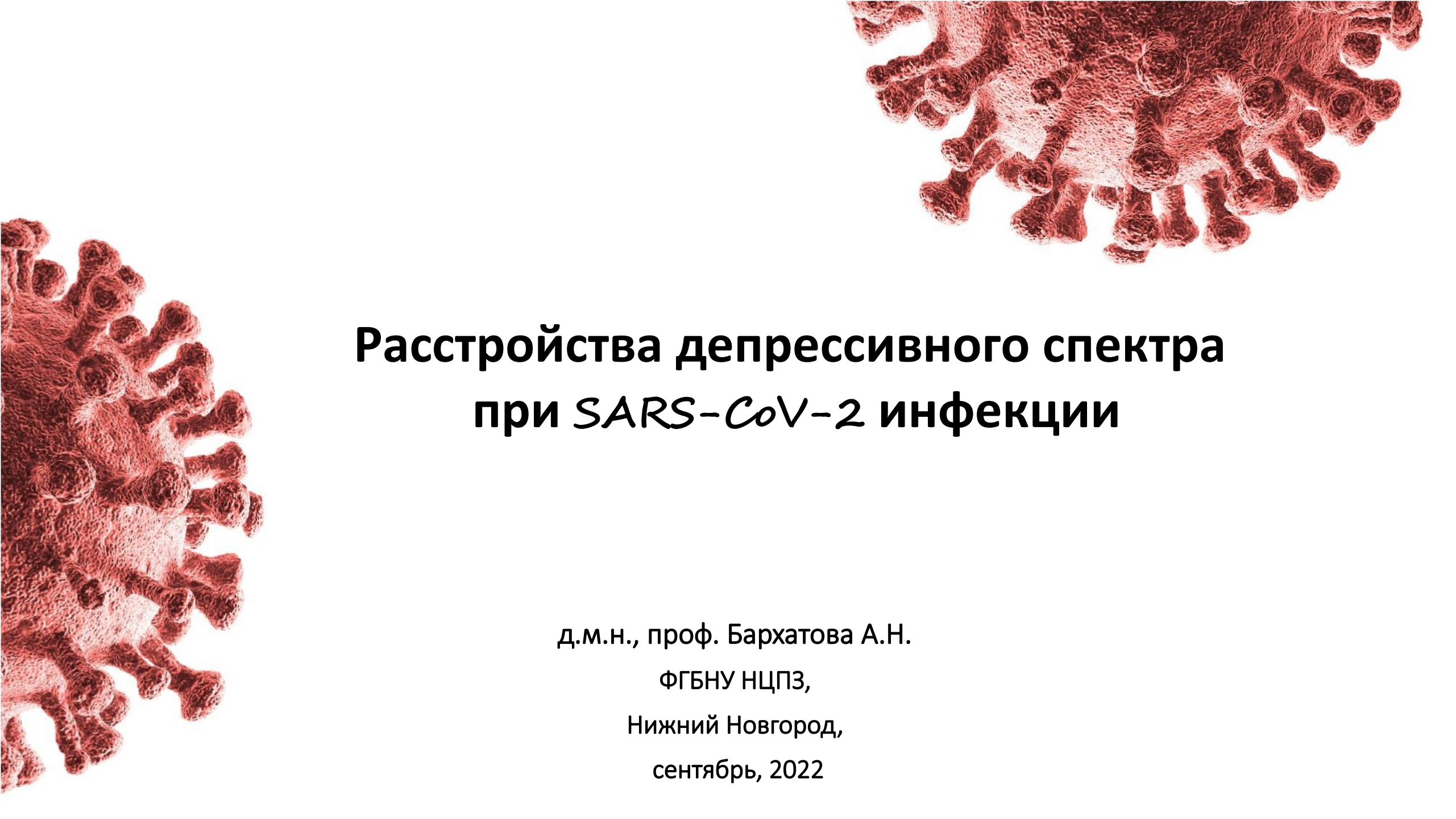




Расстройства депрессивного спектра при *SARS-CoV-2* инфекции

д.м.н., проф. Бархатова А.Н.

ФГБНУ НЦПЗ,

Нижний Новгород,

сентябрь, 2022



Согласно заявлению **António Manuel de Oliveira Guterres**, генерального секретаря ООН, «сфера психического здоровья граждан является одной из приоритетных как в условиях пандемии COVID-19, так и в период после ее завершения».



Примерно 56% пациентов имеют минимум одно психическое расстройство, которое проявилось после коронавируса.

По данным международных исследований*, большинство пациентов после перенесенного коронавируса сталкиваются с такими проблемами, как **тревожность (42% опрошенных)**, **бессонница (40%)**, **депрессия (31%)**, острое и посттравматическое стрессовое расстройство (28%) спустя месяц после окончания лечения.

Психозы. Деменция?

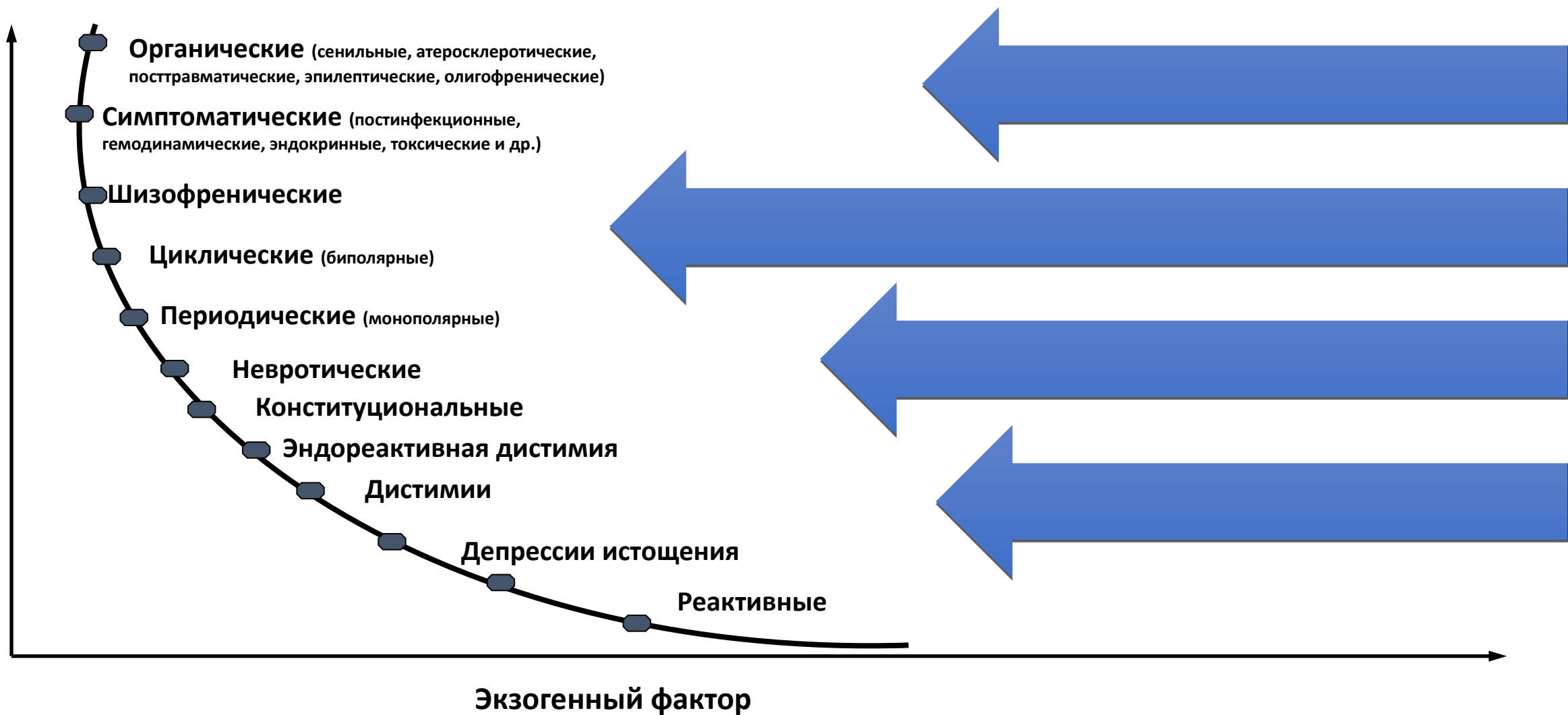
* Gen Hosp Psychiatry // [Matt Boden](#), [Nichole Cohen](#), [Jessilyn M Froelich](#), [Katherine J Hoggatt](#), [Hoda S Abdel Magid](#)⁵, [Swapandeep S Mushiana](#), 2021

ПостCOVIDные психические расстройства

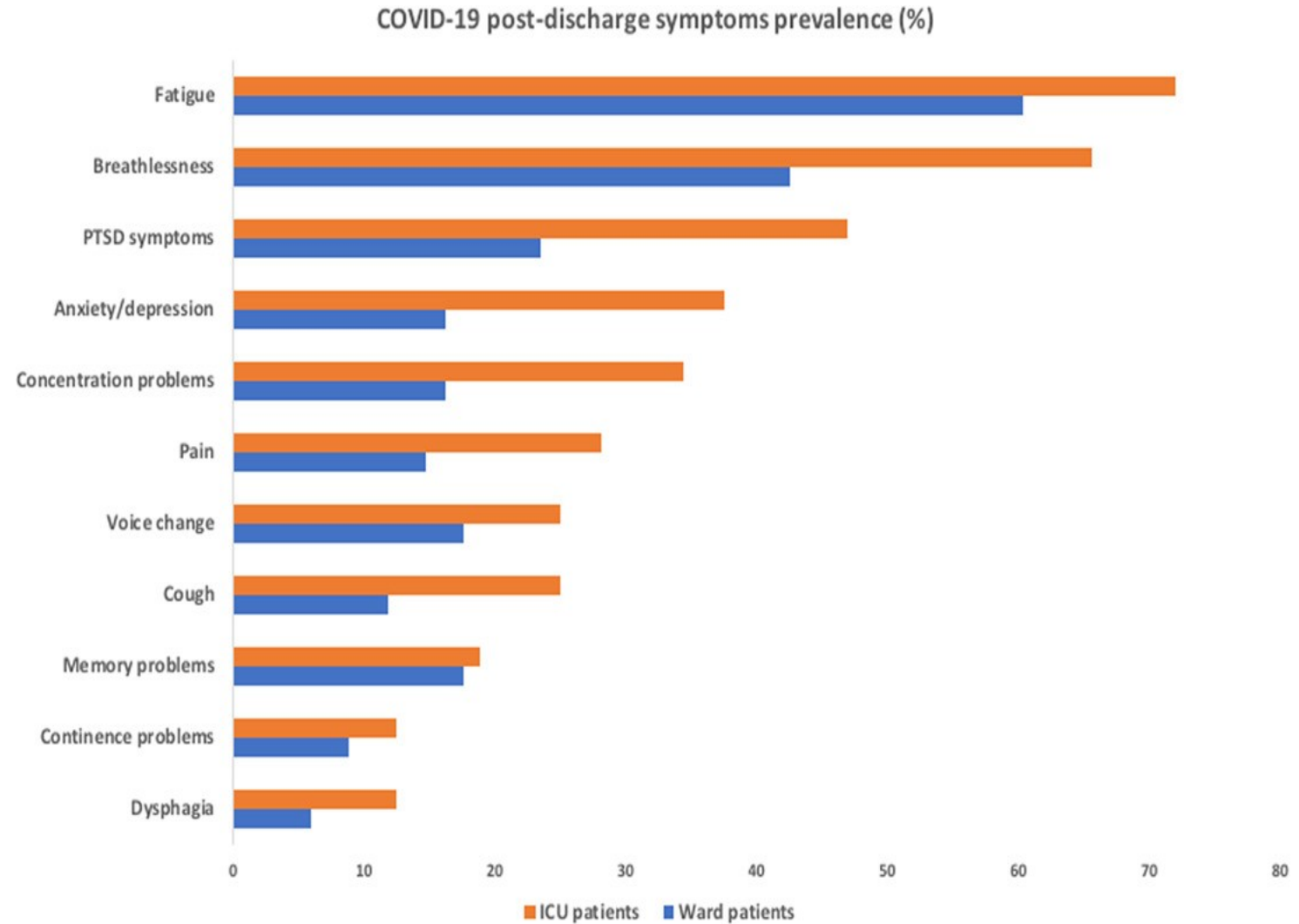
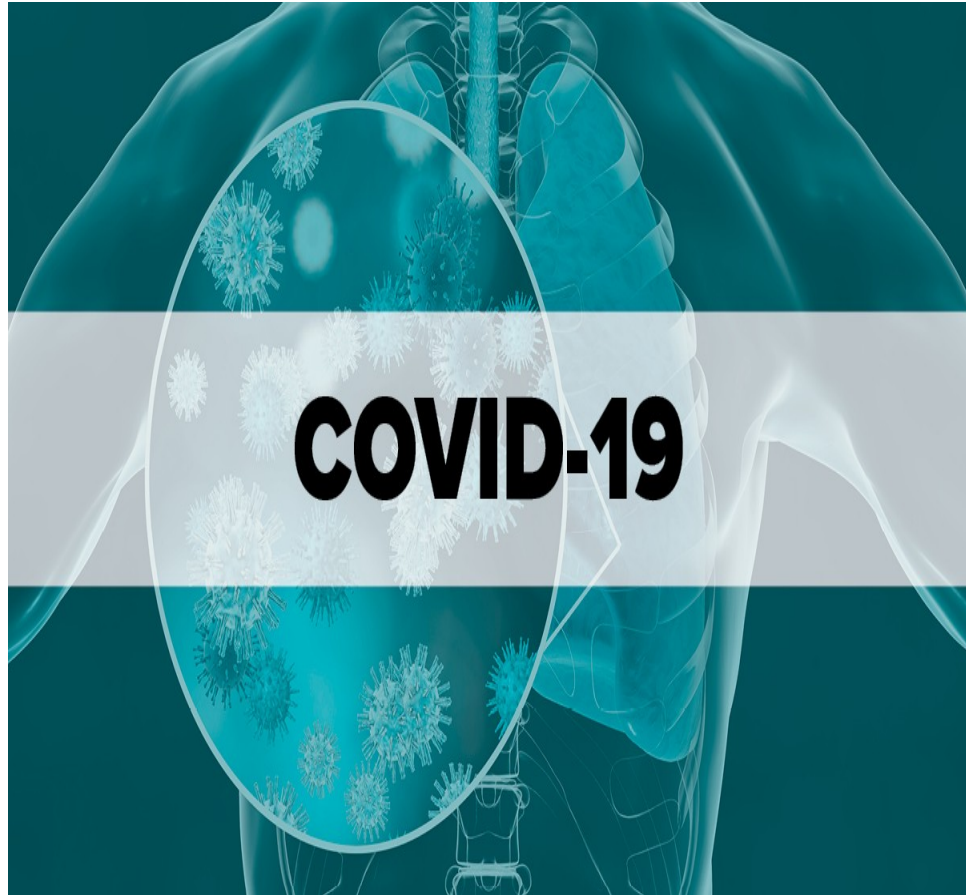
1. Острая реакция на стресс.
2. Тревожные расстройства.
3. Депрессивные расстройства различной структуры т.н. «Ковид-депрессия»
4. Соматоформное расстройство.
5. Панические атаки.
6. Декомпенсации личностных расстройств (истерического, эмоционально-неустойчиво тревожного, анакастного).
7. Астенический синдром
8. Когнитивные нарушения
9. Стойкая инсомния



Нозологическая классификация депрессивных расстройств возникающих при COVID-19



«post COVID-19 syndrome» «chronic COVID syndrome»



Преобладающий психопатологический профиль депрессий

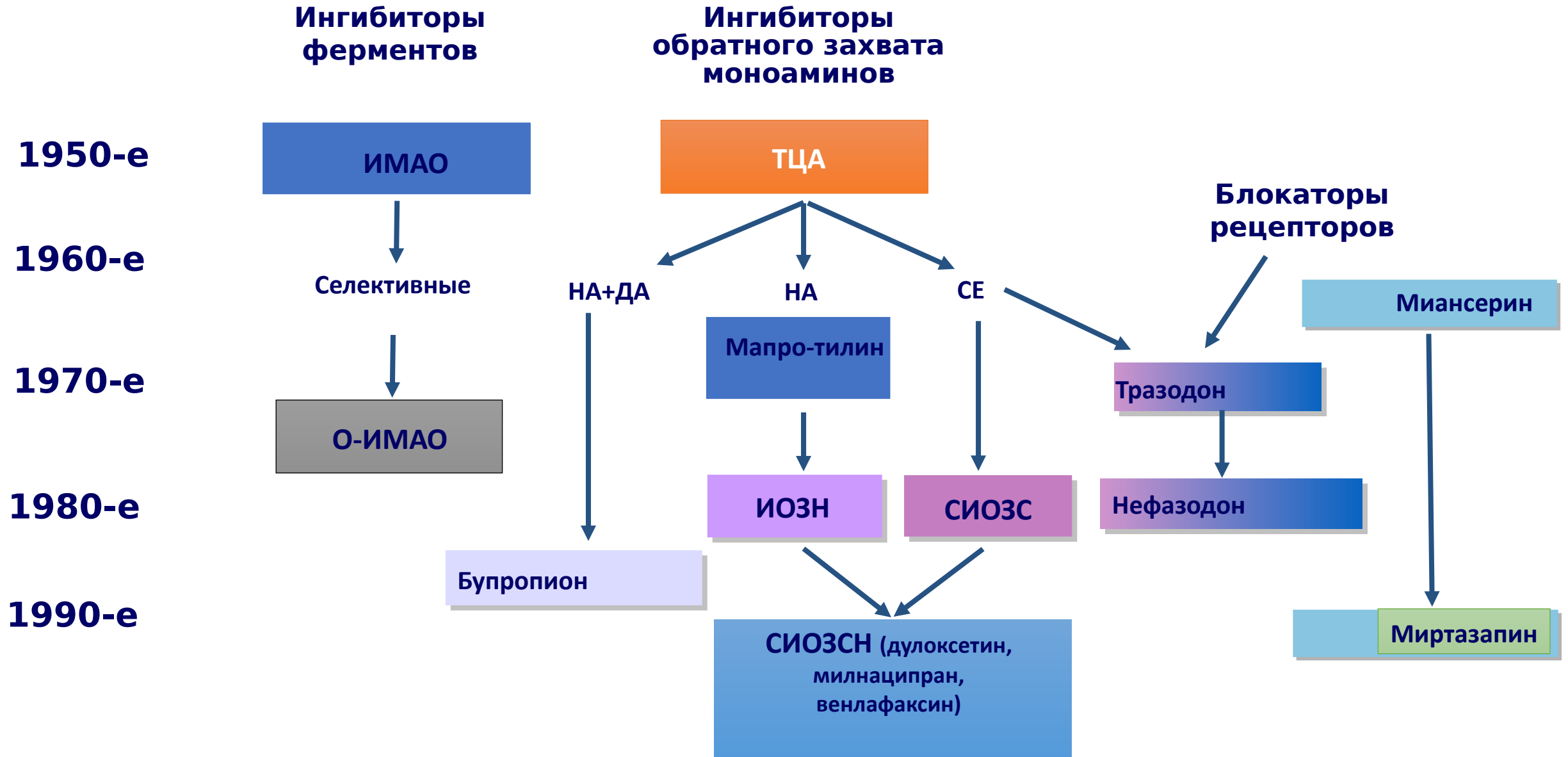


- тревожно-фобические
- обсессивно-компульсивные

- ипохондрические
- с неврастеническими нарушениями

- с патохарактерологическими расстройствами
- с соматизированными расстройствами

Эволюция антидепрессантов



Классификация антидепрессантов по механизму действия

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН)

Неселективные: ТЦА - имипрамин, кломипрамин, амитриптилин и др.

Селективные: СИОЗСН - дулоксетин, венлафаксин, милнаципран

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

Обратимые, MAO типа А: ОИМАО-А - моклобемид, пиразидол

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам

Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН)

мапротилин, ребоксетин, томоксетин

Ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина

тразодон, нефазодон

Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина/антагонисты норадреналина

миансерин

Антагонисты пресинаптических альфа₂ адренорецепторов и постсинаптических

миртазапин

Селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС)

тианептин

Сроки развития основных клинических эффектов антидепрессантов

Клиническое действие	Сроки развития с момента начала
Седативное или психостимулирующее	Сразу после начала терапии
Анксиолитическое	2 - 4 недели
Тимоаналептическое	3 – 6 недель
Антифобическое	3 – 6 месяцев
Противорецидивное	1 год и более

Миртазапин и его дженерики



- О высокой популярности миртазапина свидетельствует тот факт, что в США в 2016 году было выписано более 5,5 миллионов рецептов на миртазапин.
- Миртазапин в настоящее время стабильно удерживает 4-5 места по популярности среди всех выписываемых АД в США, уступая только некоторым из СИОЗС [Top 300, 2021].
- «Каликста» демонстрирует полную биоэквивалентность оригиналу препарата

Миртазапин (Каликста)

- тетрациклический антидепрессант (ТетраЦА).
- препарат прямого рецепторного действия, классифицируемым как «норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант» или (НасСА)
- «атипичный антидепрессант» (ААД).



Рецепторный профиль миртазапина

- **5-HT_{2A/C}**- и **5-HT₃**-блокирующая активность - предотвращают развитие таких эффектов как бессонница, тревога, страх, беспокойство, напряжение
- Блокада **5-HT₃** рецепторов –оказывает противорвотный эффект
- Блокада **5-HT_{2C}** и **H₁ гистаминовых** рецепторов – усиление аппетита
- Блокада **5-HT_{2A}** рецепторов способствует улучшению либидо и нормализации сексуальной функции
- Блокада 5-HT₇ серотониновых рецепторов – когнитотропный эффект
- Парциальный агонизм опиоидных рецепторов – вараженный анальгеризующий эффект.



Рецепторный профиль миртазапина

1

Мощный антидепрессивный и противотревожный эффект уже на 1-ой неделе лечения¹

- Быстрый и стабильный клинический эффект

2

По силе действия сравним с amitриптилином⁴

- Эффективность в тяжёлых случаях

3

Нормализует сон¹

4

Устойчивая ремиссия, низкий % рецидивов⁴

- Надёжность терапии депрессии

5

Эффективна, когда СИОЗС и ТЦА не справляются²

- Эффективная замена терапии

6

Благоприятно влияет на сексуальную сферу³

- Пациент не откажется от лечения из-за проблем

1. Инструкция по медицинскому применению

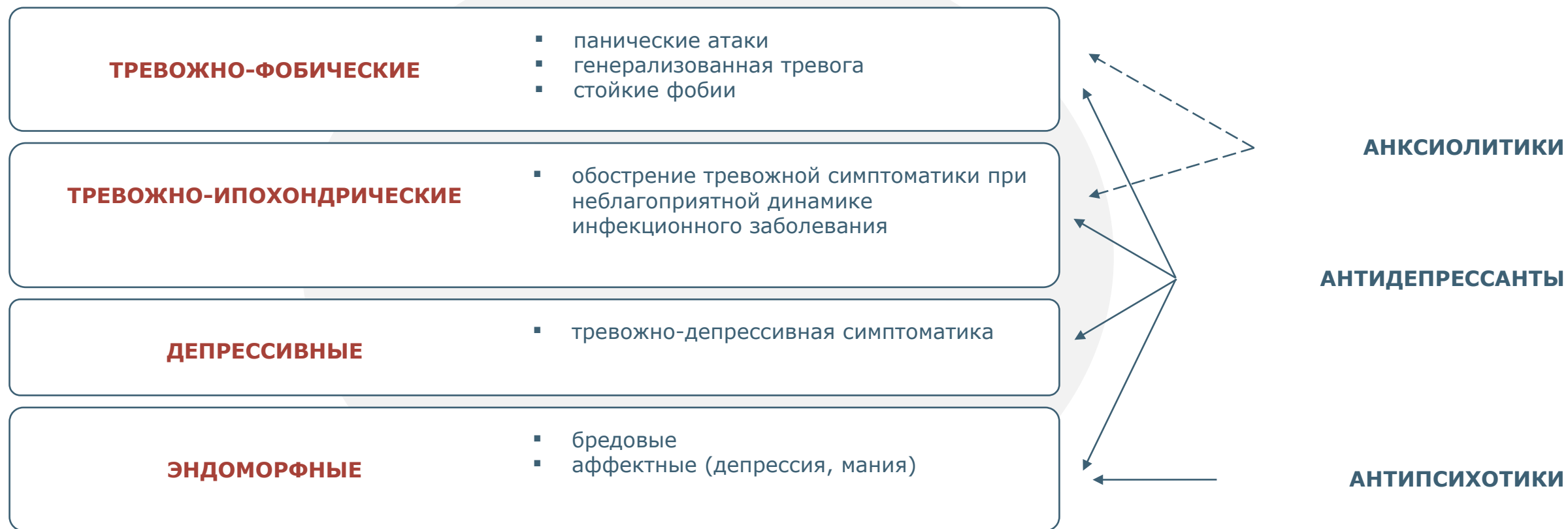
2. Gorman J.M. Mirtazapine: clinical overview // J. Clin. Psychiat. - 1999. - Vol. 60, Suppl. 17. - P. 9-13.

3. Montgomery S.A. Safety of mirtazapine: a review // Int. Clin. Psychopharmacol. - 1995. - Vol. 10, Suppl. 4. - P. 37-45

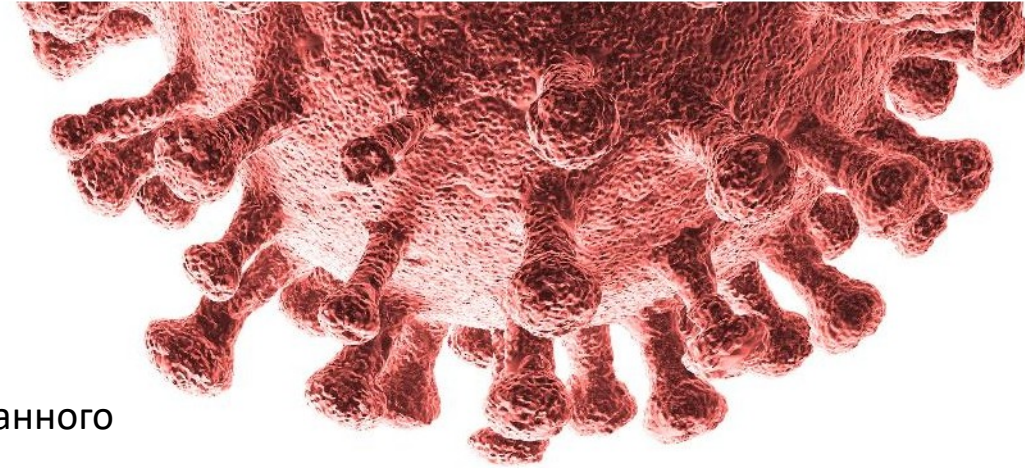
4. Kasper S., Zivkov M., Roes K.C., Pols A.G. Pharmacological treatment of severely depressed patients: a meta-analysis comparing efficacy of mirtazapine and amitriptyline. // European Neuropsychopharmacology. 1997. Vol. 7. № 2. P.: 115-124.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПСИХОФАРМОКОТЕРАПИИ

НОЗОГЕННЫЕ РЕАКЦИИ



ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПСИХОФАРМОКОТЕРАПИИ



При тревожных расстройствах различного генеза

панического расстройства, социального тревожного расстройства, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства

При расстройствах обсессивно-компульсивного спектра эффективны далеко не все АД, а только те, что обладают выраженной серотонинергической активностью (СИОЗС, СИОЗСиН, а также наиболее серотонинергический из ТЦА — кломипрамин).

Однако добавление миртазапина к стандартной терапии ОКР не только ускоряет наступление эффекта, но и способно повысить эффективность лечения как собственно ОКР, так и сопутствующей депрессии и тревоги, измеряемую степенью редукции обсессивно-компульсивной симптоматики.

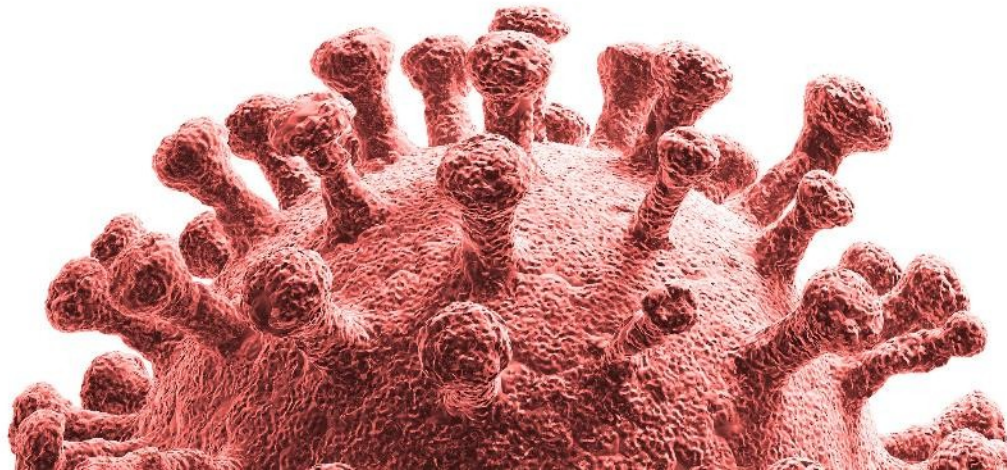
ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПСИХОФАРМОКОТЕРАПИИ

При первичных диссомнических расстройствах, коморбидных с депрессией и/или тревожными состояниями

Побочные эффекты - яркие цветные сны и даже кошмары, парасомнии (снохождение, сноговорение), неоднократные ночные эрекции, возникающие у мужчин и порой приводящие к ночным пробуждениям [Stahl SM, 2013].

При расстройствах пищевого поведения

Помимо стимуляции аппетита, дополнительный смысл применению именно мirtазапина при лечении НА придаёт его сильная противорвотная активность, [Stahl SM, 2013; Sadock BJ et al, 2017].



Режим дозирования препарата митразапина (Каликста®)

Обладает дозозависимой фармакологией.

При малых дозах (3,75-7,5 мг/сут, до 15 мг/сут) оказывает исключительно снотворно-седативное действие, а также стимулирующее воздействие на аппетит, не проявляя выраженного антидепрессивного действия

С увеличением дозы до 15-30-45 мг/сут достижение антидепрессивного эффекта

- **1 раз в день** (вечером) = 30 мг
- **2 раза в день** (утром и вечером) = 15 + 30 мг
- **Таблетка делима**
- **Независимо от приёма пищи**

Каликта® профиль безопасности¹

1

Нет кардиотоксичности²

- Можно пожилым
- Можно при абстинентном с-ме

2

Не вызывает серотониновый с-м¹

- Можно сочетать с другими АД
- Улучшает переносимость других АД

3

Низкий потенциал лекарственного взаимодействия¹

- Можно легко сочетать с другими лекарствами

4

Не вызывает привыкания¹

- Важно для токсикозависимых пациентов

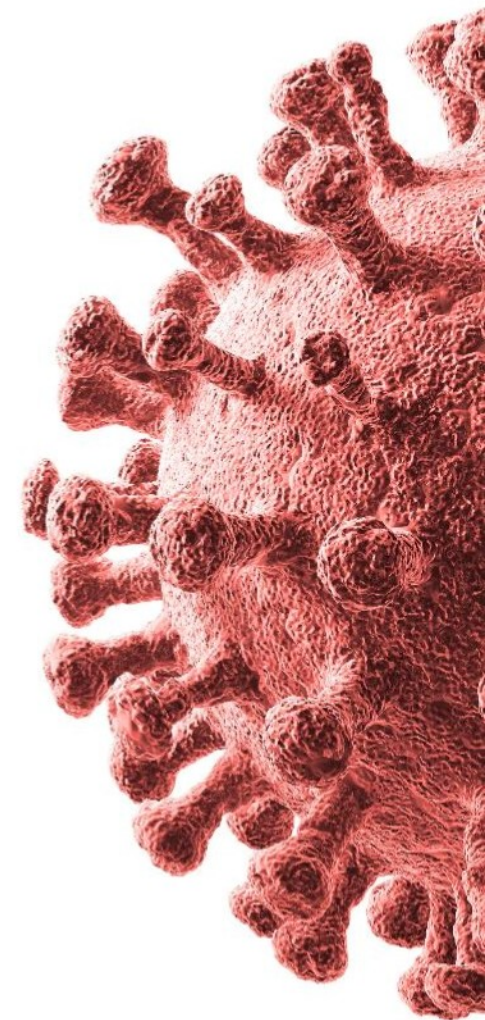
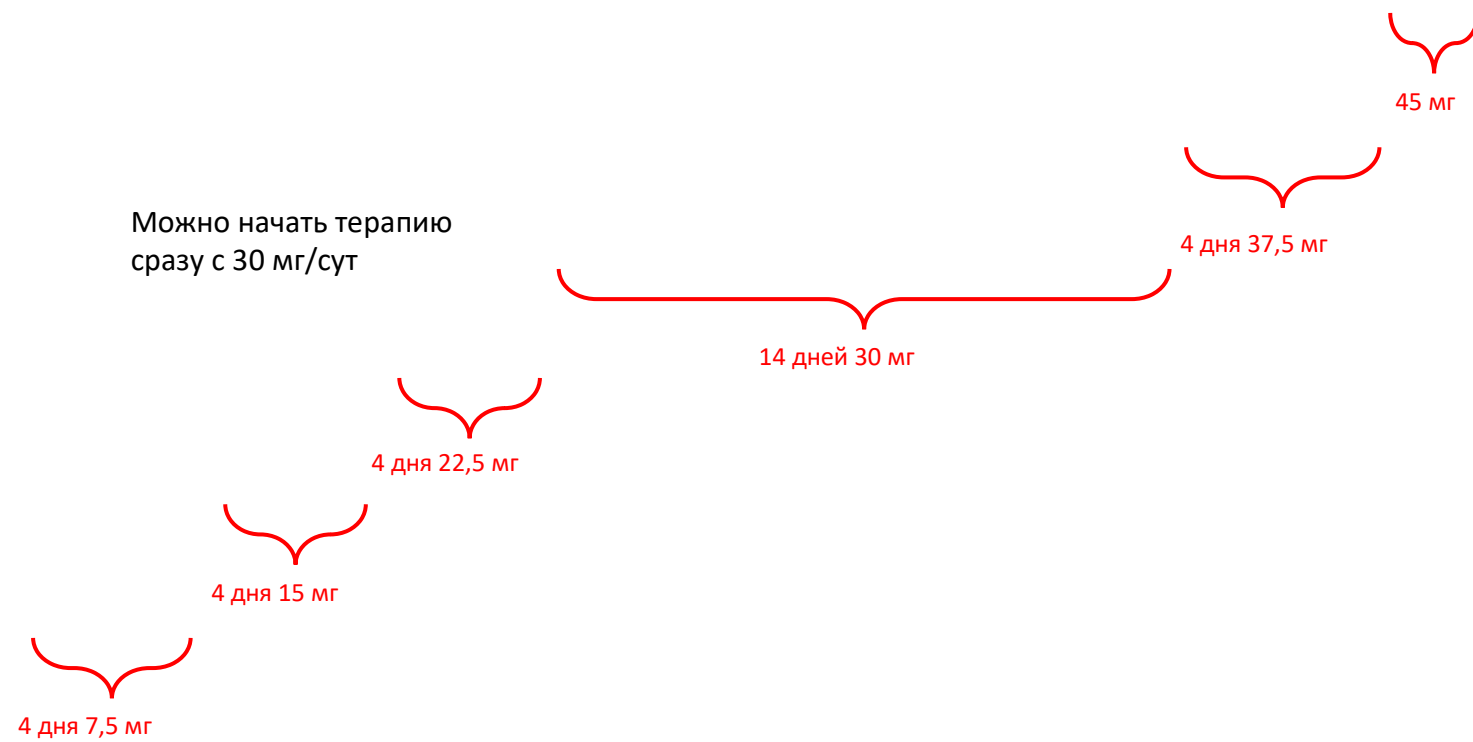
5

Отличная переносимость даже у пожилых¹

- Важно для пациентов со множеством заболеваний

1. Инструкция по медицинскому применению

2. Малин Д.И., Янкин Е.В., Медведев В.М. Эффективность ремерона в комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2003. - №3)

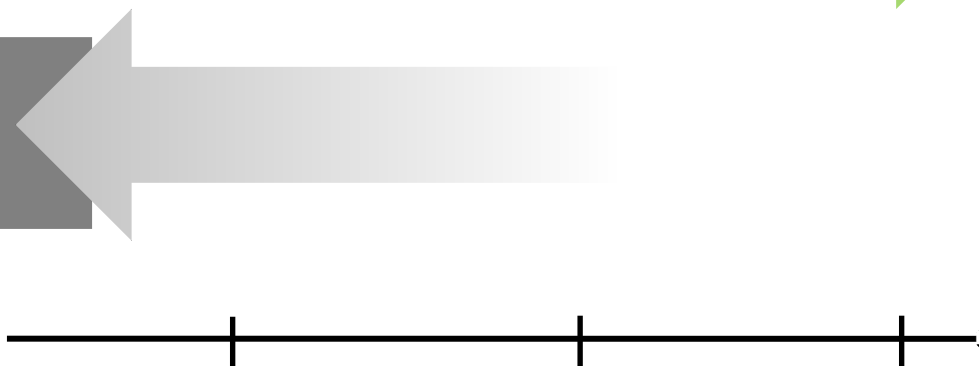
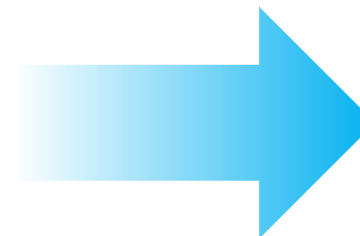




Улучшение
когнитивных
функций⁴

Антидепрессивный и
противотревожный
эффект⁵

Седация
(нормализация
сна)³



ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПСИХОФАРМОКОТЕРАПИИ

При депрессивных расстройствах на фоне соматических и неврологических заболеваний

известно, что в патогенезе инфаркта миокарда, так постинсультных изменений, приводящих к расширению зоны некроза мышцы, играет значительную роль **воспаление**. В свете этого этой связи большой интерес представляет раннее применение мirtазапина у пациентов, перенёвших инфаркт миокарда, ассоциированное с **кардиопротекцией за счет противовоспалительной активности и снижения секреции воспалительных цитокинов** [Stahl SM, 2013].

- при депрессивных состояниях, коморбидных с теми или иными соматическими или неврологическими заболеваниями (например, при постинфарктных и постинсультных депрессиях)
- депрессиях на фоне эпилепсии
- при дементных состояниях

Миртазапин (30-45 мг/сут) оказался эффективен у двух женщин 63 и 64 лет с ишемическими инсультами в области подкорковых ядер в лечении не только постинсультной депрессии, но и псевдобульбарного аффекта, выражающегося неконтролируемыми приступами смеха или плача, не отражающего истинное внутреннее эмоциональное состояние [Kim SW et al, 2005].

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПСИХОФАРМОКОТЕРАПИИ При депрессивных расстройствах у больных пожилого и старческого возраста

Хорошая переносимость пожилыми больными,

Относительно малое изменение показателей его метаболизма в печени с возрастом, по сравнению со многими другими АД

Практическое отсутствие таких неблагоприятных для пожилых больных рецепторных свойств, как М-холиноблокирующая и α_1 -адреноблокирующая активность

Доказанная способность, благодаря 5-HT₇-блокирующим свойствам, улучшать когнитивное функционирование больных

Миртазапин способствует не только купированию депрессии и тревоги у больных с дементными состояниями, но и улучшает их сон, купирует психомоторное возбуждение и агрессивность*.

Применение при деменции

Причем в отличие от применения для этих же целей бензодиазепинов или АП, не ассоциируется с ухудшением их когнитивного функционирования, или с развитием двигательной беспомощности



ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПСИХОФАРМОКОТЕРАПИИ

При тошноте и рвоте у беременных и кормящих матерей

- Миртазапин имеет высокий класс безопасности для плода.
- Обзор безопасности применения миртазапина у беременных (в частности, для лечения депрессивных и тревожных состояний, бессонницы на фоне беременности), опубликованный в 2016 году не выявил зарегистрировано какого-либо тератогенного или мутагенного действия миртазапина
- Сильная противорвотная и арексигенная активность миртазапина делают его применение у беременных особенно показанным и обоснованным в тех случаях, когда депрессия сочетается с выраженным токсикозом первой половины беременности, сильной тошнотой и рвотой, исхуданием

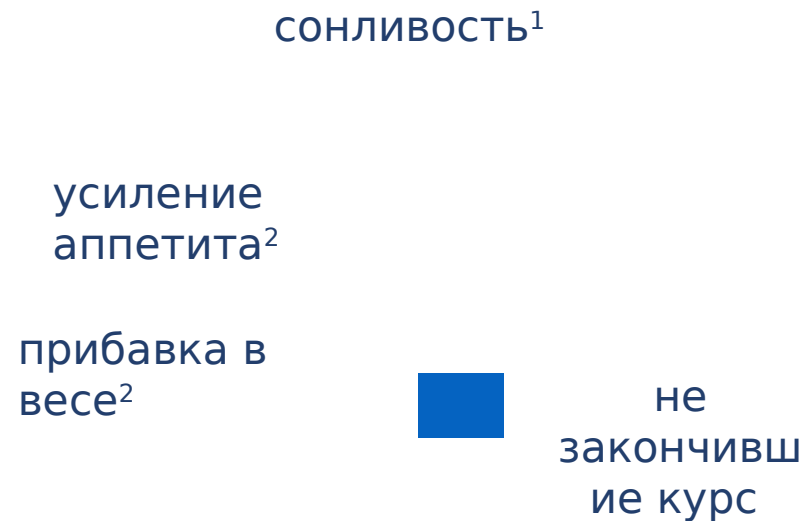
Uguz F, 2014; Smit M et al, 2016,; Uguz F et al, 2018; Naguy A, 2018].



Побочные и нежелательные эффекты

Доля больных (%) с побочным эффектом

Доля больных (%),
выбывших из исследования из-за ПЭ³



1- Gelenberg AJ et al., J Clin Psychiatry 2000 May;61(5):356-60

2 - Montgomery SA Int Clin Psychopharmacol 1995; VOL 10 Suppl 4, 1995, P37-45

3-Сыркин А.Л. и соавт. Психиатрия и психофармакотерапия 2002; 4(2): 112-114

Побочные и нежелательные эффекты

побочные эффекты
препаратов групп
СИОЗС и СИОЗСиН

снижение аппетита вплоть до полной анорексии, потеря массы тела, тошнота, рвота, поносы, бессонница, обострение тревоги или беспокойства в начале терапии, повышение температуры тела, гипергидроз, задержка мочи, аноргазмия, сексуальные дисфункции



миртазапин не только сам **не** ассоциируется с риском возникновения целого ряда ПЭ, но может даже уменьшить или ослабить некоторые ПЭ указанных АД при совместном с ними применении

Уменьшает тошноту, рвоту и гастропарез при применении леводопы и D₂-агонистов, таких, как бромокриптин, прамипексол. В низких дозах (15 мг/сут) может быть эффективным средством лечения акатизии, вызванной применением АД и/или других АД (обычно СИОЗС или СИОЗСиН), в том числе — акатизии, резистентной к применению «стандартных» средств её лечения (β-адреноблокаторов, бензодиазепиновых транквилизаторов, холинолитических корректоров).

Оптимизация терапии

комбинация миртазапина с СИОЗС, СИОЗСиН или ТЦА, или с другим ААД (бупропионом, тразодоном) считается относительно безопасной

Комбинирование двух АД с разными механизмами действия, один из которых — миртазапин — часто используется на практике, как эффективная стратегия потенцирования (аугментации) при недостаточной эффективности монотерапии одним из АД

С увеличением дозы миртазапина в рекомендованном производителем диапазоне доз (15-30-45 мг/сут) прогрессивно усиливаются **стимулирующие, психоэнергизирующие, антиангедонические, антипатические, норадренергические и дофаминергические** свойства.

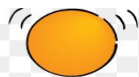
С увеличением дозы миртазапина до 30-45 мг/сут и выше в общем механизме его действия также начинает играть всё большую роль 5-HT₇-блокирующий эффект. т.е нормализующее действие миртазапина **на когнитивное функционирование** депрессивных больных, его способность устранять когнитивные нарушения

При дальнейшем увеличении дозы миртазапина (свыше 90 мг/сут, в диапазоне 120—240 мг/сут) усиливается парциальная **агонистическая активность по отношению к опиоидным рецепторам**, что является аргументом при его назначении в наркологии

Понятие о терапевтической резистентности

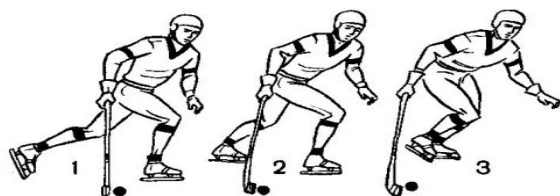
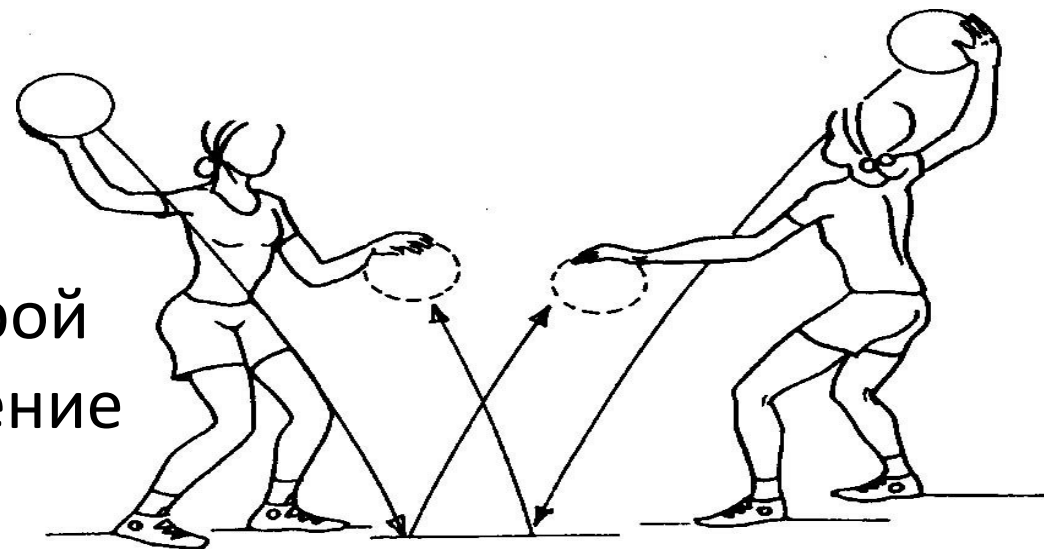
- Выделение первичной (генетической) и вторичной (возникшей под воздействием различных факторов) резистентности.
- Разделение терапевтически резистентной и хронической депрессии.
- Определение псевдорезистентности как ответ на недостаточно интенсивное лечение или неадекватное назначение терапии.
- Выделение отрицательной резистентности-невозможности назначения адекватных доз препаратов из-за побочных эффектов.
- **Замена антидепрессанта** Основной вопрос: на какой антидепрессант переводить пациента при неэффективности лечения?
- **Комбинированная терапия** сочетанное применение двух антидепрессантов, наиболее часто-комбинирование антидепрессантов с преимущественно серотонинергической и норадренергической активностью.
- При комбинированной терапии в случае назначения двух и более антидепрессантов обычно увеличивается риск развития побочных эффектов, возможны нежелательные лекарственные взаимодействия?

ИЗВЕСТНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ



Замена оказавшегося неэффективным антидепрессанта на другой антидепрессант.

Комбинированная терапия, под которой понимается одновременное применение двух антидепрессантов



Стратегия аугментации, т.е. присоединения к терапии антидепрессантом дополнительного лекарственного агента, не относящегося к классу

Аугментация

под аугментацией понимается добавление другого вещества, которое само по себе не используется в качестве специфического препарата для лечения депрессии, но способно усилить ответ на применяемый антидепрессант.



1) **аугментация литием** - в настоящее время является наиболее часто применяемым методом и имеет наиболее широкое научное обоснование. Установлено, что присоединение лития значительно повышает серотонинергическую трансмиссию.

2) **применение типичных нейролептиков** при лечении депрессий в настоящее время в основном ограничивается случаями с выраженными психотическими симптомами.



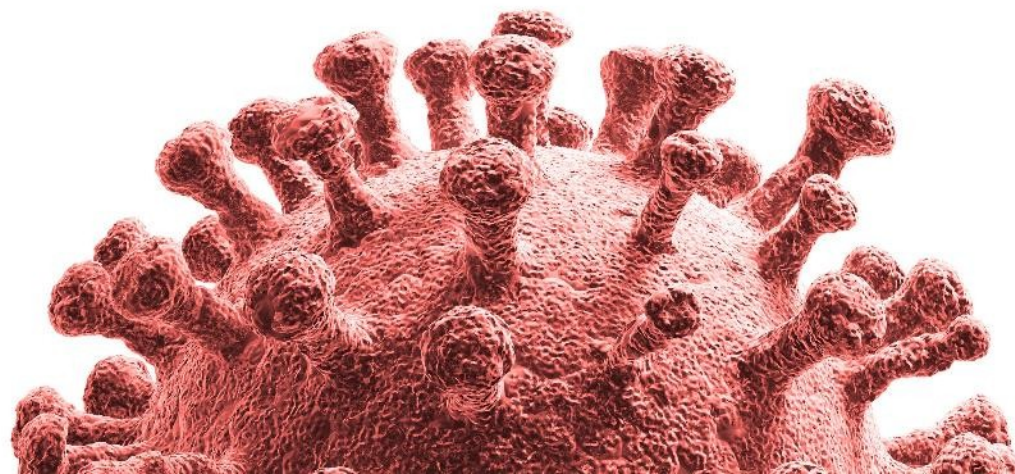
Практика терапии миртазапином труднокурабельных расстройств и резистентности



При расстройствах шизофренического спектра он способствует не только уменьшению депрессии, но и коррекции негативной и когнитивной симптоматики, а при расстройствах аутистического спектра — коррекции неадекватного сексуального поведения.

В наркологии он эффективен при лечении разных видов зависимостей.

Миртазапин в высоких дозах приобретает свойства парциального агониста каппа-опиоидных рецепторов, сближающие его с такими противорезистентными агентами, что позволяет применять высокие дозы для преодоления ТРД



Практика - терапии резистентности

Известные:

- 1) комбинации АД с участием миртазапина (комбинация венлафаксина (до 375 мг/сут), миртазапина (до 45 мг/сут) и тразодона (150 мг/сут),
- 2) комбинация венлафаксина (до 375 мг/сут), миртазапина (до 45 мг/сут) и бупропиона (до 300 мг/сут).

Рекомендаций по поводу того, когда же именно следует предпочесть такую тройную комбинацию, и в течение какого срока следует её применять, однако, в литературе не существует, ввиду редкой встречаемости настолько резистентных депрессивных больных [Stahl SM, 2013; 2015; Sadock BJ, 2017].

Практика - терапии резистентности

Один из популярных «коктейлей», получивший особое название «**Ньюкаслский серотониновый коктейль**», включает в себя одновременное назначение

- кломипрамина 150-300 мг/сут или венлафаксина 150-375 мг/сут),
- мirtазапина (15-45 мг/сут)
- 5-гидрокситриптофана
- буспирона 30 мг/сут, или арипипразола 5-7,5 мг/сут, или кветиапина 100-300 мг/сут)
- и лития (600-900 мг/сут;)*

*В научной литературе описано как минимум 9 случаев излечения полирезистентной ТРД с применением «Ньюкаслского серотонинового коктейля». При этом ни одного случая СС зафиксировано не было [Быков ЮВ с соавт, 2013].