

УДК 616.89

КАК ИСПОЛЬЗОВАТЬ МИРТАЗАПИН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?

М. Ю. Дробижев, С. В. Кикта

ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, ГМУ УД президента РФ

С появлением значительного числа новых антидепрессантов (тимоаналептиков), открываются возможности для индивидуального подбора препарата наиболее адекватного психопатологическим особенностям курируемого состояния. Реализация такой возможности сопряжена с точной оценкой спектра психотропной активности препарата, включая симптомы (синдромы мишени) и их соответствие механизмам действия препарата. Вместе с тем эта имеющаяся в открытой печати информация порой разноречива.

Возьмем, к примеру, миртазапин, доступный в настоящее время в нашей стране как в виде брендового препарата (ремерон), так и его дженериков, включая миртазонал (произведенный фирмой Актавис). Характеристики спектра психотропной активности этого антидепрессанта можно встретить в различных источниках. Так, в распространенном и доступном для практикующих психиторов справочнике Vidal сообщается, что миртазонал ослабляет выраженность таких симптомов депрессии как ангедония, психомоторная заторможенность, нарушения сна, снижение массы тела, суицидальные мысли, колебания настроения, потеря интереса к жизни [6]. При этом указывается, что этих эффектов препарат достигает за счет блокады центральных пресинаптических α_2 -рецепторов, которые повышают норадренергическую нейротрансмиссию, а также усиления нейротрансмиссии в серотонинергических синапсах только через серотониновые 5-HT₁-рецепторы, так как другие серотониновые 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторы блокируются.

Миртазонал, являющийся современным препаратом, показан при лечении легких и среднетяжелых депрессий, протекающих с явлениями позитивной аффективности (голотимный, катестетический, кататимный аффект) [5]. Среди них проявления витальной тоски, патологического циркадного ритма, соматовегетативные расстройства, идеи малоценности. Кроме того, миртазонал эффективен и при депрессивных состояниях любой тяжести, протекающих с явлениями негативной аффективности (анестетический, апатический аффект, ангедо-

ния). Эти депрессии характеризуются преобладанием признаков психической анестезии и явлений отчуждения. На первом плане в клинической картине таких депрессивных состояний – чувство утраты эмоционального резонанса и способности испытывать удовольствие, дефицит побуждений и активности, сознание умственного «оскудения».

Что же касается того, как миртазонал (равно как и другие антидепрессанты) достигает указанных эффектов, то сообщается следующее. Депрессии с проявлениями позитивной аффективности поддаются лечению этим препаратом (наряду с иными антидепрессантами) вне зависимости от его фармакологических свойств (воздействие на серотонинергические, норадренергические структуры мозга и т.д.). При депрессивных состояниях с негативной аффективностью миртазонал (равно как и другие современные антидепрессанты, обладающие высокой, по сравнению с ТЦА, нейрохимической селективностью) легче переносится, не сопряжен с поведенческой токсичностью и гипотетически более эффективен.

В пределах терапевтической схемы, по другим источникам, место миртазонала представляется следующим образом. В первом издании справочного руководства по психотропным и противоэпилептическим препаратам, разрешенным к применению в России [7], сообщается, что препарат может назначаться как при депрессиях с тревогой и ажитацией, так и заторможенностью, апатией, поскольку относится к сбалансированным антидепрессантам с преобладанием анксиолитического и мягкого седативного действия. Иная версия показаний излагается в следующем издании справочного руководства [3]. В качестве показаний для миртазонала фигурируют лишь депрессии с тревогой и ажитацией. В то же время сам препарат рассматривается уже в качестве седативного антидепрессанта. Важно, также, что в обоих случаях не уточняется, как представленный спектр психотропной активности соотносится с механизмом действия этого медикаментозного средства: селективное воздействие на определенный подтип постсинаптических серотониновых рецепторов.

Таблица 1

Показатели, характеризующие практику применения антидепрессантов, в сравнении с рекомендациями, представленными в справочнике Vidal [4, 6]

Антидепрессант	Количество больных, принимавших препарат		Суточные дозы (мг)					
			Средняя		Минимальная		Максимальная	
	абс.	%	Циркадиан ± ст. отклон.	Vidal	Циркадиан	Vidal	Циркадиан	Vidal
амитриптилин	839	25,7	87,0±54,2	150-200	10	25-50	350	400
кломипрамин	152	4,7	90,3±51,6	100-150	25	75	350	250
имипрамин	138	4,2	73,1±43,5	150	20	25	225	200
пипофезин	81	2,5	86,4±34,3	150-200	25	25-50	200	400
пирлиндол	158	4,8	124,2±74,3	150-300	25	50-75	400	400
венлафаксин	129	4,0	123,6±72,3	-	37,5	75	450	375
дулоксетин	50	1,5	68,0±23,4	60	30	30-60	120	120
милнаципран	84	2,6	86,8±45,8	100	25	-	300	250
миртазапин	39	1,2	31,2±9,4	30	15	-	60	-
миансерин	75	2,3	40,7±21,2	30-90	15	30-45	120	-
мапротилин	95	2,9	90,2±42,4	25-150	20	25	200	150
сертралин	215	6,6	79,0±42,4	-	20	50	200	200
циталопрам	44	1,3	28,6±11,6	-	10	20	60	60
эсциталопрам	128	3,9	14,92±8,1	10	5	-	60	20
пароксетин	322	9,9	27,2±12,2	20	10	-	80	50
флуоксетин	125	3,8	30,8±15,4	-	20	20	80	80
флувоксамин	178	5,5	134,0±76,7	100	25	50-100	400	300
тианептин	640	19,6	36,9±6,8	37,5	12,5	-	100	37,5

Наконец, приведем данные фундаментального обзора, посвященного рассматриваемому препарату, напечатанному в одном из отечественных изданий, посвященных психиатрии и психофармакологии [2]. Автор этой публикации, обобщая накопленный опыт работы с антидепрессантом, сообщает о высокой эффективности препарата при лечении депрессий с тревогой и бессонницей и быстроте начала действия. Однако и из этого обзора остается неясно, как психотропная активность антидепрессанта связана с его довольно сложным механизмом действия. Так, указывается лишь, что препарат является специфическим антагонистом центральных α_2 -рецепторов и обладает незначительным действием на α_1 -рецепторы. Блокада пресинаптических α_2 -рецепторов вызывает увеличение высвобождения норадреналина. Последующая активация α_1 -рецепторов ведет к активизации серотониновых клеток, а непосредственная блокада ингибирования α_2 -гетерорецепторов, расположенных на окончаниях этих нейронов, ведет к увеличению высвобождения серотонина. Причем указанный нейротрансмиттер действует в дальнейшем только на серотониновые рецепторы первого типа (5HT1-рецепторы), в то время как 5HT2-, 5HT3-рецепторы (второго и третьего типа) блокированы рассматриваемым антидепрессантом.

Очевидно, что представленные сведения носят разноречивый характер. Дело в том, что миртазапин в настоящее время является чуть ли не самым

редко используемым в отечественной практике антидепрессантом. Во всяком случае, приведем данные, совсем недавно полученные авторами настоящей статьи при анализе доступных результатов программы Циркадиан-I. В частности, изучена антидепрессивная терапия у 3 265 пациентов (1 006 муж., 2 256 жен., средний возраст – 46,5±14,0 года), страдающих депрессиями (>19 баллов по шкале CES-D), на момент включения в рассматриваемое исследование, подробная демографическая и клиническая характеристика которых представлена ранее [4]. При этом установлено, что миртазапин действительно является очень редко назначаемым антидепрессантом (табл. 1).

Его получали лишь 1,2% из числа обследованных больных. На практике это означает, что нередки случаи, когда психиатры имеют весьма незначительный опыт использования миртазапина.

Таким образом, представленные данные со всей очевидностью свидетельствуют о необходимости поиска новых источников данных для практически ориентированных рекомендаций по использованию миртазонала в клинической практике. В частности, для поиска синдромов-мишеней могут быть использованы достижения так называемой функциональной психопатологии. В пределах этого направления клинической психиатрии устанавливаются значимые соотношения между симптомом психического расстройства и нарушением обмена нейротрансмиттеров – моноаминов в центральной

нервной системе (ЦНС) [8, 10]. Так, значительное число симптомов депрессии ассоциируется с синдромами дефицита моноаминов (СДМ).

В частности, ангедония, апатия, аспонтанность, уплощенный аффект, эмоциональная отгороженность, затрудненное абстрактное мышление, нарушение его плавности и содержательности связаны с синдромом дефицита дофамина (СДД). Тревога, приступы паники, фобии, obsесии и компульсии, пищевой крейвинг, булимия ассоциируются с синдромом дефицита серотонина (СДС). Трудности с концентрацией внимания, снижение объема рабочей памяти, замедление информационных процессов, моторная заторможенность, утомляемость обуславливает синдром дефицита норадреналина (СДН). Некоторые из симптомов являются проявлением двух СДМ, одновременно. Так, различные варианты сниженного настроения связаны с СДС и СДН (тоска, идеи вины, отвращение, враждебность, раздражительность, чувство одиночества), или СДС и СДД (утрата энергии, энтузиазма, живости, веры, способности радоваться, испытывать счастье, удовольствие), боли – СДС и СДН.

Очевидно, что эти данные легко использовать для «создания» новых синдромов мишеней, которые не только не исключают описанные в начале статьи, но и позволяют их детализировать [1]. Так, депрессии, протекающие с заторможенностью и апатией, связаны с СДД и СДН, тревогой и ажитацией – с СДС, позитивной аффективностью – с СДС и СДН, негативной – с СДД и СДН. Соответствующие ассоциации обнаруживаются между традиционными вариантами депрессий и СДМ. Так, тоскливые депрессивные состояния связаны с СДН и СДС, тревожные – с СДС, астенические – с СДН, адинамические – с СДН, апатические и ангедонические – с СДД, соматизированные – с СДН и СДС,

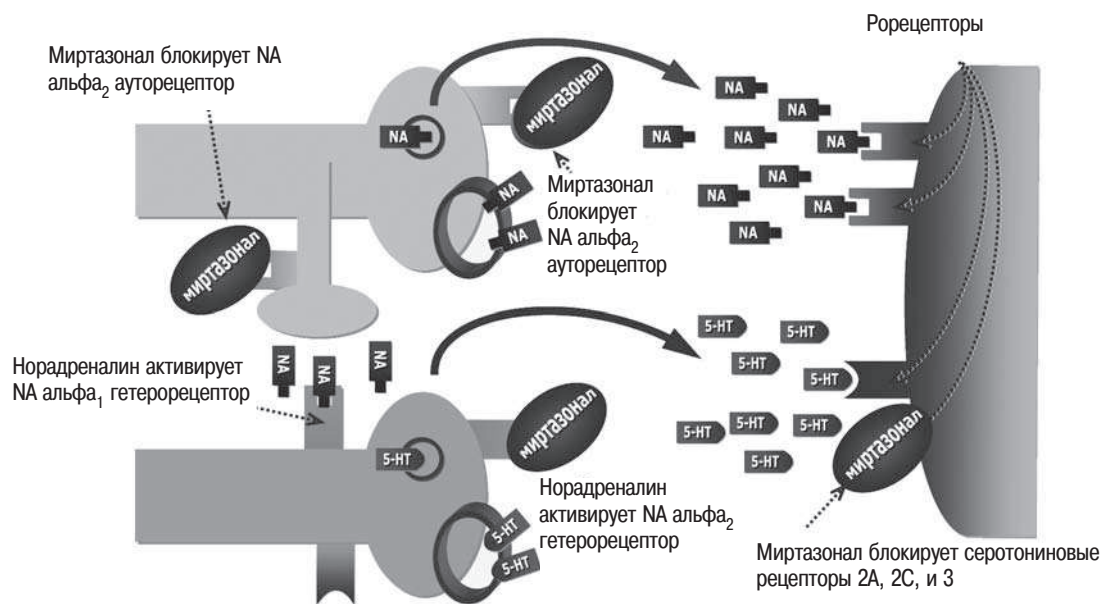
Таблица 2

СДМ, депрессивные синдромы и их тяжесть [1]

Депрессивные синдромы	СДД	СДН	СДС
тяжелые	+	+	+
среднетяжелые			
с заторможенностью и апатией [3]	+	+	-
с негативной аффективностью [5]	+	+	-
с позитивной аффективностью [5]	-	+	+
тоскливые	-	+	+
соматизированные	-	+	+
деперсонализационные	+	+	-
тревожно-апатические	+	-	+
дисфорические	-	+	+
астено-адинамические	+	+	-
легкие			
с тревогой и ажитацией по [3]	-	-	+
тревожные	-	-	+
астенические	-	+	-
адинамические	-	+	-
апатические	+	-	-
ангедонические	+	-	-

деперсонализационные – с СДД и СДН, тревожно-апатические – с СДД и СДС, дисфорические – с СДН и СДС, астено-апатические – с СДД и СДН. При этом такая дифференциация соотносится и с оценкой тяжести депрессий (табл. 2).

Важно, что между проявлениями СДД, СДН, СДС и механизмом действия антидепрессантов устанавливаются значимые соотношения. Действительно, подавляющее большинство современных препаратов, обладающих тимоаналептическими



Адаптация S.M.Stahl, 2008

Рис. 1. Норадренергический и серотонинергический нейроны при депрессии: действие мirtазонала

Таблица 3

Классификация антидепрессантов: группы и механизмы действия [1]

Группа/механизм действия	Традиционные названия: представители
1. «Тройного действия», восполняющие дефицит серотонина, норадреналина, дофамина	
1.1. Ингибиторы обратного захвата	ТЦА: имипрамин (мелипрамин), амитриптилин (саротен), венлафаксин (эфевелон) в высоких дозах.
1.2. Ингибиторы моноаминоксидазы	Необратимые (ИМАО) – в РФ не используются. Обратимые типа А (ОИМАО-А): моклобемид (аурорикс), пирлиндол (пиразидол).
1.3. Блокаторы рецепторов	миртазапин (ремерон, миртазонал).
2. «Двойного действия»	
2.1. Восполняющие дефицит серотонина, норадреналина	
2.1.1. Ингибиторы обратного захвата	ИОЗСН: дулоксетин (симбалта), венлафаксин (эфевелон) в средних дозах, милнаципран (иксел). ТЦА: кломипрамин (анафранил).
2.2. Восполняющие дефицит норадреналина и дофамина	
2.2.1. Ингибиторы обратного захвата	ИОЗНД – в нашей стране не применяются.
2.2.2. Блокаторы рецепторов	агомелатин (вальдоксан) ¹ .
2.3. Восполняющие дефицит серотонина и дофамина	
?	?
3. «Одинарного действия» (селективные)	
3.1. Восполняющие дефицит серотонина	
3.1.1. Ингибиторы обратного захвата	СИОЗС: флуоксетин (прозак), пароксетин (паксил), сертралин (золофт, депрефолт), флувоксамин (феварин), циталопрам (ципрамил, опра), эсциталопрам (ципралекс). ИОЗСН: венлафаксин (эфевелон) в низких дозах.
3.1.2. Ингибиторы обратного захвата и блокаторы рецепторов	тразодон (триттико, азона).
3.2. Восполняющие дефицит норадреналина	
3.2.1. Ингибиторы обратного захвата	СИОЗН: мапротилин (людиомил).
3.2.2. Блокаторы рецепторов	миансерин (леривон).
3.3. Восполняющие дефицит дофамина	
стимуляторы обратного захвата серотонина	ССОЗС: тианептин (коаксил).

Примечания: ТЦА – трициклические антидепрессанты, ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы, ОИМАО-А – обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А, ИОЗСН – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, ИОЗНД – ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина, СИОЗН – селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ССОЗС – селективные стимуляторы обратного захвата серотонина.

свойствами, можно дифференцировать на группы, в соответствии с их способностью восполнять недостаток одного, двух или даже трех моноаминов, что рассматривается в качестве так называемых первичных фармакологических свойств антидепрессантов (табл. 3).

Возвращаясь теперь к миртазоналу, укажем, что согласно современным представлениям, этот антидепрессант относится к препаратам тройного действия, восполняющего дефицит трех моноаминов (дофамина, серотонина, норадреналина). Происходит это следующим образом (рис. 1).

Миртазонал блокирует различные регуляторные α_1 и α_2 адренорецепторы [10]. Последние (α_2 адренорецепторы) необходимы, прежде всего, для самого норадреналинового нейрона, что бы он «понимал» достаточно ли он эффективно действует. Располагаясь на этом нейроне (аурорецепто-

ры)² α_2 адренорецепторы как бы тестируют окружающее пространство на наличие норадреналина. Если последнего много, он воздействует на α_2 аутоадренорецепторы и норадреналиновый нейрон перестает выбрасывать рассматриваемый нейротрансмиттер. Блокада этих рецепторов приводит к обратному результату. Норадреналиновый нейрон продолжает «работать», выбрасывая норадреналин. В результате подвергаются редукции симптомы, связанные с СДН.

Однако регуляторные α_2 адренорецепторы имеются и на серотониновом нейроне (гетерорецепторы³). Воздействуя на эти гетерорецепторы, норад-

¹ Препарат является также агонистом мелатониновых рецепторов – смотри ниже.

² От греч. autos — сам.

³ От греч. héteros — иной, другой.

реналин способен прекратить выброс серотонина. Блокада этих рецепторов, напротив, способствует выделению указанного нейротрансмиттера. В результате подвергаются редукции симптомы, связанные с СДС. Кроме того, уровень серотонина повышается и иным способом.

Между норадреналиновым и серотониновым нейроном имеется прямая связь, реализующаяся через α_1 и α_2 адренорецепторы. Первые из них (α_1 гетероадренорецепторы) располагаются на серотониновом нейроне, однако не на его аксоне, а в противоположной – т.н. соматодентритной части. Норадреналин, воздействуя на α_1 гетероадренорецепторы способен растормозить серотониновый нейрон. В результате уровень серотонина повышается и симптомы, связанные с СДС, редуцируются. Причем все эти процессы запускаются посредством блокады α_2 аутоадренорецепторов на норадренергических нейронах. При этом происходит выброс норадреналина, который и реализует свое действие в отношении серотонинового нейрона.

Наконец, назначение мirtазонала ведет к усилению нейротрансмиссии в серотонинергических синапсах через серотониновые рецепторы первого типа (5-HT₁), так как аналогичные рецепторные структуры 2-го и 3-го типов блокируются этим антидепрессантом.

Следует, однако, отметить, что роль серотониновых рецепторов 2-го типа в механизме действия мirtазонала на этом не исчерпывается. Дело в том, что блокада серотониновых рецепторов типа 2A и 2C способствует выделению в головном мозге дофамина и норадреналина. Происходит это следующим образом (рис. 2).

Регуляторные серотониновые рецепторы типа 2A (5-HT_{2A}) располагаются как на ГАМКергическом, так и на дофаминовом нейроне. При воздействии на них серотонина работа этих нейронов

затрудняется. В результате редуцируется активирующее воздействие ГАМК на дофаминовый нейрон. Последний, кроме того, тормозится при непосредственном воздействии серотонина на его собственные 5-HT_{2A} рецепторы. Миртазонал, блокируя эти серотониновые рецепторы, способствует активации дофаминовых нейронов. Это в свою очередь ведет к увеличению содержания в головном мозге дофамина. В результате подвергаются редукции симптомы, связанные с СДД.

Во многом сходное действие оказывает мirtазонал на серотониновые рецепторы типа 2C (5-HT_{2C}) (рис. 3).

Эти регуляторные рецепторы под действием серотонина способны затормозить ГАМКергические нейроны. Последние, в свою очередь, снижают активность норадреналиновых и дофаминовых нейронов. Миртазонал, блокируя серотониновые рецепторы типа 2C (5-HT_{2C}), напротив, растормаживает ГАМКергические нейроны. Те в свою очередь повышают активность норадреналиновых и дофаминовых нейронов. В результате в головном мозге растет уровень норадреналина и дофамина, а симптомы, свойственные СДН и СДД, редуцируются.

Таким образом, мirtазонал является препаратом «тройного» действия, а спектр его активности распространяется практически на все депрессии. Возможно, что именно с этим обстоятельством связано упомянутое выше разнообразие точек зрения на показания для назначения антидепрессанта. Другой вывод, связанный с механизмом действия мirtазонала, тот, что этот препарат является вполне «законным» конкурентом как ТЦА, так и некоторых СИОЗСН (венлафаксин – эфевелон), используемых в высоких дозах [1]. Почему же антидепрессант, обладающий столь широким спектром клинической активности, редко применяется в клинической практике? Одним из ответов на этот вопрос являет-

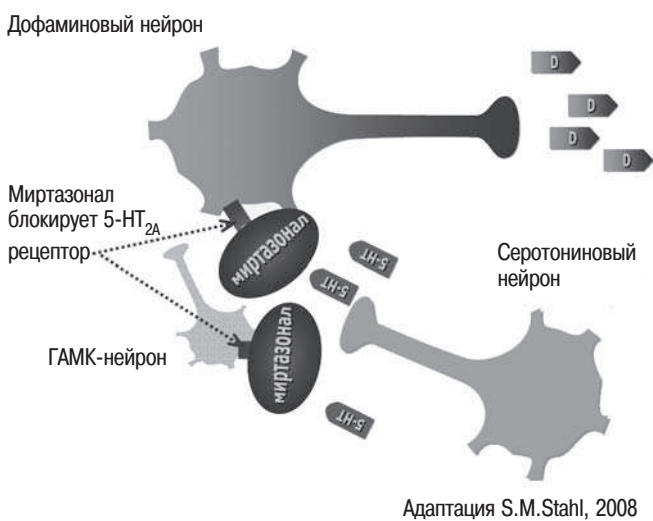


Рис. 2. Серотониновый, дофаминовый и ГАМК-нейроны при депрессии: действие мirtазонала



Рис.3. Серотониновый, дофаминовый и норадреналиновый нейроны при депрессии: действие мirtазонала

ся достаточно высокая стоимость брендового варианта мirtазонала – ремерона. Очевидно, что с появлением более доступного и качественного дженерика эта проблема может быть решена.

Кроме того, широкому использованию препарата могут препятствовать дополнительные фармакологические свойства мirtазонала. Имеется в виду способность препарата блокировать H_1 -гистаминовые, серотониновые рецепторы 3-го типа (5-HT₃). Это приводит к развитию седативного эффекта, улучшению сна, аппетита (блокада H_1 -гистаминовых рецепторов), а также выраженному противорвотному действию (блокада 5-HT₃ рецепторов) [10]. Кроме того, по некоторым данным мirtазонал является частичным агонистом каппа-3-опиоидных рецепторов (9). Соответственно, предполагается, что антиноцицептивное (обезболивающее) действие препарата, весьма важное при лечении соматизированных депрессий, реализу-

ется не только через нормализацию обмена норадреналина и серотонина, но и в результате воздействия на опиоидную систему. Казалось бы, все эти дополнительные фармакологические свойства могут быть только терапевтически желательными при лечении депрессий. Однако следует учитывать, что все указанные свойства, в отличие от первичных, развиваются достаточно быстро, уже в первые дни приема. В результате у практикующего психиатра вполне может сложиться впечатление, что мirtазонал наиболее востребован лишь при лечении тревожных и соматизированных депрессий, протекающих с нарушениями сна и аппетита. Между тем, такое использование свойств препарата будет чрезмерно узким. Соответственно, частота назначений мirtазонала может напрямую зависеть от информированности врачей относительно механизмов действия антидепрессантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дробижев М.Ю., Кикта С.В. Как выбирать антидепрессант для лечения депрессии? // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, № 4. С. 82–92.
2. Морозов П.В. Клинические особенности действия мirtазапина (ремерона) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005, Т. 7, № 4.
3. Психофармакологические и противосудорожные препараты, разрешенные к применению в России / Под ред. С.Н.Мосолова. М.: «Издательства Бинум», 2004. 304 с.
4. Сердюк О.В., Овчинников А.А., Кутузова Н.А. и соавт. Программа Циркадиан // Клинические особенности депрессий в психиатрической практике. (в печати)
5. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 432с.
6. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». www.vidal.ru
7. Справочное руководство по психотропным и противосудорожным препаратам, разрешенным к применению в России / Под ред. С.Н.Мосолова. М.: ЗАО «Издательства Бинум», 2002. 176 с.
8. Praag van H.M. 5-HT and the functional approach // Biol. Psychiatry. 1987. Vol. 22, N 12. P. 1503–1504.
9. Schreiber S., Rigai T., Katz Y., Pick C.G. The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms // Brain Res. Bull. 2002. Vol. 30, N 6. P. 601–605.
10. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 3-rd ed. Cambridge University Press, 2008. 1117 p.

КАК ИСПОЛЬЗОВАТЬ МИРТАЗАПИН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?

М. Ю. Дробижев, С. В. Кикта

С появлением значительного числа новых антидепрессантов (тимоаналептиков), открываются возможности для индивидуального подбора препарата, наиболее адекватного психопатологическим особенностям курируемого состояния. Реализация такой возможности сопряжена с точной оценкой спектра психотропной активности препарата, включая симптомы (синдромы) мишени и их соответствие механизмам действия препарата. В частности, мirtазапин, доступный в настоящее время в нашей стране как в виде брендового препарата (ремерон), так и его дженериков, включая мirtазонал (произ-

веденный фирмой Актавис), относится к препаратам «тройного действия», восполняющего дефицит трех моноаминов (дофамина, серотонина, норадреналина). В результате спектр его активности распространяется практически на широкий круг депрессий (тоскливые, соматизированные, деперсонализационные, тревожно-апатические, дисфорические, астено-адинамические, тревожные, астенические, адинамические, апатические, ангедонические).

Ключевые слова: мirtазапин, фармакоэпидемиология, психофармакология, депрессия.

HOW TO USE MIRTAZAPINE IN CLINICAL PRACTICE?

M. Yu. Drobizhev, S. V. Kikta

Nowadays a great variety of new antidepressants are available and there are more opportunities for individual choice of the medication that suits a concrete patient with his own psychopathological characteristics. However, prescription of a psychopharmacological drug is based on thorough evaluation of the psychotropic properties of the drug including the target symptoms (syndromes) and their correspondence to the mechanism of the drug effect. For instance, mirtazapine, which is available presently in this country as Remeron, and its generics including Mirtazonal (produ-

ced by Actavis Company), belong to 'triple effect' drugs because they fill in the deficit of three monoamines (dopamine, serotonin and norepinephrine). As a result they can be used in a wide spectrum of depression (e.g. sad, somatized, depersonalization, anxious-aphatic, dysphoric, asthenic-adyamic, anxious, asthenic, adynamic, apathic, anhedonic ones).

Key words: mirtazapine, pharmacoepidemiology, psychopharmacology, depression.

Дробижев Михаил Юрьевич – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник НИЦ ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова; e-mail: dmyu2001@mail.ru

Кикта Сергей Викторович – канд. мед. наук, зав. отделением психоневрологической и психологической помощи Медицинского центра ГМУ Уд президента РФ; e-mail: dmyu2001@mail.ru