

ДЕПРЕССИЯ И АНТИПСИХОТИКИ. НЕРЕАЛЬНОЕ РЕАЛЬНО?

АСАДУЛЛИН АЗАТ РАИЛЕВИЧ

Д.м.н., профессор.

НЕМНОГО ФАКТОВ О ДЕПРЕССИИ

- По оценкам, им страдают от 246 до 286 миллионов человек во всём мире (1);
- [Примерно 9–26% женщин и 5–12 %](#) мужчин переживают хотя бы один эпизод БДР в течение жизни, причём около 50% из них, вероятно, будут испытывать рецидивы (2) .
- Большое депрессивное расстройство охватывает широкий спектр симптоматики, влияющей на личную, общественную и экономическую сферы (2).
- Более того, по прогнозам, к 2030 году большое депрессивное расстройство станет одной из трех основных причин бремени болезней во всем мире.

Кроме того, депрессия была определена как независимый фактор риска и отрицательный прогностический индикатор для многочисленных хронических соматических расстройств, включая диабет, сердечно-сосудистые заболевания, гипертонию, хронические респираторные заболевания, артрит, рак и прочие.

Baig-Ward KM, Jha MK, Trivedi MH. The individual and societal burden of treatment-resistant depression: an overview. Psychiatr Clinics. (2023) 46:211–26. doi: 10.1016/j.psc.2022.11.001

Moreno-Agostino D, Wu Y-T, Daskalopoulou C, Hasan MT, Huisman M, Prina M. Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. (2021) 281:235–43. doi: 10.1016/j.jad.2020.11.121

ВЛИЯНИЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕПРЕССИИ

Отрицательные последствия для пациента¹

- Повышенный риск суицида
- Повышенный риск развития сопутствующих заболеваний²
- Снижение качества жизни³

Отрицательные последствия для лиц, осуществляющих уход¹

- Повышенная финансовая нагрузка
- Повышенный риск развития сопутствующих заболеваний²
- Снижение качества жизни³

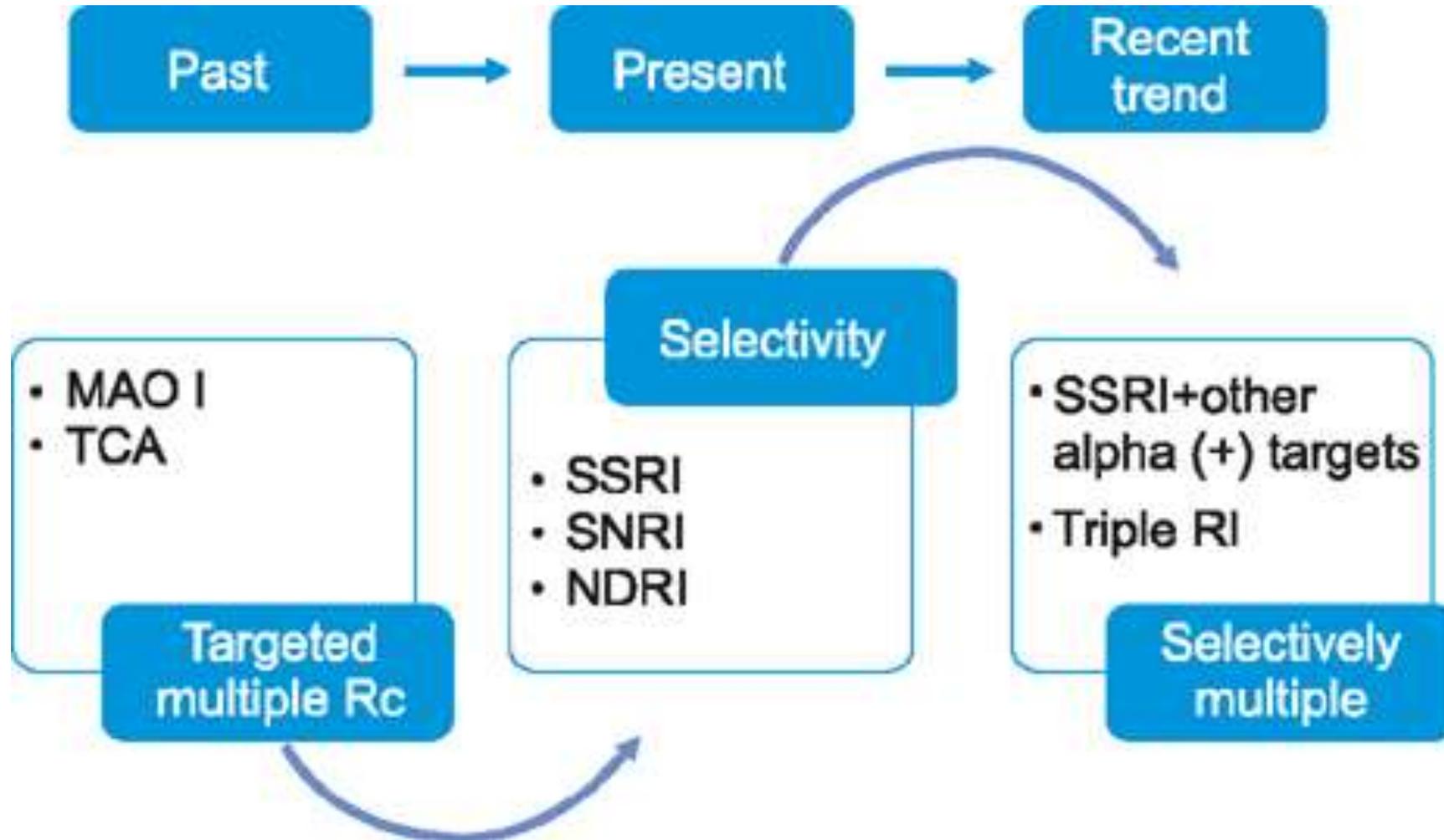
Использование ресурсов здравоохранения¹

- Увеличение количества обращений в стационар и поликлиническое учреждение
- Затраты на лечение сопутствующих заболеваний
- Методы лечения, включающие стимуляцию головного мозга

Затраты на рабочем месте¹

- Увеличение пропущенного рабочего времени
- Снижение продуктивности труда в рабочее время

ДЕПРЕССИЯ = АНТИДЕПРЕССАНТЫ



ЕСЛИ АНТИДЕПРЕССАНТЫ НЕ СРАБОТАЛИ?

Современные рекомендации для пациентов, не отвечающих на начальную антидепрессивную терапию (АДТ), включают:

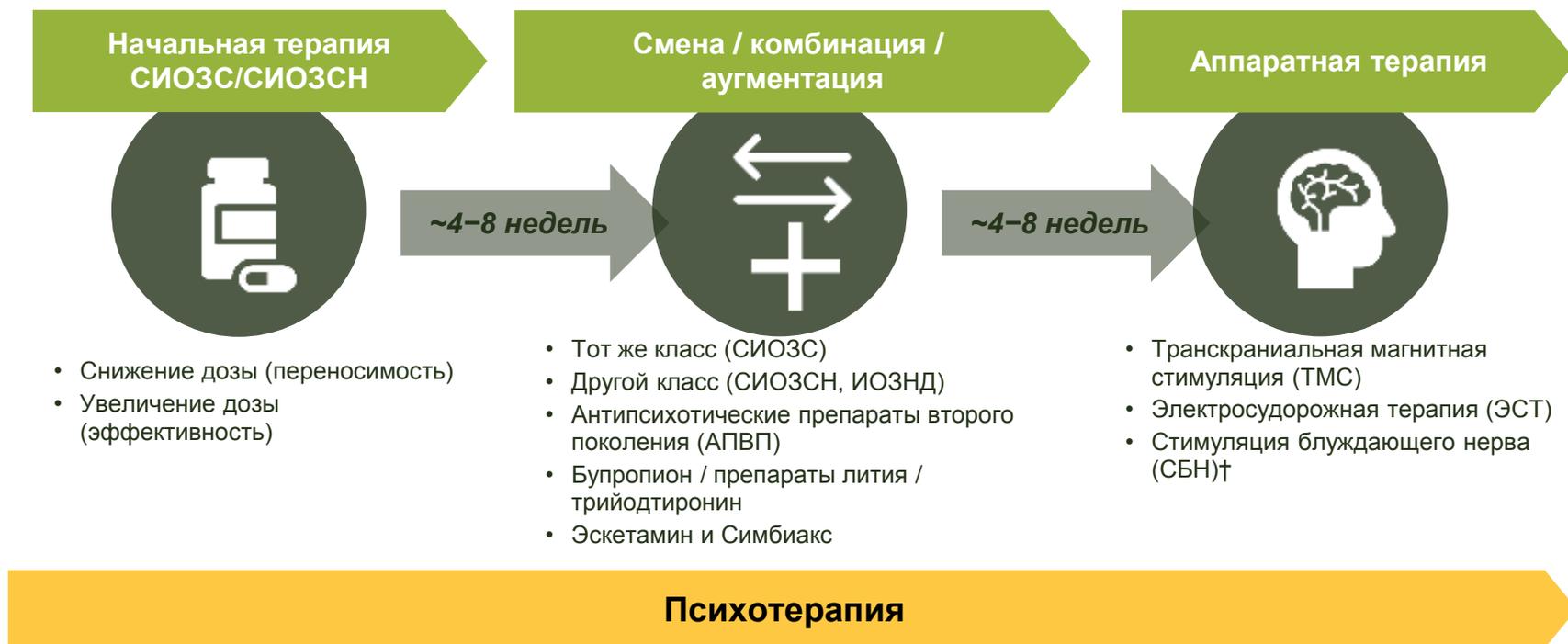
- Переход на другой антидепрессант того же или другого класса, либо применение комбинации антидепрессантов с различными механизмами действия.
- Кроме того, в клинической практике часто используются дополнительные стратегии, при этом наиболее распространенным подходом является добавление атипичных антипсихотиков.
- Другие дополнительные варианты включают применение лития, тиреоидных гормонов, соединений дофамина, кетамина и немедикаментозных методов лечения.

McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. (2023) 22:394–412. doi: 10.1002/wps.21120

Jha MK, Mathew SJ. Pharmacotherapies for treatment-resistant depression: how antipsychotics fit in the rapidly evolving therapeutic landscape. *Am J Psychiatry*. (2023) 180:190–9. doi: 10.1176/appi.ajp.20220543

Núñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: a systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. (2022) 302:385–400. doi: 10.1016/j.jad.2021.12.134

Алгоритм лечения пациентов с БДР, разработанный Американской ассоциацией психиатров (АРА)

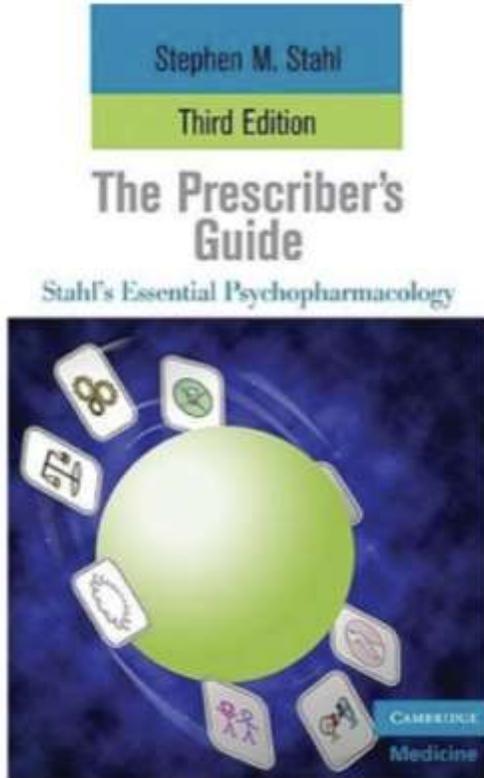


• * Острая фаза лечения, согласно клиническим рекомендациям АРА, для большинства пациентов. Первоначальный выбор антидепрессанта во многом основывается на безопасности и переносимости побочных эффектов у определенного пациента, фармакологических свойствах препарата и других факторах, таких как ответ на лечение во время предыдущих эпизодов, стоимость и предпочтения пациента. † СБН может быть дополнительным методом терапии в случае отсутствия ответа на более чем 4 метода лечения депрессии, включая ЭСТ.

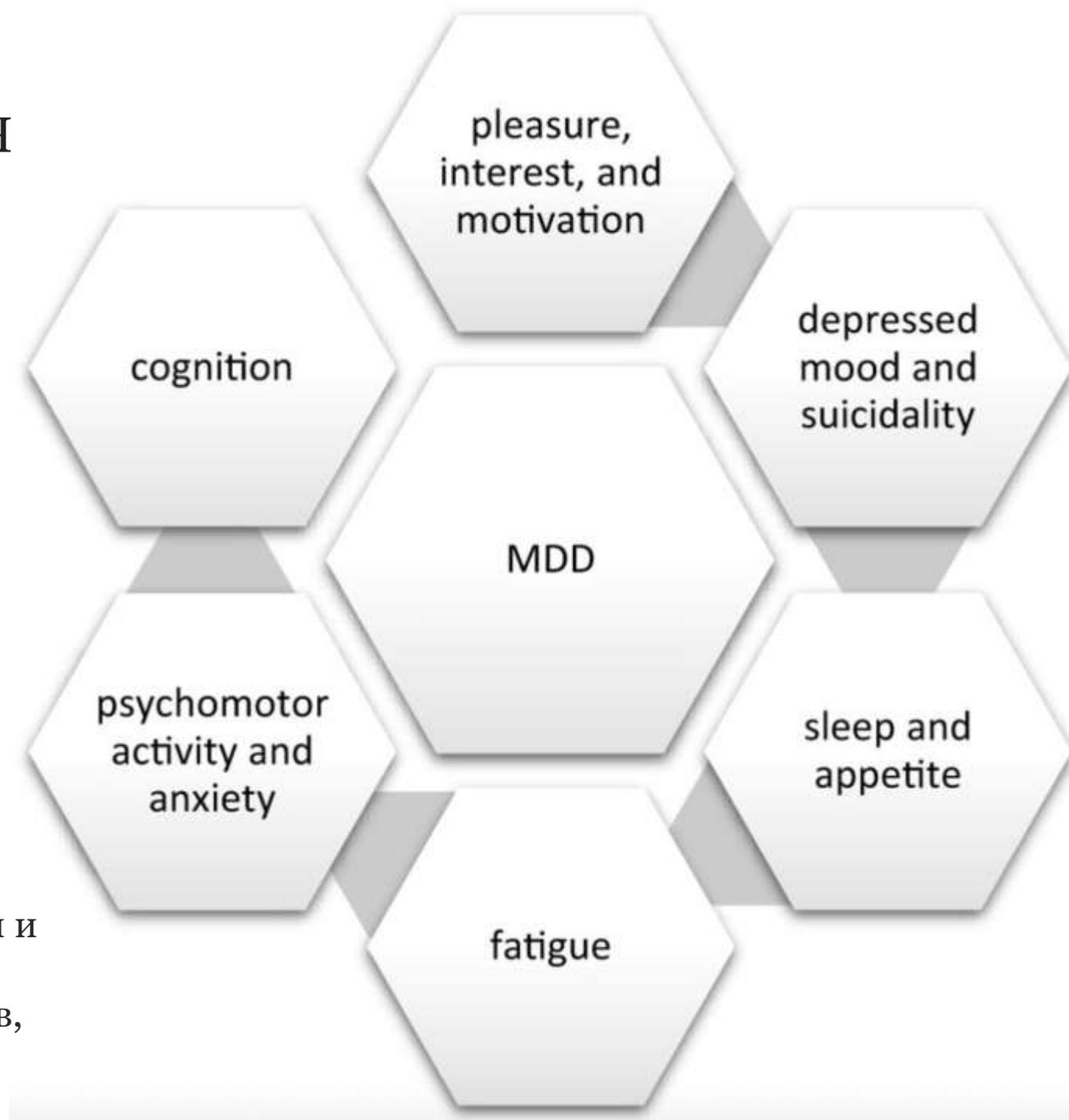
• ИОЗНД — ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина. СИОЗС — селективный ингибитор обратного захвата серотонина. СИОЗСН — селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина.

• Литература: По материалам Американской ассоциации психиатров: практические рекомендации по лечению пациентов с большим депрессивным расстройством. Am J Psychiatry. 2010.

ДЕПРЕССИЯ ГЛАЗАМИ ШТАЛЯ



Стивен Шталь, заложил важную основу для понимания депрессии, определив ее как синдром и описав пять ключевых измерений симптомов: вегетативный, когнитивный, контроль импульсов, поведенческий и физический (соматический)



Назначение антипсихотических препаратов в качестве дополнительной терапии

Результаты исследований
подтверждают эффективность
дополнительной терапии
антипсихотическими
препаратами при БДР



Однако антипсихотические
препараты редко назначаются в
качестве дополнительной
терапии

Более широкое применение дополнительной антипсихотической терапии может стать одним из методов удовлетворения текущих потребностей в лечении БДР

НЕМНОЖКО ИСТОРИИ

Первый антипсихотический препарат, хлорпромазин, был открыт в 1951 году. Изначально он разрабатывался как антигистаминное средство для снижения интраоперационного аутоиммунного стресса.

Хлорпромазин относится к антипсихотическим препаратам первого поколения, также называемым типичными антипсихотическими препаратами/нейролептиками.

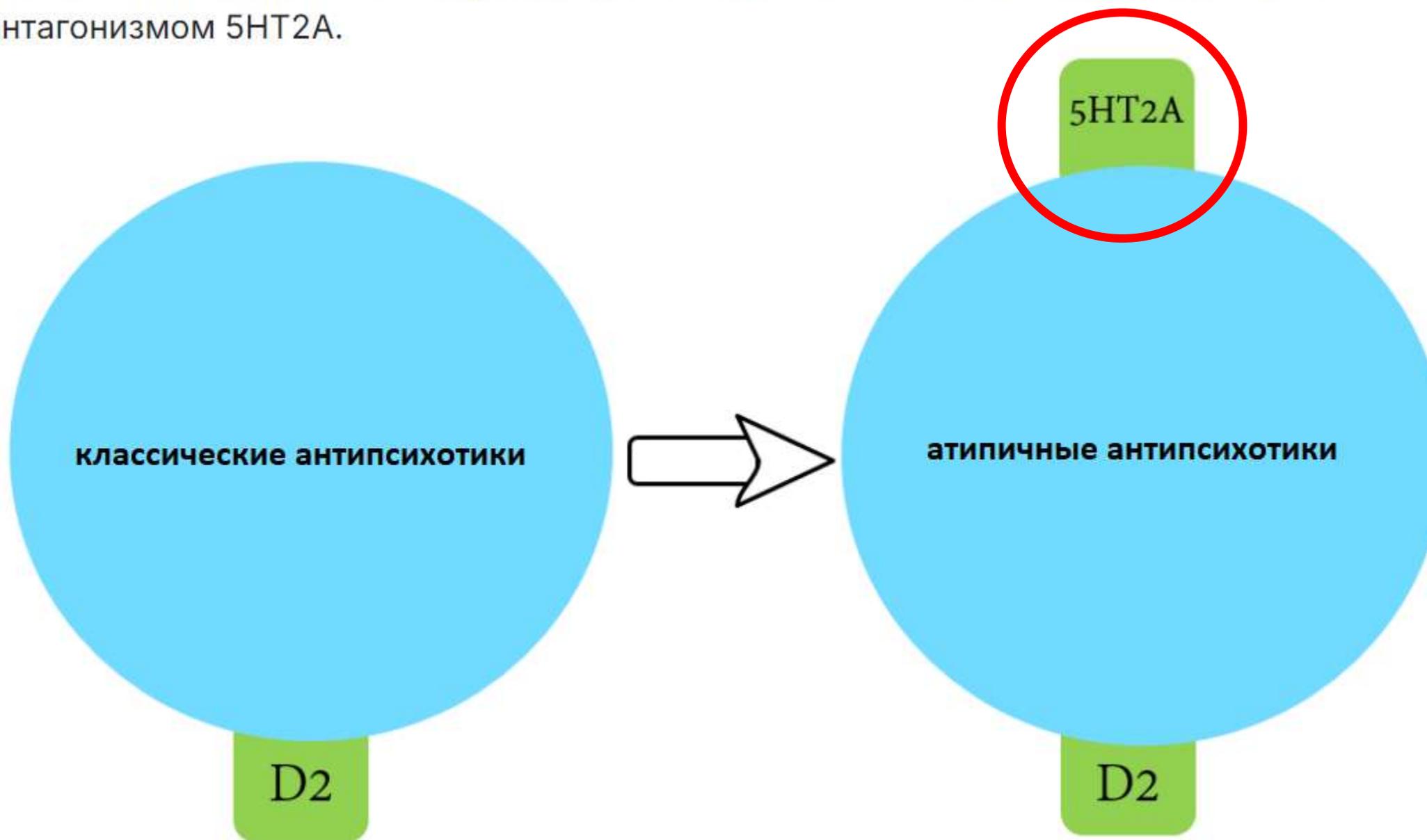
В 1990 году в клиническую практику был введён клозапин, первый атипичный антипсихотический препарат. Считается, что типичные антипсихотические препараты действуют, блокируя дофаминовые рецепторы 2-го типа (D_2), и лечат положительные симптомы психоза, такие как галлюцинации и бред.

Атипичные антипсихотические препараты лечат как положительные, так и отрицательные симптомы шизофрении, в том числе снижение мотивации и способности получать удовольствие, а также социальную изоляцию.

Таким образом, известно, что атипичные антипсихотические препараты улучшают не только основные симптомы шизофрении, но и аффективные симптомы депрессии, которые часто присутствуют у пациентов с шизофренией.

В настоящее время применение нейролептиков в качестве монотерапии или в дополнение к антидепрессантам и препаратам, стабилизирующим настроение, также является распространённой практикой при расстройствах настроения, которые не обязательно связаны с психозом

Нетипичность атипичных нейролептиков объясняется сочетанием антагонизма D2 с антагонизмом 5HT2A.



Этиология депрессии

Точные причины депрессии в настоящее время неизвестны. Как и при многих других психических заболеваниях, в развитии депрессии могут участвовать различные факторы.

Факторы	Примеры
Биологические	<ul style="list-style-type: none">■ Изменения моноаминергических систем (серотонинергической, норадренергической и дофаминергической)¹■ Генетические особенности¹■ Состояние физического здоровья²■ Микробиом²■ Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы²■ Воспаление²
Психологические	<ul style="list-style-type: none">■ Дисфункциональные убеждения³■ Когнитивная уязвимость и когнитивное искажение³
Социальные	<ul style="list-style-type: none">■ Неблагоприятные жизненные события и хронический стресс³■ Социальная изоляция⁴■ Отсутствие социальной поддержки⁴

1. Nemeroff CB. *Focus*. 2008;6(1):3-14.; 2. Remes, O., Mendes, J. F. & Templeton, P. Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain Sci*. 11, 1–33 (2021); 3. Beck AT. *Am J Psychiatry*. 2008;165:969-977.; 4. Ramasubbu R, et al. *Annal Clin Psychiatry*. 2012;24(1):82-90.45

ПРОБЛЕМА ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ

Фармакологическое лечение большого депрессивного расстройства часто оказывается неэффективным, и при недостаточной реакции на антидепрессанты используются различные стратегии.

ДЕПРЕССИЯ И АНТИПСИХОТИКИ. НАЧАЛО

Антидепрессивный эффект атипичных нейролептиков связан с регуляцией моноаминов, глутамата, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), кортизола и нейротрофических факторов.

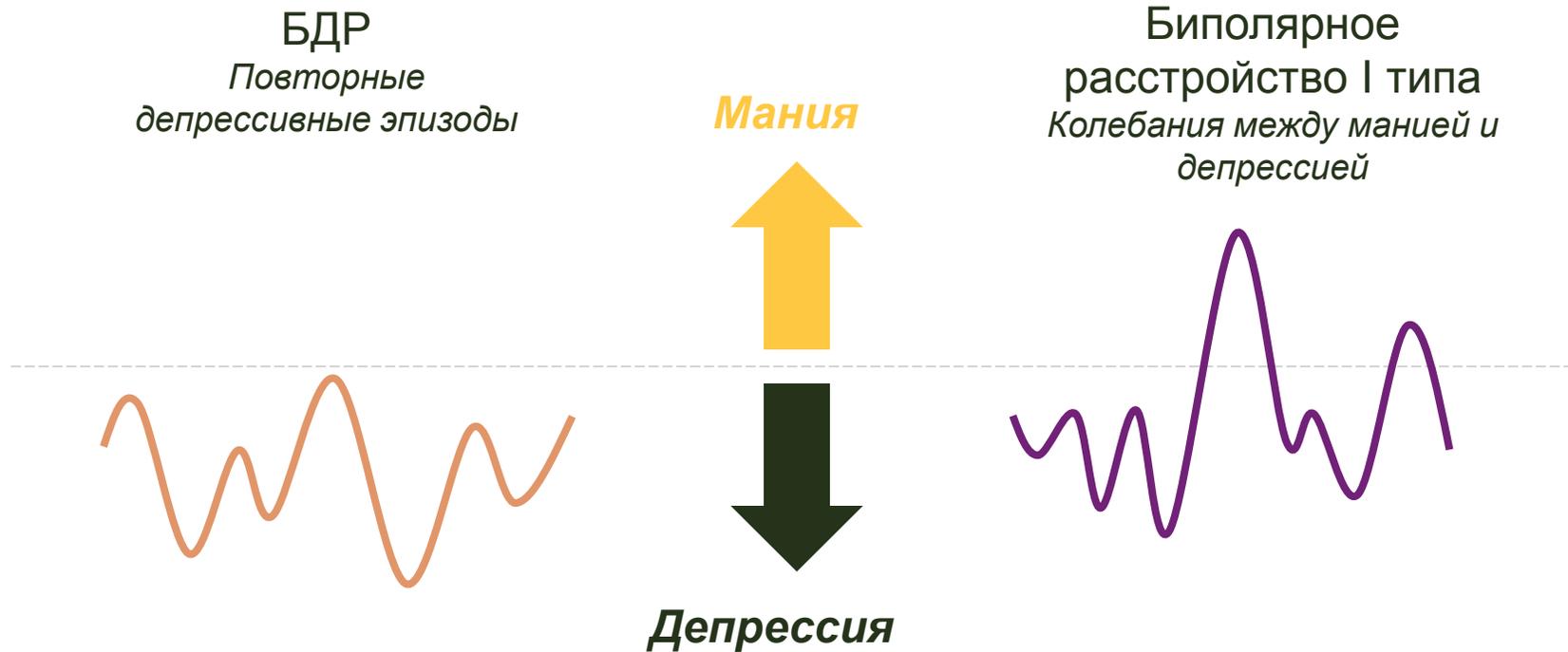
Первым, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (USFDA) одобрило применение арипипразола и кветиапина в форме таблеток пролонгированного действия в качестве вспомогательной терапии депрессивных расстройств, а также комбинацию оланзапина и флуоксетина для лечения устойчивой к лечению депрессии.

Некоторые авторы считают, что одновременное лечение антидепрессантами и нейролептиками (в том числе традиционными нейролептиками, такими как сульпирид, или атипичными нейролептиками, такими как клозапин, оланзапин, рисперидон и зипрасидон) более эффективно, чем монотерапия антидепрессантами, поскольку такой подход воздействует на несколько рецепторных систем. Исходя из этого, применение атипичных (второго поколения) нейролептиков стало одной из основных стратегий повышения эффективности лечения депрессии.

ДЕПРЕССИЯ И АНТИПСИХОТИКИ. ИТОГ

Антидепрессивное действие атипичных нейролептиков включает быстрое высвобождение дофамина из рецепторов, снижение активации дофаминовых рецепторов, снижение активации 5-гидрокситриптаминовых рецепторов 1A (5-НТ1А), ингибирование 5-НТ2А/2С-рецепторов, ингибирование α 2-рецепторов, блокаду переносчика норадреналина (NET), регуляцию глутаматной или *гамма*-аминомасляной (ГАМК) системы, снижение уровня кортизола и повышение уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF).

Монополярная или биполярная депрессия?



Неверный диагноз — не редкость

70%

пациентов с биполярным расстройством первоначально получают неверный диагноз

25–50%

пациентов, обратившихся к врачу первичного звена по поводу депрессии, могут страдать биполярным расстройством

4

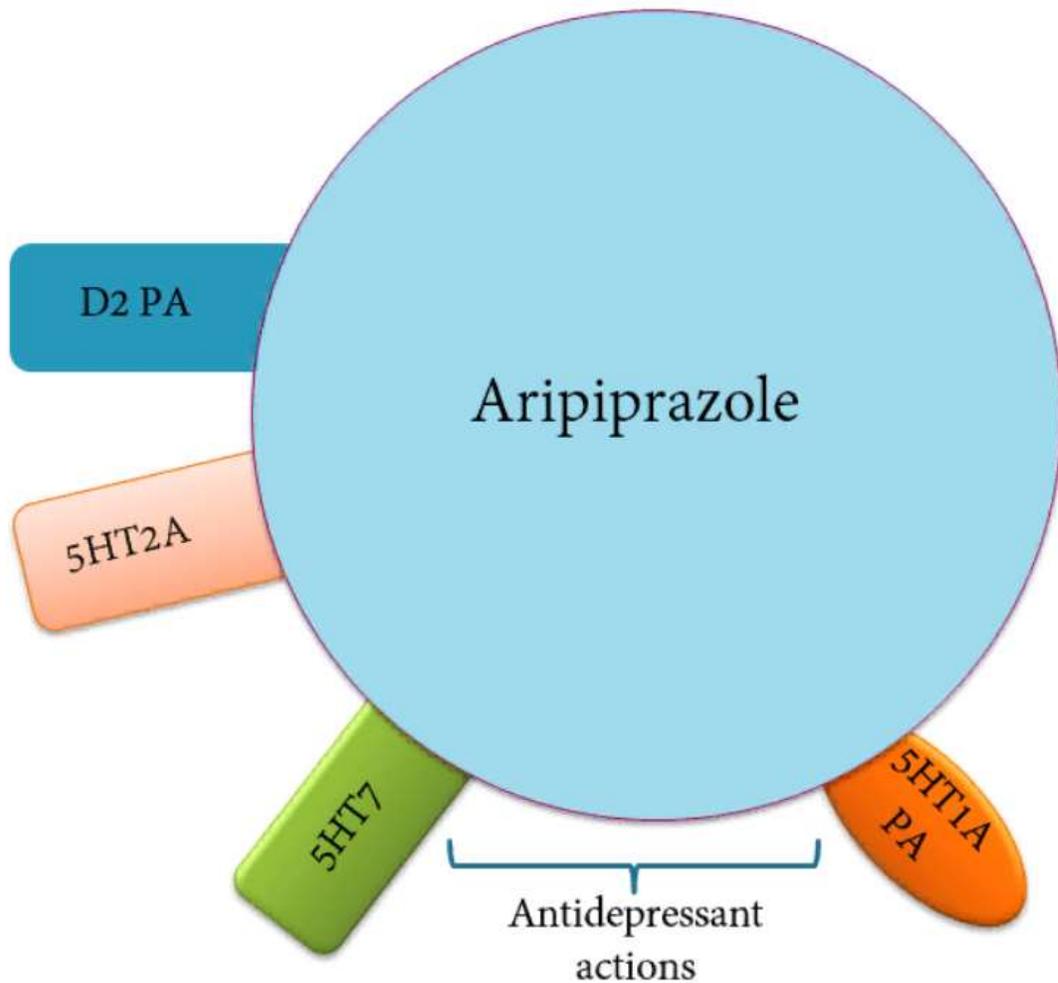
среднее количество врачей, консультирующих пациента до установления корректного диагноза

5–10 лет

среднее время до установления корректного диагноза после дебюта клинически значимых симптомов

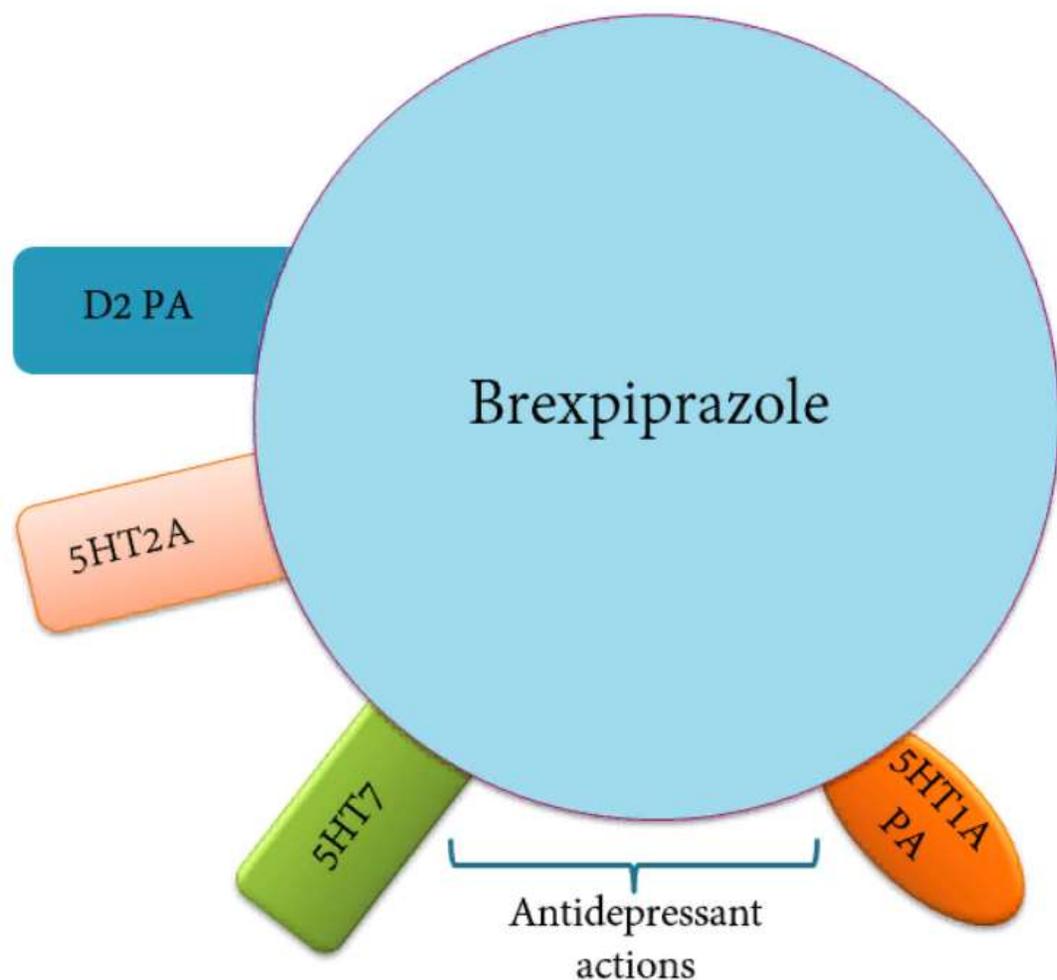
ДЕПРЕССИЯ И АНТИПСИХОТИКИ. НАЧАЛО

Арипипразол	Брекспипразол	Карипразин	Лурасидон
<p>Механизм действия</p>	<p>D₂ частичный агонист 5-НТ_{1А} частичный агонист 5-НТ_{2А} антагонист</p>	<p>D₂/D₃ частичный агонист 5-НТ_{1А} частичный агонист 5-НТ_{2А} антагонист α_{1В}/α_{2С} антагонист с низким сродством к Н₁ и М₁ рецепторам</p>	<p>Частичный агонист D₂/D₃ частичный агонист 5-НТ_{1А} низкое сродство к рецепторам Н₁ и 5-НТ_{2А} отсутствие сродства к М-рецепторам</p>
<p>Показания</p>	<p>шизофрения острая мания , униполярная депрессия (дополнение)</p>	<p>шизофрения униполярная депрессия (дополнение)</p>	<p>шизофрения острая мания</p>

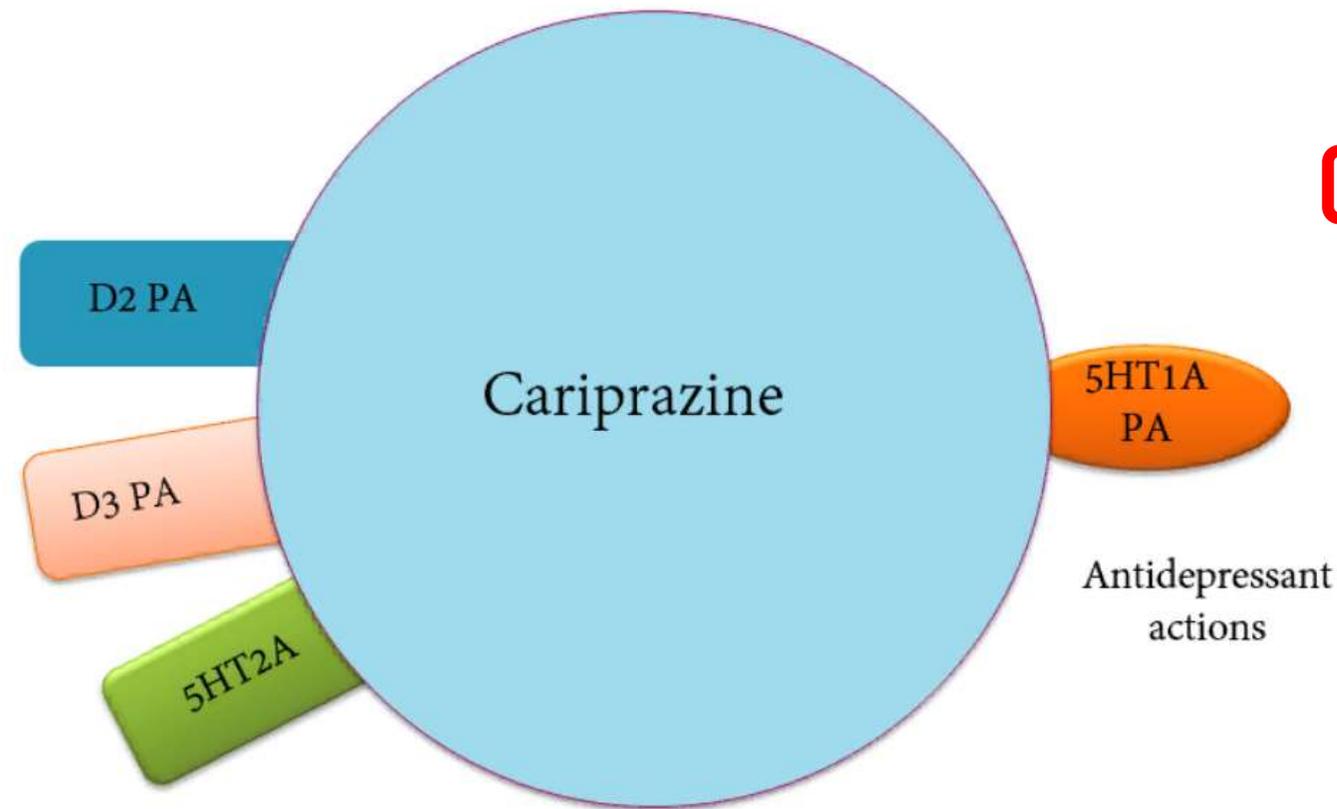


- Частичный агонист дофамина (D2).
- Доза 10-30 мг в день.
- При переходе на арипипразол важно начинать со средней дозы арипипразола, увеличивая дозу арипипразола в течение 3-7 дней.
- Не обладает седативными свойствами в виде отсутствия антагонизма к M1 или N1. Следовательно, отсутствие антагонизма к гистамину и мускарину также приводит к незначительной склонности к набору веса или вообще отсутствует.

- Низкая связь с резистентностью к инсулину, дислипидемией и / или триглицеридами натощак.
- Используется при лечении шизофрении, мании и биполярной депрессии.
- Также используется в качестве антидепрессанта для усиления SNRI / SSRI при резистентной к лечению глубокой депрессии.
- Очень длительный период полувыведения 75-100 часов (основной метаболит)
- Метаболизируется CYP3A4 и CYP2D6.



- Брексипипразол химически родственен аripипразолу.
- Доза 1 мг – 4 мг.
- Большой антагонизм D2, чем у аripипразола. Более мощный антагонизм 5HT2A, частичный агонизм 5HT1A и антагонизм Alpha1 по сравнению с частичным агонизмом D2.
- Частичный агонизм 5HT1A и антагонизм 5HT7A могут быть ответственны за свойства антидепрессанта.
- Низкая частота ЭПСЕ и акатизии.
- Метаболизируется CYP3A4 и CYP2D6.
- Конечный период полувыведения брекспипразола и его основного метаболита, DM-3411, составляет 91,4 часа и 85,7 часа соответственно



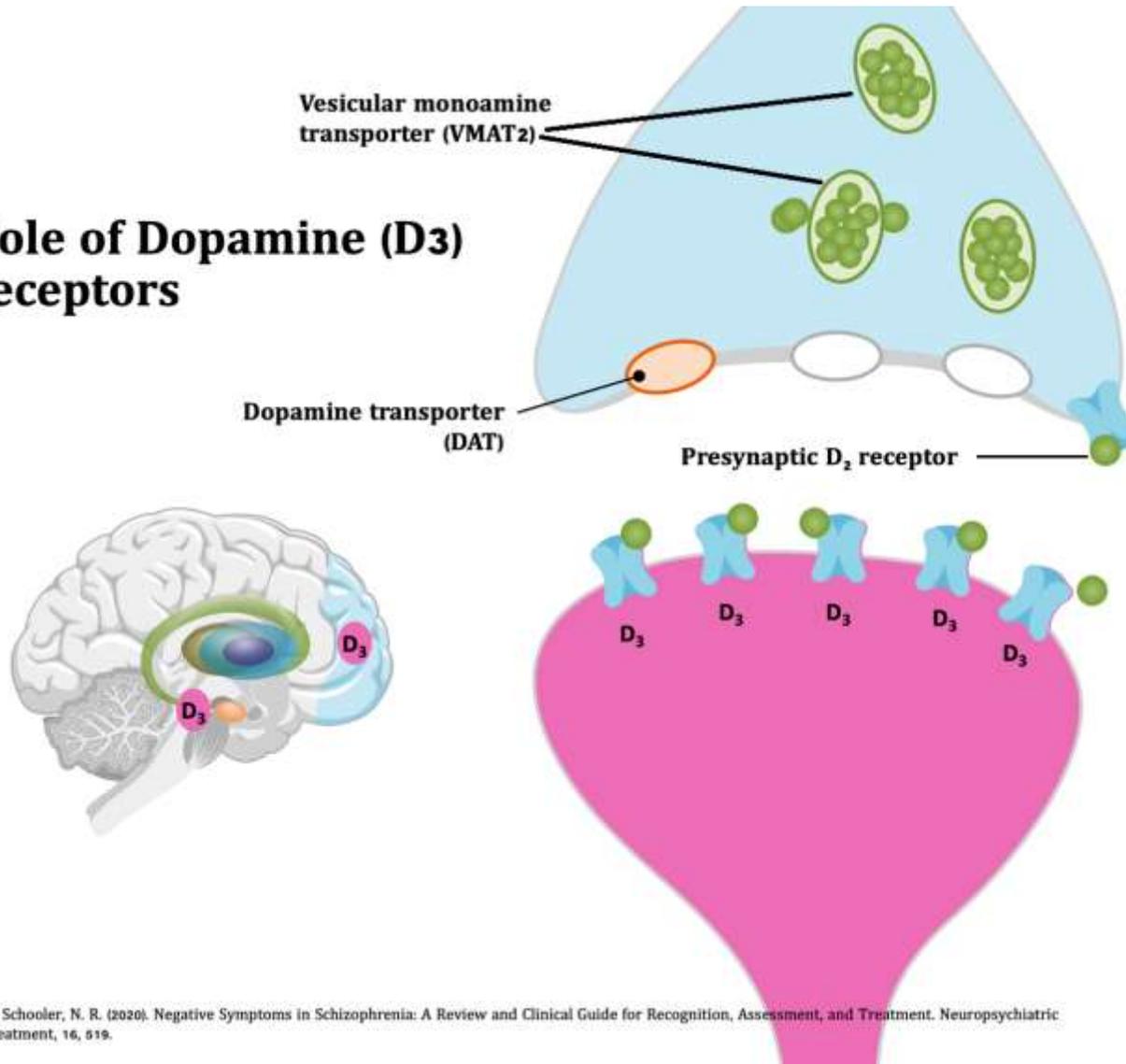
- Доза – 1,5 – 6 мг / сут
- Это частичный агонист рецепторов дофамина D2 и D3 с более высоким сродством к рецепторам D3
- Частичный агонизм рецепторов 5HT1A может усиливать дофаминергическую нейротрансмиссию в мезокортикальных путях, что приводит к улучшению негативной и депрессивной симптоматики.
- Антагонизм 5HT2A может способствовать дофаминергической нейротрансмиссии в нигростриатальном контуре, обеспечивая дальнейшее объяснение более низкого риска моторных побочных эффектов в ходе лечения карипразином.

- Он подвергается интенсивному метаболизму в печени под действием цитохрома P450 (CYP), главным образом высоковариабельного 3A4, с образованием активных метаболитов
- Однако исходное соединение, особенно его активное производное дидесметила, выводится очень медленно, при этом период полураспада у пациентов с шизофренией составляет от 2-5 дней для карипразина до 2-3 недель для дидесметилкарипразина.
- Он имеет меньшую склонность к увеличению веса, нарушениям обмена веществ, повышению уровня пролактина или скорректированному удлинению интервала QT.

Роль D3-рецепторов:

D3-рецепторы расположены в мезолимбических областях мозга и контролируют вознаграждение, эмоции и мотивацию. Постулируется, что рецепторы D3 играют роль в модуляции негативных симптомов, настроения и когнитивных функций. [\[Correll C. & Schooler N. et al., 2020\]](#)

Role of Dopamine (D3) receptors



- Антагонизм и частичный агонизм дофаминовых D3 рецепторов могут опосредовать улучшение социального взаимодействия, антиангедонический и прокогнитивный эффекты.
- Антагонизм D3 в среднем мозге может усиливать нейротрансмиссию дофамина в префронтальную кору и прилежащее ядро, обращая вспять гиподопаминергическое функционирование, связанное с негативными симптомами и снижением настроения.
- Повышение уровня дофамина в префронтальной коре может активировать рецепторы D1, которые, в свою очередь, могут дополнительно способствовать улучшению когнитивных функций и появлению негативных симптомов.
- Также известно, что рецепторы D3 повышают уровень ацетилхолина в префронтальной коре и регулируют глутаматергическую возбудимость.

ДЕПРЕССИЯ И КАРИПРАЗИН

Имеется ряд фактов указывающих на **эффективность карипразина при симптомах депрессии, связанных с настроением**, но не существует «правильной» дозы, которая была бы уникальной для всех фенотипов депрессии и без учета других метаболических и фармакодинамических характеристик человека, страдающего от нее.

При депрессии **большой эффект показали более малые дозы** карипразина (1,5 и 3,0 мг)

В дополнение к этой теории, в модели хронического среднего стресса у животных карипразин **ослаблял симптомы ангедонии** (представленные в виде снижения потребления сахарозы) в широком диапазоне дозировок, но не в самой низкой и самой высокой дозе .

Специальных исследований, касающихся влияния карипразина на суицидальность у пациентов с депрессией, не проводилось. Тем не менее, в большинстве публикаций сообщается о **низкой частоте суицидальных мыслей у пациентов с БДР и шизофренией**, получавших карипразин, а некоторые авторы подчеркивают, что во время лечения карипразином не было зарегистрировано ни одного случая суицидального поведения или появления суицидальных мыслей у пациентов

СИМПТОМЫ ДЕПРЕССИИ И КАРИПРАЗИН

Исследование сна и аппетита, отражает сложность лежащих в основе их нейронных механизмов. Роль 5-HT_{2A/2C}-рецепторов в поддержании бодрствования подчеркивает необходимость тонкого подхода к лечению расстройств сна, связанных с депрессией.

Роль карипразина как частичного агониста серотониновых рецепторов и его антагонистическая активность в отношении H₁-рецепторов **позволяют предположить, что он может способствовать бодрствованию**, что потенциально приводит к бессоннице как побочному эффекту при лечении депрессии.

Исследования влияния карипразина на массу тела при лечении ДР демонстрируют **минимальные отличия от плацебо**, при этом в некоторых исследованиях отмечалось небольшое увеличение веса (от 1 до 2 кг)

Карипразин **вряд ли эффективен при лечении тревожных расстройств**, поскольку исследования показали, что он может усиливать тревожность и бессонницу у пациентов, а рандомизированное исследование не выявило значительного снижения симптомов тревоги.

Когнитивные нарушения при ДР охватывают спектр дефицитов, включая обучение и память, исполнительные функции, скорость обработки, внимание и концентрацию. Исследования рецепторов D₃ карипразина в **смягчении когнитивных нарушений**, показали, что карипразин может оказаться перспективным средством для улучшения когнитивной дисфункции.

Режим дозирования карипразина при депрессии: ¹

- Начальная доза карипразина составляет **1,5 мг 1 раз в сутки**
- В зависимости от клинического ответа и переносимости доза может быть увеличена до **3 мг в сутки**
- Максимальная рекомендуемая доза составляет **3 мг 1 раз в сутки**



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!!

«Всякая литературная материя делится на три сферы:

- 1. То, что автор хотел выразить.*
- 2. То, что он сумел выразить.*
- 3. То, что он выразил, сам этого не желая...»*

С.Д. Довлатов

Соло на ундервуде. Соло на IBM

