

А.В. ПАВЛИЧЕНКО

Кафедра психиатрии
и медицинской
психологии Российского
государственного
медицинского
университета, Москва

Клинические особенности применения миртазапина (Миртазонала)

В настоящее время на отечественном рынке представлены антидепрессанты разных фармакологических групп. Ряд из них широко используется в клинической практике и достаточно известны как психиатрам, так и врачам общей практики. В первую очередь это относится к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС). Другие препараты менее известны, несмотря на имеющиеся в литературе данные и большой опыт их использования зарубежными коллегами при различных психических расстройствах. К одним из таких антидепрессантов относится миртазапин (Миртазонал).

По химической структуре он близок к миансерину (6-азамидансерин), препарат слабо блокирует обратный захват норадреналина, является антагонистом пресинаптических и постсинаптических альфа-2-адренорецепторов и постсинаптических С-2 и С-3-серотониновых рецепторов и, следовательно, избирательно потенцирует воз-

действие серотонина на С-1-серотониновые рецепторы (38). Таким образом, препарат обладает смешанным норадреналин- и серотонинпозитивным действием и практически лишен адренолитических и холинолитических свойств, но обладает умеренным антигистаминным эффектом. Блокада серотониновых рецепторов типа 2А и 2С способствует выделению в головном мозге дофамина и норадреналина. Таким образом, миртазапин относится к антидепрессантам «тройного действия», восполняющим дефицит серотонина, норадреналина, дофамина (3). В отличие от миансерина, препарат мало влияет на альфа-1-адрено рецепторы и не обладает периферическим серотонинолитическим действием.

Миртазапин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, его биодоступность составляет около 50%. Пик концентрации в крови достигается через 2 часа после приема таблеток. Равновесная концентрация устанавливается в течение 3-5 дней. 85% препарата связывается с белками плазмы

крови. Деметилмиртазапин также фармакологически активен, как и исходное вещество. Изоэнзимы Р-450, по-видимому, не участвуют в метаболизме препарата, что позволяет избежать многочисленных взаимодействий. Период полувыведения из плазмы составляет 20-40 часов. Полностью доза выводится примерно через 4 дня, причем 85% с мочой и 15% с калом. Около 4% препарата может выводиться с мочой в неизменном виде.

Спектр психотропной активности миртазапина определяется тимоаналептическим эффектом с седативным компонентом, особенно выраженным в начале терапии. В клинике препарат обнаружил отчетливые анксиолитические и гипнотические свойства, а также умеренные, отставленные по времени наступления активизирующие свойства, что позволяет отнести его к сбалансированным антидепрессантам с некоторым преобладанием седативного компонента. Было проведено несколько плацебо-контролируемых исследований эффективности миртазапина при депрессивных состояниях в сравнении трициклическими антидепрессантами. Во всех исследованиях миртазапин по эффективности превосходил плацебо и демонстрировал одинаковую эффективность с amitриптилином при тяжелых депрессиях при значительно лучшей переносимости (22, 30, 39, 47). При этом оба препарата действовали преимущественно на де-

Спектр психотропной активности Миртазапина определяется тимоаналептическим эффектом с седативным компонентом, особенно выраженным в начале терапии. В клинике препарат обнаружил отчетливые анксиолитические и гипнотические свойства, а также умеренные, отставленные по времени наступления, активизирующие свойства, что позволяет отнести его к сбалансированным антидепрессантам с некоторым преобладанием седативного компонента.

прессивное настроение и другие, ассоциированные с депрессией, симптомы, такие как тревога, сон, вегетативные дисфункции. При сравнении миртазапина с имипрамином оказалось, что при одинаковой общей эффективности при лечении тяжелых депрессий Миртазапин оказался эффективнее имипрамина в отношении таких депрессивных кластеров, как «сон» и «тревога/ажитация», что позволяло при приеме миртазапина избегать сопутствующей анксиолитической и гипнотической терапии (16). Сравнительные исследования эффективности при депрессиях миртазапина с некоторыми из СИОЗС (Циталопрам, Сертралин, Пароксетин, Флуоксетин) показали, что миртазапин превосходил все из указанных препаратов в скорости наступления эффекта (10, 11, 44, 46), а у пациентов с сопутствующей инсомнией только миртазапин улучшал объективные параметры сна (6, 9, 46). Показана эффективность миртазапина в лечении депрессий с соматическими симптомами (20). При доминировании в клинической картине депрессий астено-анергической симптоматики монотерапия миртазапином оказалась менее эффективной (4).

Хотя миртазапин и не является гипнотиком, в случае инсомнии с сопутствующими депрессивными симптомами или у больных с депрессивными симптомами в прошлом целесообразно его назначение в малых дозах, где он укорачивает период засыпания и увеличивает его длительность (41, 45). Для пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией особенно важна способность миртазапина контролировать ранние пробуждения, поскольку именно в эти часы чаще всего происходят сердечно-сосудистые катастрофы (8).

Особо следует остановиться на исследованиях, посвященных использованию миртазапина при неэффективности других антидепрессантов. Такие данные были получены в отношении ТЦА и СИОЗС.

Эффективность миртазапина при неэффективности предшествующей терапии ТЦА составляет 50-60%. При этом уже на второй неделе лечения у больных отмечается отчетливая редукция идеаторной и моторной заторможенности, что превосходит данные показатели у нерезистентных больных (7). У резистентных к лечению СИОЗС депрессивных больных перевод на миртазапин приводил к выраженному улучшению в 40-50 % случаев (19, 43), причем показано, что при этом не было необходимости в соблюдении washout периода. Другим способом преодоления терапевтической резистентности при депрессивных состояниях является совместный прием двух антидепрессантов. В плацебо-контролируемых исследованиях показано, что добавление миртазапина к amitриптилину минимально меняет фармакокинетику обоих препаратов, а уровень ремиссии после 4-х недель совместного приема достигает 45% (17, 36). Близкие показатели уровня ремиссий были получены при совместном приеме пароксетина и миртазапина (48%), флуоксетина и миртазапина (52%), венлафаксина и миртазапина (58%) (13, 33).

Хорошие результаты были получены при профилактическом применении миртазапина у больных с рекуррентной депрессией (26, 29). Рецидивы депрессивной симптоматики при приеме миртазапина в течение года наблюдаются не более, чем у 10 % пациентов, при этом миртазапин играет меньшую роль в начальном периоде противорецидивной терапии (26, 29).

Благодаря хорошему спектру переносимости, миртазапин в последние годы используется при лечении депрессий при соматических и неврологических заболеваниях. При коморбидности большого депрессивного расстройства и височной эпилепсии прием миртазапина значительно смягчал депрессивные симптомы к концу первого месяца терапии, не приводя к увеличению припадков и изменению дозы основных

антиконвульсантов в крови (24, 37). В одном мультицентровом исследовании показано, что лечение постинфарктных депрессий миртазапином может не только уменьшить депрессивные симптомы, но и значительно улучшить прогноз и качество жизни у этих больных (15). В другом исследовании миртазапин был добавлен к базовой терапии у онкологических больных со стойким болевым синдромом: миртазапин при этом приводил к улучшению качества жизни этих больных и смягчал болевой синдром (40). Были получены данные относительно эффективности миртазапина и при других болевых синдромах. Миртазапин, наряду с amitриптилином, признается препаратом первого выбора при лечении хронической головной боли напряжения (9, 27). Успех антидепрессантов при этом связывают с усилением активности антиноцицептивной системы, угнетение которой имеет место при болевых синдромах. Кроме того, миртазапин может приводить к урежению частоты мигренозных приступов и уменьшению хронических дорзалгий (9).

Известно, что значимыми признаками депрессивных состояний у лиц пожилого и старческого возраста является выраженность тревожных расстройств и когнитивных дисфункций. В нескольких исследованиях отмечается, что миртазапин приводит к исчезновению трудностей засыпания, восстановлению продолжительности и глубины ночного сна, а также к уменьшению слезливости уже к 1-2 неделям лечения, а концу 4 недели лечения процент респондеров достигает 60-70% (95). В плацебо-контролируемых исследованиях с использованием пароксетина в качестве препарата сравнения показано преимущество миртазапина по ряду показателей, в первую очередь по степени редукции тревоги (34, 35). Применение миртазапина не сопровождается снижением когнитивных возможностей пожилых пациентов. Более того, препарат



оказывает позитивное влияние на интегративные психофизиологические параметры внимания, улучшает объем оперативной памяти (1, 5).

Хорошо себя зарекомендовал миртазапин и в качестве средства купирования депрессивных расстройств в структуре алкогольного абстинентного синдрома. Миртазапин приводил к нормализации сна, обладал вегетостабилизирующим и соматотропным эффектом, а также создавал благоприятные условия для проведения психотерапии (2, 25). Миртазапин также можно рекомендовать для купирования субдепрессивных расстройств при проведении длительной противорецидивной терапии во время ремиссии у больных алкоголизмом (2). Показана его высокая эффективность и хорошая переносимость при нарушениях сна в структуре метамфетаминового абстинентного синдрома (28).

Есть единичные указания на возможность использования миртазапина при тревожно-фобических состояниях, в частности при паническом расстройстве. Миртазапин приводит к снижению частоты панических атак, начиная со 2 недели лечения, с максимальным развитием эффекта к 8 неделе (14). В одном исследовании миртазапин при терапии панического

расстройства продемонстрировал такую же эффективность, что и флуоксетин (32). Однако следует признать, что миртазапин для лечения обсессивно-фобических расстройств изучен недостаточно.

Были получены данные о возможности миртазапина значительно уменьшать негативные симптомы у больных шизофренией, получавших лечение галоперидолом. Антидефицитарная активность миртазапина не являлась производной от улучшения настроения (12). Низкие дозы миртазапина можно рекомендовать в качестве средства лечения нейролептической акатии (31).

Миртазапин применяется в средних дозах 15-45 мг/сут. Начальная доза составляет 15 мг/сут., через 4 дня ее увеличивают до 30 мг/сут., через 10 дней при отсутствии эффекта ее можно увеличить до 45 мг/сут. В тяжелых случаях доза может быть увеличена до 60-80 мг/сут. Достаточно длительный период полувыведения позволяет назначать препарат один раз в сутки, как правило, на ночь. Эффект развивается постепенно, обычно на 2-3-й неделе терапии, но лечение препаратом следует продолжать еще в течение 4-6 месяцев.


По сравнению с трициклическими антидепрессантами препарат хорошо переносится и поэтому

может применяться у пожилых больных. Среди побочных явлений наиболее часто отмечаются преходящая дневная сонливость (исчезает в течение первой недели лечения по мере адаптации к препарату или после уменьшения дозы), сухость слизистых оболочек полости рта, а также увеличение аппетита и веса тела. Значительно реже встречаются такие симптомы, как потливость, головная боль, тахикардия, тошнота. Причем наибольшее число нежелательных эффектов приходится на первые 2 недели терапии, со значительным их уменьшением к 3-4 недели лечения.

Противопоказаниями к лечению препаратом являются почечная и печеночная недостаточность. Не рекомендуется применять миртазапин в сочетании с ингибиторами МАО и в период беременности.

Несмотря на широкий спектр психотропной активности, в практике отечественной психиатрии миртазапин используется достаточно редко, что в первую очередь связано с одной из самых высоких среди всех антидепрессантов стоимостью оригинального препарата миртазапина – Ремерона (3). В последнее время на российском рынке появился значительно более доступный дженерик – Миртазонал, производимый известной исландской компанией Actavis. Миртазонал выпускается в соответствии с европейским стандартом качества GMP, в его производстве используются безопасные вспомогательные вещества.

Доступны данные о биоэквивалентности Миртазонала и Ремерона.

Таким образом, очевидно, что с появлением в России качественного дженерика Миртазонала, ничем не уступающего оригинальному препарату, но значительно более доступному по цене, уникальный по спектру психотропной активности антидепрессант «тройного действия» миртазапин станет более широко использоваться в общепсихиатрической и наркологической практике. 

В последнее время на российском рынке появился дженерик Миртазонал, значительно более доступный, чем оригинальный препарат миртазапина – Ремерон. Он производится известной исландской компанией Actavis. Миртазонал выпускается в соответствии с европейским стандартом качества GMP, в его производстве используются безопасные вспомогательные вещества. Доступны данные о биоэквивалентности Миртазонала и Ремерона. Таким образом, очевидно, что с появлением в России качественного дженерика Миртазонала, ничем не уступающего оригинальному препарату, но значительно более доступному по цене, уникальный по спектру психотропной активности антидепрессант «тройного действия» миртазапин станет более широко использоваться в общепсихиатрической и наркологической практике.

**Хорошее
настроение**



Хороший сон



Миртазонал

Замена комбинированных стратегий при лечении депрессии с расстройством сна

ООО «Актавис»
127018, г. Москва, ул. Сущевский Вал, д. 18.
Тел/факс (495) 644-44-14, 644-44-24.
www.actavis.ru

 **actavis**
creating value in pharmaceuticals

Литература

1. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Спасова С.А., Файзуллоев А.З. Влияние Ремерона на когнитивные функции больных с непсихотическими депрессивными расстройствами // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002; Т. 4, № 1: 25-30.
2. Гофман А.Г., Носатовский И.А., Крылов Е.Н., Понизовский П.А. Ремерон в терапии больных алкогольной зависимостью // Наркология. 2004; № 2: 45-51.
3. Дробижев М.Ю., Кикта С.В. Как использовать Миртазапин в клинической практике? // Социальная и клиническая психиатрия. 2009; Т. 19, № 2: 60-66.
4. Козырев В.Н., Зеленина Е.В., Лебедева О.И. Эффективность и переносимость препарата «Ремерон» (Миртазапин) при длительном лечении депрессивных состояний // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003; Т. 5, № 5: 201-204.
5. Михайлова Н.М., Колыхалов И.В., Калын Я.Б., Жириков Г.А. Опыт применения Ремерона в геронтопсихиатрии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001; Т. 3, № 2: 57-61.
6. Морозов П.В. Клинические особенности действия мirtазапина (Ремерона) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7 (4).
7. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Граненов Г.М. и др. Эффективность и переносимость мirtазапина (Ремерон) при умеренной и тяжелой депрессии и депрессиях, резистентных к первому курсу терапии трициклическими антидепрессантами // Новые достижения в терапии психических заболеваний. М., 2002. С. 278-291.
8. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». www.vidal.ru
9. Филатова Е.Г., Ковров Г.В., Батанова Е.Г. и др. Ремерон в неврологической практике // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003; С. 6-10. Приложение № 1.
10. Agren H., Skarstein J., Behke K., Schutte A.-J., Leinonen. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram in major depression: a double-blind, randomized // 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Washington DC. USA. 15-20th May. 1999.
11. Behnke K., Sogaard J., Martin S., Bauml J., Ravindran A.V., Agren H., Vester-Blokland E.D. Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study // J. of Clin. Psychopharm. 2003; Vol. 23, № 4: 358-354.
12. Berk M., Ichim C., Brook S. Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study // Int. Clin. Psychopharm. 2001; Vol. 16, № 2: 87-92.
13. Blier P., Ward H.E., Tremblay P., Lamberge L., Hébert C., Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study // Am J Psychiatry. 2010 Mar; 167 (3): 281-8. Epub. 2009 Dec. 15.
14. Boshuisen M.L., Slaap B.R., Vester-Blokland E.D., den Boer J.A. The effect of mirtazapine in panic disorder: an open label pilot study with a single-blind placebo run-in period // Int. J. Clin. Psychopharm. 2001; Vol. 16, № 6: 363-368.
15. Brink R.H., van Melle J.P., Honig A., Schene A.H., Crijns H.J., Lambert F.P., Ormel J. Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT) // Am. Heart J. 2002; Vol. 144, № 2: 219-225.
16. Buijn J.A., Moleman P., Mulder P.G., van den Broek W.W. Depressed in-patients respond differently to imipramine and mirtazapine // Pharmacopsychiatry. 1999; Vol. 32, № 3. P. 87-92.
17. Carpenter L.L., Yasmin S., Price L.H.. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine // Biol. Psychiatry. 2002; Vol. 51, № 2: 183-188.
18. Fava M., Dunner D.L., Greist J.H., Preskorn S.H., Trivedi M.H., Zajecka J., Cohen M. Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial // J. of Clin. Psych. 2001; Vol. 62, № 6: 413-420.
19. Fava M., Greist J.H., Preskorn S.H., Trivedi M.H., Zajecka J.M., Cohen M., Dunner D.L. An open-label study with mirtazapine in depressed patients who are SSRI treatment failures // 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Washington DC. USA. 15-20th May. 1999.
20. Kang E.H., Lee I.S., Chung S.K., Lee S.Y., Kim E.J. Mirtazapine versus venlafaxine for the treatment of somatic symptoms associated with major depressive disorder: a randomized, open-labeled trial // Psychiatry Res. 2009. Sep. 30. 169 (2): 118-23.
21. Kasper S. Clinical Efficacy of Mirtazapine // 8th European College of Neuropsychopharmacology Congress. Venice. Italy. 30th September-4th October. 1995.
22. Kasper S., Zivkov M., Roes K.C., Pols A.G. Pharmacological treatment of severely depressed patients: a meta-analysis comparing efficacy of mirtazapine and amitriptyline // European Neuropsychopharmacology. 1997; Vol. 7, № 2: 115-124.
23. Kremer C.M.E., Schutte A.J., Organon N.V. Mirtazapine vs fluoxetine: Efficacy on symptoms associated with depression // 11th European College of Neuropsychopharmacology Congress. Paris. France. 31st October-4th November 1998.
24. Kuhn K.U., Quednow B.B., Thiel M., Falkai P., Maier W., Elger C.E. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: a prospective study with three different antidepressants // Epilepsy & Behavior. 2003. Vol. 4, № 6. P.: 674-679.
25. Liappas J., Paparrigopoulos T., Malits P., Tzavellas E., Christodoulou G. Mirtazapine improves alcohol detoxification // J. of Psychopharm. 2004. Vol. 18, № 1. P. 88-93.
26. Nierenberg A.A., Quitkin F.M., Kremer C., Keller M.B., Thase M.E. Placebo-controlled continuation treatment with mirtazapine: acute pattern of response predicts relapse // Neuropsychopharm. 2004; Vol. 29, № 5: 1012-1018.
27. Martin-Araguz A., Bustamante-Martinez C., de Pedro-Piñon J.M. Tratamiento de la cefalea tipo tension cronica con mirtazapina y amitriptilina // Revista de Neurologia. 2003; Vol. 37, № 2: 101-105.
28. McGregor C., Srisuranont M., Mitchell A. Symptoms and sleep patterns during inpatient treatment of methamphetamine withdrawal: a comparison of mirtazapine and modafinil with treatment as usual // J Subst Abuse Treat. 2008 Oct. 35 (3): 334-42.
29. Montgomery S.A., Kremer C.M.E. Mirtazapine vs amitriptyline in relapse prevention: A placebo-controlled study // Sixth World Congress of Biological Psychiatry. Nice. France. June 22-27. 1997.
30. Pinder R. Mirtazapine: A dual action antidepressant which does not affect monoamine reuptake CONFERENCE ABSTRACT // 9th European College of Neuropsychopharmacology Congress. Amsterdam. The Netherlands. 21st-25th September. 1996-1996.
31. Poyurovsky M., Epshtein S., Fuchs C., Schneiderman M., Weizman R., Weizman A. Efficacy of low-dose mirtazapine in neuroleptic-induced akathisia: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study // J. of Clin. Psychopharm. 2003. Vol. 23, № 3. P.: 305-08.
32. Ribeiro L., Busnello J.V., Kauer-Sant'Anna M., Madruga M., Quevedo J., Busnello E.A., Kapczinski F. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder // Brazilian J. of Medical & Biological Research. 2001; Vol. 34, № 10: 1303-1307.
33. Ruwe F.J.L., Smulders R.A., Kleijn H.J., Hartmans H.L.A., Sitsen J.M.A. Mirtazapine and paroxetine: A drug-drug interaction study in healthy subjects // Hum. Psychopharm. 2001. Vol. 16, № 6: 449-459.
34. Schatzberg A., Kremer C., Rodrigues H. Mirtazapine versus paroxetine in elderly depressed patients // 14th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry. 2001. 23rd-26th February. San Francisco. CA USA. 2001.
35. Schatzberg A.F., Kremer C., Rodrigues H.E., Murphy G.M. Jr, Mirtazapine vs. Paroxetine Study Group. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients // Am. J. of Geriatric Psych. 2002; Vol. 10, № 5: 541-550.
36. Sennef C., Timmer C.J., Sitsen J.M. Mirtazapine in combination with amitriptyline: a drug-drug interaction study in healthy subjects // Human Psychopharm. 2003; Vol. 18, № 2: 91-101.
37. Sitsen J., Maris F., Timmer C. Drug-drug interaction studies with mirtazapine and carbamazepine in healthy male subjects // Europ. J. of Drug Metabolism. 2001; Vol. 26, № 1-2: 109-121.
38. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 3rd ed. Cambridge University Press. 2008. 1117 p.
39. Stahl S.M., Wingard P. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled studies of mirtazapine vs amitriptyline // Sixth World Congress of Biological Psychiatry. Nice. France. June 22-27. 1997.
40. Theobald D.E., Kirsh K.L., Holtzclaw E., Donaghy K., Passik S.D. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms // J. of Pain & Symptom Management. 2002; Vol. 23, № 5: 442-447.
41. Thase M.E. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. J Clin Psychiatry 1999. 60 (suppl. 17): 28-31.
42. Thase M.E., Kremer C., Rodrigues H. Mirtazapine versus sertraline after ssri nonresponse // 52nd Institute on Psychiatric Services. 2000 October 25-29th. Philadelphia. PA. USA. 2000.
43. Thase M.E., Nierenberg A.A., Keller M.B., Panagides J., Relapse Prevention Study Group. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients // J. of Clin. Psych. 2001. Vol. 62, № 10: 782-788-92.
44. Wade A., Crawford G.M., Angus M., Wilson R., Hamilton L. A randomized, double-blind, 24-week study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and paroxetine in depressed patients in primary care // Int. Clin. Psychopharm. 2003; Vol. 18, № 3: 133-141.
45. Wiegand M.H. Antidepressants for the treatment of insomnia: a suitable approach? // Drugs. 2008; 68 (17): 2411-7.
46. Winokur A., DeMartini N.A. 3rd McNally D.P., Gary E.M., Cormier J.L., Gary K.A. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia // J. of Clin. Psych. 2003. Vol. 64, № 10: 1224-1229.
47. Zivkov M., De J.G.D. Org. 3770 versus amitriptyline: A 6-week randomized double-blind multicentre trial in hospitalized depressed patients // Human Psychopharmacology. 1995; Vol. 10, № 3: 173-180.