

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

фармакодинамика. Доксепин относится к группе трициклических антидепрессантов. Антидепрессивное действие сочетается с анксиолитическим и седативным.

Доксепин тормозит обратный захват биогенных аминов (норэпинефрина и серотонина) в синаптических структурах. Также оказывает антигистаминное, холинолитические и α_1 -адреноблокирующее действие. Не вызывает эйфории, психомоторного возбуждения.

Фармакокинетика. Доксепин хорошо всасывается в ЖКТ, быстро (через 2–4 ч после приема) достигает C_{\max} в плазме крови. Устойчивая терапевтическая концентрация в крови достигается через 2 нед после начала лечения.

Доксепин метаболизируется в печени главным образом путем деметилирования с образованием основного метаболита — десметилдоксепина (нордоксепин). Связывание доксепина и его метаболитов с белками плазмы крови составляет около 76%. Объем распределения — около 20 л/кг массы тела. $T_{1/2}$ доксепина составляет 8–24 ч, основного активного метаболита — 33–80 ч. Доксепин проходит через плаценту и ГЭБ и проникает в грудное молоко.

ПОКАЗАНИЯ

невротические расстройства с симптомами депрессии или тревоги. Органические неврозы, ассоциированные с бессонницей. Депрессивные и тревожные состояния при алкоголизме. Депрессия и тревожные состояния, ассоциированные с соматическими расстройствами и заболеваниями.

Депрессия, сопровождающаяся страхом и тревогой на фоне психозов, включая инволюционные депрессии и депрессивную фазу биполярных расстройств.

ПРИМЕНЕНИЕ

принимают внутрь. Дозу препарата подбирают индивидуально в зависимости от тяжести симптомов и терапевтического эффекта.

Доза Доксепина составляет 30–300 мг/сут. Дозу до 100 мг можно применять как однократно, так и разделенную. Дозы, превышающие 100 мг, следует применять в 3 приема. Максимальная разовая доза — 100 мг (применять перед сном). При умеренных или тяжелых симптомах обычная начальная доза составляет 75 мг/сут. У большинства пациентов эта доза является эффективной. При тяжелых формах заболевания дозу повышают до 300 мг (в 3 приема) в сутки.

У пациентов с бессонницей общую дозу следует распределить так, чтобы более высокую дозу применить вечером. В случае, когда о бессоннице сообщается как о побочной реакции, эту схему приема также можно применить или дозу следует снизить.

После достижения удовлетворительного терапевтического эффекта дозу препарата следует скорректировать до минимальной поддерживающей.

Уменьшение выраженности симптомов тревожности при приеме Доксепина достигается раньше, чем антидепрессивный эффект. Антидепрессивное действие проявляется через 2–3 нед лечения.

Пациентам пожилого возраста с умеренными симптомами заболеваний рекомендуется половина обычной рекомендованной дозы доксепина гидрохлорида (10–50 мг ежедневно).

Удовлетворительные клинические эффекты были получены после применения Доксепина в дозе 30–50 мг/сут. Дозу препарата следует корректировать индивидуально в зависимости от клинической реакции пациента.

Пациентам с нарушениями функции печени следует снижать дозы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

повышенная чувствительность к препарату, перекрестная чувствительность к другим дибензоксепинам. Маниакальный синдром; тяжелые нарушения функции печени; глаукома; задержка мочи; одновременное применение с ингибиторами MAO или их применение за 2 нед до начала лечения доксепином. Гиперчувствительность к трициклическим антидепрессантам. Тенденция к задержке мочи.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Доксепин обычно переносится хорошо. Большинство побочных явлений средней тяжести возникают в начале лечения и исчезают после отмены препарата или снижения его дозы. Некоторые побочные реакции, указанные ниже, не являются специфическими для доксепина, однако следует учитывать возможность возникновения этих реакций благодаря сходству его фармакологических свойств с другими трициклическими средствами.

Побочные реакции распределяются по частоте проявлений: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (> 1/10 000), неизвестно (частота не может быть определена согласно имеющейся информации).

Со стороны нервной системы и психические расстройства: очень часто — сонливость; нечасто — головная боль, головокружение, бессонница, ночные кошмары, спутанность сознания, дезориентация, тревога, оцепенение или парестезии, тремор (обычно средней тяжести). При применении препарата в высоких дозах (особенно у пациентов пожилого возраста) могут возникнуть экстрапирамидные симптомы, включая позднюю дискинезию; редко — галлюцинации, атаксия (в целом если применяют несколько препаратов, действующих на ЦНС), конвульсии (у пациентов, склонных к возникновению судорог, причиной которых может быть повреждение головного мозга или употребление алкоголя и токсикомания); неизвестно — суицидальные мысли и поведение. Сообщалось о случаях возникновения суицидальных мыслей и поведения во время лечения доксепином или сразу после его отмены.

Психические проявления, включая манию и параноидальные галлюцинации, могут усиливаться при лечении трициклическими антидепрессантами. Изредка сообщалось о звоне в ушах.

Со стороны органа зрения: очень редко — нарушение зрения (нечеткость).

Со стороны сосудистой системы: редко — ортостатическая гипотензия, приливы к лицу.

Со стороны сердца: очень редко — тахикардия, нарушения ЭКГ (расширение комплекса QRS, удлинение интервала P–R).

Со стороны иммунной системы: нечасто — аллергические реакции, включая сыпь, отек лица, повышенная фоточувствительность, зуд, крапивница. Во время лечения трициклическими антидепрессантами возможно обострение БА.

Со стороны кожи и подкожной ткани: редко — повышенное потоотделение, вышеуказанные кожные аллергические реакции; очень редко — алопеция.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: редко — эозинофилия и нарушения функции костного мозга с такими симптомами, как агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, пурпура и гемолитическая анемия.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — сухость слизистой оболочки рта и носа, запор; редко — тошнота, рвота, диспепсия, нарушение вкусовых ощущений, диарея, анорексия, стоматит.

Со стороны эндокринной системы: редко — нарушение секреции антидиуретического гормона, гинекомастия, увеличение молочных желез, галакторея у женщин; единичные случаи — изменение либидо, отеки яичек, повышение или снижение уровня глюкозы в крови.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: редко — задержка мочи (у мужчин с гипертрофией предстательной железы жалобы могут усилиться).

Со стороны гепатобилиарной системы: редко — желтуха.

Общие нарушения: очень часто — утомляемость, слабость, увеличение массы тела, озноб, гиперпирексия (у пациентов, принимающих одновременно хлорпромазин).

Отмена доксепина. При внезапной отмене трициклических антидепрессантов могут возникнуть симптомы отмены, включая бессонницу, раздражительность и чрезмерное потоотделение. Симптомы отмены у новорожденных, матери которых принимали трициклические антидепрессанты в III триместр, включают угнетение дыхательной функции, конвульсии и гиперрефлексию.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

пациентам с сопутствующими заболеваниями или лицам, принимающим другие лекарственные средства, следует применить однократный режим дозирования. Это также касается пациентов, применяющих препараты с антихолинергическим действием.

Лицам пожилого возраста также следует применять такой режим дозирования и с осторожностью корректировать его. Эти пациенты склонны к развитию таких побочных реакций, как тревога, спутанность сознания и ортостатическая гипотензия. Поэтому начальную дозу следует назначать с осторожностью и под тщательным контролем состояния пациента и его реакции на препарат. Для соответствующего клинического эффекта может быть достаточно половинной дозы доксепина.

Пациентов следует предостеречь, что во время лечения может возникать сонливость и прием алкоголя может усилить действие препарата.

В случае ухудшения симптомов психоза или маниакальных эпизодов при лечении доксепином может потребоваться снижение дозы препарата или добавление в схему лечения препаратов группы транквилизаторов (нейролептиков).

Хотя применение доксепина меньше влияет на сосудистую систему, чем другие трициклические антидепрессанты, его следует применять с осторожностью пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (блокада сердца, сердечная аритмия и недавно перенесенный инфаркт миокарда).

Требуется осторожность при применении доксепина у пациентов с нарушениями почек, печени и лиц с эпилептическими припадками в анамнезе.

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение. У пациентов с выраженными депрессиями существует риск возникновения суицидальных мыслей и действий, которые могут сохраняться вплоть до достижения ремиссии. В случае, когда улучшение не происходит в течение первых нескольких недель лечения или даже больше, пациентам необходим тщательный мониторинг до тех пор, когда наступит улучшение состояния. Из общей клинической практики

известно, что риск возникновения суицидальных мыслей или действий может повышаться на ранних стадиях лечения.

При других психиатрических состояниях, для лечения которых назначают доксепин, также существует повышенный риск возникновения случаев суицида. Поэтому для таких пациентов необходимо соблюдать особые меры предосторожности.

Необходим тщательный мониторинг в течение всего лечения пациентов с суицидальными мыслями или попытками к суициду в анамнезе.

Тщательный мониторинг пациентов, особенно групп высокого риска, следует сочетать с применением соответствующих лекарственных средств, особенно на ранних стадиях с последующим изменением дозирования при необходимости. Требуется проинформировать пациентов (и тех, кто ведет их наблюдение) о необходимости мониторинга при возникновении любого клинического ухудшения, суицидального поведения, мыслей или необычного изменения поведения и немедленно обращаться за помощью к врачу в случае возникновения этих симптомов.

Метаанализ плацебо-контролируемых исследований при применении антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами показал повышение риска развития суицидального поведения у пациентов в возрасте моложе 25 лет по сравнению с плацебо.

У пациентов с гипертрофией предстательной железы средней степени тяжести может усиливаться задержка мочеиспускания.

Доксепин содержит лактозы моногидрат, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа не рекомендуется его назначать.

Пациентам с повышенной чувствительностью или непереносимостью глютенa не следует применять данный препарат, поскольку в состав его вспомогательных веществ входит крахмал.

Применение в период беременности или кормления грудью. Исследование репродуктивной функции на животных не выявило неблагоприятного воздействия на плод; адекватных и четких контролируемых исследований у беременных не проводилось. Таким образом, в период беременности препарат применяют только в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Доксепин проникает в грудное молоко, поэтому во время лечения следует прекратить кормление грудью.

Дети. Безопасность и эффективность применения доксепина у детей не установлены.

Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами. Во время лечения доксепином запрещается управлять транспортными средствами или работать со сложными механизмами, требующими концентрации внимания, поскольку препарат может привести к сонливости и другим негативным реакциям со стороны ЦНС.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

при одновременном применении этанола, антидепрессантов, барбитуратов, бензодиазепинов и общих анестетиков возможно значительное усиление угнетающего действия на ЦНС, угнетение дыхания и гипотензивный эффект. Доксепин повышает антихолинергическое действие амантадина. Фенотиазины, противопаркинсонические лекарственные средства, атропин,

бипериден, антигистаминные средства повышают риск возникновения побочных эффектов со стороны ЦНС, зрения, кишечника, мочевого пузыря. При одновременном применении с антигистаминными средствами, клонидином усиливается угнетающее действие на ЦНС, с атропином — повышается риск возникновения паралитической кишечной непроходимости, с лекарственными средствами, вызывающими экстрапирамидные реакции, — увеличивается масса тела и частота экстрапирамидных эффектов. При одновременном применении доксепина с непрямыми антикоагулянтами (производными кумарина или индадиона) возможно повышение антикоагулянтной активности последних. Доксепин может усиливать депрессию, вызванную ГКС. При сочетанном применении с противосудорожными средствами возможно усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение порога судорожной готовности (при применении в высоких дозах) и снижение эффективности последних. Препараты для лечения при тиреотоксикозе повышают риск развития агранулоцитоза. Доксепин снижает эффективность фенитоина и α -адреноблокаторов. Ингибиторы микросомального окисления (циметидин) удлиняют $T_{1/2}$, повышают риск развития токсических эффектов доксепина (может потребоваться снижение дозы доксепина на 20–30%), индукторы микросомальных ферментов печени (барбитураты, карбамазепин, фенитоин, никотин и пероральные контрацептивы) снижают концентрацию в плазме крови и эффективность доксепина. Флуоксетин и флувоксамин повышают концентрацию доксепина в плазме крови (может потребоваться снижение дозы доксепина на 50%). При одновременном применении с холиноблокаторами, фенотиазинами и бензодиазепинами — взаимное усиление седативного и центрального холиноблокирующего эффектов и повышение риска возникновения эпилептических припадков (снижение порога судорожной готовности); фенотиазины, кроме того, могут повышать риск возникновения нейрорептического злокачественного синдрома. При одновременном применении доксепина с клонидином, гуанетидином, бетанидином, резерпином и метилдопой — снижение гипотензивного эффекта последних; с кокаином — риск развития аритмии сердца. Эстрогенсодержащие пероральные противозачаточные средства и эстрогены могут повышать биодоступность доксепина; антиаритмические средства (хинидин) усиливают риск развития нарушений ритма (возможно замедление метаболизма доксепина). Одновременное применение с дисульфирамом и ингибиторами ацетальдегидрогеназы провоцируют делирий. Несовместим с ингибиторами MAO (возможно повышение частоты периодов гиперпирексии, тяжелые судороги, гипертонический криз и смерть пациента). Пимозид и пробуккол могут усиливать аритмию сердца, что проявляется удлинением интервала Q–T на ЭКГ. Усиливается действие на сердечно-сосудистую систему эпинефрина, норэпинефрина, изопреналина, эфедрина и фенилэфрина (в том числе и тогда, когда эти средства входят в состав местных анестетиков) и повышается риск развития нарушений сердечного ритма, тахикардии, тяжелой АГ. Одновременное применение блокаторов α -адренорецепторов для интраназального введения или для применения в офтальмологии (при значительном системном всасывании) может усиливать сосудосуживающее действие последних. При сочетанном применении с гормонами щитовидной железы — взаимное усиление терапевтического эффекта и токсического действия (включая аритмию сердца и стимулирующее действие на ЦНС). М-холиноблокаторы и нейрорептики повышают риск развития гиперпирексии (особенно при жаркой погоде).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

симптомы: сонливость, беспокойство, сухость во рту, ступор, нарушение зрения, аритмия. При возникновении подобных симптомов препарат следует отменить и обследовать пациента.

При тяжелой передозировке возможны снижение/повышение АД, расширение зрачков, тахикардия, задержка мочи (атония мочевого пузыря), илеус, гипертермия/гипотермия, угнетение дыхания, усиленное потоотделение, судороги, кома.

Лечение: прекращение приема препарата, промывание желудка, искусственная вентиляция легких, контроль за сердечно-сосудистой системой, применение снотворных средств. В случае необходимости — введение физостигмина салицилата 1–3 мг. Терапия симптоматическая. Гемодиализ и форсированный диурез неэффективны.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте.