

Антидепресанти

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Депресія – це дуже поширений психіатричний стан, щодо якого висунуто велику кількість нейрохімічних теорій. Лікування депресії передбачає застосування відповідного спектра різноманітних лікарських засобів. У цій галузі провідну роль відіграє терапевтичний емпіризм, а розуміння механізмів дії зазвичай відстає. Частково проблема полягає в тому, що складно створити тваринні моделі депресії, які повторюють характеристики, що визначають стан людини. У цьому розділі буде розглянуто сучасні уявлення про природу зазначеного розладу та описано основні препарати, які застосовують для його лікування.

ПРИРОДА ДЕПРЕСІЇ

Депресія – найпоширеніший з *афективних розладів* (розладів настрою); може варіювати від дуже легкого стану, що межує з нормальністю, до тяжкої (психотичної) депресії, яка супроводжується галюцинаціями та маренням. У всьому світі депресія є основною причиною інвалідності та передчасної смерті. Окрім високого ризику самогубства, люди, які страждають на депресію, частіше помирають і з інших причин, таких як хвороби серця або рак. Депресія є гетерогенним розладом, при цьому в пацієнтів спостерігається один або кілька симптомів. Також її часто асоціюють з іншими психічними станами – тривожністю, розладами харчування, шизофренією, хворобою Паркінсона та наркотичною залежністю.

Симптоми депресії охоплюють емоційні й біологічні складові. Емоційні складові:

- пригнічений настрій, переважання негативних думок, апатія та песимізм;
- низька самооцінка: відчуття провини, неадекватності та потворності;
- нерішучість, втрата мотивації;
- ангедонія, втрата відчуття задоволення.

Біологічні складові:

- зниження або відсутність лібідо;
- порушення сну та апетиту;
- загальмованість думок і дій.

Виокремлюють два типи депресивного синдрому: *уніполярна депресія*, при якій настрій завжди змінюється в одному напрямку, і *біполярний розлад*, коли депресія чергується з манією. Манія в більшості випадків є прямо протилежним явищем і характеризується надмірним збудженням,

ентузіазмом і самовпевненістю, що супроводжується імпульсивними діями. Ці ознаки часто поєднуються з дратівливістю, нетерплячістю та агресивністю, а іноді з манією величч (мегаломанією). Як і у випадку з депресією, настрої та дії при манії не відповідають обставинам.

Уніполярна депресія, як правило (у 75 % випадків), не є ендогенною, вона чітко пов'язана зі стресовими життєвими подіями і зазвичай супроводжується симптомами тривоги та збудження; цей стан іноді називають *реактивною депресією*. В інших випадках (близько 25 %, іноді це називають *ендогенною депресією*) спостерігається ендогенний патерн, не пов'язаний з явними зовнішніми стресами, який має дещо іншу симптоматику. Це розмежування проводять клінічно, проте є мало доказів того, що антидепресанти по-різному впливають на ці стани. Популяційні генетичні дослідження останнім часом почали виявляти нові генетичні варіації, пов'язані з депресією (див.: Mullins & Lewis, 2017). Вважають, що депресія є полігенним розладом, її розвитку сприяють низка індивідуальних генетичних варіацій, а також фактори навколишнього середовища.

Депресія не може бути пов'язана зі зміною нейронної активності в межах однієї зони мозку; імовіріше, порушується зв'язок між різними відділами мозку. У результаті досліджень головного мозку методами візуалізації встановлено, що при цих розладах можуть бути задіяні префронтальна кора, мигдалина та гіпокамп.

Біполярний розлад, який зазвичай виникає в молодому віці, трапляється рідше і призводить до зміни фаз депресії та манії протягом декількох тижнів. Може бути складно диференціювати легкий біполярний розлад та уніполярну депресію. Біполярні маніакальні епізоди також можна сплутати з епізодами шизофренічного психозу (див. розд. 47). Виявлено значну спадкову залежність, а за результатами повногеномного дослідження асоціацій (*англ. genome-wide association studies, GWAS*) встановлено низку генетичних змін, які можуть впливати на функції мозку в пацієнтів із біполярним розладом (Soronen et al., 2010), але на сьогодні вони не визначають фармакотерапію депресії.

ТЕОРІЇ ВИНИКНЕННЯ ДЕПРЕСІЇ

Для пояснення причин депресії було запропоновано кілька теорій, але жодна з них повністю не пояснює патологічні зміни, що відбуваються при

цьому розладі. Тут ми узагальнимо основні теорії, а також те, як вони стосуються механізмів дії сучасних лікарських засобів. Більш вичерпний огляд та аналіз наведено у праці: Harmer et al. (2017).

МОНОАМІНОВА ТЕОРІЯ

Моноамінову теорію виникнення депресії вперше запропонував Джозеф Шильдкраут (Schildkraut) у 1965 р. Згідно з нею депресію спричиняє функціональний дефіцит нейромедіаторів-моноамінів – норадреналіну та серотоніну (5-гідрокситриптаміну, 5-НТ) у певних ділянках мозку, тоді як манія є наслідком функціонального надлишку цих речовин.

Моноамінову гіпотезу було сформульовано за результатами виявленої асоціації між клінічними ефектами різних лікарських засобів, що спричиняють або полегшують симптоми депресії, та їхніми відомими нейрохімічними впливами на моноамінергічну передачу в мозку. Фармакологічні докази, узагальнені в табл. 48.1, підтверджують моноамінову гіпотезу, хоча є певні неузгодженості. Спроби отримати більш прямі докази шляхом вивчення метаболізму моноамінів у пацієнтів з депресією або оцінювання змін кількості моноамінових рецепторів у посмертній мозковій тканині зазвичай дають суперечливі та неоднозначні результати, інтерпретувати які часто проблематично, оскільки описані зміни не характерні для депресії. Також неоднозначними є результати дослідження активності відомих моноамінергічних шляхів у пацієнтів із депресією (наприклад, тих, що контролюють вивільнення гормонів гіпофіза).

Дані фармакологічних досліджень не дають змоги чітко розмежувати норадреналінову й серотонінову теорії депресії. Клінічно виявлено,

що інгібітори зворотного захоплення норадреналіну та зворотного захоплення серотоніну (5-НТ) мають однакову ефективність у фармакотерапії депресії, але пацієнти можуть по-різному на них реагувати.

Інші докази на користь моноамінової теорії: сполуки, які блокують синтез норадреналіну або серотоніну (5-НТ), знижують настрій; антидепресанти, які вибірково впливають на ці дві системи нейромедіації, виявляють терапевтичну дію (див. табл. 48.1).

Будь-яка теорія виникнення депресії має враховувати той факт, що очевидні нейрохімічні ефекти більшості антидепресантів проявляються дуже швидко (від кількох хвилин до годин), тоді як їхня антидепресивна дія розвивається протягом тижнів. Подібна ситуація характерна і для антипсихотичних (розд. 47) та деяких анксиолітичних лікарських засобів (розд. 45). Щоб пояснити це явище, прихильники моноамінової теорії припускають, що не первинний ефект препарату, а саме вторинні, адаптивні зміни в мозку (див. с. 157), відповідають за клінічне поліпшення і що індукований лікарським засобом вплив на моноаміни в мозку зумовлює триваліші трофічні ефекти, перебіг яких паралельний змін на настрою.

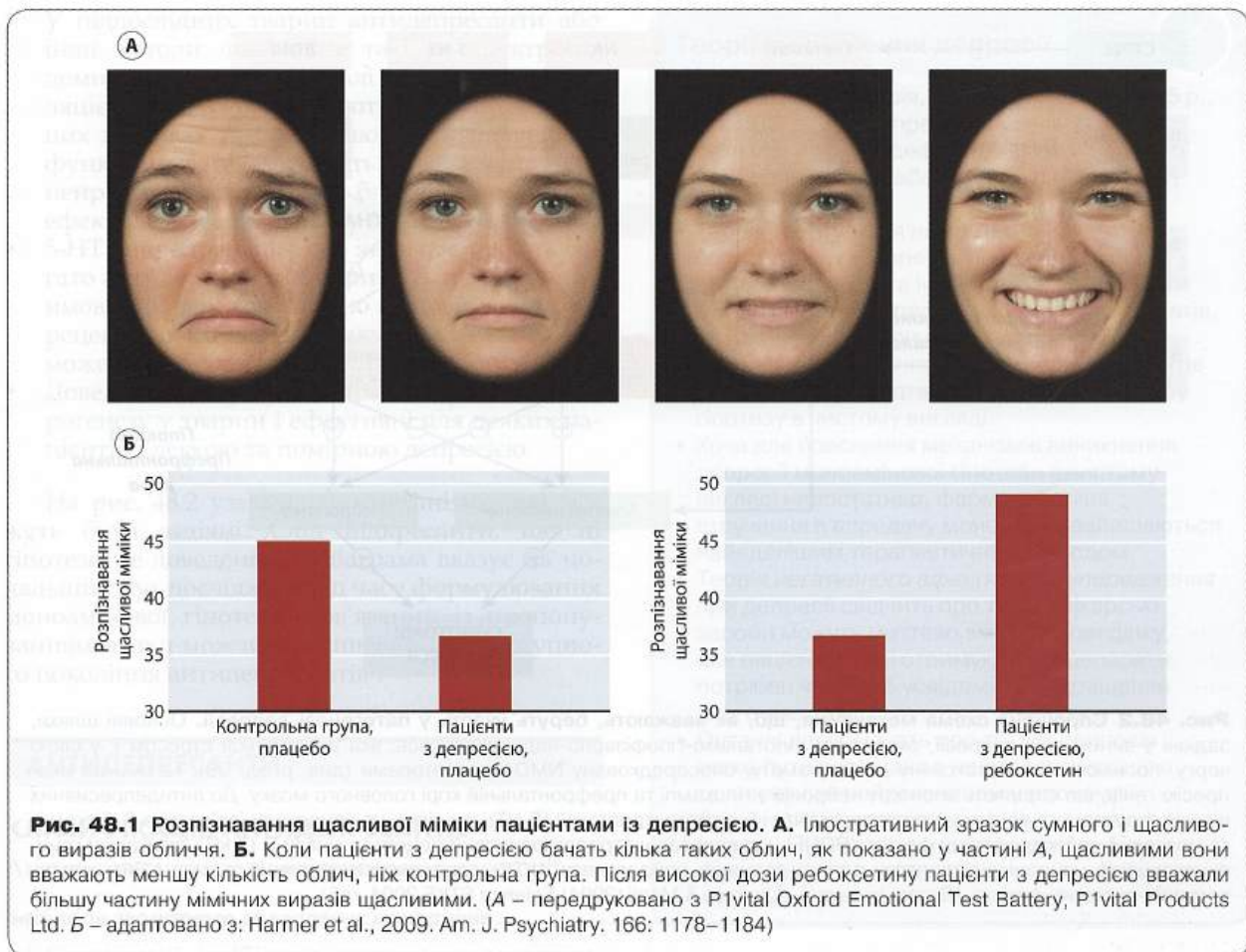
НЕГАТИВНЕ АФЕКТИВНЕ УПЕРЕДЖЕННЯ

Хворі на депресію схильні сприймати події негативно, фокусуватися на неприємній інформації та згадувати негативні, а не позитивні події. Таку манеру поведінки психологи називають *негативним афективним упередженням*. Результати досліджень, під час яких порівнювали здорових добровольців і пацієнтів із депресією, свідчать про те, що антидепресанти можуть суттєво впливати на когнітивну обробку інформації, що по-

Таблиця 48.1 Фармакологічні дані, що підтверджують моноамінову гіпотезу депресії

Лікарський засіб (засоби)	Основна дія	Ефекти у пацієнтів з депресією
Трициклічні антидепресанти	Блокування зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну (5-НТ)	Настрій ↑
Інгібітори MAO	Збільшення кількості норадреналіну та серотоніну	Настрій ↑
Резерпін	Інгібування зберігання норадреналіну та серотоніну	Настрій ↓
α-Метилтирозин	Пригнічення синтезу норадреналіну	Настрій ↓ (заспокоєння пацієнтів із манією)
Метилдопа	Пригнічення синтезу норадреналіну	Настрій ↓
Електросудомна (електрошокова) терапія	? Посилення реакцій ЦНС на норадреналін і серотонін	Настрій ↑
Триптофан (5-гідрокситриптофан)	Посилення синтезу серотоніну	Настрій ? ↑ за результатами деяких досліджень
Триптофан (зменшена кількість)	Зниження синтезу серотоніну в мозку	Викликає рецидив у пацієнтів, які отримували СИЗЗС

5-НТ – 5-гідрокситриптамін; MAO – моноаміноксидаза; СИЗЗС – селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну



зитивно діє на емоційну поведінку. Наприклад, коли учасникам показали серію знімків, на яких продемонстровано вирази облич з різним рівнем щастя чи смутку, пацієнти з депресією вважали меншу кількість облич щасливими, ніж здорові добровольці (рис. 48.1). Проте після одноразового прийому антидепресанту пацієнти з депресією стали бачити більше щасливих облич (тобто їхнє сприйняття щасливого [позитивного] змінилось). Припускають, що пацієнти з депресією можуть спочатку не усвідомлювати ефекту від антидепресанту, але з часом і при тривалому прийомі препарату вони підсвідомо змінюють сприйняття щастя, а отже, їхній настрій покращується.

НЕЙРОЕНДОКРИННІ МЕХАНІЗМИ

Було здійснено різні спроби перевірити функціональний дефіцит моноамінових шляхів при депресії. Нейрони гіпоталамуса, що контролюють функцію гіпофіза, отримують норадренергічну та серотонінергічну стимуляцію, яка впливає на функціональну активність цих клітин. Клітини гіпоталамуса вивільняють кортикотропін-релізінг-фактор (КРФ, англ. corticotrophin-releasing

factor, CRF), також відомий як *кортикотропін-релізінг-гормон*, який стимулює клітини гіпофіза продукувати адренкортикотропний гормон (АКТГ), що, у свою чергу, приводить до секреції кортизолу (розд. 34). Зазвичай у пацієнтів із депресією висока концентрація кортизолу в плазмі крові. Також змінюється рівень інших гормонів, наприклад знижується концентрація гормону росту та підвищується рівень пролактину. Доки ці зміни узгоджуються з дефіцитом передачі моноамінів, вони не є специфічними для депресії.

КРФ широко розподілений у мозку і виявляє поведінкові ефекти, які відрізняються від його ендокринних функцій. Введення КРФ у мозок піддослідних тварин імітує деякі елементи депресії в людей, зокрема зниження активності, втрату апетиту та підвищення рівня тривожності. Крім того, у пацієнтів із депресією збільшується концентрація КРФ у мозку та спинномозковій рідині. Тому гіперфункція КРФ, як і гіпофункція моноамінів може бути пов'язана з депресією. Підвищений рівень КРФ асоціюється зі стресом, і в багатьох випадках депресії передують періоди хронічного стресу. Однак дослідження антагоністів КРФ₁-рецепторів не довели, що вони є ефективними антидепресантами.

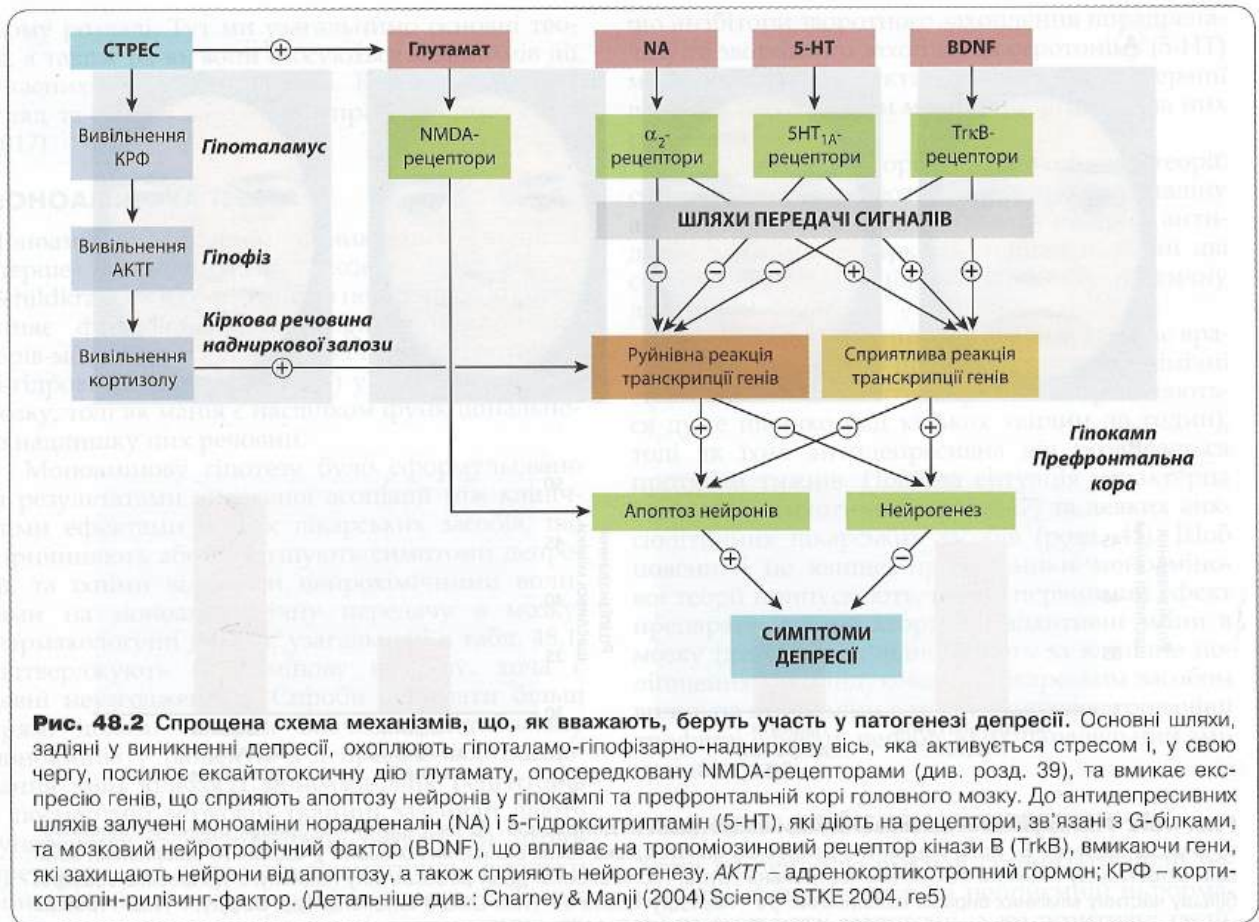


Рис. 48.2 Спрощена схема механізмів, що, як вважають, беруть участь у патогенезі депресії. Основні шляхи, задіяні у виникненні депресії, охоплюють гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь, яка активується стресом і, у свою чергу, посилює ексайтотоксичну дію глутамату, опосередковану NMDA-рецепторами (див. розд. 39), та вмикає експресію генів, що сприяють апоптозу нейронів у гіпокампі та префронтальній корі головного мозку. До антидепресивних шляхів залучені моноаміни норадреналін (NA) і 5-гідрокситриптамін (5-НТ), які діють на рецептори, зв'язані з G-білками, та мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), що впливає на тропоміозиновий рецептор кінрази В (TrkB), вмикаючи гени, які захищають нейрони від апоптозу, а також сприяють нейрогенезу. АКТГ – адренокортикотропний гормон; КРФ – кортикотролін-рилізінг-фактор. (Детальніше див.: Charney & Manji (2004) Science STKE 2004, re5)

ТРОФІЧНІ ЕФЕКТИ ТА НЕЙРОПЛАСТИЧНІСТЬ

Припускають, що значну роль у розвитку депресії відіграють знижений рівень мозкового нейротрофічного фактора (англ. brain-derived neurotrophic factor, BDNF) або порушення роботи його тирозинкіназного рецептора (TrkB). Депресивна поведінка часто пов'язана зі зниженням експресії BDNF, а лікування антидепресантами, навпаки, підвищує рівень BDNF. Значення кінрази глікогенсинтази-3 (GSK3 β) у патогенезі депресії почали вивчати після її ідентифікації як мішені стабілізатора настрою літійу (див. с. 167).

Зміни в глутаматергічній нейромедіації також можуть спричиняти депресію. Відомо, що хворі на депресію мають підвищений рівень глутамату в крові. Лікування антидепресантами може зменшити вивільнення глутамату і пригнітити функцію NMDA-рецепторів. Справді, кетамін, NMDA-антагоніст, виявляє антидепресивні властивості (див. с. 165). Вплив антидепресантів на індуковане активністю довготривале потенціювання (англ. long-term potentiation, LTP; див. розд. 39) у глутаматергічних синапсах гіпокампа неоднозначний – одразу після призначення антидепресантів спостерігаються як депресія, так і полегшення стану.

Інша думка (див.: Racagni & Popoli, 2008) полягає в тому, що власне депресія пов'язана із втратою нейронів у гіпокампі та префронтальній корі, а антидепресанти різних типів дії інгібують або повертають ці втрати, стимулюючи нейрогенез¹. Цю вражаючу ідею підтверджують різні докази:

- За результатами методів нейровізуалізації та патологоанатомічного дослідження у пацієнтів із депресією встановлено збільшення плуночків, а також зменшення розмірів гіпокампа та префронтальної кори із втратою нейронів і нейроглії. Функціональна візуалізація показує зниження активності нейронів у цих ділянках.
- У тварин той самий ефект з'являється внаслідок хронічного стресу різного генезу або після введення глюкокортикоїдів, що імітує підвищену секрецію кортизолу в людини з депресією. У людей надмірна секреція глюкокортикоїдів (синдром Кушінга; див. розд. 34) часто спричиняє депресію.

¹ Нейрогенез (див. розд. 41) – утворення нових нейронів із попередників стовбурових клітин – відбувається значною мірою в гіпокампі дорослого організму та, можливо, деінде в головному мозку, що суперечить старій догмі про те, що цей процес відбувається лише під час розвитку мозку.

- У піддослідних тварин антидепресанти або інші методи лікування, такі як електростимуляція мозку», сприяють нейрогенезу в цих ділянках та (як і в людей) відновлюють функціональну активність. Перешкодження нейрогенезу гіпокампа блокує поведінкові ефекти антидепресантів у шурів.
- 5-НТ і норадреналін, дію яких посилюють багато антидепресантів, сприяють нейрогенезу, ймовірно, через активацію відповідно 5-НТ_{1A}-рецепторів і α_2 -адренорецепторів. Цей ефект може бути опосередкованим BDNF.
- Доведено, що фізичні вправи сприяють нейрогенезу у тварин і ефективні для деяких пацієнтів з легкою та помірною депресією.

На рис. 48.2 узагальнено механізми, які можуть бути задіяні. Слід підкреслити, що ці гіпотези не доведені, але діаграма вказує на подальший рух досліджень від часу формулювання моноамінової гіпотези, пов'язаний із пропонуванням низки можливих мішеней для наступного покоління антидепресантів².

АНТИДЕПРЕСАНТИ

КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

Антидепресанти поділяють на певні категорії:

Інгібітори зворотного захоплення моноамінів

- Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (5-НТ) (СІЗЗС) (наприклад, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, сертралін, циталопрам, есциталопрам, вілазодон).
- Класичні трициклічні антидепресанти (ТЦА) (наприклад, іміпрамін, дезипрамін, амітриптилін, нортриптилін, кломіпрамін). Вони відрізняються за активністю й селективністю щодо інгібування зворотного захоплення норадреналіну та 5-НТ.
- Сучасніші, змішані інгібітори зворотного захоплення 5-НТ та норадреналіну (наприклад, венлафаксин [дещо селективний щодо 5-НТ, хоча й меншою мірою, ніж СІЗЗС], дезвенлафаксин, дулоксетин).
- Інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (наприклад, ребоксетин, атомоксетин, бупропіон).

² Припускають, що механізми, в яких глутамат, нейротрофічні фактори, моноаміни і стероїди взаємодіють для контролю за смертю нейронів, виживанням і пластичністю, було сприйнято з ентузіазмом, оскільки вони мають місце майже при кожній нервовій і психічній хворобі, від інсульту та хвороби Паркінсона до шизофренії. «Ми пропустили якусь вказівку та те, що всі ці хвороби у своїй основі однакові? Якщо це так, чому їхні ефекти так відрізняються? Це наукове досягнення чи випадковий збіг, що вказує на деякі фундаментальні принципи нейронної організації?» Ми, звичайно, не маємо відповіді на ці питання, але зазначена сфера потребує уваги.

Теорії виникнення депресії



- Моноамінова теорія, запропонована в 1965 р., стверджує, що депресія є результатом функціонального дефіциту моноамінергічної (норадреналін та/або 5-гідрокситриптамін) передачі в ЦНС.
- Теорія ґрунтується на здатності більшості антидепресантів (трициклічних антидепресантів та інгібіторів MAO) сприяти моноамінергічній передачі, а таких препаратів, як **резерпін**, – спричиняти депресію.
- Результати біохімічних досліджень у пацієнтів із депресією не підтверджують моноамінову гіпотезу в чистому вигляді.
- Хоча для пояснення механізмів виникнення депресії моноамінової гіпотези в чистому вигляді недостатньо, фармакологічні втручання в передачу моноамінів залишаються найвдалішим терапевтичним підходом.
- Теорія *негативного афективного упередження* при депресії свідчить про те, що лікарські засоби можуть миттєво змінити поведінку, але пацієнтам, які отримують ці препарати, потрібен час, щоб усвідомити покращення свого настрою.
- Останні дані свідчать про те, що депресія може бути пов'язана з нейродегенерацією та зниженим нейрогенезом у гіпокампі.
- Сучасні підходи зосереджені на вивченні інших медіаторів, шляхів передачі сигналів, факторів росту тощо, але ці теорії лишаються непідтвердженими.

- Рослинний препарат звіробою, основною діючою речовиною якого є гіперфорин: його клінічна ефективність подібна до більшості антидепресантів. Це слабкий інгібітор зворотного захоплення моноамінів, але він також має інші властивості³.

Антагоністи моноамінових рецепторів

- Такі лікарські засоби, як **міртазапін**, **тразодон**, **міансерин**, не селективні та інгібують цілу низку амінових рецепторів, зокрема α_2 -адренорецептори та 5-НТ₂-рецептори. Вони також слабо впливають на зворотне захоплення моноамінів.

Інгібітори моноаміноксидази

- Необоротні, неконкурентні інгібітори (наприклад, **фенелзин**, **транілципромін**), які є неселективними щодо підтипів MAO-A та MAO-B.

³ Хоча гіперфорин відносно позбавлений серйозних побічних ефектів, він активує цитохром P450, що призводить до суттєвої втрати ефективності (розд. 10) багатьма важливими лікарськими засобами, зокрема циклоспорином, оральними контрацептивами, деякими антиретровірусними й протипухлинними препаратами, пероральними антикоагулянтами. Це підтверджує думку, згідно з якою рослинні ліки не є безумовно безпечними, тому їх, як і будь-який інший лікарський засіб, слід застосовувати обережно.

- Оборотні селективні інгібітори MAO-A (наприклад **моклобемід**).

Агоніст рецепторів мелатоніну

- **Агомелатин** є агоністом рецепторів мелатоніну MT_1 та MT_2 та слабким антагоністом 5-HT_{2C}-рецепторів.

Змішані речовини

- **Кетамін** є неконкурентним блокаторм NMDA-каналів.

У табл. 48.2 узагальнено основні ознаки цих категорій антидепресивних лікарських засобів. Слід також згадати про електросудомну терапію (ЕСТ), електромагнітну терапію, глибоку стимуляцію мозку та стимуляцію блукального нерва, які є ефективними і зазвичай діють швидше, ніж антидепресанти (див. с. 167).

Певною мірою термін «антидепресант» вводить в оману, оскільки в наш час багато з цих лікарських засобів використовують для лікування не лише депресії, а й інших розладів. До них належать:

- нейропатичний біль (наприклад, амітриптилін, нортриптилін);
- тривожні розлади (наприклад, СИЗС, венлафлаксин, дулоксетин; розд. 45);

Класифікація антидепресантів



- Основні категорії антидепресантів:
 - інгібітори зворотного захоплення моноамінів (трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, сучасні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну та 5-HT);
 - антагоністи моноамінових рецепторів;
 - інгібітори моноаміноксидази (MAO).
- Інгібітори захоплення моноамінів діють шляхом пригнічення поглинання норадреналіну та/або 5-HT моноамінергічними нервовими закінченнями.
- Побічною дією антагоністів α_2 -адренорецепторів може бути підвищення вивільнення 5-HT.
- Інгібітори MAO пригнічують активність однієї або обох форм MAO головного мозку, збільшуючи таким чином запаси цитозольного норадреналіну та 5-HT у нервових закінченнях. Інгібування MAO типу А корелює з антидепресивною активністю. Більшість з них не селективні; **моклобемід** є селективним щодо MAO-A.
- Більшість антидепресантів необхідно приймати щонайменше 2 тиж., щоб відчути сприятливі ефекти.
- Відомо, що введення одноразової внутрішньовенної дози кетаміну (ще не затвердженого як антидепресант) викликає швидку реакцію, що триває протягом декількох днів.

- фіброміалгія (наприклад, дулоксетин, венлафлаксин, СИЗС, трициклічні антидепресанти; розд. 43);
- біполярний афективний розлад (наприклад, флуоксетин у комбінації з **оланзапіном**; див. далі);
- відмова від куріння (наприклад бупропіон; розд. 50);
- синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (наприклад атомоксетин; розд. 49).

ТЕСТУВАННЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

ТВАРИННІ МОДЕЛІ

Прогрес у розкритті нейрохімічних механізмів, як і в багатьох сферах психофармакології, обмежений браком якісних тваринних моделей депресії. Не відомо про стан у тварин, який відповідав би спадковій формі депресії у людей. Процедури, що зумовлюють помірний стрес (наприклад, тест на примусове плавання та ін.), створюють у тварин поведінкові стани (відмова від соціальної взаємодії, втрата апетиту, зниження рухової активності тощо), які імітують прояви депресії у людей (див.: O'Leary & Cryan, 2013). Під час таких випробувань сучасні антидепресанти нівелюють (реверсують) симптоми депресії. Однак потрібні нові лікарські засоби для лікування різних форм депресії, резистентних до ліків, що вже існують, тому необхідні нові тваринні моделі. Для імітації різних аспектів цього розладу широко вивчали генетично модифікованих мишей (наприклад з «нокдауном» генів 5-HT, норадреналіну і транспортерів глутамату, мутаціями або «нокдауном» генів 5-HT-рецепторів тощо). Однак хорошу тваринну модель депресії, резистентної до лікарських засобів, ще належить розробити (Willner & Belzung, 2015).

ТЕСТИ НА ЛЮДЯХ

Ефект антидепресантів у клінічному аспекті зазвичай вимірюють за суб'єктивними шкалами, такими як шкала Гамільтона чи шкала депресії Бека. Депресія клінічно виявляється у різних формах, її симптоми не однакові у різних пацієнтів та залежно від часу. Отже, кількісне визначення є складним, і результати багатьох клінічних випробувань антидепресантів зазвичай демонструють досить незначні ефекти, враховуючи суттєву відповідь на плацебо. Високим є рівень індивідуальних варіацій: у 30–40 % пацієнтів не виявляють жодних покращень, можливо, через генетичні фактори (див. далі параграф про клінічну ефективність).

МЕХАНІЗМ ДІЇ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

ХРОНІЧНІ АДАПТАЦІЙНІ ЗМІНИ

З огляду на невідповідність між швидким настанням нейрохімічних ефектів під дією більшої частини антидепресантів і повільною демонстрацією їх антидепресивних впливів, докладаються

Таблиця 48.2 Категорії антидепресантів та їх характеристики

Категорія та приклади	Дія(ї)	Небажані ефекти	Ризик передозування	Фармакокінетика	Примітки
Інгібітори зворотного захоплення моноамінів					
(1) СІЗЗС	Усі високоселективні для 5-НТ	Нудота, діарея, збудження, безсоння, аноргазмія Пригнічують метаболізм інших лікарських засобів, тому є ризик взаємодії	Низький ризик передозування, але не слід застосовувати в комбінації з інгібіторами MAO	–	–
Флуоксетин	Те саме	Те саме	Те саме	Тривалий $t_{1/2}$ (24–96 год)	–
Флувоксамін	Те саме	Те саме	Те саме	$t_{1/2}$ 18–24 год	Менш виражена нудота, ніж при застосуванні інших СІЗЗС
Пароксетин	Те саме	Те саме	Те саме	$t_{1/2}$ 18–24 год	Синдром відміни
Циталопрам	Те саме	Те саме	Те саме	$t_{1/2}$ 24–36 год	–
Есциталопрам	Те саме	Те саме	Те саме	$t_{1/2}$ 24–36 год	Активний S-ізомер циталопраму Менше побічних ефектів
Сертралін	Те саме	Те саме	Те саме	$t_{1/2}$ 24–36 год	–
Вілазодон	Те саме. Також виявляє часткову агоністичну активність щодо 5-НТ _{1A} -рецепторів	Те саме	Те саме	$t_{1/2}$ 25 год	–
Вортиоксетин	Те саме. Також має часткову агоністичну активність щодо рецепторів 5-НТ _{1A} та 5-НТ _{1B} та антагоністичну активність щодо 5-НТ _{3A} -рецепторів	Те саме	Те саме	$t_{1/2}$ > 60 год	–
(2) Група класичних ТЦА^a	Інгібування зворотного захоплення норадреналіну та 5-НТ	Седативний ефект Антихолінергічні ефекти (сухість у роті, закріп, затуманення зору, затримка сечі тощо) Постуральна гіпотензія Судоми Імпотенція Взаємодія з депресантами ЦНС (особливо алкоголем, інгібіторами MAO)	Шлуночкові аритмії Високий ризик у поєднанні з депресантами ЦНС	–	Антидепресанти першого покоління, досі використовують дуже широко, хоча нові сполуки зазвичай мають менше побічних ефектів і нижчий ризик передозування
Іміпрамін	Неселективний Перетворюється в дезипрамін	Те саме	Те саме	$t_{1/2}$ 4–18 год	–
Дезипрамін	Селективний щодо норадреналіну	Те саме	Те саме	$t_{1/2}$ 12–24 год	–
Амітриптилін	Неселективний	Те саме	Те саме	$t_{1/2}$ 12–24 год Перетворюється в нортриптилін	Широко використовують також для лікування нейропатичного болю (розд. 43)

^aІншими ТЦА є досулепін, доксерпін, лофепрамін, триміпрамін

Таблиця 48.2 Категорії антидепресантів та їх характеристики – продовження

Категорія та приклади	Дія(ї)	Небажані ефекти	Ризик передозування	Фармакокінетика	Примітки
Нортриптилін	Слабоселективний щодо норадреналіну	Те саме	Те саме	Тривалий $t_{1/2}$ (24–96 год)	Тривала дія, менший заспокійливий ефект
Кломіпрамін	Неселективний	Те саме	Те саме	$t_{1/2}$ 18–24 год	Також використовують для лікування тривожних розладів
(3) Інші інгібітори зворотного захоплення 5-НТ/норадреналіну^б					
Венлафаксин	Слабкий неселективний інгібітор зворотного захоплення норадреналіну/5-НТ Також неселективно блокує рецептори	Як у СІЗЗС Часто спостерігається синдром відміни, особливо при пропуску дози	Безпечний при передозуванні	Короткий $t_{1/2}$ (~5 год) Перетворюється у дезвенлафаксин, який інгібує захоплення норадреналіну	Вважають, що він діє швидше, ніж інші антидепресанти, і є ефективнішим у пацієнтів із «резистентністю до лікування» Зазвичай його класифікують як неселективний блокатор захоплення норадреналіну/5-НТ, хоча дані <i>in vitro</i> демонструють селективність щодо 5-НТ
Дулоксетин	Потужний неселективний інгібітор зворотного захоплення норадреналіну/5-НТ Не впливає на рецептори моноамінів	Менше побічних ефектів, ніж у венлафаксину Седативний ефект, запаморочення, нудота Статева дисфункція	Див. СІЗЗС вище	$t_{1/2}$ ~14 год	Також використовують для лікування нетримання сечі (див. розд. 30) і тривожних розладів
Звіробій (діюча речовина – гіперфорин)	Слабка неселективність Інгібітор зворотного захоплення норадреналіну/5-НТ Також неселективні ефекти блокування рецепторів	Мало побічних ефектів Ризик взаємодій з іншими ліками через посилений метаболізм препаратів (наприклад, втрата ефективності циклоспорину, протидіабетичних лікарських засобів тощо)	–	$t_{1/2}$ ~12 год	Вільно доступний як сирий рослинний препарат Ефективність подібна до інших антидепресантів, з меншою кількістю гострих побічних ефектів, але є ризик серйозних взаємодій ліків
(4) Селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну					
Бупропіон	Селективний інгібітор зворотного захоплення норадреналіну порівняно з 5-НТ, але також інгібує захоплення дофаміну. Перетворюється на активні метаболіти (наприклад радафаксин)	Головний біль, сухість у роті, збудження, безсоння	Судоми при високих дозах	$t_{1/2}$ ~12 год Період напіввиведення з плазми крові ~20 год	Застосовують при депресії, пов'язаній з тривогою Препарат з уповільненим вивільненням використовують для лікування нікотинної залежності (розд. 50)
Ребоксетин	Селективний інгібітор зворотного захоплення норадреналіну	Запаморочення Безсоння Антихолінергічні ефекти	Безпечний при передозуванні (низький ризик порушення серцевого ритму)	$t_{1/2}$ ~12 год	Менш ефективний, ніж ТЦА Схожий препарат атомоксетин нині використовують переважно для лікування СДУГ (розд. 49)

^бІншими інгібіторами зворотного захоплення 5-НТ/норадреналіну є мілнаципран і левомілнаципран

Таблиця 48.2 Категорії антидепресантів та їх характеристики – продовження

Категорія та приклади	Дія(ї)	Небажані ефекти	Ризик передозування	Фармакокінетика	Примітки
Мапротилін	Селективний інгібітор зворотного захоплення норадреналіну	Як у ТЦА; немає значних переваг	Як у ТЦА	Тривалий $t_{1/2}$ ~40 год	Немає значних переваг порівняно з ТЦА
Антагоністи моноамінових рецепторів					
Міртазапін	Блокує α_2 - та 5-HT _{2C} -рецептори	Сухість у роті Седативний ефект Збільшення маси тіла	Жодних серйозних взаємодій ліків	$t_{1/2}$ 20–40 год	Вважають, що він починає діяти швидше, ніж інші антидепресанти
Тразодон	Блокує 5-HT _{2A} - та 5-HT _{2C} -рецептори, а також H ₁ -рецептори. Слабкий інгібітор зворотного захоплення 5-HT (посилює вивільнення норадреналіну/5-HT)	Седативний ефект Гіпотензія Порушення серцевого ритму	Безпечний при передозуванні	$t_{1/2}$ 6–12 год	Подібний до нефазодону
Міансерин	Блокує α_1 , α_2 , 5-HT _{2A} - та H ₁ -рецептори	Слабші анти-мускаринові та серцево-судинні ефекти, ніж у ТЦА Агранулоцитоз, апластична анемія	–	$t_{1/2}$ 10–35 год	Рекомендовано аналіз крові на початку лікування
Інгібітори MAO					
	Інгібують MAO-A та/або MAO-B Раніше розроблені сполуки мають тривалу дію завдяки ковалентному зв'язуванню з ферментом				
Фенелзін	Неселективний	«Сирний синдром» при вживанні продуктів харчування, що містять тирамін (див. у тексті) Антихолінергічні побічні ефекти Гіпотензія Безсоння Збільшення маси тіла Ураження печінки (рідко)	Багато взаємодій з іншими ліками (ТЦА, опіоїди, симпатоміметичні препарати) – ризик розвитку серйозної гіпертензії внаслідок «сирного синдрому»	$t_{1/2}$ 1–2 год Тривала дія завдяки необоротному зв'язуванню	–
Транілципромін	Неселективний	Як у фенелзину	Як у фенелзину	$t_{1/2}$ 1–2 год Тривала дія завдяки необоротному зв'язуванню	–
Ізокарбоксазид	Неселективний	Як у фенелзину	Як у фенелзину	Тривалий $t_{1/2}$ ~36 год	–
Моклобемід	Селективний щодо MAO-A Коротка дія	Нудота, безсоння, збудження	Взаємодії менш тяжкі, ніж з іншими інгібіторами MAO; відсутні дані про «сирний синдром»	$t_{1/2}$ 1–2 год	Безпечніша альтернатива порівняно з іншими інгібіторами MAO

Таблиця 48.2 Категорії антидепресантів та їх характеристики – продовження

Категорія та приклади	Дія(ї)	Небажані ефекти	Ризик передозування	Фармакокінетика	Примітки
Агоніст рецепторів мелатоніну					
Агомелатин	Агоніст MT_1 - та MT_2 -рецепторів Слабкий антагоніст 5-HT _{2C} -рецепторів	Головний біль, запаморочення, сонливість, втома, порушення сну, тривожність, нудота, шлунково-кишкові розлади, пітливість	Наразі доступні обмежені дані	$t_{1/2}$ 1–2 год	Не слід поєднувати з етанолом Зазвичай приймають один раз на день, перед сном
NMDA-антагоніст					
Кетамін	Блокатор NMDA-каналів	Психотомімічний у високих дозах (див. розд. 49) Може спричинити цистит при тривалому застосуванні у високих дозах	Низька смертність від передозування	$t_{1/2}$ 2–4 год Внутрішньовенне введення	Антидепресант зі швидкою дією, яка триває протягом декількох днів після одноразового в/в введення дози Ефективний у пацієнтів, резистентних до інших антидепресантів Метаболіти кетаміну потенційно відповідають за антидепресивну дію

5-HT – 5-гідрокситриптамін; СДУГ – синдром дефіциту уваги з гіперактивністю; ЦНС – центральна нервова система; в/в – внутрішньовенно; МАО – моноаміноксидаза; СИЗС – селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну; ТЦА – трициклічний антидепресант

зусилля, щоб визначити, чи виникає терапевтичний результат від повільних адаптаційних змін, зумовлених тривалим впливом цих препаратів (Racagni & Popoli, 2008).

Такий підхід дав змогу встановити, що деякі рецептори моноамінів, зокрема β_1 - і α_2 -адренорецептори, були постійно заблоковані внаслідок тривалого застосування антидепресантів, а в деяких випадках – і впливу ЕСТ. На прикладі експериментальних тваринних моделей було продемонстровано зменшення кількості сайтів зв'язування, а також зменшення функціональної відповіді на дію агоністів (наприклад, стимулювання утворення цАМФ агоністами β -адренорецепторів). Ймовірно, у людей також відбувається зниження рівня чутливості рецепторів, оскільки ендокринні реакції на клонідин, агоніст α_2 -адренорецепторів, при тривалому лікуванні антидепресантами зменшуються. Однак не зрозуміло, чи релевантні ці знахідки щодо реакцій на антидепресанти. Втрата β -адренорецепторів як фактора полегшення депресії не відповідає теорії, оскільки антагоністи β -адренорецепторів не є антидепресантами.

При швидкому введенні можна очікувати, що інгібування захоплення 5-HT (наприклад за допомогою СИЗС) зумовить підвищення рівня 5-HT у синапсі шляхом пригнічення зворотного захоплення в нервових закінченнях. Однак рівень синаптичного 5-HT зростає менше, ніж очікувалося. Це пов'язано з тим, що підвище-

на активація 5-HT_{1A}-рецепторів на сомі та дендритах 5-HT-умісних нейронів шва (рис. 48.3, А) пригнічує ці нейрони і таким чином зменшує вивільнення 5-HT, скасовуючи певною мірою ефект інгібування зворотного захоплення в цих закінченнях. При тривалій фармакотерапії підвищений рівень 5-HT у соматодендритній ділянці десенсибілізує 5-HT_{1A}-рецептори, зменшуючи їх інгібувальний вплив на вивільнення 5-HT з нервових закінчень.

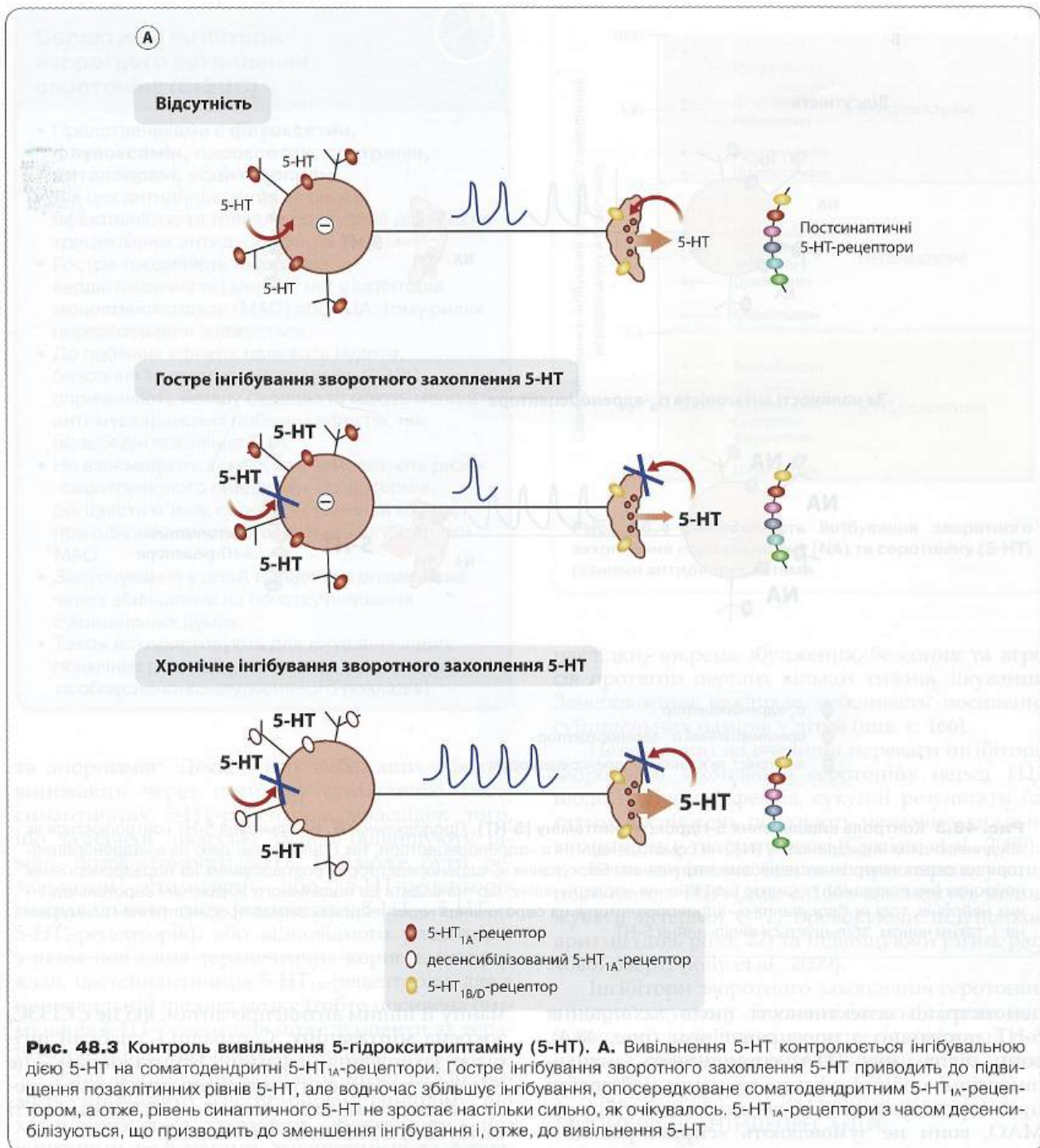
НОРАДРЕНЕРГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ВИВІЛЬНЕННЯ 5-HT

Блокування пресинаптичних α_2 -адренорецепторів на норадренергічних нервових закінченнях у центральній нервовій системі (ЦНС) зменшує негативну реакцію від вивільненого норадреналіну і, отже, посилює подальше його вивільнення (див. розд. 15 і 38). Крім того, антагоністи α_2 -адренорецепторів можуть непрямо посилити вивільнення 5-HT.

Вплив антагоністів α_2 -адренорецепторів на рівень синаптичного норадреналіну та 5-HT на початку був би швидким, але ці зміни мають якимось чином викликати інші, повільніші, адаптаційні реакції, що спричиняють поступовий розвиток антидепресивних ефектів.

ЕКСПРЕСІЯ ГЕНІВ І НЕЙРОГЕНЕЗ

Нещодавні дослідження зосереджувалися на внутрішньоклітинних сигнальних шляхах, змі-



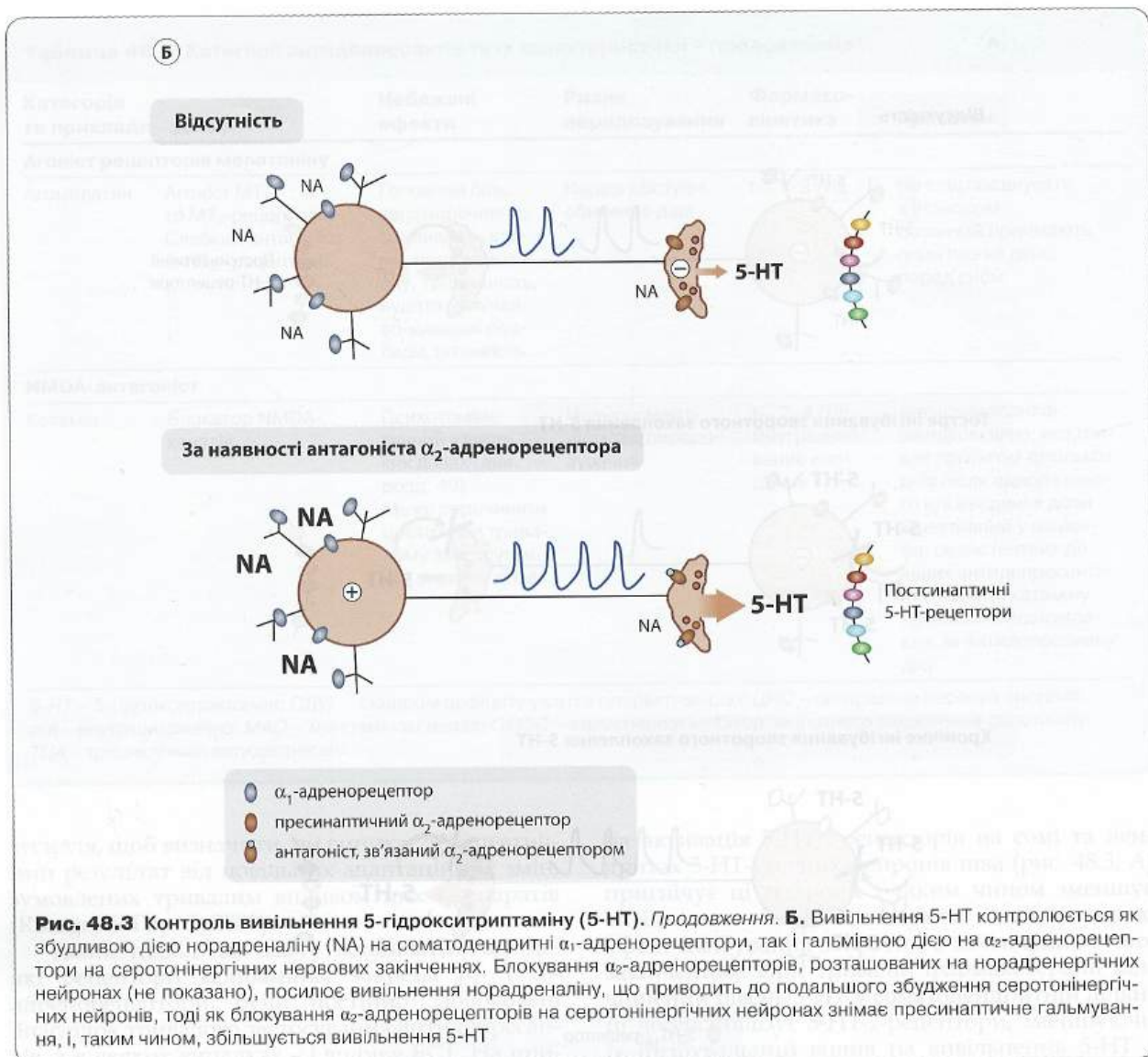
нах експресії генів та нейрогенезі. Багато уваги було приділено тому, як антидепресанти можуть активувати фактор транскрипції, CREB, білок, що зв'язує елемент відповіді на цАМФ (англ. cAMP response element-binding protein). Роль інших факторів транскрипції, таких як родини Fos та NF-κB, вивчено менш детально. Як було зазначено вище, кілька антидепресантів сприяють нейрогенезу в гіпокампі, механізму, що може пояснювати повільний розвиток терапевтичного ефекту. Триває подальше вивчення ролі підвищення рівня синаптичного норадреналіну та

5-HT для індукування змін експресії генів і нейрогенезу, а також задіяних механізмів.

ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ МОНОАМІНІВ

СЕЛЕКТИВНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ СЕРОТОНІНУ

Це група антидепресантів, які призначають найчастіше. До них належать: **флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, циталопрам, есциталопрам та сертралін** (див. табл. 48.2). Окрім



демонстрації селективності щодо захоплення 5-HT порівняно з норадреналіном (рис. 48.4), вони рідше, ніж ТЦА, спричиняють антихолінергічні побічні ефекти та менш небезпечні при передозуванні. На відміну від інгібіторів MAO, вони не зумовлюють «сирної реакції». Їх також використовують для лікування тривожних розладів (див. розд. 45) та передчасної еякуляції. **Вортиоксетин** – це новий СІЗЗС, який також має часткову агоністичну активність щодо рецепторів 5-HT_{1A} та 5-HT_{1B} і є антагоністом інших 5-HT-рецепторів, зокрема 5-HT_{2A}-рецепторів.

Деякі пацієнти можуть краще реагувати на один лікарський засіб із групи СІЗЗС, ніж на інший. Це може бути зумовлено додатковими фармакологічними властивостями кожного окремого препарату, наявністю у них широкого спектра інших ефектів. Флуоксетин виявляє активність 5-HT_{2C}-антагоніста – властивість, прита-

манну й іншим антидепресантам, які не є СІЗЗС, зокрема **міртазапіну**. Сертралін – слабкий інгібітор захоплення дофаміну. Есциталопрам – це S-ізомер рацемічного циталопраму. У нього немає антигістамінних властивостей та здатності інгібувати CYP2D6, як у ізомера R.

Фармакокінетичні аспекти

СІЗЗС добре всмоктуються при пероральному застосуванні, і більшість із них має період напіввиведення з плазми крові 18–24 год (флуоксетин діє довше 24–96 год). Пароксетин і флуоксетин не застосовують у комбінації з ТЦА, щоб запобігти зростанню токсичності ТЦА внаслідок інгібування їх метаболізму в печінці через взаємодію з CYP2D6.

Небажані ефекти

До поширених побічних ефектів СІЗЗС належать нудота, анорексія, безсоння, втрата лібідо

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)

- Представниками є **флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, сертралін, циталопрам, есциталопрам**.
- Дія цих антидепресантів за своєю ефективністю та тривалістю подібна до ефектів трициклічних антидепресантів (ТЦА).
- Гостра токсичність (особливо кардіотоксичність) менша, ніж у інгібіторів моноаміноксидази (МАО) або ТЦА, тому ризик передозування знижується.
- До побічних ефектів належать нудота, безсоння та статева дисфункція. СІЗЗС спричиняють меншу седацию та мають менше антимускаринових побічних ефектів, ніж попередні покоління ТЦА.
- Не взаємодіють з їжею, але зумовлюють ризик «серотонінового синдрому» (гіпертермія, ригідність м'язів, серцево-судинний колапс) при одночасному застосуванні з інгібіторами МАО.
- Застосування у дітей та підлітків ризиковане через збільшення на початку лікування суїцидальних думок.
- Також використовують для лікування інших психічних розладів (наприклад, тривожного та обсесивно-компульсивного розладів).

та аноргазмія⁴. Деякі з цих небажаних ефектів виникають через посилену стимуляцію постсинаптичних 5-НТ-рецепторів унаслідок того, що зазначені лікарські засоби підвищують рівень позаклітинного 5-НТ. Це може бути результатом стимуляції або 5-НТ-рецепторів неправильного типу (наприклад, 5-НТ₂, 5-НТ₃ і 5-НТ₄-рецепторів), або відповідного рецептора, з яким пов'язана терапевтична користь (наприклад, постсинаптичних 5-НТ_{1A}-рецепторів), але в неправильній ділянці мозку (тобто посилена стимуляція 5-НТ-рецепторів може зумовити як терапевтичну дію, так і побічну реакцію).

У поєднанні з інгібіторами МАО СІЗЗС можуть спричиняти «серотоніновий синдром», що характеризується тремором, збудженням, підвищеними рефлексами, гіпертермією та серцево-судинним колапсом, з якими пов'язана висока летальність.

Відомо про посилення агресії та інколи насильства у пацієнтів, які отримували флуоксетин, але це не було підтверджено контрольованими дослідженнями. Застосовувати СІЗЗС не рекомендують для лікування депресії в дітей віком до 18 років, для яких ефективність цих препаратів сумнівна і можливі негативні

⁴ Таким чином, СІЗЗС, навпаки, можна використовувати для лікування передчасної еякуляції. Так, дапоксетин має короткий період напіввиведення, і його приймають за 1-3 год до статевого акту.



Рис. 48.4 Селективність інгібування зворотного захоплення норадреналіну (NA) та серотоніну (5-НТ) різними антидепресантами

наслідки, зокрема збудження, безсоння та агресія протягом перших кількох тижнів лікування. Занепокоєння викликає можливість посилення суїцидальних намірів у дітей (див. с. 166).

Незважаючи на очевидні переваги інгібіторів зворотного захоплення серотоніну перед ТЦА щодо побічних ефектів, сукупні результати багатьох досліджень показують незначну загальну відмінність у толерантності (Cipriani et al., 2009).

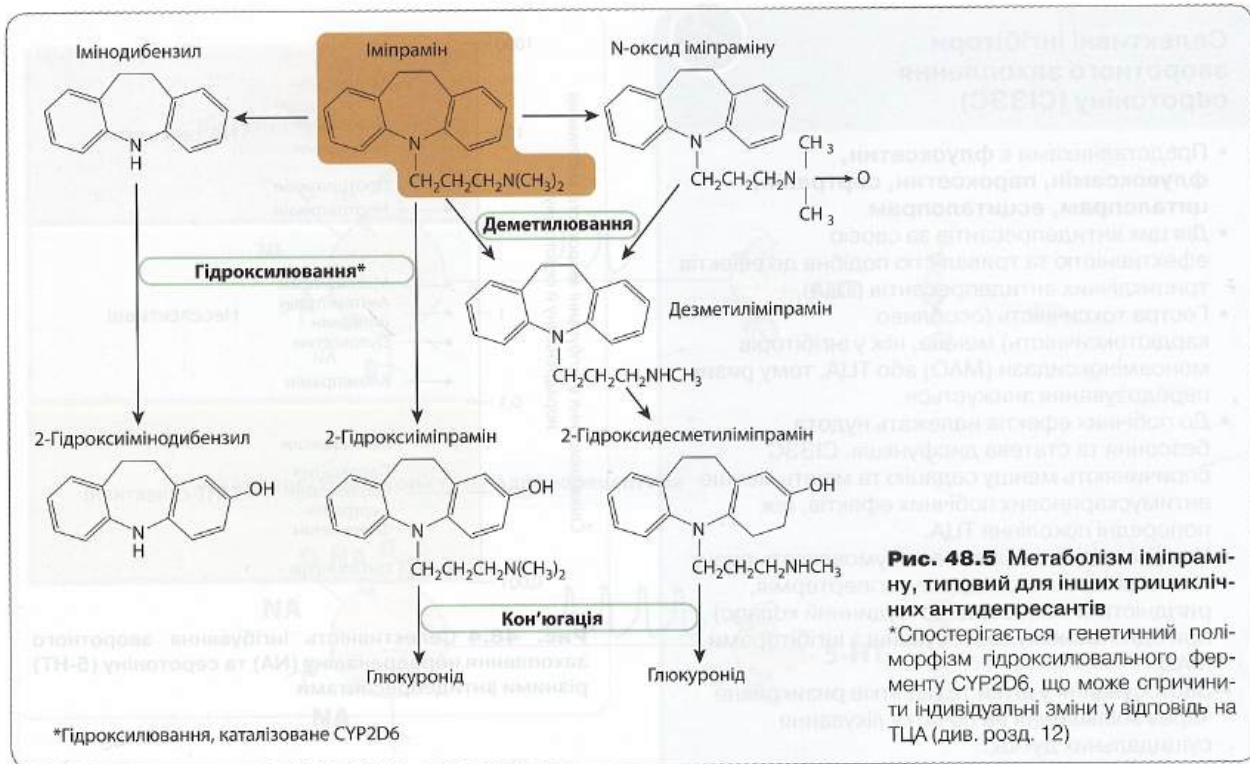
Вони порівняно безпечні при передозуванні порівняно з ТЦА (див. с. 166), але можуть продовжувати інтервал Q-T, провокуючи шлуночкові аритмії (див. розд. 22) та підвищуючи ризик раптової смерті (Jolly et al., 2009).

Інгібітори зворотного захоплення серотоніну використовують у лікуванні багатьох інших психічних розладів, таких як депресія, тривожні розлади та обсесивно-компульсивний розлад (див. розд. 45).

ТРИЦИКЛІЧНІ АНТИДЕПРЕСАНТИ

ТЦА (іміпрамі́н, дезипрамі́н, амітриптилі́н, нортриптилі́н, кломіпрамі́н) досі широко використовують у клінічній практиці, але вони далекі від ідеалу. Потреба в лікарських препаратах, які діють швидше і надійніше, спричиняють менше побічних ефектів і менш небезпечні при передозуванні, зумовила появу нових інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та інших антидепресантів.

ТЦА за своєю структурою тісно пов'язані з феногіазинами (розд. 47) і спочатку (в 1949 р.) були синтезовані як потенційні антипсихотичні лікарські засоби. Деякі з них є третинними амінами і досить швидко деметилуються



in vivo (рис. 48.5) до відповідних вторинних амінів (наприклад, іміпрамін до дезипраміну, амітриптилін до нортриптиліну), які самі по собі активні та можуть вводитися як лікарські засоби. До інших трициклічних похідних з дещо модифікованими зв'язками в структурі належить доксемін. Фармакологічні відмінності між цими препаратами не дуже великі та пов'язані переважно з їхніми побічними ефектами, розглянутими нижче.

Деякі ТЦА також використовують для лікування нейропатичного болю (див. розд. 43).

Механізм дії

Як уже зазначалося, головний безпосередній ефект ТЦА полягає у блокуванні зворотного захоплення амінів нервовими закінченнями внаслідок конкуренції за сайт зв'язування амінотранспортера (розд. 15). Більшість ТЦА інгібують зворотне захоплення норадреналіну й 5-НТ (див. рис. 48.4), проте значно менше впливають на поглинання дофаміну. Було висловлено припущення, що покращення емоційних симптомів відображає переважно посилення 5-НТ-опосередкованої передачі, тоді як полегшення біологічних симптомів є наслідком зменшення обмежень для норадренергічної передачі. Інтерпретацію ускладнює той факт, що основні метаболіти ТЦА виявляють значну фармакологічну активність (у деяких випадках навіть більшу, ніж у вихідного препарату) і часто відрізняються від вихідного препарату селективністю щодо норадреналіну/5-НТ (табл. 48.3).

Таблиця 48.3 Інгібування зворотного захоплення нейронального норадреналіну (NA) та серотоніну (5-НТ) трициклічними антидепресантами та їхніми метаболітами

Лікарський засіб/ метаболіт	Зворотне захоплення норадреналіну	Зворотне захоплення 5-НТ
Іміпрамін	+++	++
Дезметиліміпрамін (DMI) (також відомий як дезипрамін)	++++	+
Гідрокси-DMI	+++	-
Кломіпрамін (CMI)	++	+++
Дезметил-СMI	+++	+
Амітриптилін (AMI)	++	++
Нортриптилін (дезметил-AMI)	+++	++
Гідроксинортриптилін	++	++

Окрім впливу на зворотне захоплення амінів, більшість ТЦА діють на інші рецептори, зокрема мускариночутливі холінорецептори, гістамінові рецептори та 5-НТ-рецептори. Антимускаринові ефекти ТЦА є причиною різноманітних побічних реакцій (див. далі).

Небажані ефекти

У здорових людей ТЦА спричиняють седацию, сплутаність свідомості та порушення координації рухів. Ці ефекти також спостерігаються у пацієнтів з депресією в перші кілька днів лікування, але зазвичай зникають через 1–2 тиж. застосування, коли розвивається антидепресивний ефект.

ТЦА зумовлюють низку побічних ефектів, головним чином через втручання в роботу вегетативного контролю.

До антиму斯卡ринових ефектів належать сухість у роті, затуманення зору, закреп та затримка сечі. Ці ефекти сильно виражені при застосуванні амітриптиліну та значно слабші при використанні дезипраміну. При прийманні ТЦА виникає постуральна гіпотензія. Це видається незвичним для препаратів, що підсилюють норадренергічну передачу, і, можливо, є результатом впливу на адренергічну передачу в медулярному вазомоторному центрі. Іншим поширеним побічним ефектом є седация, її тривалий ефект призводить до сонливості та труднощів з концентрацією уваги, що впливає на денну працездатність.

ТЦА, особливо при передозуванні, можуть спричинити шлуночкові аритмії, пов'язані з подовженням інтервалу Q-T (див. розд. 22). Звичайні терапевтичні дози ТЦА збільшують ризик раптової серцевої смерті.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

ТЦА частіше спричиняють небажані ефекти, якщо їх вживати разом з іншими лікарськими засобами (див. розд. 58). Це зумовлено тим, що ТЦА метаболізуються в печінці ферментами мікосомального цитохрому P450 (CYP), а цей процес можуть гальмувати інші лікарські засоби (наприклад, антипсихотичні препарати та деякі стероїди).

ТЦА посилюють дію алкоголю та анестетиків, хоча механізм цього не відомий. Описано випадки смерті внаслідок пригнічення дихання при вживанні алкоголю. ТЦА також перешкоджають дії різних антигіпертензивних препаратів (див. розд. 23), що має потенційно небезпечні наслідки, тому їх застосування пацієнтами з артеріальною гіпертензією потребує ретельного контролю.

Гостра токсичність

ТЦА небезпечні при передозуванні, і свого часу їх широко використовували під час спроб суїциду, що стало важливим поштовхом для розробки безпечніших антидепресантів. Вони впливали переважно на ЦНС та серцево-судинну систему. Першими ознаками передозування ТЦА є перезбудження та марення, що може супроводжуватися судомами. Далі настає кома та пригнічення дихання, що триває протягом декількох днів. Характерні виражені атропіно-

подібні ефекти: сухість у роті, сухість шкіри, мідріаз та гальмування перистальтики кишечника і сечового міхура. Для протидії атропіноподібним ефектам ТЦА використовували антихолінестеразні препарати, але в наш час застосування їх не рекомендовано. Часто спостерігаються порушення серцевого ритму, і раптова смерть (рідко) може настати від фібриляції шлуночків.

Фармакокінетичні аспекти

Усі ТЦА швидко всмоктуються при пероральному застосуванні й тісно зв'язуються з альбумінами у плазмі крові, більшість з них зв'язана на 90–95 % при терапевтичних концентраціях у плазмі крові. Вони також зв'язуються з позасудинними тканинами, що обумовлює їх загалом дуже великий обсяг розподілу (зазвичай 10–50 л/кг; див. розд. 9) і низькі показники виведення. Позасудинна секвестрація разом із сильним зв'язуванням з альбуміном плазми означає, що гемодіаліз не є ефективним засобом для посилення виведення препарату.

ТЦА метаболізуються у печінці двома основними шляхами: N-деметилуванням та кільцевим гідроксилуванням (див. рис. 48.5). Як деметильовані, так і гідроксильовані метаболіти зазвичай зберігають біологічну активність (табл. 48.4). Під час тривалого застосування ТЦА концентрація цих метаболітів у плазмі крові, як правило, відповідає такій вихідного лікарського засобу, хоча є суттєві індивідуальні розбіжності. Інактивація препаратів відбувається шляхом глюкуронування гідроксильованих метаболітів, при цьому глюкуроніди виводяться із сечею.

Загальні періоди напіввиведення ТЦА зазвичай тривалі, коливаються від 10 до 20 год для іміпраміну та дезипраміну до приблизно 80 год для протриптиліну і навіть довші у пацієнтів похилого віку. Тому можливе поступове накопичення, що призводить до розвитку побічних ефектів.

Таблиця 48.4 Субстрати та інгібітори моноаміноксидази типу А та типу В

	Тип А	Тип В
Основні (пріоритетні) субстрати	Норадреналін 5-гідрокситриптамін	Фенілетиламін Бензиламін
Неспецифічні субстрати	Дофамін Тирамін	Дофамін Тирамін
Специфічні інгібітори	Клоргілін Моклобемід	Селегілін
Неспецифічні інгібітори	Паргілін Транілципромін Ізокарбоксазид	Паргілін Транілципромін Ізокарбоксазид

ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ СЕРОТОНІНУ Й НОРАДРЕНАЛІНУ (ІЗЗСН)

Ці лікарські засоби відносно неселективні щодо поглинання 5-НТ та норадреналіну. До них належать **венлафаксин**, **десвенлафаксин** і **дулоксетин** (див. табл. 48.2).

Зі збільшенням дози венлафаксину його ефективність також зростає, і це можна інтерпретувати як демонстрацію того, що його слабка дія щодо інгібування зворотного захоплення норадреналіну може посилити інгібування зворотного захоплення 5-НТ, яке виникає при менших дозах. Ця комбінація забезпечує додаткові терапевтичні переваги. Усі ці лікарські засоби приймають перорально; є препарати з повільним вивільненням, які зменшують частоту виникнення нудоти. Венлафаксин, десвенлафаксин і дулоксетин ефективні при деяких тривожних розладах (див. розд. 45). Десвенлафаксин може бути корисним для лікування передменопаузальних симптомів, таких як «припливи» та безсоння. Дулоксетин також використовують для лікування нейропатичного болю, фіброміалгії (див. розд. 43) та нетримання сечі.

Венлафаксин та дулоксетин метаболізуються СYP2D6. Венлафаксин перетворюється на десвенлафаксин, який сильніше інгібує зворотне захоплення норадреналіну. Небажані ефекти зазначених препаратів (головний біль, безсоння, статеві дисфункція, сухість у роті, запаморочення, пітливість та зниження апетиту) виникають

здебільшого у зв'язку з посиленою активацією адренорецепторів. Найпоширенішими симптомами передозування є пригнічення ЦНС, токсичність серотоніну, судоми та порушення серцевої провідності. Відомо, що дулоксетин спричиняє гепатотоксичність, тому протипоказаний пацієнтам із порушенням функцій печінки.

ІНШІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ НОРАДРЕНАЛІНУ

Бупропіон гальмує зворотне захоплення як норадреналіну, так і дофаміну (але не 5-НТ), але, на відміну від кокаїну та амфетаміну (див. розд. 49), не спричиняє ейфорії, і на сьогодні не спостерігається широке зловживання ним. Метаболізується до активних метаболітів. Його також використовують для лікування нікотинової залежності (див. розд. 50). У високих дозах може зумовити судоми. **Ребоксетин** та **атомоксетин** є високоселективними інгібіторами зворотного захоплення норадреналіну, але їхня ефективність при депресії нижча, ніж у ТЦА. Атомоксетин схвалено для лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (див. розд. 49).

АНТАГОНІСТИ МОНОАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ

Міртазапін блокує не лише α_2 -адренорецептори, а й інші рецептори, зокрема 5-НТ_{2C}-рецептори, що може сприяти антидепресивній дії. Блокування α_2 -адренорецепторів посилює вивільнення як норадреналіну, так і 5-НТ (див. рис. 38.3, Б); однак одночасне блокування рецепторів 5-НТ_{2A} та 5-НТ₃ зменшує небажані ефекти, опосередковані цими рецепторами (на-

Трициклічні антидепресанти

- Трициклічні антидепресанти хімічно пов'язані з фенотіазиновими антипсихотичними лікарськими засобами (розд. 47), а деякі виявляють ефекти неселективного блокувача рецепторів.
- Важливими представниками є **імипрамін**, **амітриптилін** і **кломіпрамін**.
- Більшість з них мають тривалу дію та часто перетворюються на активні метаболіти.
- Важливі побічні ефекти: седація (блокування Н₁-рецепторів гістаміну), постуральна гіпотензія (блокування α -адренорецепторів), сухість у роті, затуманення зору, закріп (блокування мускарінчутливих холінорецепторів), зрідка манія та судоми. Ризик шлуночкових аритмій.
- Небезпечні при гострому передозуванні: сплутаність свідомості та манія, серцева аритмія.
- Можуть взаємодіяти з іншими лікарськими засобами (наприклад, анестетиками, гіпотензивними й нестероїдними протизапальними засобами) та алкоголем; не слід призначати одночасно з інгібіторами моноаміноксидази.
- Також їх використовують для лікування нейропатичного болю.

Інші інгібітори зворотного захоплення моноамінів

- **Венлафаксин** є інгібітором зворотного захоплення 5-НТ, але менш селективний щодо 5-НТ порівняно з норадреналіном, ніж СИЗС. Він метаболізується до **десвенлафаксину**, який також є антидепресантом.
- **Дулоксетин** інгібує зворотне захоплення норадреналіну та 5-НТ.
- **Бупропіон** є інгібітором зворотного захоплення норадреналіну й дофаміну.
- Загалом схожі з ТЦА, але не виявляють суттєвих ефектів блокування рецепторів, тому рідше спричиняють побічні реакції.
- Менший ризик шкідливого впливу на серце, тому безпечніші при передозуванні, ніж ТЦА.
- Їх можна використовувати для лікування інших розладів:
 - **венлафаксин**, **десвенлафаксин** та **дулоксетин** – тривожних розладів;
 - **дулоксетин** – нейропатичного болю та фіброміалгії;
 - **дулоксетин** – нетримання сечі;
 - **бупропіон** – нікотинової залежності.

приклад, статева дисфункція та нудоту), але не впливає на стимуляцію постсинаптичних 5-HT_{1A}-рецепторів. Він також блокує гістамінові H₁-рецептори, що може спричинити седатію. **Тразодон** поєднує антагонізм щодо рецепторів 5-HT_{2A} і 5-HT_{2C} з інгібуванням зворотного захоплення 5-HT.

Міансерин, ще один антагоніст α₂-адренорецепторів, який також блокує гістамінові H₁-рецептори, 5-HT_{2A}-рецептори та α₁-адренорецептори, може спричинити пригнічення функції кісткового мозку, що вимагає постійного контролю показників крові, тому його використання за останні роки зменшилось.

ІНГІБИТОРИ МОНОАМІНОКСИДАЗИ

Інгібітори MAO були одними з перших лікарських засобів, клінічно впроваджених як антидепресанти, але значною мірою замінених іншими типами антидепресантів, клінічну ефективність яких вважають кращою, а побічні ефекти яких зазвичай менші, ніж у інгібіторів MAO. Основними представниками є **фенелзин**, **транілципромін** та **іпроніазид**. Зазначені лікарські засоби спричиняють необоротне інгібування цього ферменту, не розрізняючи два його ізоферменти (див. далі). Відкриття оборотних інгібіторів, що виявляють селективність до ізоферментів, знову викликало інтерес до цього класу препаратів. Хоча кілька досліджень показали зниження активності тромбоцитарної MAO у певних груп пацієнтів із депресією, немає чітких доказів того, що аномальна активність MAO пов'язана з патогенезом депресії.

Антидепресанти – антагоністи моноамінових рецепторів



- **Міртазапін** блокує α₂-адренорецептори та 5-HT_{2C}-рецептори, посилює вивільнення норадреналіну та 5-HT.
- **Міртазапін** може діяти швидше, ніж інші антидепресанти, і порівняно із СИЗС зумовлювати менше таких небажаних ефектів, як нудота та статева дисфункція.
- **Тразодон** блокує рецептори 5-HT_{2A} та 5-HT_{2C} та зворотне захоплення 5-HT.
- **Міансерин** є антагоністом кількох 5-HT-рецепторів (включно з 5-HT_{2A}), а також α₁- та α₂-адренорецепторів. Він також є зворотним агоністом H₁-рецепторів. Частоту його застосування зменшено через ризик пригнічення функції кісткового мозку, при застосуванні рекомендовано регулярний аналіз крові.
- Мають менше побічних ефектів з боку серцево-судинної системи, ніж ТЦА.
- **Вортиоксетин** пригнічує зворотне захоплення 5-HT, а також виявляє численні часткові агоністичні або антагоністичні впливи на 5-HT-рецептори.

Моноаміноксидаза (див. розд. 15) міститься майже в усіх тканинах та існує у двох схожих молекулярних формах, кодованих окремими генами (див. табл. 48.4). Пріоритетними субстратами для MAO-A є 5-HT та норадреналін, і вона є основною мішенню для антидепресантів – інгібіторів MAO. Основними субстратами для MAO-B є фенілетиламін і дофамін. Тип B селективно пригнічується **селегіліном**, який використовують для лікування хвороби Паркінсона (див. розд. 41). Порушення гена MAO-A у мишей спричиняє посилене накопичення в мозку 5-HT і, меншою мірою, норадреналіну, а також зумовлює агресивну поведінку. Відомо про сім'ю з успадкованою мутацією, що призвела до втрати активності MAO-A, члени якої виявляли розумову відсталість та моделі жорстокої поведінки. Більшість антидепресантів – інгібіторів MAO діють на обидві ізоформи цього ферменту, але клінічні дослідження з використанням специфічних для підтипів інгібіторів довели, що антидепресивна активність, а також основні побічні ефекти MAO пов'язані з пригніченням MAO-A. MAO знаходиться всередині клітин, здебільшого пов'язана з мітохондріями і виконує дві основні функції:

1. Всередині нервових закінчень MAO регулює вільну інтранейрональну концентрацію норадреналіну або 5-HT. Вона не інактивує вивільнений нейромедіатор.
2. MAO в стінці кишківника важлива для інактивації ендогенних і спожитих амінів, таких як тирамін, що в іншому випадку можуть виявляти небажані ефекти.

Хімічні аспекти

Інгібітори MAO є субстратними аналогами зі структурою, подібною до фенілетиламіну, більшість з них містять реактивну групу (наприклад, гідразин, пропаргіламін, циклопропіламін), що дає змогу інгібітору ковалентно зв'язуватися з ферментом, і це приводить до неконкурентного та тривалого інгібування. Відновлення активності MAO після пригнічення з допомогою більшої частоти лікарських засобів займає кілька тижнів, але після прийому **транілципроміну**, який утворює менш стійкий зв'язок з ферментом, це відбувається швидше. **Моклобемід** діє як оборотний конкурентний інгібітор.

Інгібітори MAO не є специфічними у своїй дії та інгібують як MAO, так і різні інші ферменти, у тому числі багато ферментів, що беруть участь у метаболізмі інших лікарських засобів. Це зумовлює деякі з багатьох клінічно важливих взаємодій лікарських засобів, пов'язаних з інгібіторами MAO.

Фармакологічні ефекти

Інгібітори MAO спричиняють швидке та стійке підвищення вмісту 5-HT, норадреналіну й дофаміну в мозку, причому найбільше зростає рівень

5-НТ, а найменше – дофаміну. Подібні зміни відбуваються також у периферійних тканинах (серці, печінці та кишківнику), помітне збільшення концентрацій цих амінів спостерігається й у плазмі крові. Хоча зростання вмісту амінів у тканинах переважно зумовлене накопиченням їх у нейронах, вивільнення нейромедіатора у відповідь на нервову активність не збільшується. На відміну від ефекту ТЦА, інгібітори MAO не посилюють реакцію периферійних органів, таких як серце та судини, на стимуляцію симпатичного нерва. Основним ефектом інгібіторів MAO є збільшення цитоплазматичної концентрації моноамінів у нервових закінченнях, без суттєвого впливу на везикулярні запаси, що вивільнюються від нервової стимуляції. Підвищений цитоплазматичний пул приводить до зростання швидкості спонтанного витоку моноамінів, а також збільшення вивільнення симпатоміметичних амінів опосередкованої дії, таких як амфетамін і тирамін (див. розд. 15 та рис. 15.7). Тирамін, таким чином, спричиняє суттєво більше підвищення артеріального тиску у тварин, які отримують інгібітори MAO, ніж у контрольних групах. Цей механізм важливий у зв'язку із «сирним синдромом», зумовленим інгібіторами MAO у людей (див. далі).

У здорових людей інгібітори MAO спричиняють швидке збільшення рухової активності; ейфорія та збудження розвиваються протягом декількох днів. На відміну від цього ТЦА у здорових людей зумовлюють тільки седацію та сплутаність свідомості. Вплив інгібіторів MAO на метаболізм амінів розвивається швидко, і ефект від однієї дози триває протягом кількох днів. При застосуванні інгібіторів MAO, як і у випадку із СИЗС та ТЦА, є явна розбіжність між швидкою біохімічною реакцією та уповільненим антидепресивним ефектом.

Небажані ефекти й токсичність

Багато небажаних ефектів інгібіторів MAO виникають безпосередньо внаслідок інгібування MAO, але деякі зумовлені іншими механізмами.

Частим побічним ефектом є гіпотензія; свого часу **паргілін** використовували як антигіпертензивний препарат. Одне з можливих пояснень цього ефекту – протилежного тому, який можна було очікувати, – полягає в тому, що такі аміни, як дофамін або октопамін, накопичуються в периферійних симпатичних нервових закінченнях і витісняють норадреналін із везикул, де вони зберігаються, тим самим зменшуючи вивільнення норадреналіну, з яким пов'язана симпатична активність.

Надмірна центральна стимуляція може спричинити тремор, збудження, безсоння та, при передозуванні, судоми.

Підвищений апетит, що призводить до збільшення маси тіла, може бути причиною припинення приймання препарату.

Атрофіноподібні побічні ефекти (сухість у роті, затуманення зору, затримка сечі тощо) характерні для інгібіторів MAO, але не є такою проблемою, як при застосуванні ТЦА.

Інгібітори MAO гідразинового типу (наприклад, фенелзин та іпроніазид) спричиняють, хоча й дуже рідко (менше ніж 1 на 10 000), сильну гепатотоксичність, яка, схоже, зумовлена гідразиновою частиною молекули. Тому використання їх пацієнтами із захворюваннями печінки не доцільне.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та продуктами харчування

Взаємодія з іншими лікарськими засобами і продуктами харчування є найсерйознішою проблемою інгібіторів MAO та основним фактором, що спричинив зменшення їх клінічного використання. Особлива перевага нових оборотних інгібіторів MAO, таких як моклобемід, полягає в тому, що цих взаємодій стало менше.

«Сирний синдром» є прямим наслідком інгібування MAO і виникає при потраплянні в організм у нормі нешкідливих амінів (переважно тираміну), що утворюються під час бродіння. Харчовий тирамін зазвичай метаболізується MAO в стінці кишківника й печінці та в малій кількості потрапляє до системного кровообігу. Інгібування MAO дає змогу посилювати всмоктування тираміну, а також збільшує його симпатоміметичний ефект, розглянутий вище. У результаті виникає гостра артеріальна гіпертензія, яка спричиняє сильний пульсівний головний біль, а іноді навіть внутрішньочерепний крововилив. Тирамін у невеликій кількості міститься в багатьох харчових продуктах, однак для виникнення «сирної реакції» потрібно вжити щонайменше 10 мг тираміну, а найбільша небезпека пов'язана зі вживанням зрілих сирів та дріжджових екстрактів. Введення симпатоміметичних амінів опосередкованої дії (наприклад, **ефедрину** – препарату проти назальної обструкції – або амфетаміну – наркотичного засобу) також спричиняє тяжку артеріальну гіпертензію у пацієнтів, які отримують інгібітори MAO; засоби прямої дії, такі як норадреналін (застосовуваний, наприклад, разом із місцевими анестетиками; див. розд. 44) не є небезпечними. Моклобемід, специфічний інгібітор MAO-A, не зумовлює «сирного синдрому», можливо, тому, що тирамін все ще здатен метаболізуватись MAO-B.

Відомо про епізоди артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які одночасно приймали ТЦА та інгібітори MAO. Ймовірним поясненням цього є те, що інгібування зворотного захоплення норадреналіну ще суттєвіше збільшує серцево-судинну реакцію на харчовий тирамін, тим самим посилюючи «сирну реакцію». Ця комбінація ліків також може спричинити збудження та гіперактивність.

Інгібітори MAO можуть взаємодіяти з **петином** (див. розд. 43), зумовлюючи сильну гі-

періпрексію, збудження, кому та артеріальну гіпотензію. Сам механізм залишається нез'ясованим, але цілком імовірно, що через інгібування деметилювання утворюється аномальний метаболіт петидину.

АГОНІСТ МЕЛАТОНІНУ

Агомелатин є потужним агоністом MT_1 - та MT_2 -рецепторів (див. розд. 40) зі слабкою антагоністичною активністю щодо рецепторів $5-HT_{2A,2B,2C}$ (ефективність майже в 1000 разів нижча). Він має короткий біологічний період напіввиведення і, на відміну від інших антидепресантів, не спричиняє побічних ефектів. Його застосовують для лікування тяжкої депресії, зазвичай приймають один раз на день перед сном, і він може коригувати порушення циркадних ритмів, що часто асоціюються з депресією. Відомо про кілька випадків гепатотоксичності, тому його не слід застосовувати пацієнтам із захворюваннями печінки.

КЕТАМІН

Результати малих клінічних випробувань дають змогу припустити, що одноразове внутрішньовенне введення нижчої від знеболювальної дози **кетаміну** може спричинити швидко, але короткочасне зменшення симптомів депресії, що триватиме від кількох годин до 14 днів, без 3–4-тижневої затримки початку дії, як при застосуванні інших антидепресантів (див.: Malhi et al., 2016). Незважаючи на те, що кетамін не схвалений для використання за цим показанням, він, як стверджують, покращує настрій у пацієнтів, котрі страждають на депресію, резистентну до терапії іншими формами антидепресантів. Проводять як клінічні випробування інтраназального **ескетаміну**, S-ізомеру кетаміну, так і великі довгострокові дослідження самого кетаміну. Антагоніст мускаринчутливих холінорецепторів, **скополамін** (див. розд. 14), також може мати швидкий антидепресивний ефект, але для підтвердження цієї гіпотези потрібні великі клінічні випробування.

Кетамін є неконкурентним блокаторм NMDA-каналів (див. розд. 42), однак мемантин, який також блокує NMDA-рецептори, не виявив себе як антидепресант. Тривають дискусії щодо того, чи передбачуваний антидепресивний ефект зумовлює сам кетамін, чи його метаболіт, R,R-гідроксиноркетамін. Додатковою перевагою гідроксиноркетаміну може бути те, що на відміну від кетаміну, він може не спричиняти психотоміметичних ефектів, оскільки має низьку спорідненість до NMDA-рецепторів і, отже, навряд чи викликати залежність (див. розд. 50).

ІНШІ АНТИДЕПРЕСИВНІ МЕТОДИ

Метилфолат, який приймають як харчову добавку, може бути ефективним при лікуванні депресії у пацієнтів зі зниженим рівнем фолієвої кислоти.

Інгібітори моноаміноксидази (MAO)



- Основними представниками є **фенелзин**, **траніципромін**, **ізокарбоксазид** (необоротні, тривалої дії, неселективні щодо MAO-A та MAO-B) і **моклобемід** (оборотний, короткої дії, селективний щодо MAO-A та MAO-B).
- Інгібітори MAO тривалої дії:
 - основні небажані ефекти: постуральна гіпотензія (симпатичний блок), атропіноподібні ефекти (як у ТЦА), збільшення маси тіла; стимуляція ЦНС, що викликає збудження та безсоння; гепато- й нейротоксичність (рідко);
 - гостре передозування викликає стимуляцію ЦНС, інколи судоми;
 - «сирна реакція», тобто виражена гіпертензивна реакція на продукти, що містять тирамін (наприклад, сир, пиво, вино, дріжджі або соєві екстракти); такі реакції можуть спостерігатися протягом двох тижнів після припинення лікування.
- Взаємодія з іншими амінами (наприклад, **ефедрином** у безрецептурних деконгестантах, **кломіпраміном** та іншими ТЦА) та деякими іншими лікарськими засобами (наприклад **петидином**) також є потенційно летальною.
- **Моклобемід** використовують при тяжкій депресії та соціофобії. «Сирна реакція» та інші взаємодії ліків менш серйозні та короткотриваліші, ніж з необоротними інгібіторами MAO.
- Інгібітори MAO застосовують набагато рідше, ніж інші антидепресанти, через їхні несприятливі побічні ефекти та серйозні взаємодії. Вони показані при тяжкій депресії у пацієнтів, які не реагують на інші лікарські засоби.

Естроген, що, як відомо, підвищує настрій у жінок у передменопаузі, також може бути корисним для лікування післяпологової депресії. Його ефективність при лікуванні інших форм депресії не з'ясовано. Окрім добре відомих гормональних ефектів в організмі (див. розд. 36), він також діє на моноамінергічну, ГАМКергічну та глутаматергічну системи мозку (див. розд. 39 і 40).

Антидепресанти нової дії



- **Агомелатин** є агоністом рецепторів мелатоніну MT_1 і MT_2 ; покращує настрій, ймовірно, нормалізуючи циркадні ритми.
- **Кетамін** – блокує канали NMDA-рецепторів, спричиняє швидкі антидепресивні ефекти у пацієнтів, резистентних до інших видів терапії.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ АНТИДЕПРЕСАНТАМИ

Клінічна ефективність антидепресантів для лікування тяжкої депресії є загально визнаною, проте існує занепокоєння, що опубліковані дані клінічних випробувань можуть вводити в оману, оскільки багато невдалих результатів випробувань замовчуються. Адже у 30–40 % пацієнтів із депресією не спостерігається поліпшення стану, а в інших може відбуватися лише часткове його покращення, що підтверджує потребу в лікарських засобах із новими механізмами дії. Бракує чітких доказів, що застосування сучасних антидепресантів при депресії легкої та середньої тяжкості є корисним. Інтерпретацію даних досліджень ускладнюють висока реакція на плацебо та спонтанні одужання, не залежні від будь-якого лікування. Дані клінічних випробувань свідчать про те, що нині використовувані препарати не відрізняються за ефективністю. Однак клінічний досвід показує, що окремі пацієнти з незрозумілих причин можуть реагувати краще на один лікарський засіб, ніж на інший. Сучасні протоколи лікування в більшості випадків перед застосуванням антидепресантів рекомендують психологічні процедури, що мають доказову базу, як засоби лікування першої лінії.

Фармакогенетичні фактори

▼ Індивідуальні реакції на антидепресанти та частота побічних ефектів можуть бути частково зумовлені генетичними факторами (Crisafulli et al., 2014). Особливе значення мають два з них, а саме:

- поліморфізм генів цитохрому P450, особливо CYP2D6 та CYP2C19, які відповідають за гідроксилювання та деметилування ТЦА та СІЗЗС;
- поліморфізм генів транспортерів серотоніну та норадреналіну.

До 10 % європейців мають дисфункціональний ген CYP2D6, тому для них є високий ризик виникнення побічних ефектів від антидепресантів та інших лікарських засобів (див. розд. 12), які метаболізуються цим шляхом. Протилежна ситуація, спричинена дуплікацією цього гена, поширена у східноєвропейських та східноафриканських популяціях і може пояснювати відсутність у деяких випадках клінічної ефективності. Є кілька доказів того, що реакція на СІЗЗС та СІЗЗН пов'язана з поліморфізмом генів транспортерів серотоніну та норадреналіну.

Хоча у майбутньому генотипування може виявитися корисним підходом для персоналізованого призначення антидепресантів, до його практичної реалізації все ще далеко.

Суїцид та антидепресанти

▼ Антидепресанти СІЗЗС і СІЗЗН можуть збільшувати ризик «суїцидальності» та посилювати агресивність у дітей, підлітків та молодих людей (див.: Sharma et al., 2016). Термін «суїцидальність» охоплює думки про самогубство та його планування, а також невдалі спроби. Фактичне самогубство, хоча і є однією з основних причин смерті молодих людей, трапляється рідше, ніж суїцидальність. Менший ризик суїцидальності спостерігається у старших вікових

групах. Тому ризик від застосування антидепресантів потрібно узгоджувати з їх корисним впливом не лише при лікуванні депресії, а й тривожного, панічного та обсесивно-компульсивного розладів (див. розд. 45).

МАЙБУТНЄ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

Значні зусилля докладаються для розробки лікарських засобів, що поєднують в одному хімічному об'єкті низку фармакологічних ефектів, котрі, як вважають, сприяють дії антидепресантів (наприклад, препаратів, що інгібують зворотне захоплення 5-НТ, норадреналіну і дофаміну, а також мають одну або кілька таких властивостей: агонізм щодо β_3 -адренорецепторів, агонізм або антагонізм щодо дофамінових D₂-рецепторів, агонізм або частковий агонізм щодо 5-НТ_{1A}-рецепторів і антагонізм щодо 5-НТ_{2A}-рецепторів).

Клінічне застосування лікарських засобів при депресії

- Легку депресію спочатку краще лікувати за допомогою немедикаментозних методів (таких як когнітивно-поведінкова терапія), антидепресанти слід застосовувати додатково, якщо відповідь на лікування буде недостатньою.
- Застосовувати антидепресанти рекомендовано при лікуванні середньої та тяжкої депресії.
- Клінічна ефективність антидепресантів обмежена й неоднорідна в різних осіб. Клінічні випробування показують суперечливі результати через реакції на плацебо та спонтанні коливання рівня депресії.
- Різні класи антидепресантів мають подібну ефективність, але неоднакові побічні ефекти.
- Вибір препарату базується на індивідуальних особливостях, зокрема лікуванні супутніх хвороб, наявності ризику суїциду та попередніх реакціях на лікування. За однакових умов перевагу віддають СІЗЗС, оскільки зазвичай вони краще переносяться та менш небезпечні у разі передозування.
- Антидепресанти приймають щонайменше кілька тижнів до появи ефекту, тому рішення щодо збільшення дози або переходу на застосування лікарського засобу іншої групи має бути виваженим. Використання інгібіторів MAO повинні контролювати спеціалісти.
- Ефективний курс лікування слід продовжувати щонайменше 2 роки.
- У невідкладних ситуаціях потрібно звернути увагу на можливе використання електросудомної терапії.
- Анксиолітичні (наприклад бензодіазепіни; розд. 45) або антипсихотичні лікарські засоби (розд. 47) є корисними допоміжними препаратами для деяких пацієнтів.

Високим є також інтерес до розробки лікарських засобів, що діють як антагоністи різних підтипів NMDA-рецепторів (розд. 39), оскільки відомо, що кетамін швидко зменшує прояви депресії. Завдання – знайти препарат, позбавлений небажаних психоміметичних ефектів кетаміну.

Лікарські засоби, що діють на ці та інші нові мішені, детально розглянули Йонеску і Папакостас (Ionescu and Papakostas, 2017).

ТЕРАПІЯ СТИМУЛЯЦІЄЮ МОЗКУ

Для лікування депресії нині розробляють і використовують низку методів стимуляції мозку. Стимуляцію яскравим світлом було запропоновано для лікування сезонних афективного розладу. Найвідомішими методами стимуляції мозку є електросудомна терапія (ЕСТ) та повторювана транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС). Процедури стимуляції мозку як терапевтичний підхід часто застосовують у крайньому випадку при лікуванні пацієнтів, які не реагували на антидепресанти.

ЕСТ передбачає стимуляцію електродами, розміщеними по обидва боки голови, при цьому пацієнта злегка знеболують і штучно вентилують легені. Щоб уникнути фізичних травм, застосовують також нервово-м'язово-блокувальний препарат короткої дії (наприклад **суксаметоній**; розд. 14). Контрольовані дослідження показали, що ЕСТ має принаймні таку саму ефективність, як антидепресанти, із частотою відповіді від 60 до 80 %; тому, судячи з усього, це ефективний засіб лікування тяжкої суїцидальної депресії, перевагою якого є швидка відповідь. Основний недолік ЕСТ: вона часто спричиняє сплутаність свідомості та втрату пам'яті, яка триває днями або й тижнями. ТМС здійснює електричну стимуляцію без анестезії чи судом і не спричиняє когнітивних порушень, але порівняльні дослідження показують, що її ефективність менша, ніж у звичайної ЕСТ.

Вплив ЕСТ було ретельно проаналізовано під час експериментів на тваринах, щоб з'ясувати механізми впливу антидепресантів. Синтез та зворотне захоплення 5-НТ не змінюється, а зворотне захоплення норадреналіну дещо збільшується (на відміну від ефектів ТЦА). Біохімічне і поведінкове зниження чутливості β-адренорецепторів спостерігається як при ЕСТ, так і при тривалому прийомі антидепресантів, але зміни реакцій, опосередкованих 5-НТ, мають тенденцію відбуватися в протилежних напрямках.

Глибока стимуляція мозку, яку також застосовували при лікуванні хвороби Паркінсона (див. розд. 41) і при якій стимуляцію здійснюють у певній ділянці мозку за допомогою хірургічно імплантованих електродів, ефективна при лікуванні пацієнтів, котрі не реагують на інші методи терапії (див.: Mayberg et al., 2005). Ефективність методики стимуляції блукального нерва з метою

отримання довгострокового результату під час лікування депресії досі не з'ясовано.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ БІПОЛЯРНОГО АФЕКТИВНОГО РОЗЛАДУ

Нині для контролю перепадів настрою, характерних для біполярного афективного розладу, використовують низку лікарських засобів. Основні препарати:

- літій;
- кілька протиепілептичних лікарських засобів, наприклад **карбамазепін**, **вальпроат**, **ламотриджин**;
- деякі антипсихотичні лікарські засоби, зокрема **оланзапін**, **рисперидон**, **кветіапін**, **аріпіпразол**, **брекспіпразол**, **карипразин**.

Літій та протиепілептичні засоби при лікуванні біполярного розладу часто називають *стабілізаторами настрою*.

Іншими лікарськими препаратами, що можуть викликати певні сприятливі ефекти при лікуванні біполярного розладу, є бензодіазепіни (для заспокоєння, покращення сну та зменшення тривожності), **мемантин**, **амантадин** і **кетамін**. Застосування антидепресантів при біполярному розладі є дещо суперечливим. Рекомендовано призначати їх у комбінації з антиманічним препаратом, оскільки в деяких пацієнтів вони можуть спричиняти або посилювати манію.

Профілактичне застосування ліків при біполярному розладі запобігає перепадам настрою і, отже, може полегшити як депресивну, так і маніакальну фази хвороби. Їх приймають протягом тривалого періоду, а позитивний ефект досягається через 3–4 тиж. При гострих нападах препарати ефективні лише для зменшення манії, але не для лікування депресивної фази (хоча літій іноді використовують як доповнення до антидепресантів у тяжких випадках уніполярної депресії).

ЛІТІЙ

Психотропний ефект літію виявив у 1949 р. Дж. Кейд (Cade), який вважав, що ураги можуть запобігати індукції уремією стану гіперзбудження у морських свинок. Він з'ясував, що урат літію є ефективним і що його дія пов'язана власне з літієм, а не з уратами, і згодом показав, як літій швидко покращує стан у групі пацієнтів з манією.

Протиепілептичні та атипичні антипсихотичні лікарські засоби (див. далі) однаково ефективні при лікуванні гострої манії; вони діють швидше і значно безпечніші, тому клінічне використання літію переважно зводиться до профілактичного контролю маніакально-депресивних захворювань. Застосування літію зменшується⁵.

⁵ На зменшення застосування літію могли вплинути проблеми просування на ринку цього простого неорганічного іона порівняно з вигіднішими фармакологічними препаратами.

Використовувати його відносно важко, оскільки потрібно здійснювати контроль концентрації у плазмі крові та наявний ризик виникнення проблем у пацієнтів із порушенням функції нирок і взаємодії з іншими лікарськими засобами, наприклад з діуретиками (див. розд. 58). Літію може спричиняти сприятливий ефект при нейродегенеративних захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера (див. розд. 41).

Фармакологічні ефекти та механізм дії

Літію клінічно ефективний за концентрації в плазмі крові 0,5–1 ммоль/л, вище 1,5 ммоль/л він стає токсичним, тому має вузький терапевтичний індекс. У здорових людей концентрація 1 ммоль/л літію в плазмі крові не дає помітних психотропних ефектів. Однак це зумовлює багато біохімічних змін, зв'язок яких з терапевтичним ефектом літію й досі не з'ясовано.

Літію – одновалентний катіон, який може імітувати роль Na^+ у збудливих тканинах завдяки здатності проникати у потенціалзалежні іонні Na^+ -канали, що відповідають за генерацію потенціалу дії (див. розд. 4). Однак він не відкачується Na^+/K^+ -АТФазою, а тому може накопичуватися всередині збудливих клітин, що приводить до часткової втрати внутрішньоклітинного K^+ та деполяризації клітини.

Біохімічні ефекти літію складні, він пригнічує багато ферментів, які беруть участь у шляхах передачі сигналу. Вважають, що серед його терапевтичних дій є такі ефекти:

- Інгібування інозитолмонофосфатази, що блокує шлях фосфатидилінозитулу (ФІ) (див. розд. 3) у точці, де фосфат інозитулу гідролізується до вільного інозитулу, приводячи до зменшення рівня ФІ. Це запобігає утворенню стимульованого агоністом інозитолтрифосфату через різні рецептори, зв'язані з ФІ, і, отже, блокує багато опосередкованих рецепторами ефектів.
- Інгібування ізоформ кінази глікогенсинтази-3 (GSK3), можливо, в конкуренції з магнієм за його зв'язок з цими кіназами. Ізоформи GSK3 фосфорилують низку ключових ферментів, що беруть участь у шляхах, які ведуть до апоптозу та утворення амілоїдів (див.: Phiel & Klein, 2001). Літію також може опосередковано впливати на ізоформи GSK3, втручаючись в їх регуляцію за допомогою Akt, тісно пов'язаної з серин/треонін кіназою, регульованою за допомогою опосередкованої ФІ сигналізації та арестинами (див. розд. 3; Beaulieu et al., 2009).

Літію пригнічує функцію G-білка, тим самим зменшуючи активацію K^+ -каналів та індуковане гормонами виробництво цАМФ. Він також блокує інші клітинні реакції (наприклад, реакцію клітин ниркових каналців на антидіуретичний гормон та реакцію щитоподібної залози на тиреотропний гормон; див.: розд. 30 та 35 відповідно). Щоправда, цей ефект не виражений у мозку.

Клітинна вибірковість літію залежить від його селективного поглинання, що відображає активність натрієвих каналів у різних клітинах. Це могло б пояснити його відносно вибіркочуву дію на головний мозок та нирки, хоча інші тканини використовують ті самі вторинні месенджери. Незважаючи на такі дані, недостатнє розуміння природи порушень, що лежать в основі перепадів настрою при біполярному розладі, змушує шукати зв'язки між біохімічними та профілактичними ефектами літію.

Фармакокінетичні аспекти та токсичність

Літію приймають перорально у вигляді карбонатної солі, виводиться він нирками. Майже половина пероральної дози виводиться протягом приблизно 12 год, а решта, яка, ймовірно, є літієм, поглинутий клітинами, – упродовж наступних 1–2 тиж. Повільність цієї фази означає, що при регулярному дозуванні літію повільно накопичується протягом 2 тиж. і більше до досягнення стійкої концентрації. Вузький терапевтичний індекс літію означає, що контроль його концентрації у плазмі крові є надзвичайно важливим. Зниження рівня Na^+ зменшує швидкість виведення літію за рахунок зростання реабсорбції його проксимальними каналцями і, таким чином, підвищує ймовірність токсичності. Діуретики, які діють дистальніше проксимальних каналців (розд. 30), також мають схожий ефект, а захворювання нирок зумовлюють токсичність літію.

Основні токсичні ефекти, які можуть виникнути під час лікування літієм:

- нудота, блювання та діарея;
- тремор;
- ниркові ефекти: поліурія (внаслідок спраги) через пригнічення дії антидіуретичного гормону. Водночас спостерігається певна затримка Na^+ , пов'язана зі збільшенням секреції альдостерону. При тривалому лікуванні можуть виникнути серйозні ураження ниркових каналців, тому обов'язковим є регулярний контроль їхніх функцій у пацієнтів, яких лікують літієм;
- збільшення щитоподібної залози, яке іноді пов'язане з гіпотиреозом;
- збільшення маси тіла;
- втрата волосся.

Висока токсичність літію призводить до різних неврологічних ефектів – від сплутаності свідомості та рухових порушень до коми, судом і смерті, якщо його концентрація в плазмі крові досягає 3–5 ммоль/л.

ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Карбамазепін, вальпроат і ламотриджин (див. розд. 46) виявляють менше побічних ефектів, ніж літію, і довели свою ефективність при лікуванні біполярного розладу.

Вважають, що механізми дії антиконвульсантів щодо зменшення біполярного розладу пов'я-

зані з їхньою протисудомною активністю. Попри те, що кожен препарат виявляє декілька ефектів (див. табл. 46.1), протиепілептичні лікарські засоби, дієві при біполярному розпаді, мають властивість блокувати натрієві канали, хоча наявні незначні відмінності їхньої ефективності щодо різних фаз біполярного розладу. Вальпроат і карбамазепін ефективні при гострих нападах манії та тривалому лікуванні розладу, однак карбамазепін може бути не таким дієвим у терапії депресивної фази. Іноді вальпроат призначають разом з іншими лікарськими засобами, такими як літій. Ламотриджин ефективний для профілактики рецидивів як манії, так і депресії.

АНТИПСИХОТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДРУГОГО ПОКОЛІННЯ

Кількість антипсихотичних лікарських засобів другого покоління (до них належать **оланзапін, рисперидон, кветіапін, арипіпразол, карипразин, брекспіпразол, азенапін**) постійно зростає (див. розд. 47), що сприяє ефективному лікуванню біполярної депресії. Ці препарати мають властивості антагоністів дофамінових D₂-рецепторів та 5-HT_{2A}-рецепторів, а також діють на інші рецептори й транспортери амінів, що може сприяти їх ефективності. Усі вони дієві при

манії, а деякі можуть бути також ефективними і при біполярній депресії, при цьому їх часто використовують у поєднанні з літієм або вальпроатом. Оланзапін призначають у комбінації з антидепресантом флуоксетином. Галоперидол, антипсихотичний лікарський засіб першого покоління, також іноді використовують для лікування біполярної депресії.

Клінічне застосування лікарських засобів, що стабілізують настрої

- **Літій** (у формі літію карбонату) є класичним препаратом. Його використовують:
 - для профілактики та лікування *манії*, а також для профілактики *біполярного* або *уніполярного розладу* (маніакальної депресії чи рекурентної депресії).
- Фактори, на які слід звернути увагу:
 - вузький терапевтичний індекс і тривала дія;
 - висока токсичність, зокрема вплив на мозочок, нефрогенний *нецукровий діабет* (див. розд. 30) та ниркова недостатність;
 - дозу потрібно корегувати відповідно до концентрації речовини у плазмі крові;
 - елімінація відбувається через нирки і зменшується шляхом реабсорбції у проксимальному каналці. Діуретики підвищують активність механізму реабсорбції, а отже, можуть зумовити токсичність літію;
 - за тривалого застосування виникають *розлади щитоподібної залози* та легкі *когнітивні порушення*.
- **Карбамазепін, вальпроат і ламотриджин** (блокатори натрієвих каналів з протиепілептичною дією; розд. 46) використовують для:
 - профілактики та лікування маніакальних епізодів у пацієнтів з *біполярним розладом*;
 - лікування *біполярного розладу* (**вальпроат, ламотриджин**).
- **Оланзапін, рисперидон, кветіапін, арипіпразол** (атипові антипсихотичні лікарські засоби) переважно застосовують для лікування *манії*.

Лікування біполярного розладу

- **Літій**, неорганічний іон, який приймають перорально у формі літію карбонату.
- Механізм дії не з'ясовано. Основними біохімічними властивостями є:
 - перешкодження утворенню інозитолтрисфосфату;
 - інгібування кіназ.
- Протиепілептичні засоби (наприклад, **карбамазепін, вальпроат, ламотриджин**):
 - виявляють менше побічних ефектів і тому мають безпечніший профіль.
- Атипові антипсихотичні лікарські засоби (наприклад, **оланзапін, рисперидон, кветіапін, арипіпразол**), а також **галоперидол**

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Патогенез депресії

- Harmer, C.J., Duman, R.S., Cowen, P.J., 2017. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry* 4, 409–418. (Розглянуто різні теорії стосовно того, як діють антидепресанти.)
- Ionescu, D.F., Papakostas, G.I., 2017. Experimental medication treatment approaches for depression. *Transl. Psychiatry* 7, e1068. (Описано нові мішені для антидепресантів.)
- Mullins, N., Lewis, C.M., 2017. Genetics of depression: progress at last. *Curr. Psychiatry Rep.* 19, 43. (Описано останні досягнення у визначенні генетичних причин депресії.)

- O'Leary, O.F., Cryan, J.F., 2013. Towards translational rodent models of depression. *Cell Tissue Res.* 354, 141–153. (Описано сучасні тваринні моделі депресії.)
- Soronen, P., Ollila, H.M., Anttila, M., et al., 2010. Replication of GWAS of bipolar disorder: association of SNPs near CDH7 with bipolar disorder and visual processing. *Mol. Psychiatry* 15, 4–6. (Велике дослідження потенційних генетичних впливів на виникнення депресії.)
- Willner, P., Belzung, C., 2015. Treatment-resistant depression: are animal models of depression fit for purpose? *Psychopharmacology (Berl)* 232, 3473–3495. (Детальний розгляд тваринних моделей депресії.)

Наслідки тютюнокуріння



- На куріння припадає понад 10 % смертей у всьому світі, переважно через:
 - рак, особливо рак легень, при цьому близько 90 % випадків пов'язані з курінням; причиною є канцерогенні смоли;
 - хронічний бронхіт; здебільшого причиною є смоли;
- Куріння під час вагітності знижує масу тіла при народженні та гальмує розвиток дитини, а також підвищує рівень спонтанних абортів і перинатальної смертності. Причинами цього є **нікотин** і, можливо, чадний газ.
- Використання електронних сигарет (вейпінг) дає змогу уникнути вдихання смоли і чадного газу, що виникає при курінні.
- Захворюваність на хворобу Паркінсона нижча у курців, ніж у тих, хто не курить.

нікотину. Виразковий коліт, схоже, є хворобою тих, хто не курить. Для колишніх курців високим є ризик розвитку виразкового коліту, тоді як для тих, хто продовжує курити, він найменший. Ця тенденція свідчить про те, що куріння цигарок може запобігти виникненню виразкового коліту. Натомість куріння має тенденцію погіршувати наслідки хвороби Крона (інший тип запального захворювання кишківника). Раніше повідомляли, що у курців рідше трапляється хвороба Альцгеймера, однак дані не підтвердились. Насправді, є докази того, що куріння може збільшити частоту виникнення хвороби Альцгеймера в деяких генетичних групах.

ПІДСИЛЮВАЧІ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ

Когнітивні функції охоплюють багато аспектів розумової діяльності, зокрема пам'ять, навички мислення та вирішення проблем, ситуаційні судження, прийняття рішень та виконавчу функцію. Різні серії тестів були розроблені для вимірювання цих функцій у людей (наприклад, кембриджська автоматизована серія нейропсихологічних тестів, *англ.* Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB) і тестування впливу препаратів. Багато розладів, таких як хвороба Альцгеймера (розд. 41), шизофренія (розд. 47), депресія (розд. 48) і наркоманія (розд. 50) погіршують ці функції, і є сподівання, що розробка препаратів, які підсилюють когнітивні функції, сприятиме їх відновленню. Прогрес дуже повільний, хоча і сильно «роздуханий», так само із сумнівною метою «поліпшення» психічної функції у здорових людей, а не лише послаблення порушень у хворих.

Нині наявні препарати:

- для впливу при вікових змінах пам'яті (тобто для поліпшення пам'яті);

- для зменшення втоми (стимулятори), що дає змогу споживачеві функціонувати довше (тобто виконувати складні завдання, вчитися, долати реактивне відставання);
- для підвищення мотивації, енергії, впевненості та концентрації.

Їх також називають «розумними препаратами», або «ноотропами». Як відомо, лікарськими засобами для підвищення когнітивної продуктивності є кофеїн, амфетаміни, метилфенідат, модафініл, ареколін, **донепезил**, **вортіоксетин** і **пірацетам**, але клінічна ефективність цих препаратів обмежена, і розробка більш ефективних підсилювачів когнітивних функцій може мати значні переваги для багатьох груп пацієнтів.

Препарати для підсилення когнітивних функцій також використовують у здорових осіб з метою підвищення ефективності їхньої діяльності, наприклад при підготовці до іспитів та їх складанні (d'Angelo et al., 2017) або у професійних сферах, що потребують напруження сил. Використання лікарських засобів здоровими особами для підвищення академічної успішності викликає етичні питання щодо справедливості, академічного тиску та побоювань примусу з боку «напористих» батьків. Постають також питання безпеки. Хоча багато з таких препаратів доступні як лікарські засоби (тобто пройшли стандартне тестування щодо безпечності застосування), не відомо про гострі та довгострокові наслідки використання їх дітьми та підлітками, чий мозок все ще перебуває в стадії дозрівання. У здорових людей когнітивні показники можуть бути посилені поліпшенням сну і настрою, а також зниженням тривожності. Видається, що для досягнення цієї мети було б доречніше змінити спосіб життя і застосувати поведінкову терапію, а не вдаватися до використання ліків⁸.

ЕФЕКТИВНІСТЬ

Хоча про ефективність застосування ліків для підсилення когнітивних функцій у здорових людей свідчать особи, які їх використовували, та засоби масової інформації, за даними наукових досліджень, фактична ефективність таких препаратів дещо суперечлива і не однозначна. Також ці лікарські засоби можуть по-різному впливати на різні форми пам'яті (d'Angelo et al., 2017). Важливо розрізняти препарати, які лише покращують здібності суб'єкта, коли він втомлений, і ті, що можуть поліпшити когнітивні функції у невтомлених людей.

Результати багатьох досліджень показали, що амфетаміни покращують когнітивні показники

⁸ Новим явищем є «вживання мікродоз» – дуже невеликих кількостей психоделічних препаратів, таких як LSD, псилоцибін або мескалін (див. с. 184) кілька днів поспіль з метою поліпшення концентрації, творчого потенціалу та вирішення проблем. У таких низьких дозах користувачі не відчують психоделічних ефектів. Однак необхідні належним чином контрольовані наукові дослідження, щоб визначити, чи справді ця форма прийому таких засобів є ефективною.