



ТЕРАПЕВТИЧНО РАЗВИТИЕ НА ДЕПРЕСИЯТА

В статията се анализира в сравнителен план развитието на антидепресивното лечение през настоящето и миналото столетие и парадоксите, свързани с това развитие. Идеята, която се обсъжда, се разглежда в контекста на кризата в невронауките.

✍
проф. д-р Георги
Попов, гмн

През настоящото столетие видимо се налага тенденцията за застои в развитието на психофармакологията, а от друга страна – бурно развитие на нови терапевтични средства в останалите медицински дисциплини като кардиология, онкология, ендокринология и др. За да потърсим отговор на това явление, се налага да се върнем назад във времето и да проследим развитието на психофармакологията^[1] от миналото столетие досега.

Първият трицикличен антидепресант имипрамин навлезе в психиатричната практика през втората половина на 50-те години на 20-ти век и това беше началото на нова епоха в лечението на депресиите. След това, за период от тридесетина години, бяха създадени и внедрени в практиката десетки трициклични антидепресанти. Това бяха мощни фармакологични средства с изразени странични действия, което ограничаваше приложението им при депресивни пациенти с телесни коморбидности особено в напреднала възраст, както и такива, нуждаещи се от продължително поддържащо

лечение. Освен това ефективността на трициклиците е дозозависима, което ги прави трудни за предписване от лекари без необходимия опит и познания.

Всичко това доведе до синтезирането през 80-те години на нова група антидепресанти, известни като селективни инхибитори на обратния захват на серотонина – SSRI. Първият представител на тази група беше флуоксетин, известен с оригиналното търговско наименование Prozac, добил изключителна популярност в САЩ. През следващите години групата на SSRI антидепресантите нарасна значително и зае позицията на антидепресанти за първи избор, като измести трициклиците. Причините за това бяха по-малкото нежелани странични действия и по-лесното дозиране. За сметка на това тяхната антидепресивна мощност и ефикасност беше по-малка в сравнение с трицикличните антидепресанти, като например кломипрамин (анафранил), амитриптилин и др. Това беше основната причина за създаването на третата фармакологична група антидепре-

санти през втората половина на 90-те години, именувани серотонин-норадреналин селективни инхибитори на обратния захват – SNRI, известни още като двойни антидепресанти. От една страна, те съчетаваха едновременно серотониновата и норадреналиновата ефикасност на трицикличните антидепресанти, определяща тяхната мощност, а от друга страна – притежаваха селективните свойства на серотониновите антидепресанти (SSRI), което ги правеше по-лесно поносими за пациентите поради редуцираните странични действия. Основното затруднение за тяхното приложение идваше от дозозависимата им ефективност, която изискваше допълнителни познания и умения от предписващите ги терапевти.

Всъщност SNRI антидепресантите навлязоха в практиката през настоящото столетие и към настоящия момент се конкурират на терапевтичното поле със серотониновите антидепресанти, които са по-популярни сред общопрактикуващите лекари и специалистите от други непсихиатрични специалности. Тен-

Ключови думи:
антидепресивно
лечение,
възход и застои

генцията е SNRI да намират все по-широко приложение при по-тежките депресивни разстройства, както и при тези, които не се повлияват от SSRI поради липса на ефикасност или недобра поносимост.

Със създаването на SNRI общо взето приключи важен етап в развитието на психофармакологията и в същото време настъпи известен застои по отношение развитието на нови антидепресивни агенти. Несъмнена е необходимостта от такива, защото редица кардинални въпроси на голямото депресивно разстройство остават нерешени – хроничното протичане, повторемостта на епизодите, суицидалния риск, качеството на живота, телесната коморбидност, субсиндромалните състояния и т.н.

През последните 10 години гоби актуалност антидепресивното лечение с кетамин, който е синтезиран през 60^{те} години на 20^{ти} век като анестетик и сравнително бързо демонстрира антидепресивни свойства. През 2019 г. FDA одобрява ескетамин за приложение в клиничната психиатрична практика поради доказани значими ползи по отношение овладяването на депресивните симптоми особено при резистентни депресии и такива с висок суицидален риск^[2]. Ефектът от лечението е бърз и значим. Страничните действия на кетаминовото лечение включва дисоциативни и други подобни ефекти, както и потенциал за злоупотреба и зависимост. Формите за приложение на препарата са интраназална апликация или венозна инфузия (засега off label). Поради липса на необходимите изследователски данни все още няма отговор въпросът за необходимата безопасна продължителност на лечението с кетамин. Изобщо лечението с кета-

мин повдига редица важни въпроси и на този етап клиничното му приложение е твърде ограничено. Едва ли кетамин ще може да замести традиционното антидепресивно лечение, което отново поставя въпроса дали има неизползван потенциал това лечение.

В тази насока има твърде много проучвания, свързани преди всичко с комбинирано лечение с повече от една субстанция, т.е. става дума за полезна полипрогмазия. Несъмнено това е подход за компенсиране липсата на нови, по-ефективни субстанции. Този въпрос се третира твърде обстойно от *St. Stahl*^[3,4] в контекста на дилемата монотерапия vs. комбинирана терапия на депресивните разстройства.

Известното проучване STAR-D развенча идеята за монотерапия на депресиите, която беше стабилно залегнала в консенсусните становища относно лекарственото лечение. Освен това плацебо ефектът на антидепресантите, регистриран в клиничните проучвания на нови молекули се оказа смущаващо висок и постави под въпрос тяхната ефективност спрямо общата популация на нуждаещите се пациенти. На този фон идеята за комбинирана терапия получаваше необходимата легитимация. Но тук е необходимо важно уточнение. Докато в монотерапевтичната епоха комбинираната терапия не беше изцяло negliжирана и беше препоръчвана като втори избор при неуспех на първия избор, то вече се препоръчваше нейното започване от първия момент. Както доказва *St. Stahl*^[4], дилемата вече не е „за“ и „против“ комбинираната терапия, а необходимостта от започването ѝ още от началото на лечението. Въпреки своята обоснованост този подход

обаче веднага постави необходимостта от нови клинични проучвания вече с комбинация на агенти, защото изследователските данни в тази насока бяха твърде оскъдни и се базираха основно на емпирични наблюдения. Тези наблюдения обхващаха широк кръг от комбинирани терапии: съчетаване на антидепресанти от различни химически групи; антидепресант + антипсихотик; антидепресант + бензодиазепин; антидепресант + литий (или друг тимостабилизатор); антидепресант + тиреоиден хормон; антидепресант + психостимулант и т.н. Всъщност това, което правим е запълване на вакуума от нови молекули с комбинации от традиционни психофармакологични агенти. Този подход често е успешен в краткосрочен или средносрочен план, но повдига и редица жизненоважни въпроси като например какво трябва да бъде лекарственото поведение по време на ремисия, какви са подходящите дози при тези комбинации, какви са решенията при поява на нежелани странични действия и т.н.

Психиатричните невронауки и психофармакологията видимо се нуждаят от нов подход в решаването на терапевтичните проблеми на депресивните разстройства за преодоляването на съществуващия застои, който е проблем както за пациентите, така и за техните терапевти. ■

Книгопис:

1. Schatzberg A, Nemeroff Ch. (editors). Textbook of psychopharmacology (third edition). The American psychiatric publishing, Washington, DC, 2004.
2. Gutierrez G, Vazquez G. Pros and cons of esketamine treatment in psychiatry. European neuropsychopharmacology 65, 2022, 12-14.
3. Stahl St. Antidepressants. The prescriber's guide (fourth edition). Cambridge University Press, New York, 2011.
4. Stahl St. Enhancing outcomes from major depression: using antidepressant combination therapies with multifunctional pharmacologic mechanisms from the initiation of treatment. CNS spectr., 2010, 15, 2, 79-94.