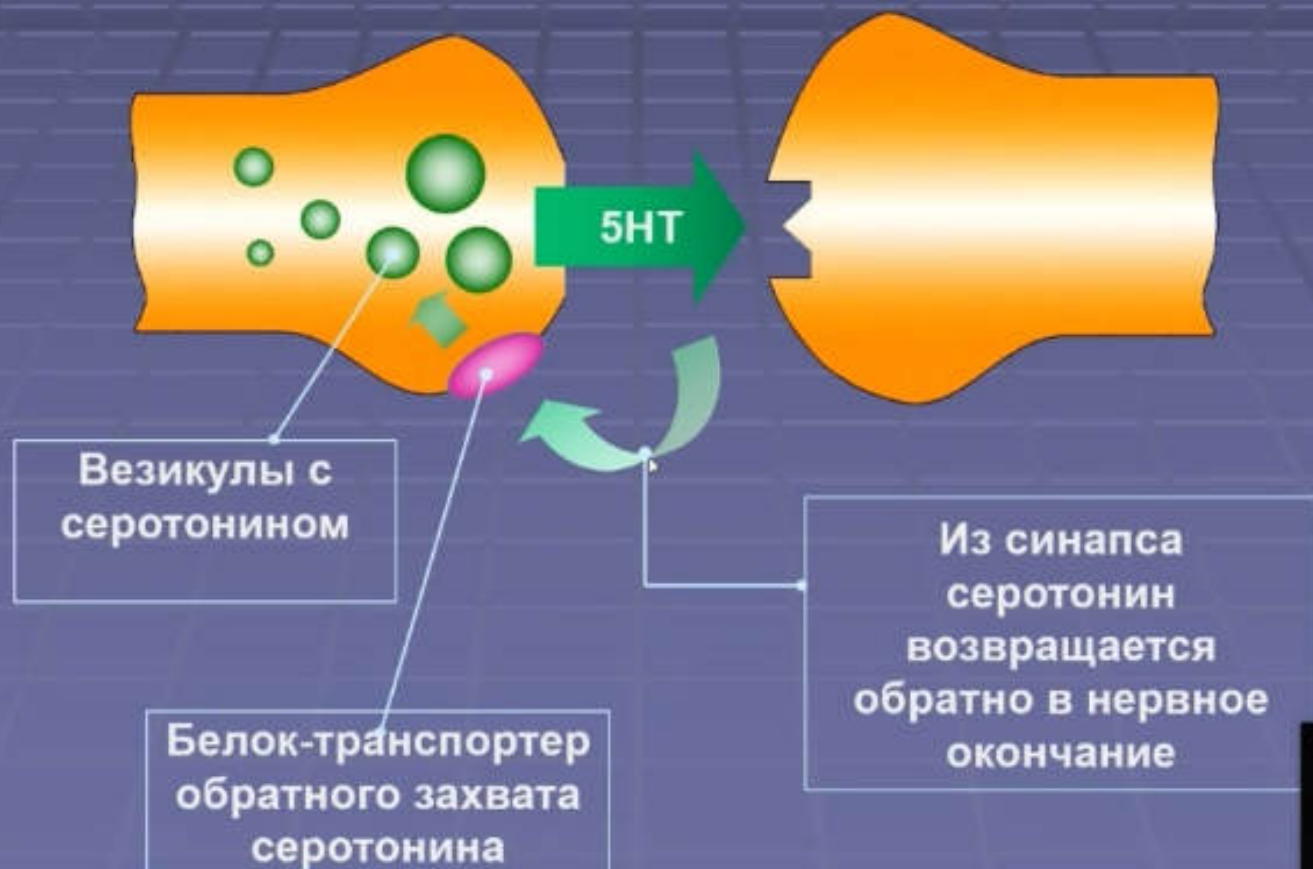
❑ Циталопрам

❑ Эсциталопрам

❑ Вортиоксетин



Механизм действия СИОЗС

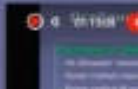


Особенности ИИОЗС

В отличие от ТЦА:

- Не обладают хининоподобным действием
- Более слабый седативный эффект
- Более слабый М-холиноблокирующий эффект
- В меньшей степени влияют на ССС

Связано со слабым взаимодействием с гистаминовыми, холино- и адренорецепторами



Флуоксетин

В отличие от ТЦА:

1. Не оказывает седативного действия
2. Может вызывать психостимулирующий эффект
3. Не блокирует М-холинорецепторы
4. Не блокирует α -адренорецепторы
5. Нет кардиотоксического действия
6. Умеренное анорексигенное действие
7. Большой период «полужизни» (7-9 суток)
8. Эффект через 1 – 3 недели

Пароксетин

1. Обладает наибольшим сродством к серотониновым рецепторам
2. Самый активный ИИОЗС, эффект через 10 - 14 с
3. **Выражено противотревожное действие**
4. Метаболиты неактивны, $T_{1/2}$ - 21 час
5. Выражен «синдром отмены»
6. До 60% фильтруется в почках, при ОПН или ХПН – обязательна коррекция доз
7. Показание – тяжелые депрессивные расстройства



Сертралин

1. Хроническое введение приводит к развитию толерантности, количество чувствительных рецепторов уменьшается
2. Ингибирует захват серотонина тромбоцитами
3. При метаболизме в печени образуются неактивные продукты
4. $T_{1/2} = 24$ час
5. Седативный эффект

SSRI нельзя применять одновременно с неизбирательными ингибиторами MAO – развитие серотонинового синдрома

Вортиоксетин

1. Антагонист 5-HT₃-, 5-HT₇- и 5-HT_{1D}-рецепторов
2. Частичный агонист 5-HT_{1B}-рецепторов и полный агонист 5-HT_{1A}-рецепторов
3. Ингибирует 5-HT-транспортер
4. **Мультимодальная активность:** модулирует серотонинергическую, и, вероятно, также и норадренергическую, дофаминергическую, нейротрансмиссию, опосредованную гистамином, АХ, ГАМК и глутаматом
5. Анкисолитические, антидепрессивные и ноотропные свойства
6. Большие депрессивные эпизоды взрослых (лечение)



Серотониновый синдром

Дезориентация, психо-моторное возбуждение, галлюцинации, тремор, гипертермия, потливость, нестабильное АД, аритмии, тошнота, рвота, судороги, кома

1. Развивается при сочетанном приёме антидепрессантов различных групп :
 - ✓ Наиболее часто ИМАО + СИОЗС
 - ✓ ИМАО + кломипрамин
 - ✓ в редких случаях при монотерапии СИОЗС
2. Потенциально опасная реакция. **Появляется в 50% случаев.**
3. Чаще всего **обратима при отмене** антидепрессантов, однако, требует индивидуального ухода и симптоматической терапии.
4. При злокачественном варианте серотонинового синдрома **высокий риск летального исхода.**
5. Для профилактики: при переходе с СИОЗС на ИМАО **необходим двухнедельный перерыв в терапии**
6. Возможна потенциально смертельная побочная реакция



Нежелательные побочные эффекты SSRI

1. Гастроэнтерологические дозозависимые: тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе, диарея, запоры
2. Анорексия с потерей массы тела (исключение для циталопрама - ↑ аппетита и веса)
3. Реакции гиперчувствительности
4. Сухость во рту
5. Нервозность, тревога, головная боль, бессонница, тремор, головокружение, астения, слабость, потливость, судороги
6. Сексуальные расстройства (замедление эякуляции, снижение эрекции)
7. Гипонатриемия
8. Пурпура
9. Двигательные расстройства и дискинезии



Преимущества SSRI

1. Нет холинолитических побочных эффектов
2. Нет кардиотоксичности
3. Нет седации
4. Безопасность мегадоз
5. Нет увеличения веса тела
6. Не снижают порог эпилептичности
7. Отсутствие необходимости титрации доз

Недостатки SSRI

1. Менее мощные, чем «классические» антидепрессанты
2. Менее эффективны при терапии глубоких депрессий



Ингибиторы моноаминоксидазы

MAO – фермент, разрушающий
катехоламины



МАО

Нейроны, слизистая ЖКТ, печень

МАО -а

Астроциты

МАО -б

окислительное дезаминирование

дофамин, тирамин, триптамин

- ❑ Норадреналин
- ❑ Серотонин
- ❑ Адреналина

- ❑ Фенилэтиламин
- ❑ Др. амины



Ингибиторы

МАО - а

- ❑ Моклобемид
- ❑ Пирлиндол

МАО - а, б

Обратимые

- ❑ Фенелзин
- ❑ Паргилин
- ❑ Транилципрамин

Необратимый

- ❑ Ниаламид

Побочные эффекты ингибиторов МАО (а, б)

- Переход депрессии в манию
- Бессонница
- Беспокойство
- Тревога, страх
- Нарушение функции печени
- Постуральная гипотензия
- «Сырный криз»

Нельзя сочетать с продуктами, содержащими тирамин, – тираминовый синдром или «сырный криз»



Продукты, содержащие тирамин

- Сыр
- Копчености
- Красное вино, пиво
- Соевые бобы
- Маринованная сельдь
- Шоколад
- Авакадо, бананы
- Изюм, инжир



- Артериальная гипертензия
- Тахикардия
- Аритмия
- Гипертермия
- Судороги
- Увеличение ВГД
- Риск ИМ

При сочетании с ингибиторами МАО может развиваться гипертонический криз



Механизм развития криза

- Сыр
- Копчености
- Красное вино
- Пиво
- Соевые бобы
- Маринованная сельдь
- Шоколад
- Авокадо
- Инжир, изюм

Тирамин



Моноаминоксидаза



ИМАО

норадреналин



Криз

Нейрон адренергический

октопамин

тирамин

всасывание

тирамин



Не комбинировать ИМАО и ТЦА

ИМАО

угнетение
моноаминоксидазы

ТЦА

торможение обратного
нейронального захвата НА

Замедление метаболизма
норадреналина

Увеличение содержания
норадреналина в крови

Криз симпатоадреналовый

судороги, гипертермия, кома



Не комбинировать ИМАО и SSRI

ИМАО

угнетение
моноаминоксидазы

SSRI

торможение обратного
нейронального захвата НТ

Замедление метаболизма
серотонина

Увеличение содержания
серотонина в крови

Криз серотониновый

диспепсические расстройства, делирий,
гипертермия, артериальная гипертензия,
мышечная ригидность, миоклонус, распад
скелетных мышц



Обратимые ингибиторы МАО-а

- Обратимо ингибируют МАО-а в головном мозге
- Не влияют на МАО-в и периферические ферменты
- После отмены активность МАО восстанавливается спустя 24 ч

Пирлиндол

- регулирующий компонент
- антиоксидант, ноотроп
- нет М х/л эффекта
- при средних и легких депрессиях
- в комплексной терапии Альцгеймера и др. инволюционных заболеваний

Моклобемид

- психоактивирующий компонент
- Слабо блокирует М холино-рецепторы
- гипо- и анергические расстройства
- при ажитированной депрессии не назначают

Атипичные антидепрессанты

- ❑ Миртазапин
- ❑ Милнаципран
- ❑ Тианептин
- ❑ Агомелатин



«Атипичные» антидепрессанты

- Не блокируют нейрональный захват НА и серотонина
- Не влияют на активность МАО
- Тимоаналептическое действие обусловлено прямой активацией рецепторов
- Некоторые препараты могут повышать выделение серотонина и НА из пресинаптических депо
 - ✓ Тианептин
 - ✓ Миртазапин



«Атипичные» антидепрессанты

Тианептин

- Стимулирует обратный захват серотонина нейронами коры головного мозга и гиппокампа
- ↑ спонтанную активность пирамидных клеток гиппокампа и ускоряет восстановление их потенциала после функционального торможения
- Антидепрессант сбалансированного действия
- Анксиолитическая активность
- При абстиненции (алкогольной) редуцирует тревожно-депрессивные симптомы + вегетостабилизирующая активность

Агомелатин

- Стимулирует мелатониновые (MT1 и MT2) и блокирует 5-HT_{2C} серотониновые рецепторы
- Улучшение наступает в течение 2 нед от начала терапии
- ↑ высвобождение дофамина и НА, (в области префронтальной коры головного мозга), не влияет на концентрацию серотонина
- восстанавливает нормальную структуры сна, снижает температуры тела и ↓ выделение мелатонина
- не оказывает влияния на ЧСС и АД, вызывает сексуальных нарушений, вызывает синдрома отмены и синдрома привыкания

