Ассанович М.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Assanovich M.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Рецепторные эффекты и терапевтический спектр мirtазапина*

Receptor Effects and Therapeutic Spectrum of Mirtazapine

Резюме

Миртазапин – антидепрессант двойного действия, действующий как на норадренергическую, так и серотонинергическую нейротрансмиссию посредством антагонизма к альфа-2 рецепторам. Препарат имеет уникальный среди других антидепрессантов фармакологический профиль. Антидепрессивный эффект проявляется при умеренной – тяжелой депрессии. Обнаруживает анксиолитический эффект. Антагонизм к 5-HT₂-рецепторам обуславливает показания к назначению препарата при тревоге, беспокойстве и нарушениях сна. Антагонизм к 5-HT₃-рецепторам определяет противорвотный эффект и подавление чрезмерного высвобождения мезолимбического дофамина. Токсические эффекты значительно менее выражены по сравнению с трициклическими антидепрессантами. Отсутствуют лекарственные взаимодействия и серотониновый синдром. Терапию мirtазапином следует начинать с дозы 15 мг в день с последующим увеличением до терапевтической. Доза препарата, превышающая 30–45 мг в день, не прибавляет существенного терапевтического эффекта. Препарат следует назначать вечером, учитывая седативный и снотворный эффект в начальном периоде терапии. Миртазапин может назначаться в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами. Наиболее эффективной комбинацией в случае терапии резистентной депрессии представляется сочетание мirtазапина и венлафаксина. Миртазапин может эффективно применяться в лечении функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся тошнотой, рвотой, болями и диареей. Снижает риск осложнений и смерти при COVID-19.

Ключевые слова: мirtазапин, серотонинергические рецепторы, депрессия, атипичный антидепрессант.

Abstract

Mirtazapine is a dual-acting antidepressant that acts on both noradrenergic and serotonergic neurotransmission through alpha-2 receptor antagonism. It has a unique pharmacological profile among other antidepressants. Antidepressant effect appears in moderate to severe depression. It also shows anxiolytic effect. Antagonism to 5-HT₂-receptors provides indications for prescribing the antidepressant for anxiety and sleep disorders. Antagonism to 5-HT₃-receptors determines the antiemetic effect and suppression of excessive release of mesolimbic dopamine. The toxic effects are significantly less pronounced if compared to tricyclic antidepressants. There are no drug interactions

* На правах рекламы.

and serotonin syndrome. Therapy with mirtazapine should be started with the dose of 15 mg per day followed by the increase to therapeutic dose. The dose exceeding 30–45 mg per day does not add a significant therapeutic effect. The antidepressant should be administered in the evening, taking into account sedative and hypnotic effect in the initial period of therapy. Mirtazapine can be given as monotherapy or in combination with other medicines. The most effective combination for treatment of resistant depression appears to be the combination of mirtazapine and venlafaxine. Mirtazapine can be effectively used in treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract, accompanied by nausea, vomiting, pain and diarrhea. It reduces the risk of complications and death from COVID-19.

Keywords: mirtazapine, serotonergic receptors, depression, atypical antidepressant.

Депрессия относится к распространенным психическим расстройствам. Распространенность монополярной депрессии в течение жизни колеблется от 4 до 18%. Важные патогенетические механизмы депрессии связаны с дисрегуляцией в центральных нейротрансмиттерных системах: серотонинергической, норадренергической и дофаминергической. Фармакологическое влияние на эти системы способствует устранению симптомов депрессии [1].

В лечении депрессии используются разные терапевтические подходы. Центральная роль отводится фармакологическим препаратам – антидепрессантам. Задача терапии антидепрессантами состоит в достижении ремиссии в остром периоде депрессии, предупреждении обострений в ходе продолжающейся терапии и профилактике возврата депрессии в течение длительного поддерживающего периода. Обострения и возвраты депрессии значительно ухудшают состояние пациента, снижают уровень функционирования и повышают риск суицида [1].

Антидепрессанты включают разные группы препаратов. Трициклические антидепрессанты в целом имеют равную эффективность, но различаются побочными и нежелательными эффектами. Терапевтический механизм связан с подавлением обратного захвата как серотонина, так и норадреналина, и блокады рецепторов. Нежелательные эффекты трициклических антидепрессантов обусловлены влиянием на мускариновые, холинергические, альфа-адренергические и гистаминергические (H_1 , H_2) нейротрансмиттерные системы. Наиболее частые побочные эффекты включают холинергические: сухость во рту, задержка мочи, запоры, тахикардия, помутнение зрения, заторможенность, аритмия, ортостатическая гипотензия и набор веса [1].

Гетероциклические антидепрессанты второго поколения (мапротилин, бупропион, trazodon) разработаны как препараты со сниженным кардиотоксическим и антихолинергическим влиянием. Однако в последующем у них обнаружили такие негативные явления, как токсичность при передозировке, антидофаминергические эффекты, острая почечная недостаточность, судороги, кардиоваскулярные эффекты, приапизм [1].

Следующее поколение антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), появилось с целью более фокусированного влияния на механизмы депрессии без

антихолинергических, кардиоваскулярных, седативных и других негативных эффектов антидепрессантов предыдущих поколений. Терапевтический эффект этих антидепрессантов связан с десенситизацией 5-HT_{1A} -рецепторов. Антидепрессанты СИОЗС открыли новую страницу в фармакотерапии аффективных и тревожных расстройств и стали активно применяться в амбулаторном лечении депрессии и тревожных расстройств не только психиатрами, но и врачами общей практики. Один из самых широко назначаемых антидепрессантов СИОЗС – сертралин – обнаруживает высокую эффективность в терапии депрессии, не уступающую трициклическим антидепрессантам, однако значительно лучшую переносимость. Удачное сочетание клинической эффективности и хорошей переносимости позволяет широко использовать сертралин в терапии меланхолической депрессии у пожилых пациентов, лечении депрессии с коморбидным паническим расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством. Сертралин зарекомендовал себя как эффективный антидепрессант в терапии депрессии с атипичными симптомами [1].

Венлафаксин представляет собой относительно более новый антидепрессант, который улучшает нейротрансмиссию путем дозозависимого блокирования пресинаптического захвата серотонина (в малых дозах) и дофамина (в более высоких дозах). Двойной механизм действия определяет широкий спектр показаний для назначения венлафаксина. Препарат используется в терапии депрессии, генерализованного тревожного расстройства, социальной фобии, панического расстройства, релаксационной тревоги и нейропатической боли [1].

Кроме перечисленных выше, в настоящее время в психофармакотерапии активно применяется еще одна группа антидепрессантов – атипичные антидепрессанты. Среди них в Республике Беларусь заслуженным вниманием пользуется миртазапин (зарегистрирован под торговым названием Мирзатен, производитель – компания KRKA, Словения). Миртазапин – атипичный антидепрессант с уникальным фармакологическим и терапевтическим профилем. Вместе с тем многие специалисты не в полной мере знают фармакологические особенности и терапевтические возможности миртазапина. Понимание этих особенностей в значительной степени может повысить эффективность применения данного антидепрессанта в клинической практике.

Миртазапин является антагонистом пресинаптических альфа-2 авторецепторов и гетерорецепторов, регулирующих норадренергические и серотонинергические нейротрансмиттерные системы. По химической структуре миртазапин принадлежит к классу тетрациклических соединений – пиперазиноазепинов, не имеющих отношения ни к трициклическим антидепрессантам, ни к ингибиторам обратного захвата серотонина. Фармакотерапевтический профиль имеет уникальный характер, обусловленный блокированием серотонинергических 5-HT_{2A} -, 5-HT_{2C} - и 5-HT_3 -рецепторов [1].

Серотонинергический терапевтический механизм действия миртазапина носит непрямой характер и реализуется через регуляцию секреции норадреналина. Норадреналин стимулирует секрецию серотонина в центральных серотонинергических нейронах и в то же время подавляет высвобождение серотонина в окончаниях

серотонинергических нейронов. Миртазапин блокирует пресинаптические альфа-2-авторецепторы, тем самым усиливает выделение норадреналина, что оказывает активирующее действие на центральные серотонинергические нейроны. С другой стороны, миртазапин блокирует альфа-2-гетерорецепторы на окончаниях серотонинергических нейронов, что предупреждает ингибирующий эффект норадреналина на секрецию серотонина. Фармакодинамический эффект секреции серотонина специфически опосредуется постсинаптически через 5-HT_1 -рецепторы, поскольку миртазапин специфически блокирует 5HT_2 - и 5HT_3 -типы рецепторов, которые позволяют высвобожденному серотонину стимулировать 5-HT_1 -рецепторы [1, 2].

Миртазапин является слабым ингибитором обратного нейронального захвата норадреналина, не оказывает влияния на обратный захват дофамина и серотонина. Имеет относительную селективную аффинность к серотонинергическим рецепторам [1].

Антагонизм в отношении 5-HT_2 -рецепторов определяет анксиолитический и антидепрессивный эффекты миртазапина. Антагонизм в отношении 5-HT_3 -рецепторов в лимбической системе усиливает дофаминовую активность. Относительно низкая аффинность к центральным постсинаптическим и периферическим пресинаптическим альфа-2-авторецепторам, адренергическим и мускариновым рецепторам, селективная аффинность к постсинаптическим 5-HT_2 - и 5-HT_3 -рецепторам объясняют лучшую переносимость миртазапина по сравнению с трициклическими антидепрессантами и антидепрессантами СИОЗС. Препарат демонстрирует быстрое уменьшение симптомов депрессии с минимальными антихолинергическими эффектами и без серотонинергических эффектов, к которым относятся тошнота, головная боль, тревога, беспокойство, сексуальная дисфункция. Антагонизм в отношении 5-HT_3 -рецепторов определяет противорвотный эффект при терапии нейропатической боли и при назначении онкологическим пациентам. Агонизм в отношении H_1 -гистаминовых рецепторов обуславливает седативный и снотворный эффекты миртазапина даже в минимальной дозировке 15 мг. Антигистаминный эффект определяет противоаллергическую активность препарата. Следует отметить, что в процессе терапии происходит десенситизация гистаминовых рецепторов и седативный эффект миртазапина уменьшается [1].

Миртазапин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте при пероральном приеме, биодоступность достигает 50%. Пик концентрации в плазме крови достигается через 1,5–2 часа. Период полувыведения составляет в среднем 16 часов. Линейные отношения между дозой и концентрацией отмечаются в диапазоне дозировок 15–75 мг. В объеме 85% связывается с белками плазмы. Интенсивно метаболизируется в печени. Не оказывает существенного влияния на систему цитохрома P450. Выводится преимущественно с мочой в течение первых 3–4 дней. Период полувыведения составляет 20–40 часов. При заболеваниях печени период полувыведения может существенно увеличиваться (до 40%) [1].

В качестве препарата для терапии депрессии миртазапин впервые был одобрен в Нидерландах в сентябре 1994 года, с августа 1996 года начал применяться в США для терапии тяжелой депрессии.

Терапевтическая эффективность миртазапина оценивалась в широко-масштабном исследовании, включавшем 4500 пациентов. Препарат показал эффективность в терапии умеренной и тяжелой депрессии как в краткосрочном, так и долговременном режиме. Среди симптомов депрессии, редуцировавшихся под действием миртазапина, отмечались тревога, соматизация, моторная заторможенность, когнитивные нарушения, нарушения сна [1].

Во многих исследованиях показана необходимость титрования терапевтической дозы в диапазоне от 5 до 60 мг/сут. В большинстве исследований подбор дозы проводился с еженедельным возрастанием на 5–10 мг/сут [1]. В метаобзоре T. Fukawa et al. приведены результаты анализа оптимальных дозировок антидепрессантов, назначаемых пациентам с депрессией. Оценка возрастания дозировок и выраженности терапевтического эффекта миртазапина показала, что терапевтический эффект возрастал при увеличении дозы до 30 мг в день. Последующее нарастание дозировки сопровождалось снижением терапевтической эффективности [2].

Миртазапин имеет ранний анксиолитический эффект, в отличие от антидепрессантов СИОЗС, которые в начале терапии могут усиливать тревогу. Даже однократный прием миртазапина уменьшает чувствительность к восприятию потенциально угрожающих стимулов. Помимо быстрого снижения нейронального ответа на тревожные сигналы, миртазапин усиливает реактивность к позитивным стимулам и подкреплениям [3].

В исследовании E. Komulainen et al. установлено, что миртазапин в дозе 15 мг быстро улучшает способность медиальной префронтальной коры регулировать селфатрибутивные процессы, уменьшая чрезмерное фокусирование на себе и руминацию депрессивных переживаний у пациентов с депрессией [3]. В работе A. Modi et al. описано влияние миртазапина на психомоторные функции и память пациентов с депрессией. Миртазапин назначался в дозе 15 мг в течение 4 месяцев. Авторы обнаружили выраженное улучшение психомоторной сферы и когнитивных функций у пациентов [4].

Миртазапин показал хорошую переносимость и безопасность. Частота побочных эффектов составила 65%, что было ниже частоты побочных эффектов в группе плацебо (76%). Среди наиболее частых побочных эффектов отмечаются сонливость, колебания аппетита, сухость во рту, запоры, увеличение веса тела. Частота побочных эффектов не превышает 5–6%. Побочные эффекты в большинстве случаев носят легкий или умеренный характер, уменьшаются по частоте в процессе, несмотря на увеличение дозировки. Сонливость и увеличение веса тела связаны с назначением низких дозировок препарата и обусловлены антигистаминной активностью. В более высоких дозировках сонливость не отмечалась в связи с тем, что норадренергическая активация перекрывала антигистаминный эффект. Серотонинергические эффекты (тошнота, рвота, диарея, бессонница) при приеме миртазапина наблюдаются не чаще, чем в группе плацебо. Миртазапин не вызывает сдвига в лабораторных параметрах, не обладает кардиотоксическим действием [1].

Интересные данные о возможности назначения миртазапина при беременности приводят B. Güngör et al. [5]. В исследовании сравнивалось

влияние мirtазапина, антидепрессантов СИОЗС, их комбинации на течение беременности и родов, вес ребенка при рождении, длительность нахождения ребенка в неонатальном отделении. Результаты исследования не выявили различий во влиянии на перечисленные показатели мirtазапина и антидепрессантов СИОЗС, как и комбинации этих препаратов. Авторы исследования делают вывод о возможности безопасного назначения мirtазапина в антенатальный период [5]. M. Smit et al. также подчеркивают безопасность назначения мirtазапина при беременности. Исследователи отмечают отсутствие данных о вредном влиянии мirtазапина на развитие плода [5].

Согласно принятым в мировой психиатрии рекомендациям, препаратами первого выбора в терапии депрессии являются антидепрессанты СИОЗС [6]. Исходя из этого, особый интерес представляет прямое сравнение терапевтического профиля, эффективности и переносимости мirtазапина и антидепрессантов СИОЗС.

В исследовании L. Zhang et al. проводилось сравнение эффективности и переносимости мirtазапина и флуоксетина в терапии депрессии [6]. Мirtазапин назначался в стартовой дозе 20 мг, затем дозировка возрастала до 30 мг, максимальная составляла 45 мг в день. Стартовая доза флуоксетина – 18 мг, затем возрастала до 30 мг, максимальная составляла 40 мг в день. Снижение симптомов депрессии оказалось сравнимым при терапии обоими препаратами. Начало значимого терапевтического действия мirtазапина пришлось на 2-ю неделю терапии, в то время как флуоксетина – на 4-ю неделю. Со 2-й по 4-ю неделю терапии терапевтический эффект был значимо выше у мirtазапина. После 6-й недели терапии выраженность эффекта не различалась у обоих препаратов. Побочные эффекты при терапии мirtазапином проявились у 25% пациентов, носили легкий характер, включали сонливость и диспептические явления, проходили с продолжением терапии. При терапии флуоксетином побочные эффекты наблюдались у 43% пациентов, включали бессонницу, тошноту, рвоту, возбуждение, головную боль [6]. A. Sado et al. подчеркивают ценовую эффективность мirtазапина. Благодаря раннему терапевтическому эффекту в отличие от антидепрессантов СИОЗС терапия мirtазапином существенно экономит средства, затрачиваемые на терапию депрессии [7].

Существенную проблему представляет терапия резистентных форм депрессии. В исследовании P. Blier et al. представлены данные о том, что только треть пациентов с депрессией отвечают на монотерапию антидепрессантами [8]. В остальных случаях приходится назначать более одного препарата. Часто применяются два антидепрессанта, сочетание антидепрессанта с антипсихотическими препаратами или транквилизаторами. Назначение комбинаций препаратов повышает число побочных эффектов, снижает их переносимость. В результате пациенты прекращают их прием. В терапии резистентной депрессии оптимальным выбором представляется комбинация препаратов с хорошей переносимостью и синергично усиленным терапевтическим эффектом. Именно такой комбинацией является сочетание мirtазапина и венлафаксина. В ряде сравнительных исследований продемонстрирована высокая эффективность комбинации мirtазапина в дозе 30 мг в день и венлафаксина в дозе 225 мг в день. Несколько менее эффективной,

но имеющей право на использование в терапии была комбинация миртазапина (30 мг в день) и флуоксетина (20 мг в день). Комбинированная терапия с миртазапином переносилась пациентами не хуже монотерапии флуоксетином [8–10].

Миртазапин показал значимую и высокую терапевтическую эффективность не только в терапии депрессии и тревожных расстройств, но также и в терапии других психических расстройств, отдельных психопатологических синдромов и симптомов соматических заболеваний.

В исследовании J. Stenberg et al. продемонстрирована эффективность миртазапина в редукции нейрокогнитивного дефицита при шизофрении. Миртазапин назначался в дозе 30 мг в день в дополнение к антипсихотической терапии пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством в течение 6 недель. Авторы обнаружили значимое улучшение визуально-пространственной памяти и внимания. Механизм нейрокогнитивного эффекта от приема миртазапина объясняется тремя факторами: увеличением активности катехоламинов в префронтальной коре вследствие блокады 5HT₂-рецепторов, усилением высвобождения ацетилхолина в результате воздействия на 5HT₃-рецепторы и непрямым агонизмом к 5HT_{1A}-рецепторам. Кроме того, авторы исследования отмечают нейрокогнитивный эффект от антагонизма миртазапина к альфа-2-адренорецепторам, что усиливает нейрогенез в гиппокампе [11].

Исследователи R. Kikuoka et al. в своей работе детально освещают опосредованный астроцитами нейропротекторный дофаминергический эффект миртазапина. Посредством активации 5-HT_{1A}-рецепторов миртазапин препятствует дофаминергическим нейродегенеративным процессам, развивающимся в субстанции нигра при паркинсонизме. Усиливает пролиферацию астроцитов и синтез в них нейротрофических и антиоксидантных факторов [12].

В работе J. Karsten et al. исследована эффективность миртазапина в терапии расстройств сна. Нарушения сна представляют собой один из частых симптомов психических расстройств. Частота нарушений сна колеблется в широком диапазоне от 7 до 30% в общей популяции. В популяции психиатрических пациентов частота расстройств сна достигает 90%. Терапия расстройств сна представляет определенные трудности в связи с проблемами подбора эффективных препаратов, побочными эффектами, нежелательными явлениями. Авторы сравнивали эффективность миртазапина в нормализации сна в сравнении с кветиапином. Миртазапин назначался в небольшой дозе 7,5 мг, кветиапин – в дозе 50 мг. Результаты показали, что миртазапин и кветиапин в значительной степени улучшили длительность и структуру сна. Гипногенный эффект миртазапина связывается с блокадой центральных H₁-гистаминовых рецепторов и 5HT₂-серотониновых рецепторов. Если кветиапин увеличивал длительность фазы медленных движений глаз, миртазапин увеличивал длительность фазы глубокого сна [13]. Кроме того, по данным D. Carley et al., миртазапин в малых дозировках 4,5–15 мг показал эффективность в терапии обструктивного апноэ у взрослых пациентов [14].

В исследовании J. Tack et al. проведена оценка эффективности миртазапина в терапии функциональной диспепсии. Функциональная диспепсия относится к функциональным нарушениям желудочно-кишечного тракта, сопровождается ранним насыщением, чувством наполненности

желудка после еды, болью и ощущением жжения в эпигастральной области. Кроме того, часто наблюдаются вздутие живота, отрыжка и тошнота, а также потеря веса тела. Авторы отмечают, что до настоящего времени отсутствует эффективное лечение функциональной диспепсии. Идея применения миртазапина при данном расстройстве обусловлена такими эффектами от его приема, как набор веса тела и подавление тошноты. Миртазапин назначался в дозе 15 мг вечером. Значительный терапевтический эффект был достигнут на 4-й неделе приема. У пациентов наблюдалась существенная редукция симптомов функциональной диспепсии, улучшилось качество жизни, уменьшилась тревога, связанная с дисфункцией ЖКТ, прекратилась потеря веса тела [15].

В исследовании M. Malamood et al. продемонстрирована эффективность миртазапина в уменьшении симптомов гастропареза. Прием миртазапина в дозе 15 мг в течение 2–4 недель позволил в существенной степени снизить выраженность и частоту тошноты и рвоты при данном заболевании [16].

В исследовании A. Khalilian оценивалась эффективность миртазапина в терапии диареи при синдроме раздраженного кишечника. Синдром раздраженного кишечника относится к частым функциональным нарушениям желудочно-кишечного тракта, имеющим хроническое течение. Расстройство встречается с частотой 7–18%, чаще у женщин. В основе патогенеза рассматриваются нарушения функции 5-HT-серотонинергических рецепторов. Блокирование 5-HT₃-рецепторов уменьшает секреторную и моторную активность кишечника. Миртазапин назначался пациентам с синдромом раздраженного кишечника в течение 8 недель в дозе 15 мг в день в течение первой недели и 30 мг в день в остальное время терапии. Препарат показал значимую эффективность в редукции диареи, болей в животе. Одновременно уменьшилась выраженность тревожных и депрессивных симптомов, сопутствовавших расстройству [17].

Исследование K. Miki et al. посвящено использованию миртазапина в терапии фибромиалгии. Фибромиалгия характеризуется распространенными интенсивными болями в различных областях тела. Часто сопровождается нарушениями сна, сниженным настроением, раздражительностью и утомляемостью. Миртазапин назначался пациентам с фибромиалгией в дозе 15 мг в день в течение первой недели, затем 30 мг в день в течение 12 недель. Снижение интенсивности боли происходило на 2-й неделе терапии и продолжалось до конца терапии. Отмечена хорошая переносимость препарата. Среди побочных эффектов авторы указывают на сонливость, повышение аппетита и связанный с этим незначительный набор веса тела [18].

В исследовании N. Lovell et al. миртазапин применялся в лечении одышки при хронических заболеваниях легких. Миртазапин назначался в дозе 15 мг в день периодами в течение 2 недель – 5 месяцев. Все пациенты отмечали снижение одышки. Кроме того, авторы отметили заметный противотревожный эффект миртазапина, улучшение сна и аппетита у пациентов. Побочные эффекты от приема препарата были слабо выражены [19].

Особую актуальность имеет поиск препаратов, способных снизить риск осложнений и смерти при COVID-19. В исследовании M. Hoertel

et al. изучена эффективность мirtазапина в снижении риска интубации и смерти у пациентов с COVID-19. Пациенты получали антидепрессант с момента поступления в стационар весь период терапии COVID-19. Результаты исследования показали значимое снижение риска интубации и наступления смерти при COVID-19. Эффект мirtазапина при COVID-19 авторы объясняют функциональным ингибированием кислой сфингомиелиназы, что препятствует распространению вируса SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках [20].

Таким образом, проведенный анализ рецепторных эффектов и терапевтического спектра мirtазапина позволяет сделать следующее заключение. Мirtазапин – антидепрессант двойного действия, действующий как на норадренергическую, так и серотонинергическую нейротрансмиссию посредством антагонизма к альфа-2-рецепторам. Препарат имеет уникальный среди других антидепрессантов фармакологический профиль. Обладает малой токсичностью. Антидепрессивный эффект проявляется при умеренной – тяжелой депрессии. Кроме того, обнаруживает анксиолитический эффект. Антагонизм к 5-HT₂-рецепторам обуславливает показания к назначению препарата при тревоге, беспокойстве и нарушениях сна. Потенциально препарат может использоваться и при коморбидных психотических расстройствах, поскольку 5-HT₂-рецепторы задействованы в патогенезе и терапии психозов. Антагонизм к 5-HT₃-рецепторам определяет противорвотный эффект и подавление чрезмерного высвобождения мезолимбического дофамина. Токсические эффекты от передозировки препарата значительно менее выражены по сравнению с трициклическими антидепрессантами. У мirtазапина отсутствуют лекарственные взаимодействия и серотониновый синдром. Терапию следует начинать с малых доз (5–10 мг) с последующим еженедельным увеличением дозы на 5–10 мг до терапевтической. Доза препарата, превышающая 30 мг в день, не прибавляет существенного терапевтического эффекта. Препарат следует назначать вечером, учитывая седативный и снотворный эффект в начальном периоде терапии. Мirtазапин может назначаться в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами. Наиболее эффективной комбинацией в случае терапии резистентной депрессии представляется сочетание мirtазапина и венлафаксина.

Мirtазапин может эффективно применяться в лечении функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся тошнотой, рвотой, болями и диареей. Снижает риск осложнений и смерти при COVID-19, что может вкупе с низким уровнем лекарственного взаимодействия определять его применение при коронавирусной инфекции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fawcett J., Barkin R.L. (1998) Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J. Affect. Disord.*, vol. 51, pp. 267–285.
2. Furukawa T.A., Cipriani A., Cowen P.J. (2019) Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, vol. 6, pp. 601–619.
3. Komulainen E., Heikkilä R., Meskanen K. (2016) A single dose of mirtazapine attenuates neural responses to self-referential processing. *J. Psychopharmacol.*, vol. 30, pp. 23–32.

4. Modi A., Desai M., Shah S. (2018) Randomized open-label study to evaluate the effects of escitalopram and mirtazapine on psychomotor functions and memory in patients with depression. *J. Pharmacol. Pharmacother.*, vol. 9, pp. 174–179.
5. Güngör B.B., Öztürk N., Atar A.Ö. (2019) Comparison of the groups treated with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors with respect to birth outcomes and severity of psychiatric disorder. *Psychiatry Clin. Psychopharmacol.*, vol. 29, pp. 822–831.
6. Zhang L., Long M., Xu L. (2019) Comparative studies on the therapeutic and adverse effects of mirtazapine and fluoxetine in the treatment of adult depression. *Trop. J. Pharm. Res.*, vol. 18, pp. 135–139.
7. Sado M., Wada M., Ninomiya A. (2019) Does the rapid response of an antidepressant contribute to better cost-effectiveness? Comparison between mirtazapine and SSRIs for first-line treatment of depression in Japan. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 73, pp. 400–408.
8. Blier P., Ward H.E., Tremblay P. (2010) Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: A double-blind randomized study. *Am. J. Psychiatry*, vol. 167, pp. 281–298.
9. Hannan N., Hamzah Z., Akinpeloye H.O. (2007) Venlafaxine-mirtazapine combination in the treatment of persistent depressive illness. *J. Psychopharmacol.*, vol. 21, pp. 161–164.
10. Ruiz-Doblado S., Rueda-Villar T., Zurita-Gotor P. (2010) Venlafaxine plus mirtazapine as first-line treatment for melancholia: Preliminary results. *J. Psychopharmacol.*, vol. 24, p. 1837.
11. Stenberg J.H., Terevnikov V., Joffe M. (2010) Effects of add-on mirtazapine on neurocognition in schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, vol. 13, pp. 433–441.
12. Kikuoka R., Miyazaki I., Kubota N. (2020) Mirtazapine exerts astrocyte-mediated dopaminergic neuroprotection. *Sci Rep. Nature Research*. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-77652-4> (accessed 5 July 2021).
13. Karsten J., Hagenauw L.A., Kamphuis J. (2017) Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *J. Psychopharmacol.*, vol. 31, pp. 327–337.
14. Carley D.W., Olopade C., Ruigt G.S. (2007) Efficacy of mirtazapine in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, vol. 30, pp. 35–41.
15. Tack J., Ly H.G., Carbone F. (2016) Efficacy of mirtazapine in patients with functional dyspepsia and weight loss. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 14, pp. 385–392.
16. Malamood M., Roberts A., Kataria R. (2017) Mirtazapine for symptom control in refractory gastroparesis. *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 11, pp. 1035–1041.
17. Khalilian A., Ahmadi Moghaddam D., Saki S. (2021) A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy of mirtazapine for the treatment of diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc. Med.*, vol. 15, p. 3.
18. Miki K., Murakami M., Oka H. (2016) Efficacy of mirtazapine for the treatment of fibromyalgia without concomitant depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa study in Japan. *Pain*, vol. 157, pp. 2089–2096.
19. Lovell N., Bajwah S., Maddocks M. (2018) Use of mirtazapine in patients with chronic breathlessness: A case series. *Palliat. Med.*, vol. 32, pp. 1518–1521.
20. Hoertel N., Sánchez-Rico M., Vernet R. (2021) Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Mol. Psychiatry*. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01021-4#citeas> (accessed 5 July 2021).

Подана/Submitted: 05.07.2021

Принята/Accepted: 01.08.2021

Контакты/Contacts: 70malas@gmail.com