

Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств

Часть 1: Острое и продолженное лечение униполярных депрессивных расстройств по состоянию на 2013 год

Бауэр М. , Пфенниг А. , Северус Э. , Вайбрау П.С. , Ж. Ангст, Мюллер Х.-Ю.

от имени и по поручению Рабочей группы по униполярным депрессивным расстройствам

РЕЗЮМЕ. Цели исследования. Настоящий пересмотренный и дополненный по положению на 2013 г. вариант клинических рекомендаций по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств разработан международной рабочей группой Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (ВФОБП). Задачи группы – систематическое рассмотрение всех имеющихся научных данных о лечении униполярных депрессивных расстройств и подготовка ряда практических рекомендаций, обладающих клинической и научной значимостью, основанной на доказательствах. Данные рекомендации предназначены для всех врачей, имеющих дело с униполярными депрессивными расстройствами пациентов, а также непосредственно занимающихся их лечением.

Метод. Для подготовки пересмотренного и дополненного варианта рекомендаций проведены систематический поиск и оценка литературы последних лет (до 2013 г.). Все рекомендации были утверждены рабочей группой по разработке данного документа. Первая часть рекомендаций посвящена темам дефиниции, классификации, эпидемиологии и течения униполярных депрессивных расстройств, а также психиатрического управления процесса в фазах купирования острого состояния и продолжения лечения. Рассмотрены главным образом варианты биологической терапии (в том числе применение антидепрессантов, иных психофармакологических препаратов, электросудорожной терапии, светотерапии, дополнительных и инновационных терапевтических стратегий) у взрослых.

Выводы. В настоящее время имеется множество вариантов научно-обоснованного лечения с применением антидепрессантов. Вместе с тем у довольно значительной части пациентов пока еще не удается достичь полной ремиссии. Тщательного исследования требуют также вопросы соматической и психиатрической коморбидности. Таким образом, крайне необходимы дальнейшие высококачественные и информативные рандомизированные контролируемые испытания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: большое депрессивное расстройство, острое лечение, продолженная терапия, фармакотерапия, антидепрессанты.

Настоящие клинические рекомендации предназначены для всех врачей, имеющих дело с пациентами с униполярным депрессивным расстройством, а также непосредственно занимающихся их лечением. Первая часть рекомендаций охватывает дефиниции униполярного депрессивного расстройства, его классификацию, эпидемиологию, течение, а также вопросы терапии в острой и поддерживающей фазах лечения. Речь идет в первую очередь о биологической терапии, применяющейся у больных среднего возраста (антидепрессанты, иная психофармакотерапия, электросудорожная терапия, светотерапия, адьюнктивная терапия и инновационные терапевтические стратегии).

Краткая суть рекомендаций

Рекомендации общего характера

В целом вопрос о назначении биологической терапии (фармакологические и нефармакологические методы) следует рассматривать для пациентов, соответствующих диагностическим критериям депрессивного эпизода (по МКБ-10) или

большого депрессивного расстройства (БДР) (по DSM-IV-TR).

До начала терапии необходимо разработать все-сторонний план, который должен основываться на анамнезе пациента и учитывать опыт предшествующей терапии, имеющуюся в текущий момент клиническую картину и ее особенности, тяжесть заболевания и риск суицида. Следует тщательно изучить сопутствующие психиатрические и соматические расстройства, любую проводимую фармакотерапию или факторы психосоциального стресса, так как они могут способствовать формированию и сохранению депрессивного синдрома или мешать терапии. Следует оценить семейный анамнез, и при наличии расстройств настроения среди родственников учесть эффект терапии, проводившейся им.

Независимо от избранной тактики биологической терапии на протяжении всего периода лечения необходимо обеспечить психиатрическое наблюдение. Оно предполагает разработку плана лечения и условий его реализации, установление и поддержание терапевтического альянса с пациентом, контроль и повторную оценку психического статуса (в том числе риска суицида), повторную оценку

адекватности поставленного диагноза, контроль эффективности и переносимости терапии, общего медицинского состояния пациента, а также проведение психообразовательных мероприятий, направленных на информирование пациентов и членов их семей о значении и роли соблюдения режима приема лекарственных препаратов для пациентов и членов их семей.

Конечной целью лечения острой фазы расстройства является достижение ремиссии. После примерно двух недель лечения антидепрессантами необходимо оценить эффективность терапии и, в случае его недостаточности, воспользоваться стратегиями оптимизации. Для достижения максимальной редукции симптоматики может потребоваться минимум 8–10 недель, и только после этого следует переходить к фазе поддерживающей терапии. При этом чем тяжелее депрессия, тем больше та потенциальная польза, которую может принести именно адекватная терапия.

Целью поддерживающей терапии является предотвращение рецидива, устранение резидуальных симптомов и восстановление предшествующего уровня психосоциального и профессионального функционирования пациента.

Профилактическое лечение нацелено на предотвращение нового эпизода депрессии и суицида (см. часть 2 настоящих клинических рекомендаций).

Успех терапии антидепрессантами также зависит от психообразовательных мероприятий с пациентами и членами их семей, включающих обсуждение существующих вариантов лечения, времени появления эффекта терапии и ранних признаков его проявления, ранних признаков развития побочных эффектов и возможностей их коррекции, а также предполагаемого курса терапии.

Рекомендации по биологической терапии

При БДР (депрессивный эпизод умеренной тяжести или тяжелый) антидепрессанты являются препаратами первой линии терапии. В зависимости от индивидуальных особенностей и/или запросов пациента терапия антидепрессантами может быть показана и при легком депрессивном эпизоде, хотя в таких случаях часто бывает достаточно применения психо- и социотерапии.

При выборе антидепрессанта нужно принимать во внимание следующие факторы: предшествующий опыт лекарственной терапии у данного пациента (эффективность, переносимость, нежелательные явления), сопутствующие заболевания и использование непсихиатрических препаратов, кратко- и долгосрочные побочные эффекты препарата, токсичность препарата при передозировке (для пациентов с риском суицида), личный опыт врача по применению данного лекарственного средства, комплаентность пациента, историю эффекта данного препарата у родственников первой линии, предпочтения пациента, возмож-

ные финансовые ограничения, доступность конкретных антидепрессантов и наличие лицензированного поставщика препарата.

Не существует доказательных данных о большей эффективности или более быстром действии антидепрессантов какого-либо одного класса, хотя для тяжелых госпитализированных депрессивных пациентов некоторые трициклические антидепрессанты (ТЦА) (амитриптилин и кломипрамин) и венлафаксин оказываются несколько эффективнее, чем СИОЗС. Антидепрессанты заметно различаются по профилю побочных эффектов, потенциалу взаимодействия с другими препаратами и опасности передозировки. Более новые антидепрессанты второго (например, бупропион, мапротилин, миансерин, тразодон) и третьего (например, СИОЗС, СИОЗСиН, мirtазепин) поколений в целом переносятся лучше, чем ТЦА первого поколения, что способствует уменьшению вероятности самостоятельного отказа пациентов от их приема. Это может иметь большое значение для достижения достаточной эффективности лекарства в реальных жизненных условиях.

Минимум в 30 % случаев депрессивных эпизодов у пациентов не достигается достаточная эффективность любого из выбранных антидепрессантов при адекватно проведенной терапии первой линии. В такой ситуации необходимо еще раз проверить, правильно ли был поставлен диагноз, достаточна ли доза назначенного препарата и степень комплаентности пациента. Далее возможны следующие варианты стратегий: 1) повышение дозы назначенного антидепрессанта; 2) переключение на антидепрессант другого фармакологического класса (например, с СИОЗС на ТЦА или антидепрессант двойного действия); 3) переключение на другой антидепрессант в рамках того же фармакологического класса (например, с одного СИОЗС на другой); 4) совмещение двух антидепрессантов, относящихся к разным классам (например, препарат СИОЗС или антидепрессант двойного действия с мirtазепином); усиление (потенцирование) антидепрессанта другими агентами (например, литием, тиреоидным гормоном или атипичным антипсихотиком) с целью повышения антидепрессивной эффективности; 6) сочетание антидепрессанта с психотерапевтической интервенцией; 7) сочетание антидепрессанта с нефармакологической биологической терапией (например, депривация сна, светотерапия, ЭСТ). Аугментация литием, кветиапином и арипипразолом в настоящий момент является наиболее полно изученной из перечисленных вариантов стратегий.

Электросудорожную терапию (ЭСТ) следует рассматривать как стратегию первого выбора только в особых ситуациях, требующих быстрого облегчения тяжелой депрессии (например, при тяжелой психотической депрессии, тяжелой депрессии с психомоторной заторможенностью, «подлинной» резистентности депрессии к фармакотерапии, стойком

отказе от приема пищи, тяжелой суицидальности), у пациентов, которые ранее положительно отвечали на ЭСТ, и у беременных женщин, особенно в первый триместр беременности.

1. Униполярное депрессивное расстройство

1.1. Введение

Состояние пациентов с униполярным депрессивным расстройством характеризуется депрессивной симптоматикой. В их анамнезе нет развернутых эпизодов гипомании, мании, а также смешанных эпизодов, и это отличает их от пациентов с биполярным аффективным расстройством. В рамках униполярного депрессивного расстройства выделены три основные диагностические группы (МКБ-10, ВОЗ 1992); в скобках даны соответствующие диагнозы по DSM-IV (Американская психиатрическая ассоциация, 1994):

- депрессивный эпизод, или рекуррентное депрессивное расстройство (DSM-IV: БДР – единичный эпизод или рекуррентное расстройство);
- дистимия (DSM-IV: дистимическое расстройство и иные хронические депрессивные расстройства (БДР в неполной ремиссии и хроническое БДР));
- депрессивный эпизод, неуточненный; краткие рекуррентные депрессии (DSM-IV: «подпороговые депрессии»).

Наиболее значимым с клинической точки зрения является БДР с учетом его последствий для пациентов (например, ограничений функционирования и риска суицида), а также социально-экономические последствия БДР. Именно этому расстройству уделяется наибольшее внимание в научных исследованиях. Лечению этого расстройства – в острой фазе и в фазе продолжения терапии – посвящены основные рекомендации данного клинического руководства.

Большой депрессивный эпизод подразделяют также по категориям тяжести (легкий, умеренный и тяжелый).

1.2. Классификация рекомендаций по уровню доказательств

Каждый вариант терапии оценивали на основании убедительности доказательств ее эффективности, безопасности и практической осуществимости. Учитывая расхождения в стоимости лекарственных препаратов в разных странах, авторы не принимали во внимание параметр дневной стоимости фармакотерапии.

Согласно Vandelow et al. (2008) и Grunze et al. (2009), использовали шесть уровней доказательств, от А до F:

А – убедительное (полное) доказательство на основании контролируемых исследований;

В – ограниченное доказательство положительного эффекта на основании контролируемых исследований;

С – свидетельства на основании неконтролируемых исследований или описаний случаев либо мнений экспертов;

D – неоднозначные результаты;

E – свидетельства отрицательного эффекта;

F – отсутствие доказательств.

Данные рекомендации разрабатывались на основании категорий доказательств эффективности с учетом дополнительных аспектов (например, безопасность, переносимость и возможные взаимодействия) с разбросом от 1 до 5:

1 – доказательства уровня А и хорошее соотношение рисков и пользы;

2 – доказательства уровня А и умеренное соотношение рисков и пользы;

3 – доказательства уровня В;

4 – доказательства уровня С;

5 – доказательства уровня D.

По ряду клинически релевантных вопросов – в случае отсутствия внешних информативных доказательств – рекомендации разрабатывались на основе «экспертного консенсуса».

1.3. Эпидемиология и течение большого депрессивного расстройства

Большое депрессивное расстройство – это тяжелое расстройство настроения, характеризующееся высокими показателями заболеваемости и смертности и поражающее людей всех возрастов и расовой принадлежности. Всемирное исследование Глобального бремени болезней, выполненное Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), показало индивидуальные вариации в зависимости от страны и региона мира, но при поразительном сохранении общих паттернов и тенденций депрессивных расстройств (Murray and Lopez, 1997 a, b; Üstün et al., 2004; Lopez et al., 2006; Murray et al., 2013; Vos et al., 2013). Для БДР характерны одиночные или повторяющиеся большие депрессивные эпизоды (БДЭ). Неотъемлемой чертой БДЭ является минимум двухнедельный период подавленного настроения с нарушениями нейро-вегетативных функций (изменение аппетита, потеря веса, нарушения сна), психомоторной активности (например, потеря энергии и интересов, возбуждение или заторможенность), когнитивных функций (чувство самоуничижения, безнадежности или неадекватной виновности), а также с тревогой и суицидальными мыслями (табл. 1). Симптомы должны присутствовать большую часть дня и почти ежедневно.

Медианная распространенность БДР на протяжении жизни составляет 16,1 % (разброс от 4,4 до 18) (Wittchen, 2000; Waraich et al., 2004; Wittchen et al., 2011). В любом периоде равном одному году БДР встречается примерно у 5–10 % взрослой популяции, при этом риск расстройства выше у женщин, чем

Таблица 1. Классификация и критерии БДР (DSM-IV) и депрессивного эпизода (МКБ-10)

МКБ-10 ¹ (код)	DSM-IV ² (код)
<p>А. Депрессивный эпизод</p> <ul style="list-style-type: none"> • легкой степени (F32.0): минимум 2 типичных симптома плюс минимум 2 других распространенных симптома; все симптомы малой интенсивности • средней степени (F32.1): минимум 2 типичных симптома плюс минимум 3 других распространенных симптома; некоторые симптомы заметно выражены • тяжелой степени (F32.2): все 3 типичных симптома плюс минимум 4 других распространенных симптома; некоторые симптомы отличаются высокой интенсивностью <p>В. Рекуррентное депрессивное расстройство (F33): рекуррентные депрессивные эпизоды</p> <p>Краткое изложение критериев депрессивного эпизода:</p> <p>Минимальная продолжительность эпизода: около двух недель</p> <p>Типичные симптомы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) подавленное настроение 2) потеря интереса или неспособность испытывать чувство удовольствия 3) снижение энергии и повышенная утомляемость <p>Прочие распространенные симптомы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ухудшение концентрации и внимания 2) сниженная самооценка и недостаточная уверенность в себе 3) чувство вины и самоуничижение 4) возбуждение или заторможенность 5) мысли о нанесении самоповреждений или суициде либо соответствующие действия 6) нарушенный сон 7) пониженный аппетит 	<p>Большое депрессивное расстройство</p> <p>А. Единичный эпизод (296.2x)</p> <p>В. Рекуррентное (296.3x)</p> <p>Краткое изложение критериев большого депрессивного эпизода:</p> <p>А. В последние минимум 2 недели у пациента большую часть дня или почти ежедневно должны присутствовать 5 из следующих характеристик (1 и 2 обязательны):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) подавленное настроение 2) потеря интереса или чувства удовольствия в отношении почти всех видов деятельности 3) значительная потеря или набор веса (более 5 % в течение месяца) или повышение/ снижение аппетита почти каждый день 4) инсомния или гиперсомния 5) психомоторное возбуждение или заторможенность (заметные окружающим) 6) чувство усталости или отсутствия энергии 7) чувство собственной никчемности или чрезмерной или неадекватной вины (не просто самоупреки из-за болезни) 8) пониженная способность размышлять и концентрироваться или нерешительность (как субъективная, так и отмечаемая окружающими) 9) повторяющиеся мысли о смерти (не просто страх смерти); повторяющиеся мысли о суициде, суицидальная попытка или конкретный план совершения суицида <p>В. Существующие симптомы вызывают клинически значимый дистресс или негативно влияют на социальную, профессиональную или иную важную область функционирования</p> <p>С. Существующие симптомы не являются следствием физического/органического фактора или болезни (например, злоупотребления наркотиками, употребления лекарств, общего медицинского состояния)</p> <p>Д. Существующие симптомы не объясняются в полной мере тяжелой личной потерей (хотя это может быть осложнением при большой депрессии)</p>

¹ Международная классификация болезней ВОЗ 10-го пересмотра (1992).² Диагностико-статистическое руководство Американской психиатрической ассоциации 4-го пересмотра (1994).

у мужчин (соотношение примерно 2 : 1) (Regier et al., 1993; Kessler et al., 1994; Picinelli and Gomez Homen, 1997; Ialongo et al., 2004).

Депрессией страдают по меньшей мере 10 % всех пациентов, обратившихся в первичную сеть медицинской помощи (Üstün and Sartorius, 1995; Backenstrass et al., 2006), при этом примерно 50 % из них обращаются в основном или целиком по причине соматических симптомов (Fisch, 1987). Среди всех пациентов с депрессивной симптоматикой в первичной сети приблизительно 25 % – пациенты с БДЭ, 30 % – пациенты с легкой депрессией и 43 % – пациенты с неспецифическими депрессивными симптомами. Последние две группы можно обобщенно отнести к «подпороговой депрессии» (Backenstrass et al., 2006). Даже пациенты с тяжелой депрессией обычно изначально попадают в первичное звено помощи, так как они предполагают, что страдают каким-то соматическим заболеванием.

Большой депрессивный эпизод может начаться в любом возрасте, в том числе в детском и подростковом, хотя существует два пика – по достижении 20

и 40 лет (Angst and Preisig, 1995; APA, 2000). По существующим оценкам, средний возраст начала БДР – около 30 лет (Wittchen, 2000).

Без терапии типичный БДЭ продолжается около 6 месяцев или более (Angst and Preisig, 1995; Solomon et al., 1997; APA, 2000; Wang, 2004). Современная фармакотерапия способна облегчить страдания в остром периоде болезни, а плацебо-контролируемые исследования показывают, что эффект и ремиссия быстрее достигаются в группах, получающих активное лечение. БДЭ – расстройство рекуррентное, и у 50–85 % пациентов за первым эпизодом болезни вероятно развитие следующего эпизода (Keller et al., 1986; Mueller et al., 1999; Kennedy and Paykel, 2004; Baghai et al., 2012).

При адекватной терапии прогноз для депрессивного эпизода положительный, и большинство пациентов по его завершении возвращаются к нормальному функционированию. Вместе с тем в 20–30 % случаев ремиссия оказывается неполной и некоторые депрессивные симптомы у пациентов стойко сохраняются (Angst, 1986; Keller et al., 1986; Scott,

1988; Paykel, 1994; Judd et al., 1998; Bauer et al., 2002b). БДР сопряжено с высокой заболеваемостью и смертностью, и для многих пациентов самый первый эпизод депрессии впоследствии превращается в рекуррентную и инвалидизирующую хроническую болезнь со значительными и стойкими нарушениями психосоциального функционирования (Klerman and Weissman, 1992; Mintz et al., 1992; Judd et al., 2000; Hirschfeld et al., 2000; Bromberger, 2004; Kennedy and Paykel, 2004; Melartin et al., 2004; Papakostas et al., 2004). Исследования влияния депрессии на различные аспекты качества жизни, связанные со здоровьем, показывают, что вред от депрессии равен или даже превосходит вред, отмечаемый у пациентов с хроническими медицинскими болезнями, в частности, у людей с ишемической болезнью сердца или сахарным диабетом (Wells et al., 1989; ANCP, 1999; Unutzer et al., 2000). Симптомы у пациентов с депрессией и коморбидными медицинскими заболеваниями имеют тенденцию к меньшей редукции в процессе терапии, и показатель рецидивов у таких больных, несмотря на лечение, выше (Iosifescu et al., 2004).

Самым серьезным следствием БДР является суицид. Если для общей популяции распространенность суицидов в течение жизни составляет менее 0,5 %, то, согласно данным мета-анализа, среди пациентов с аффективными расстройствами она варьирует в диапазоне от 2,2 % для смешанной амбулаторно-стационарной популяции и до 8,6 % для тех, кто ранее был госпитализирован в связи с суицидальностью (Bostwick and Pankratz, 2000). Депрессия также значительно повышает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (Wulsin et al., 1999).

Согласно Исследованию Глобального бремени болезней, униполярная большая депрессия занимает четвертое место среди болезней, налагающих наибольшее бремя болезни (преждевременная смертность и инвалидность). С учетом суицидов бремя униполярной большой депрессии повышается почти на 40 % (Murray and Lopez, 1997b). В пересчете на годы жизни с инвалидностью (YLD) большая депрессия сейчас занимает второе место в мире среди всех медицинских причин инвалидности (Vos et al., 2013). Последние расчеты с учетом свежих данных указывают на то, что к 2030 г. униполярная депрессия выйдет на первое место (WHO, 2004). Дополнительную информацию по теме можно найти у Üstün et al. (2004), Lopez et al. (2006), Murray et al. (2013) и Miret et al. (2013).

Депрессия не только причиняет страдания конкретным пациентам и их близким, но и связана со значительными затратами для общества (Brunello et al., 1995; Thase, 2001; Fava et al., 2003b; Greenberg et al., 2003; McIntyre and O'Donovan, 2004; Sartorius et al., 2007), причем эти затраты оказываются еще выше при неправильной диагностике или незавершенном лечении (Wells et al., 1989; Üstün and Sartorius, 1995; Unutzer et al., 2000; Young et al., 2001).

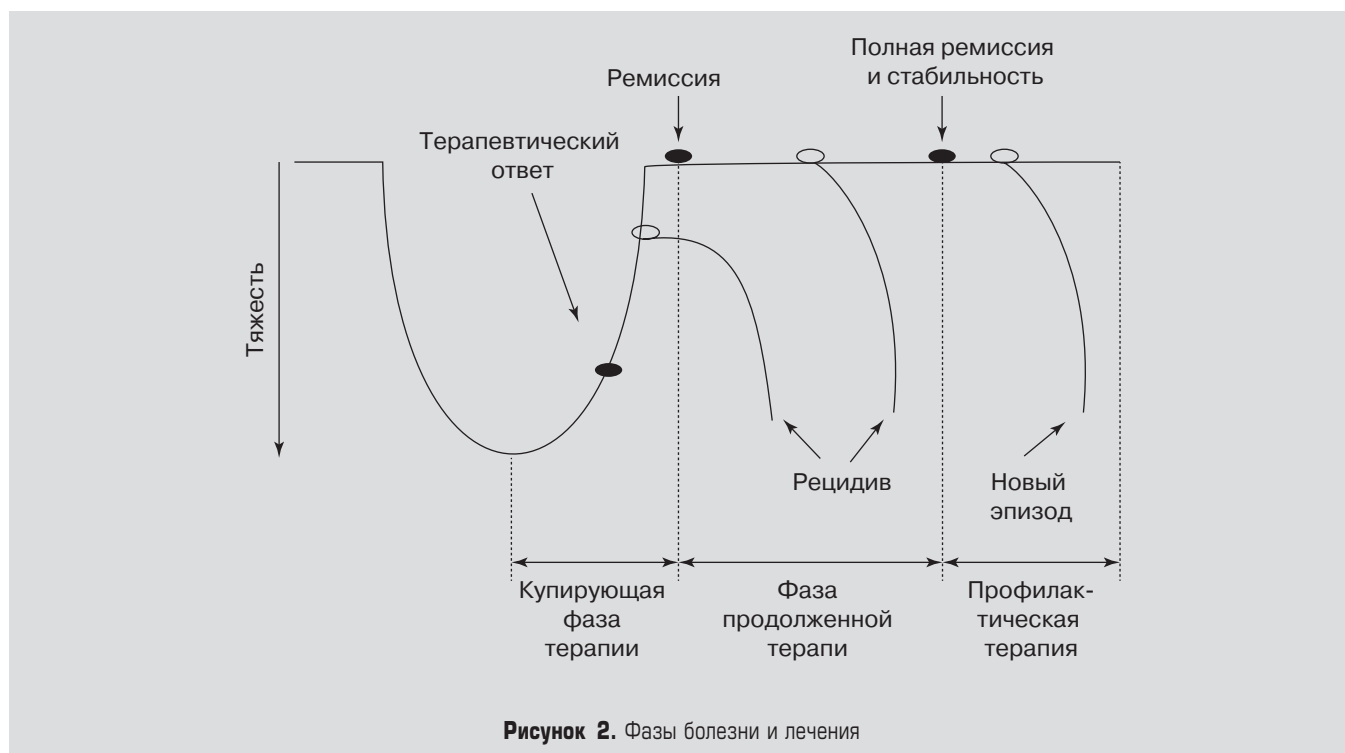
1.4. Показания и цели лечения большого депрессивного расстройства

Для пациентов, удовлетворяющих диагностическим критериям депрессивного эпизода (МКБ-10) или БДР (DSM-IV), следует рассмотреть возможность применения антидепрессивной терапии. В разных практических рекомендациях для первичного звена помощи даны советы относительно применения или неприменения антидепрессантов при легких депрессивных эпизодах или легких депрессиях. В зависимости от индивидуальных особенностей и/или запросов пациента назначение антидепрессантов возможно, хотя в прочих случаях можно ограничиться психо- и социотерапией (Baghai et al., 2011).

Используемые в настоящее время диагностические критерии в обеих классификационных системах являются результатом клинического и исторического консенсуса по наиболее выраженным и значимым симптомам и признакам депрессивного расстройства (см. табл. 1). У пораженных болезнью людей отмечается широкий разброс клинических симптомов и признаков (Fava and Kendler, 2000). Следует также подчеркнуть, что клинический синдром большой депрессии / депрессивного эпизода охватывает гетерогенную группу различных типов депрессий в диапазоне от биологически детерминированных состояний (ранее называвшихся эндогенными или меланхолическими) до более зависимых от случившихся событий (в прошлом реактивных) (Freedman et al., 2013). В целом при подготовке рекомендаций, в том числе о фармакологическом лечении депрессий, разделение на различные подтипы признано нецелесообразным (Anderson et al., 2000).

До начала терапии следует составить всесторонний план лечения, учитывающий предшествующую историю лечения пациента, текущие клинические данные (например, присутствие психотической симптоматики, возбуждения, тревоги или атипичных симптомов), тяжесть болезни и риск суицида. По возможности нужно учитывать предпочтения пациента и его предшествующий опыт терапии. При наличии показаний (например, в случае сочетания психотических симптомов и суицидальности) следует рассмотреть вопрос о необходимости стационарного лечения в специализированном медицинском учреждении. С поэтапной моделью помощи можно ознакомиться на рис. 1.

Лечение большого депрессивного расстройства предполагает формулирование первостепенных, промежуточных и долгосрочных целей. Kupfer (1993) разработал модель типичного течения БДЭ, включая риск повторного эпизода и соответствующие подходы структурированной терапии. В этой модели три фазы терапии соответствуют трем стадиям болезни, в частности: 1) активная терапия в остром периоде, 2) продолженная терапия; 3) поддерживающая терапия (рис. 2).



Купирующая фаза лечения – это период времени с начала терапии до наступления ремиссии, которая является главной целью терапии (Frank et al., 1991; Kupfer, 1993). Существует единое мнение о том, что критерии ремиссии предполагают наличие минимум двух факторов. У пациента не должно быть симптомов соответствующего расстройства (т. е. он не должен удовлетворять критериям диагноза расстройства, и у него не должно быть вовсе или могут минимально присутствовать резидуальные симптомы болезни), также у него должно отмечаться улучшение психосоциального и профессионального функционирования.

Фаза *продолженной терапии* следует за купирующей фазой, ее цель – сохранить и стабилизировать ремиссию. В этой фазе лечение продолжается определенный период времени с целью предотвратить возвращение депрессии (ранний рецидив). Если депрессивный синдром возвращается в фазе продолженной терапии, это считается рецидивом того же самого эпизода. К сожалению, у леченных пациентов невозможно отделить рецидив от начала нового эпизода, следовательно, подлинная длительность фазы продолженной терапии не может быть достоверно определена эмпирическим путем. В принципе, выздоровление (recovery) можно подтвердить продолжительным отсутствием депрессивных симптомов после прекращения фармакотерапии. Выздоровление относится только к отдельным эпизодам болезни и не означает, что у пациента впоследствии не будет новых эпизодов (Bauer and Helmchen, 2000; Moller et al., 2003).

Поддерживающая (профилактическая или противорецидивная) терапия нацелена на предотвращение повторов депрессии и суцидов, а также на обеспечение полного и стойкого функционального восстановления.

2. Терапия острой фазы большого депрессивного расстройства

Настоящие рекомендации можно применять с момента постановки врачом диагноза большого депрессивного эпизода согласно критериям одной из двух общепринятых классификаций – Международной классификации болезней (МКБ-10, WHO 1992) или Диагностико-статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-IV, APA 1994; см. табл. 1), приняв во внимание возможное воздействие сопутствующих психических расстройств (мания, шизоаффективные расстройства, злоупотребление алкоголем или наркотиками / наличие зависимости, тревожные расстройства, расстройства пищевого поведения, личностные расстройства), соматических расстройств (например, эндокринных, неврологических, аутоиммунных, инфекционных заболеваний, карцином), а также иных факторов (например, непсихиатрической фармакотерапии или

факторов психосоциального стресса), которые могут способствовать возникновению депрессивного синдрома или мешать терапии. Следует подчеркнуть, что первичная оценка депрессии, включая тщательное физическое обследование пациента, должна проводиться врачом.

Ниже будут рассмотрены самые распространенные способы лечения БДР с особым акцентом на соматических интервенциях. По ходу терапии должны быть задействованы элементы психиатрического управления процессом и общей «психотерапевтической поддержки» (APA, 2000). Это предполагает составление плана терапии и выбор условий ее проведения, установление и поддержание терапевтических взаимоотношений с пациентом; мониторинг и повторную оценку психиатрического статуса (включая риск суицида), повторную оценку адекватности выставленного ранее диагноза, мониторинг ответа пациента на терапию, побочных эффектов и его общего медицинского состояния, шаги в направлении усиления приверженности к терапии через психообразование пациентов и членов их семей (APA, 2000). В острой фазе лечения по возможности рекомендуются еженедельные посещения врача (минимум раз в неделю). В фазе продолжения терапии частоту посещений можно варьировать, но следует посещать врача раз в 1–2 месяца. По показаниям и в случае наличия такой возможности на местах рекомендуется участие пациентов в сопровождаемых группах самоподдержки.

2.1. Алгоритмы терапии

В настоящих рекомендациях последовательно рассмотрены разнообразные подходы к лечению. Следует помнить, что в идеале терапия осуществляется с применением соответствующих алгоритмов, на основе процедур, установленных клиническими рекомендациями, и/или в условиях взаимодействующих систем оказания помощи – все это признано эффективными методами оптимизации проведения терапии в целях предотвращения развития резистентных к терапии депрессий (Adli et al., 2003; Mann, 2005), и снижения затрат на лечение (Ricken et al., 2011). В обзоре Adli et al. (2006) описаны алгоритмы систематической терапии, обеспечивающие три типа сопровождения: 1) стратегическое (какую терапию использовать); 2) тактическое (как проводить лечение); 3) конкретные шаги по выстраиванию терапии (в каком порядке следуют различные терапевтические вмешательства). Алгоритмы разработаны с целью снижения излишнего разнообразия, выбора адекватной терапии и реализации соответствующих терапевтических стратегий. Ряд алгоритмов разработан и изучен в последнее десятилетие, в том числе:

- тexasский проект разработки алгоритма медикаментозного лечения (The Texas Medication Algorithm Project – TMAP; Gilbert et al., 1998; Trivedi et al., 2004);

- исследование альтернатив последовательного лечения с целью облегчения депрессии (The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression – STAR*D; Fava et al., 2003b; Rush et al., 2004);
- немецкий проект по выработке алгоритма (The German algorithm project – GAP; Adli et al., 2003; Bauer et al., 2009a).

Как показывают результаты исследований, использование систематических алгоритмов в лечении депрессии оказывается действеннее стандартного подхода к терапии (см. Adli et al., 2006). Эти данные нашли отражение в соответствующих разделах данных рекомендаций, которые будут публиковаться в следующих выпусках журнала.

Список литературы размещен на сайте www.psypharma.ru

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders

Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders

MICHAEL BAUER, ANDREA PFENNIG, EMANUEL SEVERUS, PETER C. WHYBROW, JULES ANGST, HANS-JÜRGEN MÖLLER
on behalf of the Task Force on *Unipolar Depressive Disorders*

ABSTRACT:

Objectives. This 2013 update of the practice guidelines for the biological treatment of unipolar depressive disorders was developed by an international Task Force of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). The goal has been to systematically review all available evidence pertaining to the treatment of unipolar depressive disorders, and to produce a series of practice recommendations that are clinically and scientifically meaningful based on the available evidence. The guidelines are intended for use by all physicians seeing and treating patients with these conditions.

Methods. The 2013 update was conducted by a systematic update literature search and appraisal. All recommendations were approved by the Guidelines Task Force. Results. This first part of the guidelines (Part 1) covers disease definition, classification, epidemiology, and course of unipolar depressive disorders, as well as the management of the acute and continuation phase treatment. It is primarily concerned with the biological treatment (including antidepressants, other psychopharmacological medications, electroconvulsive therapy, light therapy, adjunctive and novel therapeutic strategies) of adults.

Conclusions. To date, there is a variety of evidence-based antidepressant treatment options available. Nevertheless there is still a substantial proportion of patients not achieving full remission. In addition, somatic and psychiatric comorbidities and other special circumstances need to be more thoroughly investigated. Therefore, further high-quality informative randomized controlled trials are urgently needed.

KEY WORDS: Major depressive disorder, acute treatment, continuation treatment, pharmacotherapy, antidepressants

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ Психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: ekostukova@gmail.com					



Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (ВФОБП) по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств*

Часть 2: Острое и продолженное лечение униполярных депрессивных расстройств по состоянию на 2013 год

М. Бауэр, А. Пфенниг, Э. Северус, П.С. Вайбрау, Ж. Ангст, Х.-Ю. Мюллер

от имени и по поручению Рабочей группы по униполярным депрессивным расстройствам

2.2. Антидепрессанты

Появление антидепрессантов стало одним из важнейших достижений в лечении депрессии. За время, прошедшее с начала применения на практике в 1957 году первого трициклического антидепрессанта (ТЦА) имипрамина, арсенал психофармакотерапии пополнился самыми разными типами антидепрессантов. Сейчас в мире существует минимум 38 антидепрессантов, но их наличие на рынках отдельных стран значительно варьируется (табл. 1). В настоящей публикации указываются только те антидепрессанты, которые зарегистрированы в России.

Целью разработки «новых» антидепрессантов было в основном снижение побочных эффектов. Существующие в настоящее время классы антидепрессантов мало различаются между собой по выраженности антидепрессивного эффекта: у всех терапевтический ответ составляет около 50–75 %.

Таким образом, выбор определенного антидепрессанта для конкретного пациента зависит от разнообразных факторов (адаптировано из АНСРР, 1993): предшествующего опыта пациента с конкретным препаратом (положительный/отрицательный ответ); наличия сопутствующих медицинских состояний, которые можно ухудшить приемом выбранного антидепрессанта (например, метаболический синдром); одновременного приема непсихиатрических препаратов, что может привести к негативным, потенциально вредным взаимодействиям (табл. 2); краткосрочных и долгосрочных побочных эффектов препарата (побочные эффекты, влияющие на качество жизни пациента, критически значимы с точки зрения удовлетворения и соблюдения режима терапии); опыта работы врача с определенным препаратом; истории соблюдения режима приема препарата у пациентов; истории ответа на препарат у родственников первой степени; предпочтений пациента и стоимости и наличия на рынке конкретных антидепрессантов.

Пока среди исследователей нет однозначного мнения о том, возрастает ли польза от адекватной терапии пропорционально тяжести депрессии (Angst and Strassen, 1994; Melander et al., 2008; Gibbons et al., 2012).

2.2.1. Классификация и терапевтическая эффективность

К сожалению, классификация антидепрессантов, используемая в клинической практике, не всегда отражает систематический подход. Традиционно антидепрессанты объединяют в следующие основные категории: трициклические антидепрессанты (ТЦА) и тетрациклические антидепрессанты (неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) (включая необратимые ИМАО и обратимые ингибиторы моноаминоксидазы А (ОИМА), прочие антидепрессанты. Последняя группа включает в себя такие вещества, как бупропион (ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина – ИОЗНиД) и агонист мелатониновых рецепторов и антагонист постсинаптических 5-HT_{2c}-рецепторов). Эти категории используются и в настоящих рекомендациях, но, поскольку такая классификация имеет несистематический характер, отдельные антидепрессанты помещены в табл. 1 в алфавитном порядке.

«Старые» антидепрессанты уже доказали свою терапевтическую эффективность в лечении большого депрессивного расстройства в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях. В их число входят трициклики, тетрациклики и необратимые ингибиторы MAO (Khan et al., 2000; Storosum et al., 2001; Fiedorowicz and Swartz, 2004). По существу

* Продолжение. Часть 1 опубликована в выпуске 4 за 2015 г.

Таблица 1. Антидепрессанты: механизм действия и обычно назначаемые дозы

Оригинальное название (в алфавитном порядке)	Традиционная классификация по структуре ¹	Классификация по нейрохимическому действию ¹	Начальная доза ² (мг/день)	Стандартная доза ³ (мг/день)	Уровни в плазме ⁴ (терапевтический диапазон) (нг/мл)
Агомелатин		Агонист МТ	25	25–50	
Амитриптилин ⁵	ТЦА		25–50	100–300	80–200*
Бупропион ⁶		ИОЗНиД	150	150–450	
Циталопрам ⁹		СИОЗС	20	20–40 (60)	
Кломипрамин ^{7, 8}	ТЦА		25–50	100–250	175–450*
Доксепин ⁹	ТЦА		25–50	100–300	
Дулоксетин ¹⁰		СИОЗСиН	30–60	60–120	
Эсциталопрам ⁹		СИОЗС	10	10–20	
Флуоксетин ⁷		СИОЗС	20	20–60	
Флувоксамин ⁷		СИОЗС	50	100–200	
Имипрамин	ТЦА		25–50	100–300	175–300*
Мапротилин	ТетраЦА		25–50	150–225	
Миансерин	ТетраЦА	§	30	60–120	
Милнаципран		СИОЗСиН	50–100	100–200	
Миртазапин		Прочие ⁵	15	15–45	
Моклобемид		ОИМАО	150	300–600	
Нефазодон			100	300–600	
Пароксетин ^{7,8,9}		СИОЗС	20	20–40 (60)	
Сертралин ^{7,8,9}		СИОЗС	50	50–150	
Тразодон			5–100	200–600	
Венлафаксин ⁹		СИОЗСиН	37,5–75	75–375	195–400*

¹ Сокращения: агонист МТ – агонист мелатониновых рецепторов (МТ1 и МТ2); ИОЗНиД – ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина; прочие иные типы профиля рецепторов или нейротрансмиттеров; ОИМАО – обратимый ингибитор моноаминоксидазы А (МАО-А); СИОЗСиН – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина; СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина; ТЦА – трициклический антидепрессант; тетраЦА – тетрациклический антидепрессант; § – ингибитор обратного захвата норадреналина плюс пресинаптическая блокада рецепторов альфа-2; § – антигонист рецепторов альфа-2.

² Для людей пожилого возраста (> 60) или пациентов с коморбидными медицинскими болезнями (особенно сердечно-сосудистыми; см. текст) могут потребоваться более низкие начальные дозы.

³ Стандартные дозы обычно ниже в Японии.

⁴ Дается только для антидепрессантов с хорошо установленным терапевтическим диапазоном.

Прочие показания, помимо депрессии (одобренные в некоторых странах), или распространенное применение: (5) хроническая боль, (6) отказ от курения, (7) обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), (8) тревожные расстройства (панические расстройства, ПТСР, социальная фобия), (9) генерализованное тревожное расстройство, (10) диабетические и периферические невропатические боли, недержание мочи в состоянии стресса.

* Рекомендуемый терапевтический диапазон представляет собой сумму препарата и его активных метаболитов.

вующим оценкам на основании двойных слепых исследований, на трициклические и тетрациклические антидепрессанты отвечают 50–75 % пациентов с депрессией высокой или умеренной тяжести, в то время как на применение плацебо подобным образом реагируют 25–33 % пациентов (APA, 2000). Вместе с тем эффект от применения трициклических и тетрациклических антидепрессантов по сравнению с плацебо довольно невелик при более легких формах депрессии, особенно в исследованиях, выполненных в первичной сети помощи (Paykel et al., 1988; Anderson et al., 2000).

Аналогичным образом многочисленные двойные слепые контролируемые исследования показали более высокую терапевтическую эффективность СИОЗС по сравнению с плацебо (АНСРР, 1999;

Bech et al., 2000; Khan et al., 2000; Mace and Taylor, 2000). По сравнению только с психологической поддержкой (supportive care), дополнительное использование СИОЗС приводило к снижению уровня депрессии по Шкале депрессии Гамильтона (HDRS) и повышало качество жизни и удовлетворенность у пациентов в первичном звене помощи (Kendrick et al., 2009).

Помимо этого в многочисленных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях была показана терапевтическая эффективность СИОЗН (Entsuh et al., 2001; Hirschfeld and Vornik, 2004), миртазапина (Bech, 2001) и агомелатина (Hickie, Rogers, 2011).

Эффект от применения антидепрессантов по сравнению с эффектом плацебо оценен как

Таблица 2. Возможные взаимодействия антидепрессантов с другими препаратами

Комедикация	Взаимодействие
ТЦА	
Антагонисты адренорецепторов альфа1 (празозин)	Усиление снижения кровяного давления
Анестетики / мышечные релаксанты (галотан, панкуроний, галламин)	Увеличение риска аритмии
Антациды, адсорбенты	Возможно снижение кровяного давления
Антиаритмические препараты (хинин, лидокаин, дизопирамид, прокаинамид, пропafenон)	Удлинение периодов интракардиальной проводимости, снижение сокращений миокарда до уровня недостаточности
Антикоагулянты (варфарин, фенпрокумон)	Усиление антикоагуляционного эффекта с увеличением продолжительности кровотечений
Противозачаточные препараты	Больше побочных эффектов ТЦА, наблюдается снижение уровней ТЦА в плазме, соответственно, возможно снижение антидепрессивного эффекта
Антидиабетические препараты (таблетки)	Повышение уровней в плазме с усилением эффекта снижения сахара в крови
Противогрибковые препараты (флуконазол, кетоконазол)	Повышение уровней ТЦА в плазме с увеличением числа побочных эффектов
Бета-блокатор	Усиление снижения кровяного давления, повышение в плазме уровней пропранолола и ТЦА, соответственно, увеличение числа побочных эффектов; пропранолол может усугублять или вызывать депрессию
Антагонисты кальция (дилтиазем, верапамил)	Повышение уровней в плазме, напр., имипрамина, с соответствующим увеличением числа побочных эффектов
Карбамазепин	Риск снижения уровня ТЦА в плазме крови вследствие индукции ферментов (СYP)
Циметидин	Повышение уровней в плазме с увеличением числа побочных эффектов
Цизаприд	Повышение в плазме уровней антидепрессанта с увеличением риска побочных эффектов
Диуретики	Усиление снижения кровяного давления
Инсулин	Возможное усиление эффекта снижения сахара в крови
Никотин, курение	Возможно понижение уровней ТЦА в крови
Омепразол	Возможно повышение уровней ТЦА в плазме с увеличением числа побочных эффектов
Рифампизин	Снижение уровней ТЦА в плазме, соответственно, возможно снижение антидепрессивного эффекта
СИОЗС	Риск повышения уровней ТЦА в плазме вследствие ингибции ферментов (СYP)

Комедикация	Взаимодействие
СИОЗС	
Антиаритмические препараты (пропафенон, флекаинид)	Ингибция метаболизма с потенциальным повышением уровня антиаритмических препаратов в плазме
Антикоагулянты (фенпрокумон, варфарин)	Флувоксамин может повышать уровни варфарина. Возможный результат – усиление кровотечения
Антидиабетические препараты (таблетки)	Потенциальное усиление эффекта снижения сахара в крови
Антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол)	Удлинение периодов интракардиальной проводимости и аритмии
Бета-блокатор	Ингибция метаболизма пароксетина с потенциальным повышением его уровня в плазме и повышением риска побочных эффектов
Карбамазепин	Риск повышения уровня карбамазепина в плазме
Циметидин	Ингибция метаболизма пароксетина с потенциальным повышением его уровня в плазме и повышением риска побочных эффектов
Цизаприд	Повышение в плазме уровней антидепрессанта с увеличением риска побочных эффектов
Дигитоксин	Потенциальное снижение уровней дигитоксина в плазме и понижение его эффективности
Иммунодепрессанты	Повышение уровней иммунодепрессантов при использовании флувоксамина и флуоксетина
Теofilлин, кофеин	Ингибция метаболизма теofilлина флувоксамином, с соответствующим повышенным риском побочных эффектов теofilлина
Трамадол	Риск центрального серотонинового синдрома
Венлафаксин	
Бета-блокатор	Ингибция метаболизма с потенциальным повышением уровней препарата в плазме и повышением риска побочных эффектов
Карбамазепин	Риск снижения уровня венлафаксина вследствие индукции ферментов (CYP)
СИОЗС	Риск повышения уровней венлафаксина из-за замедления метаболизма
Трамадол	Риск центрального серотонинового синдрома
Ингибиторы MAO	
Препараты серотонинергического действия (особенно СИОЗС)	Усиление эффекта и риск центрального серотонинового синдрома
Симпатомиметики (адреналин и другие катехоламины, эфедрин)	Риск гипертонического криза

0,39 CI 0,24–0,54) (Moncrieff et al., 2004). Вместе с тем Moller et al. (2012) отмечают, что речь идет об оценке средней терапевтической эффективности без учета ответа у отдельных больных или в подгруппах пациентов. У последних эта эффективность может быть значительно выше (Montgomery, Kasper, 2007), например, вследствие снижения вариативности (большей однородности клинической выборки – прим. ред.). Более того, измерения терапевтической эффективности не всегда легко трансформируются в клиническую релевантность. Значимым показателем клинической релевантности является процент пациентов, отвечающих на фармакотерапию или дающих ремиссию (Montgomery and Moller, 2009). Что касается ответа на терапию, то различия между плацебо и антидепрессантом составляют примерно от 10 до 20 % (Storosum et al., 2001; Barbui et al., 2008;

Melander et al., 2008; Leucht et al., 2012), что соответствует NNT (Number Needed to Treat) в 5–7 человек.

Более «старые» (необратимые) ингибиторы MAO (например, транилципромин, фенелзин, ниламид) в настоящее время не считаются препаратами первого выбора при лечении депрессий (эти препараты не зарегистрированы в РФ и больше представляют исторический интерес – прим. ред.). Хотя их терапевтическая эффективность сопоставима с эффективностью трициклических антидепрессантов, их применение приводит к серьезному риску развития гипертонического криза с возможностью смертельного исхода или серотонинового синдрома, особенно у пациентов, употребляющих пищу, содержащую тирамин, например, выдержанные сыры, копченые мясные продукты, соевый соус или соевые добавки, соленую рыбу и красное вино (APA, 2000).

Таблица 3. Профили побочных эффектов антидепрессантов¹

Оригинальное название (в алфавитном порядке)	Симптомы							Специфические нежелательные эффекты	Летальность при передозировке
	Антихолинергические ²	Тошнота / желудочно-кишечные (расстройства)	Седация	Бессонница / возбуждение	Сексуальная дисфункция	Ортостатическая гипотензия	Набор веса		
Агомелатин	–	+	–	–	–	–	–	Риск поражения печени	Низкая
Амитриптилин	+++	–	+++	–	+	+++	+++	Изменения на ЭКГ ³ , может понизить порог судорожной активности	Высокая
Бупропион	+	+	–	+	–	–	–		Низкая
Циталопрам	–	++	–	++	++	–	–		Низкая
Кломипрамин	+++	+	+	+	++	++	++	Изменения на ЭКГ ³ , может понизить порог судорожной активности	Умеренная
Доксепин	+++	–	+++	–	++	+++	++		Высокая
Дулоксетин	–	++	–	++	+	–	–		Низкая
Эсциталопрам	–	++	–	++	++	–	–		Низкая
Флуоксетин		++		+					Низкая
Флувоксамин	+	+++		+	+				Низкая
Имипрамин	++	–	+	++	+	++	++	Изменения на ЭКГ ³ , может понизить порог судорожной активности	Высокая
Мапротилин	++	–	++	–	+	++	++	Повышенный риск судорог	Высокая
Миансерин	+	–	++	–	–	+	+	Дискразия крови (редко)	Низкая
Милнаципран	–	++	–	++	++	–	–		Низкая
Миртазапин	–	–	++	–	–	+	++		Низкая
Моклобемид	+	+	–	+	–	–	–		Низкая
Нефазодон	+	+	++	–	–	+	+	Подавляющее действие на CYP3A ⁴	Низкая
Пароксетин	+	++	–	++	++	–	+	Подавляющее действие на CYP2D6 ⁴	Низкая
Сертралин	–	++	–	++	++	–	–		Низкая
Тразодон	–	+	++	–	++	+	+	Приапизм (редко)	Низкая
Венлафаксин	–	++	–	++	++	–	–	Гипертензия	Низкая

Категории тяжести побочных эффектов: +++ (высокая / сильная), ++ (умеренная), + (низкая / легкая), – (очень низкая / отсутствуют).

¹ Данные профили побочных эффектов антидепрессантов не являются полными и приводятся для грубого сравнения. Более подробную информацию о препаратах, потенциальных угрозах и взаимодействиях смотрите в учебниках / обзорах (напр. Benkert and Hippus 2005; Bezchlibnyk–Butler and Jeffries 1996; Kent 2000); основные данные или полная информация о назначении имеется в листовке, вложенной в упаковку препарата.

² Речь идет о симптомах, обычно вызываемых блокадой мускариновых рецепторов, включая сухость во рту, потливость, нечеткое зрение, запоры и задержка мочеиспускания.

³ Нарушения (задержка) проводимости.

⁴ Показано только клинически релевантное ингибиторное воздействие на печеночные ферменты CYP450; более подробно см. Brøsen (1998) и Kent (2000).

2.2.2. Сравнительная терапевтическая эффективность и переносимость

Многие антидепрессанты не различаются между собой по терапевтической эффективности, но показывают разные профили побочных эффектов (табл. 3) (Hofpf et al., 1997). Обратимый селективный ингибитор MAO-A моклобемид оказался чуть менее эффективен, чем необратимые ингибиторы MAO, но при этом лучше переносился (Lotufo-Neto et al., 1999). В плацебо-контролируемом исследовании (Versiani et al., 1989) моклобемид показал такую же терапевтическую эффективность, как имипрамин. Что касается эффективности и переносимости по новым поколениям антидепрессантов, то прямой и опосредованный сравнительный мета-анализ, выполненный Cipriani et al. (2009) на основе 117 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с общим количеством пациентов 25,928 человек, показал, что миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин были достоверно более эффективны, чем дулоксетин, флуоксетин, флувоксамин и пароксетин.

В целом клинически достоверных различий в терапевтической эффективности (efficacy) и общей пользе с учетом переносимости, удобства применения и пр. (effectiveness) между трициклическими антидепрессантами и СИОЗС не выявлено (Anderson et al., 2000; APA, 2000; Bech et al., 2000; Geddes et al., 2001; Cipriani et al., 2005). Один из мета-анализов показал, что ТЦА могут быть несколько эффективнее СИОЗС у госпитализированных пациентов и при тяжелой депрессии (Anderson et al., 2000; APA, 2000; см. также Danish University Antidepressant Group, 1986, 1990). Вместе с тем другой мета-анализ на материале меньшего количества РКИ, использующий иную методологию, показал, что преимущества ТЦА перед СИОЗС не достигали уровня статистической достоверности (Geddes et al., 2001). Не обнаружено достоверных отличий и при сравнении эффективности миртазапина и ТЦА (Watanabe et al., 2008).

Что касается побочных эффектов, то они существенно различаются между классами антидепрессантов и до некоторой степени между отдельными препаратами. В целом СИОЗС переносятся лучше ТЦА, и у них ниже показатель прерывания терапии (Simon et al., 1996; ANCP, 1999; Anderson et al., 2000; Bech et al., 2000; Peretti et al., 2000; см. также обзор Vaswani et al., 2003), прежде всего за счет меньшего числа и выраженности антихолинергических и кардиотоксических побочных эффектов (Mace and Taylor, 2000; Peretti et al., 2000; Ray et al., 2004). Эти различия важно учитывать при подборе терапии у больных с сопутствующей соматической патологией. Например, для пациентов с ишемической болезнью сердца предпочтительнее препараты, не понижающие кровяное давление или не связанные с изменениями сердечной проводимости (например, бупропион, СИОЗС).

Наиболее частыми побочными эффектами ТЦА и тетрациклов являются: антихолинергические/антихолинергические эффекты (сухость во рту, запоры, нечеткое зрение, задержка мочеиспускания

и тахикардия); сердечно-сосудистые (альфа-адренергическая блокада, ортостатическая гипотензия, брадиаритмия, тахикардия; антигистаминергические (седация, набор веса) и неврологические (легкие миоклонические судороги при передозировке, делирий у пожилых пациентов). Эти препараты не следует использовать у пациентов с умеренными или тяжелыми сердечно-сосудистыми расстройствами (Shores et al., 1998), узкоугольной глаукомой, гипертрофией простаты, когнитивным снижением, судорожными припадками или делирием.

Наиболее частыми побочными эффектами СИОЗС являются: желудочно-кишечные (тошнота, рвота и диарея), активация (усиление беспокойства, возбуждение, нарушения сна), сексуальная дисфункция (потеря эректильной или эякуляторной функции у мужчин, отсутствие либидо и аноргазмия у обоих полов) и неврологические (усиление мигреней и головных болей напряжения). СИОЗС могут менять функцию тромбоцитов, особенно в сочетании с другими веществами, воздействующими на функцию тромбоцитов. Соответственно, рекомендуется осуществлять мониторинг клинических признаков и времени свертывания крови. Помимо этого СИОЗС могут нарушать секрецию антидиуретического гормона (гипонатриемия). И, наконец, применение некоторых СИОЗС высоких дозах было связано с удлинением интервала QT (например, циталопрам, эсциталопрам).

Применение СИОЗС противопоказано в сочетании, а также незадолго до начала или вскоре после окончания использования ингибиторов MAO. Это обусловлено риском развития серотонинового синдрома. Наиболее распространенными клиническими проявлениями серотонинового синдрома являются изменения психического состояния, беспокойство, миоклонические подергивания, гиперрефлексия, озноб, боли в животе, диарея и тремор (Sternbach, 1991; Finfgeld, 2004). Чаще всего серотониновый синдром является результатом взаимодействия необратимых ингибиторов MAO с СИОЗС, но он встречается и при взаимодействии с другими серотонинергическими препаратами (например, кломипрамином, L-триптофаном, фенфлурамином, бупропионом, венлафаксином, милнаципраном, нефазодоном, тразодоном и в редких случаях – с литием).

Побочные эффекты при применении некоторых СИОЗС (венлафаксин и дулоксетин) встречаются чаще, чем при применении СИОЗС (эсциталопрам и сертралин), и это чревато самостоятельным прекращением приема лекарств, тогда как с милнаципраном такого не происходит (Cipriani et al., 2009). При лечении СИОЗС (венлафаксин и дулоксетин) следует осуществлять мониторинг кровяного давления в связи с возможностью его повышения.

Миртазапин не дает таких уровней отказа от фармакотерапии, как СИОЗС. Он может вызывать набор веса и седацию, но тошнота и сексуальная дисфункция встречались при его применении не столь часто (Watanabe et al., 2011).

При применении агомелатина необходимо учитывать повышенный риск поражения печени (вплоть до

10-кратного повышения уровня трансаминаз, некоторых случаев печеночной недостаточности, гепатита, желтушности). В начале терапии и при увеличении дозы обязателен регулярный мониторинг печеночных ферментов.

Антидепрессанты различаются по их влиянию на сексуальную сферу (Ferguson, 2001; Montejo et al., 2001; Montgomery et al., 2002; Damsa et al., 2004). ТЦА, СИОЗС и венлафаксин имеют больше шансов вызвать сексуальную дисфункцию, чем дулоксетин (Werneke et al., 2006), мirtазапин – меньше, чем СИОЗС (Watanabe et al., 2011), бупропион – меньше, чем флуоксетин, пароксетин, сертралин и эсциталопрам (Gartlehner et al., 2007). Для агомелатина показатель побочных эффектов в сексуальной сфере не отличается от плацебо (Dolder et al., 2008).

Использование антидепрессантов при легких, умеренных и тяжелых депрессиях

В современных международных клинических рекомендациях (NICE, 2009; CANMAT, 2009; DGPPN et al., 2009; APA, 2010) и в других доказательных данных, полученных на основе систематических исследований литературы, существует достаточное единство мнений по поводу использования антидепрессантов и о предпочитаемых классах препаратов для лечения умеренных и тяжелых депрессий.

Препаратами первого ряда большей частью считаются СИОЗС, далее следуют мirtазапин, СИОЗСиН и тетрациклики, бупропион и агомелатин. ТЦА обычно рассматриваются как препараты второго выбора. Что касается ингибиторов MAO, то в этом вопросе меньше согласия, но препаратом первого выбора нередко считается моклобемид, а другие ингибиторы MAO рассматриваются как препараты второго и третьего ряда. Их главным образом рассматривают как вариант фармакотерапии в лечении резистентных депрессий (см. разд. 2.9).

Больше всего расхождений между разными клиническими рекомендациями и разными врачами существует по вопросу о том, когда использовать антидепрессанты при легкой депрессии. С учетом анализа пользы и рисков фармакотерапии по сравнению с доказанной пользой применения различных вариантов психотерапии (например, когнитивно-поведенческая терапия, межличностная психотерапия), эти подходы представляются адекватными, равно как психообразование или даже «внимательное ожидание» (на протяжении примерно двух недель в сочетании с общей психологической поддержкой). Подход может измениться, если у пациента в анамнезе есть умеренные или тяжелые депрессии, если у него в течение длительного времени (минимум 2 года) отмечались начальные проявления субпороговых депрессивных симптомов, либо сами субпороговые депрессивные симптомы, либо у него была легкая депрессия, не поддающаяся воздействию иных интервенций (см. DGPPN et al., 2009; NICE, 2009; APA, 2010; Baghai et al., 2011).

Рекомендация ВФОБП:

При *легких* депрессивных эпизодах альтернативой антидепрессантам в лечении являются психообразование или психотерапия, доказавшие свою эффективность при умеренной или тяжелой депрессии.

В случае использования лекарственных препаратов (по желанию/выбору пациента, при опыте его положительного ответа на медикаментозную терапию в прошлом, при умеренных или тяжелых эпизодах в прошлом¹ или при отсутствии ответа на первичную нефармакологическую интервенцию), препаратами первого выбора являются СИОЗС и другие «новые антидепрессанты»².

Для умеренных депрессивных эпизодов препаратами первого выбора являются СИОЗС и другие «антидепрессанты нового поколения»³.

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 1

Что касается вопроса о том, должна ли начальная терапия быть монотерапией или комбинированной терапией, то на этот счет не так давно опубликован мета-анализ на основе пяти небольших исследований, завершенных до августа 2010. В этом анализе показано, что сочетания СИОЗС с мirtазапином и СИОЗС с ТЦА терапевтически более эффективны, чем СИОЗС в чистом виде, – при отсутствии различий в прекращении терапии по причине нежелательных побочных эффектов (Lopes et al., 2012; с учетом ограничений в связи с общим количеством случаев и гетерогенностью использованных антидепрессантов). Противоположный результат получен по итогам слепого контролируемого исследования CO-MED (Combining Medications to Enhance Depression Outcomes, Rush et al., 2011), которое не выявило превосходства комбинированной фармакотерапии (бупропион + эсциталопрам или венлафаксин + мirtазапин) над монотерапией (эсциталопрам) и к тому же обнаружило повышение числа нежелательных побочных эффектов сочетания венлафаксин + мirtазапин. В то же время в другом исследовании комбинированная терапия с применением мirtазапина, флуоксетина, венлафаксина и бупропиона была явно эффективнее монотерапии с использованием флуоксетина (Bluer et al., 2010).

2.2.3. Специфические клинические характеристики, влияющие на план лечения

Важность эффективности адекватной терапии возрастает с усилением тяжести депрессии (Kirsch et al.; Fournier et al., 2010). При легких депрессивных эпизодах альтернативой антидепрессантам являются психообразование, психологическая поддержка и тренинг по разрешению проблем. С усилением

¹ S3 Guideline DGPPN et al. (2009).

² Как монотерапия или в сочетании с психотерапией.

³ И, если требуется, ЭСТ или ингибиторы MAO.

тяжести депрессии на первое место все больше и больше выдвигаются антидепрессанты. Существуют некоторые указания на то, что разные подтипы большой депрессии по-разному отвечают на различные классы антидепрессантов.

2.2.3.1. БДР с меланхолическими чертами и госпитализация

Меланхолические черты – это потеря способности получать удовольствие от большей части или всех видов деятельности и/или отсутствие улучшения настроения в ответ на обычно вызывающие положительный ответ стимулы, ранние утренние пробуждения, ухудшение настроения по утрам, значительная потеря веса, психомоторная заторможенность/возбуждение и отчетливо депрессивное настроение, отличное от реакции горя. Большинство пациентов, соответствующих критериям DSM-IV для меланхолического варианта депрессии, также отличаются высокой тяжестью расстройства, тогда как не все пациенты с «тяжелой депрессией» имеют меланхолические черты. Меланхолические черты также часто присутствуют у госпитализированных пациентов. По данным мета-анализа, результаты которого могут и не отражать клиническую реальность, пароксетин (Tignol et al., 1992), венлафаксин (Entsuh et al., 1995) и моклобемид (Angst and Stabl, 1992) у пациентов с меланхолической депрессией эффективнее плацебо и не уступают по эффективности ТЦА. В датских исследованиях показатели ремиссии у госпитализированных депрессивных пациентов, большинство из которых были с меланхолическими чертами, оказались достоверно выше у пациентов, получавших кломипрамин, по сравнению с пациентами, получавшими пароксетин, циталопрам и моклобемид (Danish University Antidepressant Group, 1986, 1993, 1999). Существуют некоторые свидетельства того, что амитриптилин и кломипрамин, а также венлафаксин могут быть эффективнее СИОЗС при лечении пациентов с тяжелой меланхолической депрессией (Perry, 1996; Anderson, 2001).

2.2.3.2. Психотическая депрессия

БДР может сопровождаться бредом и/или галлюцинациями. Пациенты с психотической депрессией заметно лучше реагируют на комбинированную терапию антидепрессантом с антипсихотиком, чем на терапию с использованием лишь одного из упомянутых препаратов (Spiker et al., 1985; Rothschild et al., 1993; Bruijn et al., 2001; Thase, 2002; Rothschild, 2003; Shelton, 2003; Klein et al. 2004; Kunzel et al., 2009; Wijkstra et al., 2010). То же относится к венлафаксину по сравнению с сочетанием венлафаксина с кветиапином (Wijkstra et al., 2010).

Рекомендация ВФОБП:

Для пациентов с психотической депрессией в начале терапии рекомендуется сочетание антидепрессанта с антипсихотиком.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

В мета-анализе на основе двух исследований (Spiker et al., 1985; Mulsant et al., 2001) сочетание ТЦА с классическим антипсихотиком оказалось эффективнее монотерапии ТЦА, хотя отличия не достигали уровня статистической достоверности (OR 1,44 [95 % CI 0,86–2,41], Wijkstra et al., 2006).

По причине более низкого риска экстрапирамидных симптомов атипичные антипсихотики оказываются предпочтительнее классических антипсихотиков (Ostroff and Nelson, 1999; Corya et al., 2003; Barbee et al., 2004; Masand, 2004). В то же время следует учитывать повышенный риск развития метаболического синдрома.

Контролируемых сравнительных исследований антипсихотических препаратов нового и старого поколений при психотической депрессии не проводилось. Недавно выполненный мета-анализ 519 клинических случаев (Farahani and Correll, 2012) показал, что сочетание антидепрессанта + антипсихотик было более эффективно, чем монотерапия антидепрессантами или антипсихотиками при купирующей терапии психотической депрессии.

2.2.3.3. БДР с атипичными чертами

К атипичным чертам депрессии относятся улучшения настроения в ответ на какие-то события, гиперсомния, набор веса, выраженная утомляемость, «свинцовый паралич» конечностей и чувствительность к неприятию как личностная черта. Существуют убедительные свидетельства того, что именно депрессивным пациентам с атипичными чертами лучше помогают необратимые ингибиторы MAO (Quitkin et al., 1991; Nierenberg et al., 1998). По данным мета-анализа, у амбулаторных пациентов с атипичной депрессией фенелзин и транилципромин оказываются эффективнее имипрамина (Thase et al., 1995). Вместе с тем явно не хватает сравнительных исследований эффективности с использованием более новых антидепрессантов, включая СИОЗС, которые являются препаратами первого выбора при «типичной» депрессии.

2.2.3.4. Суицидальная депрессия

При БДР существует значительный риск суицида. Следовательно, при первом посещении необходимо оценить индивидуальный суицидальный риск пациента и потом регулярно пересматривать его в ходе терапии. В случаях резко повышенной суицидальности обязательным является стационарное лечение. Насторожить врача в плане потенциально повышенного риска суицида должны следующие факторы: наличие аффективного расстройства, недостаточная способность управлять своими импульсами, отчаяние и безнадежность, возраст и пол (мужчины в возрасте между 20 и 30 годами, старше 50, и особенно очень пожилые мужчины; женщины в возрасте между 40 и 60 годами), наличие в анамнезе суицидальной попытки, наличие у родственников случаев суицидального поведения, наличие у родственников случаев аффективного расстройства с ранним началом, злоупотребление психоактивными веществами (особенно алкоголем), семейное положение (в браке не состоит, разведен(а) или вдовец/вдо-

ва), внезапное изменение социально-экономического статуса (потеря работы, финансовые проблемы, нежелательный выход на пенсию) и отсутствие психологической поддержки (Blumenthal, 1990; Appleby, 1992; Nordstrom et al., 1995a, b; Angst et al., 1999; Bostwick and Pankratz, 2000; Moller, 2003). Сочетание этих факторов может усилить суицидальный риск.

Каких-то специфических, быстрого действия «анти-суицидальных» препаратов не существует. Добавление к терапии бензодиазепинов (Furukawa et al., 2001) может улучшить краткосрочный контроль суицидальных актов. Литий оказался эффективен в предотвращении суицидальных попыток и завершенных суицидов при применении с целью профилактики рецидивов; в то же время пока неизвестно, обладает ли литий дополнительным быстрым антисуицидальным эффектом.

Во всех клинических рекомендациях ЭСТ рассматриваются как терапия первого выбора для пациентов с высоким риском суицида. Следует принимать во внимание токсичность антидепрессантов, а также других препаратов в ситуации передозировки и в случае необходимости ограничивать количество препарата, имеющегося одновременно в распоряжении пациента. В начале антидепрессивной терапии суицидальных пациентов или лиц в возрасте моложе 25 лет (в связи с потенциально повышенной распространенностью суицидальности на ранних стадиях терапии антидепрессантами в этой группе, Stone et al., 2009), следует осматривать повторно через неделю, после назначения препарата и далее наблюдать достаточно часто, до тех пор пока риск суицида не потеряет клиническую актуальность (NICE, 2009). Что касается токсичности антидепрессантов в случае передозировки, то Hawton et al. (2010) обнаружили более высокую смертность при применении венлафаксина и миртазапина по сравнению с СИОЗС, но она все равно была намного ниже, чем при использовании ТЦА. Среди СИОЗС, которые в целом дают сравнительно низкую смертность при передозировке, наиболее токсичным препаратом является циталопрам (Hawton et al., 2010).

Пациентам с высоким суицидальным риском дополнительно рекомендуется проведение психотерапии, краткосрочной целью которой является выстраивание интенсивного контакта с пациентом и обеспечение активной и быстрой психологической поддержки, направленной на облегчение состояния до завершения кризиса. Стабильные и надежные терапевтические отношения между врачом и пациентом сами по себе являются защитой от суицида.

Рекомендация ВФОБП:

При наличии у пациента суицидальных мыслей или намерений необходимы внимательное наблюдение и специализированная терапия; рекомендуется госпитализация, в том числе при необходимости и без согласия пациента. Показана неотложная и интенсивная помощь, предполагающая интенсивную фармакотерапию и психотерапию, ориентированную на факторы психосоциальной поддержки.

Основание: клинический консенсус.

Рекомендация ВФОБП:

Для пациентов с тяжелой депрессией и риском передозировки лекарственных препаратов рекомендуется прописывать пациенту ограниченное количество (например, на неделю) потенциально опасных антидепрессантов (например, ТЦА) и выбирать относительно безопасный антидепрессант на случай приема избыточной дозы.

Основание: клинический консенсус.

Эпидемиологические исследования отмечают в последние десятилетия снижение частоты суицидов и увеличение числа назначений антидепрессантов (Sartorius et al., 2007). В то же время продолжается дискуссия о том, не повышают ли определенные или все антидепрессанты риск суицидального поведения. В данном контексте может быть велика роль некоторых особых клинических состояний, например, коморбидных личностных расстройств и неадекватного лечения биполярной депрессии (особенно смешанных депрессивных состояний).

Существуют некоторые данные, что терапия с использованием СИОЗС (а возможно, и других классов антидепрессантов) может повышать риск суицидальности (в частности, суицидальных попыток) у некоторых пациентов (Moller, 2006). Этот риск может быть особенно выражен в начале терапии (Jick et al., 2004). В то же время Simon et al. (2006) показали, что самый высокий риск суицида приходится на месяц, предшествующий началу приема антидепрессанта; риск быстро снижается в первую неделю терапии и дальше продолжает стабильно падать в ходе лечения (данные компьютеризированных записей о 65 000 пациентов с депрессией). Khan et al. сравнили частоту суицидов и суицидальных попыток на фоне приема ряда антидепрессантов нового поколения и не обнаружили статистически значимых расхождений с плацебо (Khan et al., 2000). Недавно выполненный мета-анализ данных исследований, представленных в американскую службу контроля за качеством продуктов и лекарственных препаратов FDA, Stone et al. (2009) подтвердил этот результат с отношением шансов (OR) 1,12 (95 % CI 0,79–1,58) для суицидального поведения на терапии антидепрессантами, по сравнению с плацебо, т. е. показал отсутствие достоверных отличий.

Вместе с тем изначальная обеспокоенность привела к появлению официальных предупреждений (например, со стороны FDA, 2005), особенно в отношении использования антидепрессантов в детской и подростковой практике. Эффективность большинства антидепрессантов для этой возрастной группы не была доказана, а мета-анализ обнаружил у детей и подростков увеличение суицидальных мыслей и попыток (но не законченных суицидов) (FDA, 2004).

С дискуссией по данной теме можно ознакомиться в Заявлении о позиции Европейской психиатрической ассоциации (Position Statement of the EPA) о ценности антидепрессантов в лечении униполярной депрессии (Moller et al., 2012). Также имеет

смысл ознакомиться с современными рекомендациями EPA по лечению и профилактике суицидов (Moller et al., 2008; Seemuller et al., 2009; Wasserman et al., 2012).

Рекомендация ВФОБП:

При принятии медицинских решений следует тщательно взвешивать потенциальные риски и пользу при применении антидепрессантов. В начале антидепрессивной терапии рекомендуется учитывать индивидуальный анамнез пациента, включая факторы риска суицидального поведения, и обеспечивать внимательное наблюдение за пациентом (например, еженедельные осмотры в первые недели терапии).

Основание: клинический консенсус.

Информацию о рекомендациях по лечению БДР с психотическими чертами (бредовая депрессия) см. разд. 2.2.3.2; по лечению БДР с сезонными паттернами – разд. 2.6 (светотерапия); по лечению БДР с тревожными чертами («тревожная» депрессия) – разд. 4.1.1 (в следующем выпуске журнала).

2.2.4. Оценка эффективности начала лечения

Судить об эффективности терапии антидепрессантом можно по динамике симптоматики по специальным шкалам (например, Hamilton Rating Scale for Depression – HRSD; Hamilton, 1960, версия Bech et al. (1981) из шести пунктов; Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS; Montgomery and Asberg, 1979; Rush and Kupfer, 2001; Bech and Rafaelsen, 1980). Их можно дополнить показателями опросников, заполняемых самим пациентом (например, Beck Depression Inventory – BDI; Beck et al., 1961), модуль из девяти пунктов Patient Health Questionnaire (PHQ-9); Spitzer et al., 1999), Major Depression Inventory (MDI; Bech et al., 2001; Olson et al., 2003).

Рекомендуются следующие пороговые критерии ответа на лечение:

- отсутствие ответа: ≤ 25 % снижения тяжести симптомов по сравнению с базовыми показателями;
- частичный ответ: 26–49 % снижения тяжести симптомов по сравнению с базовыми показателями;
- ответ: ≥ 50 % снижения тяжести симптомов по сравнению с базовыми показателями;
- ответ с резидуальными симптомами: частичная ремиссия;
- ремиссия: отсутствие симптомов или наличие единичных симптомов малой тяжести по результатам показаний шкал (например, ≤ 7 баллов по шкале HRSD и ≤ 10 баллов по шкале MADRS) и улучшение психосоциального и профессионального функционирования.

В последние полвека господствовало мнение, что ответ на антидепрессанты обычно появляется с задержкой в несколько недель. Эта точка зрения основывается главным образом на двух моментах: во-первых, контролируемые клинические исследования с целью оценить эффективность антиде-

прессанта обычно сравнивали активный препарат с плацебо. При сравнении средних показателей оценочных шкал, используемых для оценки выраженности депрессивной симптоматики, достоверные отличия между активным лечением и плацебо обычно обнаруживались не ранее 2–4 недель терапии. Этот временной период до достижения уровня статистического разделения между препаратом и плацебо долгое время интерпретировали как отложенное начало действия антидепрессантов, не учитывая, что плацебо тоже нередко вызывает значительное улучшение при депрессии в начале лечения. Во-вторых, анализ паттернов развития эффекта терапии (Quitkin et al., 1984, 1987) указывает на то, что «подлинный» ответ на препарат происходит главным образом на 3–4 неделях лечения, а ответ в первые две недели является нестабильным и обусловлен плацебо-эффектом.

В противовес идее об отложенном начале действия антидепрессантов существует значительный массив данных многочисленных ретроспективных исследований, а также ex post анализ проспективных исследований на материале обследования более 33 000 пациентов, которых лечили антидепрессантами практически всех групп, и этот массив убедительно показывает, что действительный ответ на препарат может наблюдаться уже в первые 14 дней фармакотерапии (Nierenberg et al., 2000; Szegedi et al., 2003; Katz et al., 2004; Posternak and Zimmerman, 2005; Papakostas et al., 2006; Taylor et al., 2006; Stassen et al. 2007; Henkel et al., 2009; Hennings et al., 2009; Szegedi et al., 2009; Tadic et al., 2010b; Uher et al., 2010). Более того, облегчение депрессивных симптомов на раннем этапе терапии оказалось хорошим прогностическим фактором положительного исхода лечения в целом. В серии исследований Stassen с коллегами проанализировали индивидуальное время ответа у депрессивных пациентов, получавших разные антидепрессанты (см. Stassen et al., 2007). Исследование с применением HAMD-17, направленное на построение модели возможного вмешательства плацебо-эффекта в первую неделю показало, что наблюдаемые колебания находились в пределах 15 % базового показателя. Впоследствии начало улучшения (что означает в модели начало действия) определено как 20 %-ное снижение от базового показателя. Этот порог соответствует клинической практике, в которой клинически релевантным считается снижение показателя HAMD-17 на четыре пункта (20 % для показателя 20 по HAMD-17). Результаты анализа, выполненного этими авторами, также показали, что пациенты с подобным улучшением в первые две недели применения антидепрессантов (раннее улучшение) также отличаются значительно большим уровнем ответа на терапию в конечной точке исследования. Мета-анализ в выборке из 2 848 пациентов с БДР подтвердил эти данные, показав, что у пациентов, продемонстрировавших раннее улучшение, значительно выше вероятность стать респондерами, чем у пациентов без такого улучшения (обобщенный OR = 9,25, 95 % – CI = 7,79–10,98). Szegedi et al. (2003) в РКИ изучили раннее улучшение при применении миртазапина и пароксетина

у пациентов с БДР. Улучшение (снижение показателя HAMD-17 ≥ 20 %) произошло у большинства пациентов в первые 2 недели лечения, и это улучшение было высокочувствительным предиктором последующего стабильного ответа (снижение в четвертую неделю и далее показателя HAMD-17 ≥ 50 %) и стабильной ремиссии (показатель HAMD-17 в четвертую неделю терапии и далее ≤ 7 баллов) для обоих препаратов. Менее 10 % пациентов, не показавших улучшения после первых двух недель терапии, стали стабильными респондерами или вышли в ремиссию после 6-недельного курса. Позднее Szegedi et al. (2009) провели анализ данных 41 РКИ, включавший в общей сложности 6 562 пациента с БДР, которые получали мirtазапин, различные СИОЗС, ТЦА, венлафаксин или плацебо. И вновь раннее улучшение с высокой степенью чувствительности указывало на стабильный ответ и стабильную ремиссию (соответственно > 80 и 87 %). Среди пациентов, не показавших улучшения в первые две недели терапии, соответственно только 11 и 4,1 % стали стабильными респондерами или вышли в стабильную ремиссию. Недавно эти результаты, полученные при повторном анализе данных РКИ, были подтверждены в больших когортах натуралистических исследований (Henkel et al., 2009; Hennings et al., 2009), а также у пациентов с легкими эпизодами или малыми депрессиями (Tadic et al., 2010b). Согласно рекомендациям британского Национального института здоровья и клинического отличия (NICE), разумным периодом для пересмотра терапии является 3–4-я неделя при среднем периоде оценки 8 недель и при негативной предиктивной ценности менее 20 % улучшения, что прогнозирует отсутствие ответа через 8 недель терапии (NICE, 2009).

В связи с новыми данными о том, что раннее улучшение является высокозначимым предиктором последующего терапевтического исхода, появилась гипотеза о том, что эффективное лечение антидепрессантами запускает и поддерживает биологический механизм, необходимый для выздоровления (Stassen et al., 2007). Высказано предположение, что у пациентов с аффективными расстройствами есть некий биологический компонент, похожий на «жизнестойкость» (resilience), который в значительной мере контролирует выздоровление при депрессии. Складывается впечатление, что однажды запущенное выздоровление идет по стандартному пути, независимо от фармакологических различий между триггерами (антидепрессантами). Следовательно, у подавляющего большинства пациентов с благоприятным исходом депрессивной фазы признаки улучшения развиваются уже в первые 2 недели лечения. И наоборот, отсутствие улучшения после двух недель фармакотерапии предположительно говорит о том, что избранный врачом антидепрессант не запустил тот самый компонент «жизнестойкости», и маловероятно, что он это сделает. Исходя из результатов ретроспективного анализа, ведущие эксперты в данной области настойчиво рекомендуют проводить на ранней стадии лечения рекогносцировку симптомов – это необходимо для принятия правильных клинических решений.

В открытом РКИ Nakajima et al. (2011) проспективно сравнивали исход 8-недельной терапии у пациентов, не показавших раннего улучшения и затем переключившихся на другой препарат, с пациентами, продолжавшими принимать изначально назначенный антидепрессант. При отсутствии улучшения на раннем этапе терапии (снижение по MADRS < 20 % во вторую неделю) сертралином в дозе 50 мг/сут их по случайному принципу разбили на две группы: одна продолжала принимать сертралин в дозе 50–100 мг/сут, а другая перешла на пароксетин в дозе 20–40 мг/сут. Из 132 пациентов раннего улучшения не показали 41 человек (31 %). Группа, переключившаяся на другой препарат ($n = 20$), показала достоверно более высокие уровни ответа и ремиссий, по сравнению с группой ($n = 21$), продолжавшей принимать тот же препарат (соответственно 75 против 19% и 60 против 14 %). Эти, пока предварительные, результаты могут указывать на то, что пациентам с БДР, не показывающим раннего улучшения на первый назначенный антидепрессант после двух недель его применения, идет на пользу немедленный переход на другой антидепрессант; это лучше продолжения приема изначально препарата, хотя при этом нельзя исключать плацебо-эффект. Чтобы сформулировать четкие рекомендации об изменениях в терапии уже после двух недель лечения, нужны дальнейшие проспективные исследования, посвященные стратегиям ранних изменений в лекарственной терапии. Пока же, за недостаточностью консолидированных данных, вопрос о прекращении применения антидепрессанта решается врачом совместно с пациентом. Слишком частые, как и слишком ранние изменения стратегии лечения могут привести к ложным заключениям, например, о неэффективности препарата, и понизить мотивацию пациента. Случается и противоположный негативный вариант: продолжение в течение длительного времени использования препарата без какого-либо эффекта может привести к ненужному затягиванию страданий пациента и продолжительности эпизода.

2.2.5. Повторная диагностическая оценка и оптимизация антидепрессивной терапии

Прежде чем рассматривать вопрос о смене стратегии лечения, следует повторно оценить диагноз и проверить соблюдение пациентом режима приема препаратов. Может потребоваться также принять во внимание фармакокинетические факторы, которые влияют на уровни антидепрессантов в плазме крови. При наличии соответствующей возможности, в оценке адекватности дозы и необходимости ее адаптации могут помочь уровни в плазме крови ТЦА и некоторых (но не всех) «более новых» антидепрессантов (см. ниже и табл. 2) (Hiemke et al., 2011). Физикальный осмотр больного и лабораторные исследования помогут не пропустить сопутствующие общие медицинские состояния, плохо контролируемые боль, не психиатрическую фармакотерапию или скрытое злоупотребление психоактивными веществами, которые могут лежать в основе депрессивного эпизода или

быть связаны с ним. В качестве возможной причины отсутствия ответа на лечение необходимо учесть воздействие стойких психосоциальных стрессовых факторов. Рекомендуется также повторно проверить адекватность назначенной дозы препарата. Нередко терапию можно оптимизировать путем увеличения дозы антидепрессанта. Такая стратегия особенно полезна в отношении больных, получающих ТЦА или венлафаксин, но она менее очевидна для пациентов, принимающих СИОЗС (Baker et al., 2003; Adli et al., 2005). Исследования SPECT Ruhe et al. (2009) показали, что стандартная доза пароксетина 20 мг/сут вызывает блокаду 80 % белков-переносчиков серотонина и почти полное подавление механизма обратного захвата нейротрансмиттера. В контрольной группе высокие дозы пароксетина (в среднем 46,7 мг/сут) не приводили к увеличению блокады транспортера серотонина. Возможно, это объясняет, почему повышение дозы СИОЗС не является эффективным решением. Обзор на эту тему можно прочитать у Adli et al. (2005).

Рекомендация ВФОБП:

В случае неадекватного ответа при применении антидепрессанта рекомендуется вначале оценить степень соблюдения режима приема назначенной терапии.

Основание: клинический консенсус.

2.2.6. Мониторинг фармакотерапии

Мониторинг фармакотерапии или терапевтический мониторинг означает измерение концентрации препарата в плазме крови с целью проверить, находится ли концентрация выше, ниже или в пределах оптимального терапевтического диапазона. Другими показаниями для терапевтического мониторинга являются определение абсорбции препарата и проверка приверженности пациента к терапии, а также выявление пациентов с быстрым и медленным метаболизмом (см. ниже). Терапевтический мониторинг является важным инструментом оценки клинического ответа (особенно на некоторые ТЦА; терапевтический диапазон см. табл. 2; Perry et al., 1994; Niemke et al., 2011), токсических эффектов и отслеживания нежелательных взаимодействий между лекарственными препаратами. Так, в частности, терапевтический мониторинг может выявить подгруппу пациентов с риском повышенных уровней ТЦА в плазме, что подразумевает потенциальную опасность токсичности для ЦНС и сердечно-сосудистой системы (Preskorn and Fast, 1991; Perry et al., 1994; Broesen, 1996).

В отличие от некоторых ТЦА для СИОЗС в целом нет четкой взаимосвязи между клинической эффективностью и концентрацией препарата в плазме, равно как нет порога токсической концентрации (см. также Adli et al., 2005). Данные последних лет по циталопраму не показывают достоверного повышения его эффективности при депрессии при уровнях

в плазме минимум 50 мг/мл по сравнению с более низкими концентрациями препарата в крови. У пожилых пациентов мониторинг СИОЗС может влиять на изменение клинической дозы и таким образом способствовать снижению затрат на препараты (Lundmark et al., 2000). Помимо этого следует учитывать, что депрессия является значительным фактором риска для несоблюдения режима лечения прочих медицинских состояний (DiMatteo et al., 2000). Таким образом, терапевтический мониторинг может оказаться полезным при несоблюдении режима приема лекарств или в случаях отсутствия эффекта или токсических проявлений на фоне использования клинических доз (Rasmussen and Broesen, 2000).

2.2.7. Фармакокинетика и фармакогенетика антидепрессантов

У пациентов, получающих одинаковую дозу антидепрессантов, концентрация препарата в плазме крови может заметно различаться. Большинство антидепрессантов и антипсихотиков метаболизируются полиморфной цитохромной системой P450. Это большая группа близких изоферментов, расположенных главным образом в печени. Из обнаруженных в настоящее время более 50 изоферментов человека наиболее важными с точки зрения ускорения биотрансформации психотропных препаратов являются цитохром P4501A2 (CYP1A2), CYP2C, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. При этом CYP2D6 – основной фермент, обеспечивающий метаболизм более 30 препаратов, используемых в клинической практике, включая все ТЦА, некоторые нейролептики, опиаты, бета-блокаторы, антиаритмические средства и большинство СИОЗС (Broesen, 1998).

У людей с «замедленным» метаболизмом активность CYP450 ограничена или практически отсутствует в результате генетического полиморфизма (генетический полиморфизм определяется как наличие гена CYP450 с вариантом аллеля минимум в 1 % популяции). Люди с ускоренным метаболизмом – это те, у кого присутствует один или более изоферментов CYP450, обеспечивающих ускоренный метаболизм, в том числе в результате генетического полиморфизма. Примерно 7 % белого населения – это люди с замедленным метаболизмом, и у таких пациентов нежелательные побочные реакции могут развиваться при использовании рекомендуемых доз препарата (например, ТЦА). В отличие от них, людям со «сверхбыстрым» метаболизмом с несколькими генами CYP2D6 для оптимальной терапии могут потребоваться высокие дозы тех же препаратов (Bertillon et al., 1997; Kirchheiner et al., 2004). Вместе с тем лишь у 10–30 % лиц с фенотипом «сверхбыстрого» метаболизма диагностируются удвоенные наборы аллелей (Lovie et al., 2001). Нужны дальнейшие исследования, которые позволят установить характеристики большинства пациентов со «сверхбыстрым» метаболизмом. Интересно, что средний уровень активности CYP2D6 ниже в азиатских популяциях из-за общей мутации, которая вызывает пониженную активность фермента.

Рекомендация ВФОБП:

У некомплаентных пациентов (например, при низких уровнях препарата в плазме, несмотря на назначенные высокие дозы антидепрессанта) необходимую информацию могут дать сочетание терапевтического мониторинга и генотипирования. Такой анализ может помочь выявить лиц с замедленным или ускоренным метаболизмом определенных антидепрессантов⁴.

Основание: клинический консенсус.

Фармакокинетические взаимодействия между препаратами могут происходить, если они метаболизируются одним и тем же изоферментом CYP450. Один вариант взаимодействия – это когда изофермент CYP450 стимулируется агентами, которые влияют на метаболизм препаратов, метаболизируемых этим самым ферментом (индукция). Такое взаимодействие приводит к пониженным уровням препарата в плазме и к снижению клинического эффекта в целом. Другой тип взаимодействия – это когда два агента, метаболизируемых одним и тем же ферментом, конкурируют за процесс элиминации (ингибирование). Такое взаимодействие приводит к повышению уровней препарата в плазме и потенциальной возможности развития токсических эффектов (с информацией о потенциальных взаимодействиях между часто назначаемыми антидепрессантами и другими лекарственными препаратами можно ознакомиться в работах Michalets, 1998; Kent, 2000, Kennedy et al., 2001). Помимо индукции и ингибирования, на метаболизм препарата в печени влияют генетический полиморфизм, возраст, питание, наличие гепатита и эндогенные химические вещества (Michalets, 1998).

СИОЗС отличаются большим разнообразием качественных и количественных взаимодействий с изоферментами CYP450. Так, СИОЗС подавляют CYP2D6 (в порядке убывания величины ингибирования: пароксетин, норфлуоксетин и флуоксетин) (Hiemke and Hartter, 2000). А вот угнетающим воздействием на CYP2D6 сертралина, циталопрама и флувоксамина можно пренебречь – оно не имеет клинического значения (Baumann, 1996). По причине мощной способности ингибировать CYP2D6 сочетание с флуоксетином или пароксетином могут привести к повышению в плазме уровней ТЦА, как это показано для амитриптилина (Baumann, 1996; Kent, 2000). Флувоксамин является сильным ингибитором CYP1A2 и CYP2C19, что способствует метаболизму большинства третичных аминов (Chiba and Kobayashi, 2000). Основной метаболит флуоксетина – норфлуоксетин, а также нефазодон являются ингибиторами CYP3A4 – другого фермента, участвующего в реакциях первой фазы у многих психотропных препаратов.

⁴ см. Bertilsson et al. (1997), Tanaka and Hisawa (1999), Steimer et al. (2001), Kirchheiner et al. 2004).

Рекомендация ВФОБП:

Если антидепрессанты-ингибиторы ферментов CYP применяются в сочетании с другими препаратами, метаболизируемыми теми же изоферментами CYP, то в ходе терапии следует осуществлять мониторинг уровней препаратов в плазме.

Основание: клинический консенсус.

При том, что «более новые» антидепрессанты (венлафаксин, мirtазапин, дулоксетин, агомелатин или ребоксетин) тоже метаболизируются через системы CYP450, они показывают более низкий уровень лекарственных взаимодействий по сравнению с СИОЗС (Kent, 2000).

2.2.8. Теоретические возможности терапии для пациентов, частично отвечающих на изначальное лечение или не отвечающих на него вообще

Независимо от изначального выбора антидепрессанта минимум 30 % депрессивных пациентов не реагируют в достаточной степени на примененную терапию (Thase and Rush, 1995; Tranter et al., 2002; Nelson, 2003). Для таких депрессий, не отвечающих на лечение или отвечающих частично, были предложены разнообразные альтернативные стратегии терапии (Amsterdam, 1991; Nolen et al., 1994; Marangell, 2001; Shelton, 2003; Pridmore and Turnier-Shea, 2004). Основными типами теоретических стратегий после проверки правильности диагноза, достаточности дозы препарата и соблюдения пациентом режима его приема являются следующие:

- 1) повышение дозы изначальное назначенного антидепрессанта до максимальной;
- 2) переключение на антидепрессант другого фармакологического класса (например, с СИОЗС на ТЦА или антидепрессант двойного действия);
- 3) переключение на другой антидепрессант того же фармакологического класса (например, с одного СИОЗС на другой СИОЗС).
- 4) сочетание двух антидепрессантов из разных классов (например, СИОЗС и антидепрессант двойного действия, например, мirtазапин);
- 5) усиление (аугментация) действия антидепрессанта другими агентами (например, литием, тиреоидным гормоном или атипичными антипсихотиками) для повышения антидепрессивной эффективности;
- 6) сочетание антидепрессанта с психотерапевтической интервенцией;
- 7) сочетание антидепрессанта с нефармакологическими биологическими методами терапии (например, депривация сна, светотерапия, ЭСТ).

Эти стратегии изучались с применением разнообразных агентов и в самых различных комбинациях, однако большинство исследований не соответствовали строгим стандартам научной методологии или выполнялись на малых группах пациентов. Помимо этого большинство использованных сочетаний тера-

пии применялись исходя из теоретических воззрений и без опоры на данные двойных слепых контролируемых исследований. Так, эмпирические данные относительно выбора соответствующей стратегии довольно ограничены, особенно данные о переключении на антидепрессант с иным нейрхимическим механизмом действия и применении сочетания нескольких антидепрессантов, хотя в клинической практике эти две стратегии нередко применяют как варианты второго выбора.

При анализе данных проекта STAR*D было показано, что процент пациентов с ремиссиями можно увеличить с 27 %, достигнутых при использовании изначальной терапии, до кумулятивного уровня 67 % – после всех четырех последующих шагов терапевтической последовательности. В то же время было установлено, что вероятность достижения ремиссии на первых двух шагах выше (20–30 %), чем на двух последних (10–20 %) (Gaynes et al., 2009).

В настоящее время нет четкого консенсуса о предпочтительности какой-либо из стратегий при лечении пациентов, не отвечающих на терапию (Crismon et al., 1999; Lam et al., 2004). Некоторые авторы высказываются в пользу стратегий аугментации, например добавления лития, потому что эти стратегии неоднократно изучались в плацебо-контролируемых исследованиях. Недавно выполненный ретроспективный анализ данных проекта STAR*D по пациентам, не отвечавшим на изначальную стратегию фармакотерапии, не позволил установить, какая следующая стратегия предпочтительнее: аугментация или переключение на другой антидепрессант (Sequenced treatment alternatives to relieve depression, Gaynes et al., 2012). Connolly and Thase в своем описательном обзоре (2011) приходят к выводу, что сначала следует попробовать аугментацию с применением арипипразола или кветиапина либо переключение на другой антидепрессант первого ряда. Также показано, что аугментация с применением лития или гормона Т3 может повысить эффективность современных антидепрессантов, хотя высококачественных доказательных данных об этом очень немного и требуются дальнейшие исследования. Кроме того, авторы указывают на недостаточную изученность применения комбинаций антидепрессантов с традиционными стимуляторами, а также не рекомендуют использовать в целях аугментации пиндолол и бупирон.

Далее подробно рассмотрим стратегии с первой по пятую.

2.2.8.1. Стратегия 1: Повышение дозы изначального назначенного антидепрессанта до максимальной

В лечении терапевтически резистентных депрессий широко распространена стратегия эскалации дозы уже назначенного антидепрессанта, при этом имеющиеся доказательные данные по этому подходу, мягко говоря, не отличаются полнотой (Adli et al., 2005). Для три- и тетрациклических антидепрессантов есть позитивные результаты, полученные в ис-

следованиях, направленных на изучение эффекта различных дозировок и на основании мониторинга взаимосвязи дозы и эффективности терапии, которая может различаться в зависимости от исследуемого антидепрессанта (засисимость линейная, сигмоидальная или в форме U). То же касается венлафаксина, который представляется более эффективным в более высоких дозах (Thase et al., 2006). В отношении СИОЗС подобных свидетельств нет. Существующие данные указывают на то, что минимальная эффективная доза соответствует более чем 80 % загруженности транспортера серотонина, и этот процент невозможно увеличить путем эскалации дозы. В отношении необратимого ингибитора MAO транилципромина небольшие по объему исследования указывают на более высокую эффективность более высоких доз препарата (Amsterdam and Berwish, 1989; Adli et al., 2008). Это может быть обусловлено дополнительным амфетаминергическим эффектом высоких доз транилципрамина, который объясняется структурным сходством транилципрамина и амфетаминов на молекулярном уровне.

2.2.8.2. Стратегия 2: Переключение на антидепрессант другого фармакологического класса

Потенциальное преимущество переключения на антидепрессанты другого класса заключается в минимизации полифармации, что позволяет предотвратить токсичность и негативные взаимодействия между препаратами, уменьшить количество или тяжесть побочных эффектов и, соответственно, улучшить комплаентность (Reynaert-Dupuis et al., 2002; Thase et al., 2002; Fava et al., 2003a).

Недостатками такого подхода являются возможность утраты того частичного эффекта, который был достигнут при лечении первоначально назначенным антидепрессантом, и сравнительно продолжительный период, необходимый для проявления полной антидепрессивной активности другого препарата (отложенное начало по сравнению с аугментацией или комбинированной терапией).

Вместе с тем переключение на другой антидепрессант (того же или другого класса) может оказаться не более эффективным, чем продолжение применения изначального назначенного антидепрессанта (Bschor and Baethge, 2010), поскольку данный обзор ограничивается переключением на ТЦА и СИОЗС. В недавно выполненном крупном открытом рандомизированном исследовании Souery et al. (2011) сравнили эффективность перехода с циталопрама на дезипрамин и наоборот с эффективностью продолжения первоначально назначенной терапии. Показатели ремиссии оказались ниже в группах смены препарата. Однако до сих пор еще не существует рандомизированных контролируемых исследований, в которых бы изучалась эффективность переключения на препараты, относящиеся к наиболее мощным антидепрессантам, например, эсциталопрам, венлафаксин (Cipriani et al., 2009) или транилципрамин (Frieling and Bleich, 2006).

Рекомендация ВФОБП:

Переход с СИОЗС на венлафаксин или тра-
нлизипрамин представляется обоснованным.

Уровень доказательности С

Категория доказательств общей эффектив-
ности – 4

При продолжительном использовании боль-
шинства антидепрессантов не рекомендуется
резкое прерывание приема препаратов, так как
это может вызвать симптомы отмены; рекомен-
дуется постепенное снижение дозы препарата
до полной его отмены на протяжении 1–4 недель.
Переход на новый антидепрессант в большин-
стве случаев возможен в форме наложения на
предыдущий препарат. Следует проявлять остро-
рожность при переключении на необратимый
ингибитор MAO или при переключении с него:
это рекомендуется делать с соблюдением двух-
недельного периода вымывания (при переключе-
нии с флуоксетина требуется 5 недель).

Основание: клинический консенсус.

2.2.8.3. Стратегия 3: Переключение на другой антидепрессант того же фармакологического класса

Антидепрессанты одного класса вовсе не обяза-
тельно обладают одинаковым фармакологическим
профилем или одинаковой химической configura-
цией. Так, антидепрессанты одного и того же клас-
са могут вызывать разное действие, в том числе
и разные побочные эффекты у одного и того же па-
циента. Это было особенно ярко продемонстриро-
вано в серии открытых исследований, показавших,
что у пациентов, не отвечающих на один препарат
СИОЗС, вероятность ответа на другой препарат
СИОЗС составляет 40–70 % (Thase and Rush, 1997).
Другое исследование показало уровни ответов от 50
до 60 % при переключении с одного СИОЗС на дру-
гой (Howland and Thase, 1999). Вместе с тем следу-
ет отметить, что упомянутые исследования не имели
методологически правильного контроля, и потому
к интерпретации их результатов следует подходить
крайне осторожно. Переключение с одного ТЦА
на другой пока не изучено в достаточной степени,
и имеющиеся на настоящий момент результаты не
вызывают особого оптимизма (уровни ответов со-
ставляют от 9 до 27 %) (Nelson, 1998).

2.2.8.4. Стратегия 4: Сочетание двух антидепрессантов разных классов

Добавление к текущей антидепрессивной терапии
другого антидепрессанта может вызвать иной эффект,
чем при применении каждого из препаратов по от-
дельности. Рациональные сочетания антидепрессан-
тов используют комбинаторные механизмы дейст-
вия для достижения синергического положительного
эффекта. Подобная комбинированная терапия позво-
ляет не потерять частичный ответ от изначальной мо-

нотерапии. К негативным сторонам такой стратегии
следует отнести повышенный риск взаимодействий
между используемыми препаратами, усиление побоч-
ных эффектов и более высокие затраты на лекарства.

Несмотря на частое применение данной стратегии
в клинической практике, существуют лишь единичные
данные контролируемых исследований, свидетельст-
вующих о ее пользе и эффективности (DeBattista et al.,
2003). Добавление ТЦА к СИОЗС и СИОЗС к ТЦА, а так-
же многие другие комбинации антидепрессантов ис-
пользовались с разной степенью успеха (Nelson, 1998).
В условиях доступности в настоящее время более но-
вых препаратов это сочетание употребляется все реже.
Более того, добавление СИОЗС к ТЦА может также при-
вести к повышению в крови уровня трициклического
антидепрессанта и замедлению его выведения из ор-
ганизма за счет взаимодействия на уровне CYP2D6. По
меньшей мере в девяти рандомизированных двойных
слепых контролируемых исследованиях показано, что
сочетание ингибитора обратного захвата (например,
СИОЗС) с ингибитором пресинаптических ауторецеп-
торов эффективнее монотерапии с применением од-
ного из таких антидепрессантов (например, Ferreri et
al., 2001). Данная стратегия не поддерживается лишь в
одном исследовании (Licht and Quitzau, 2002). В откры-
тых исследованиях перспективные результаты проде-
монстрировала стратегия усиления действия различ-
ных СИОЗС мirtазапином (Carpenter et al., 1999).

По причине возможных фатальных взаимодей-
ствий (серотониновый синдром) следует избегать
сочетания необратимых ингибиторов MAO с СИОЗС
и другими антидепрессантами, воздействующими
на серотониновую систему (например, кломипрамин,
венлафаксин). Аналогичным образом следует избе-
гать сочетаний СИОЗС с L-триптофаном. Подробнее
о сочетаниях препаратов см. систематический обзор
Dodd et al. (2005).

В исследовании STAR*D добавление антиде-
прессанта второго поколения бупропиона или анк-
сиолитика бупропиона пациентам, не отвечающим
в достаточной мере на монотерапию циталопрамом
(СИОЗС), приводило к 30 %-ной ремиссии в обеих
группах (Trivedi et al., 2006; подробности дизайна
этого мультицентрового проспективного и последо-
вательно рандомизированного исследования пси-
хиатрических амбулаторных больных депрессией
см. Rush et al., 2004).

Сочетание венлафаксина с мirtазапином приве-
ло к повышению риска усиления нежелательных эф-
фектов по сравнению с монотерапией эсциталопра-
мом (Rush et al., 2011).

Рекомендация ВФОБП:

Сочетание препарата СИОЗС с ингибитором
пресинаптических ауторецепторов (например,
мirtазапином) является доказательным выбо-
ром в случаях неудачи монотерапии. Сочетание
венлафаксина с мirtазапином может сопрово-
ждаться усугублением побочных эффектов.

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффектив-
ности – 2

2.2.8.5. Стратегия 5: Усиление (аугментация) антидепрессанта другими препаратами

Этот вариант аугментации терапии предполагает добавление второго препарата, который не является антидепрессантом, в случае отсутствия эффекта или при частичной эффективности монотерапии антидепрессантом. К преимуществам аугментации следует отнести исключение периода перехода с одного антидепрессанта на другой и утраты первоначально достигнутого частичного эффекта. Соответственно, если такая стратегия срабатывает, то ее эффект может проявиться быстро. Кроме того, аугментация может быть полезна в случаях, когда пациенты с частичным эффектом терапии опасаются риска утраты достигнутого улучшения состояния.

2.2.8.5.1. Литий

Согласно имеющимся данным, литий усиливает терапевтический эффект многих антидепрессантов, включая ТЦА (Joffe et al., 1993; Katona et al., 1995) и СИОЗС (Katona et al., 1995; Baumann, 1996; Zullino and Baumann, 2001). Мета-анализ десяти проспективных исследований предоставил надежные доказательства того, что при униполярной большой депрессии аугментация литием эффективнее плацебо. Средние показатели эффективности составили 41,2 % в группе лития и 14,4 % в группе плацебо (Crossley and Bauer, 2007).

Рекомендация ВФОБП:

Добавление лития к продолжающейся терапии антидепрессантом рекомендуется при отсутствии эффекта изначальной монотерапии.

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 2

Аугментацию литием следует продолжать 2–4 недели, чтобы иметь возможность оценить ответ пациента. Рекомендуемые уровни лития в сыворотке – 0,6–0,8 ммоль/л⁵. В случае эффективности аугментацию литием нужно продолжать в течение минимум 12 месяцев⁶

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 2

2.2.8.5.2. Тиреоидные гормоны

Исследования, оценивающие эффективность тиреоидных гормонов при терапевтически резистентных депрессиях, в значительной мере концентрируются на использовании в качестве аугментации гормона Т3. Применение Т3 описано в многочисленных клинических случаях и изучено минимум в 13 проспективных исследованиях (девять открытых и четыре контролируемых двойных слепых). В большинстве исследований использовалась доза Т3 от 25

⁵ Bschor et al. (2003).

⁶ Bauer et al. (2000); Bschor et al. (2002).

до 37,5 мг/день для повышения эффекта ТЦА у нон-респондеров (Joffe et al., 1993; Altshuler et al., 2001; Bauer and Whybrow, 2001). Вместе с тем не все контролируемые двойные слепые исследования дали достоверные результаты в пользу Т3. Выполненный впоследствии мета-анализ не дал однозначного результата в пользу аугментации с использованием Т3 (Aronson et al., 1996). Небольшое количество открытых исследований сообщают о примерно 50 %-ном ответе у пациентов с терапевтически резистентными депрессиями при использовании высоких супрафизиологических дозировок L-тироксина (Т4) (Bauer et al. 1998, 2002a). Физиологические дозы для Т4 см. у Lojko and Rybakowski (2007).

Результаты исследования STAR*D, в котором рандомизированно изучалась аугментация с применением Т3 или лития (у пациентов с недостаточной эффективностью или интолерантностью монотерапии циталопрамом и одним переключением на другой антидепрессант или аугментацией без применения Т3 или лития), показали недостоверные различия в эффективности, но при этом достоверно меньшее число нежелательных эффектов (и прерывания терапии по этой причине) при использовании Т3 (Nierenberg et al., 2006).

Рекомендация ВФОБП:

Аугментация антидепрессантов тиреоидными гормонами представляется обоснованной при отсутствии эффекта изначальной монотерапии.

Тиреоидные гормоны следует применять с осторожностью в связи с возможными нежелательными побочными эффектами.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

Имеются некоторые доказательства возможной эффективности сочетания СИОЗС с Т3 с целью усиления изначальной антидепрессивной терапии у пациентов с большим депрессивным расстройством (без предшествующей недостаточной эффективности другой терапии) (Cooper-Kazaz et al., 2007), однако эти данные требуют дополнительных обоснований.

2.2.8.5.3. Атипичные антипсихотики

Стратегия сочетания антидепрессантов с атипичным антипсихотиком ранее использовалась лишь при психотической депрессии.

В настоящее время имеются результаты нескольких двойных слепых контролируемых исследований аугментации с применением арипипразола, оланзапина, кветиапина и рисперидона. Так, аугментации с использованием этих препаратов посвящен Кохрановский обзор и мета-анализ (Komossa et al., 2010). Аугментация арипипразолом приводила к достоверному увеличению эффективности по сравнению с монотерапией антидепрессантом, однако вызвала больше нежелательных эффектов (увели-

чение массы тела и экстрапирамидные моторные побочные эффекты) (в анализ включались исследования Berman et al., 2007, 2009; Marcus et al., 2008). Показатели эффективности аугментации оланзапином были менее убедительными, при этом наблюдалась большая частота побочных эффектов в виде увеличения массы тела и повышения уровня пролактина (включались исследования Shelton et al., 2001, 2005; Andersen et al., 2005; Corya et al., 2006; Berman et al., 2007; Doree et al., 2007; Mahmoud et al., 2007; McIntyre et al., 2007; Thase et al., 2007; Garakani et al., 2008; Keitner et al., 2009; Nelson and Papakostas, 2009). Аугментация кветиапином была более эффективна, чем монотерапия антидепрессантом, но, по данным этого метаанализа, чаще вызывала прибавку массы тела и седацию (включались исследования McIntyre et al., 2007; Bauer et al., 2009b; El-Khalili et al., 2010). Аугментация рисперидоном оказалась достоверно эффективнее исходной монотерапии, но польза от нее не распространялась на фазу поддерживающей терапии. Кроме того, она сопровождалась большей прибавкой массы тела и изменениями уровнем пролактина по сравнению с исходными показателями (включались исследования Rapaport et al., 2006; Mahmoud et al., 2007; Reeves et al., 2008; Keitner et al., 2009).

Анализ совмещенных данных двух из трех вышеупомянутых двойных-слепых рандомизированных контролируемых исследований (Bauer et al., 2009b; El-Khalili et al., 2010) подтверждает эффективность аугментации с применением кветиапина (Bauer et al., 2010). Недавно выполненное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование аугментации низкими дозами арипипразола (2 мг/день) показало хорошую переносимость такого сочетания,

но при этом лишь минимальную (и недостоверную) эффективность (5,6 %-ное различие в эффективности и 1,5 балла – различия по шкале MADRS) (Fava et al., 2012).

Рекомендация ВФОБП:

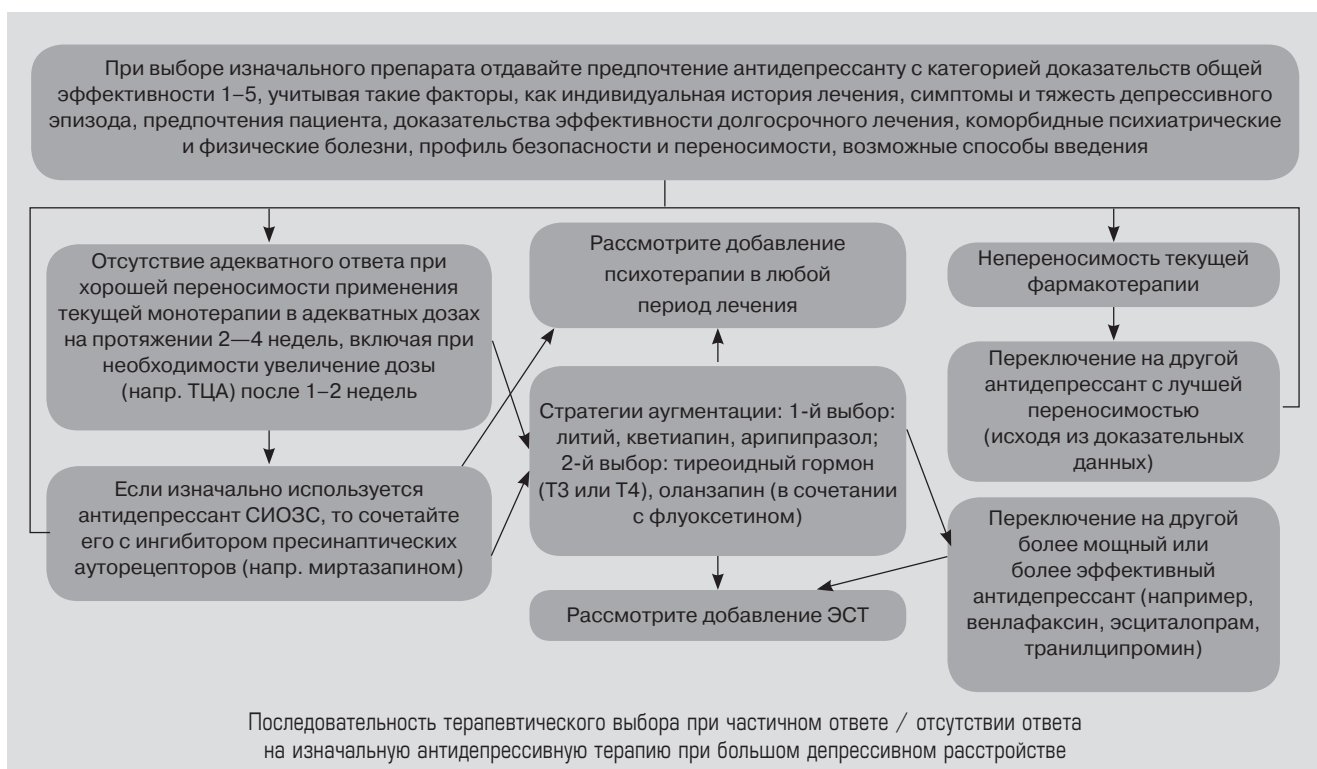
Аугментация антидепрессантов кветиапином или арипипразолом является альтернативой аугментации литием и рекомендуется при отсутствии эффекта исходной монотерапии. Потенциальные нежелательные эффекты: седация (кветиапин), набор веса (кветиапин и в меньшей степени арипипразол) и акатизия (арипипразол).

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 2

Согласно инструкции по применению препарата, рекомендуемой начальной дозой арипипразола, назначаемого в целях аугментации пациентам, уже принимающим антидепрессант, является 2–5 мг/день. Увеличение дозы выше 5 мг/день должно проводиться постепенно под контролем эффективности с интервалом не менее одной недели, с максимальной конечной дозой 15 мг/день.

Согласно инструкции по применению кветиапина замедленного высвобождения терапию следует начинать с одноразового вечернего приема 50 мг. На третий день дозу можно увеличить до 150 мг (одноразовый вечерний прием). В зависимости от ответа дозу можно далее увеличить до 300 мг/день. Дозы выше 300 мг/день по данным показаниям не изучались.



2.2.8.5.4. Прочие стратегии фармакологической аугментации

Сочетание СИОЗС с пиндололом (антагонист бета-адренорецептора 5-HT_{1A}) заметно повышает скорость антидепрессивного ответа у ранее нелеченных пациентов (Artigas et al., 1996; Portella et al., 2011). Менее изучена данная стратегия у пациентов с терапевтически резистентной депрессией, и результаты исследований оказались противоречивыми (Maes et al., 1996; Perez et al., 1998). Авторы одного из обзоров утверждают, что несмотря на способность ускорять ответ, пока нет высококачественных доказательств того, что пиндолол способен повышать эффективность лечения неадекватно отвечающих на терапию пациентов (Connolly and Thase, 2011).

Буспирон – частичный агонист рецепторов 5-HT_{1A}. Как ранее упоминалось, в исследовании

STAR*D бупропион или буспирон добавляли к СИОЗС циталопраму при его недостаточной предшествующей эффективности. В обеих группах показатели ремиссии составляли около 30 % (Trivedi et al., 2006). При вторичном анализе результатов исследования буспирон оказался статистически достоверно менее эффективен по сравнению с бупропионом. Этот результат основывался на различиях в показателях шкал оценки депрессивной симптоматики в один-два пункта (Bech et al., 2012).

Как уже упоминалось ранее, в своем описательном обзоре Connolly and Thase (2011) не рекомендуют использование пиндолола и буспилона для аугментации (Landen et al., 1998; Appelberg et al., 2001).

Пошаговая последовательность выбора терапии при частичном эффекте или отсутствии эффекта первоначально назначенного антидепрессанта представлена на рисунке.

Список литературы размещен на сайте www.psypharma.ru

Продолжение Рекомендаций будет опубликовано в следующем выпуске журнала

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»				
Ф.И.О.				
Место работы				
Специальность				
Должность				
Телефон				
Почтовый адрес				
индекс		республика, край область		
город			улица	
дом №		корп.		кв. №
Адрес электронной почты				
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: ekostukova@gmail.com				



Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (ВФОБП) по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств *

Часть 3: Острое и продолженное лечение униполярных депрессивных расстройств по состоянию на 2013 год

М. Бауэр, А. Пфенниг, Э. Северус, П.С. Вайбрау, Ж. Ангст, Х.-Ю. Мюллер

от имени и по поручению Рабочей группы по униполярным депрессивным расстройствам

2.3. Препараты растительного происхождения

Для пациентов, не желающих принимать традиционные антидепрессанты, существует альтернатива в виде растительных препаратов. Во множестве контролируемых исследований указывается на то, что экстракт растения *Hypericum perforatum* (зверобой продырявленный) эффективнее плацебо при кратковременном лечении депрессивных расстройств легкой или умеренной степени (Cochrane Review: Linde et al., 2005, update 2008, Linde et al., 2008). В сравнении с трициклическими антидепрессантами и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) достоверных различий в эффективности терапии не отмечается (Linde et al., 2005, update 2008, Linde et al., 2008). Вместе с тем в результате плацебо-контролируемого мультицентрового исследования не было обнаружено преимуществ зверобоя перед плацебо при лечении пациентов с умеренной и тяжелой депрессией (Shelton et al., 2001a). Таким образом, на основании имеющихся данных зверобой не может быть рекомендован для лечения тяжелой депрессии (Werneke et al., 2004).

Стандартная доза зверобоя – 600–900 мг/день. Нежелательные побочные эффекты отмечаются реже, чем при употреблении трициклических антидепрессантов (Kim et al., 1999). При этом пока еще очень мало информации о средне- и долгосрочной эффективности и побочных эффектах этого растительного препарата (АНСРР, 1999; Linde and Mulrow, 2001). При назначении зверобоя необходимо учитывать данные о том, что он может взаимодействовать с рядом рецептурных препаратов (например, зверобой может снижать в крови уровни ТЦА и антиретровирусных препаратов, используемых в лечении ВИЧ-

инфицированных пациентов, Izzo, 2004). Помимо этого высказывается беспокойство по поводу чистоты и неодинаковой силы воздействия растительных препаратов.

Зверобой может назначаться пациентам с легкой депрессией, отдающим предпочтение альтернативной медицине, но при условии интенсивного просвещения о потенциальных побочных эффектах и взаимодействиях с другими препаратами, и с последующим мониторингом упомянутых возможных взаимодействий.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

2.4. Электросудорожная терапия

Электросудорожная терапия (ЭСТ) предполагает использование электрического стимула с целью вызывания в мозге терапевтического эпилептического припадка. Эффективность ЭСТ в лечении депрессивного расстройства убедительно подтверждена (Nobler and Sackeim, 2000; Fink, 2001). Серия рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировала преимущество ЭСТ перед плацебо, симуляцией ЭСТ и фармакотерапией антидепрессантами. ЭСТ ассоциируется с показателем ремиссии 60–80 %, причем максимальный эффект обычно достигается через 2–4 недели. Доказательная база включает в себя минимум два клинических исследования, три обзора со вторичным анализом данных (UK ECT Group, 2003; Husain et al., 2004; Pagnin et al., 2004; Prudic et al., 2004; Greenhalgh et al.,

* Продолжение.

Часть 1 см. в выпуске 4 за 2015 г.

Часть 2 см. в выпуске 1 за 2016 г.

2005), одно клиническое исследование для психозов (Petrides et al., 2001), одно клиническое исследование при депрессии с чертами атипичной (Husain et al., 2008) и одно – при меланхолических депрессиях (Fink et al., 2007). ЭСТ остается наиболее эффективным методом лечения для пациентов, симптомы которых не отвечают на фармакотерапию адекватным образом (Prudic et al., 1996; Dombrowski et al., 2005; Rasmussen et al., 2007).

Рекомендация ВФОБП:

Среди показаний к применению ЭСТ в качестве терапии первого выбора выделяются следующие: тяжелая депрессия с психотическими чертами, тяжелая депрессия с психомоторной заторможенностью, «подлинная» терапевтически резистентная депрессия, отказ от приема пищи и другие особые ситуации, требующие быстрого облегчения депрессии (например, выраженная суицидальность), или когда фармакотерапия противопоказана (например, при беременности). ЭСТ как терапия первого выбора может быть также показана пациентам, которые ранее на нее хорошо отвечали, и пациентам, которые по какой-то причине предпочитают ЭСТ.

Уровень доказательности С

Категория доказательств общей эффективности – 4

С целью повышения эффективности в острой фазе расстройства ЭСТ все чаще сочетают с антидепрессантами, хотя данных в поддержку подобной практики пока очень немного (АПА, 2000). Недостаток ЭСТ заключается в том, что эффект этой терапии без последующей поддержки сохраняется всего несколько месяцев. Без продолжения лечения уровень рецидивов оценивается в диапазоне 50–95 % (Bourgon and Kellner, 2000), при этом большая часть рецидивов приходится на первые шесть месяцев после завершения терапии. В контролируемом исследовании фазы после ЭСТ с точки зрения профилактики рецидива пароксетин оказался действеннее имипрамина и плацебо (Lauritzen et al., 1996). В хорошо выполненном исследовании Sackeim et al. (2001) показано, что в профилактике раннего рецидива после успешной ЭСТ нортриптилин эффективнее плацебо, а сочетание нортриптилин + литий эффективнее монотерапии нортриптилином. Предикторами рецидива также являются резистентность к фармакотерапии и большая тяжесть депрессии до применения ЭСТ. Таким образом, препарат, неэффективный до ЭСТ, не может быть рекомендован с целью предотвращения рецидива после ЭСТ (Bourgon and Kellner, 2000; Nobler and Sackeim, 2000).

Другими недостатками ЭСТ являются преходящие постиктальные состояния спутанности и период антероградной и ретроградной амнезии, которая в большинстве случаев вскоре проходит (Nobler and Sackeim, 2000). В целом ЭСТ – это безопасная процедура, которая не имеет абсолютных противопоказаний, за исключением повышенного внутричерепного давления.

Рекомендация ВФОБП:

До начала применения ЭСТ необходимо тщательное медицинское обследование пациента в тесном сотрудничестве с анестезиологом. Необходимо проявлять осторожность у пациентов со свидетельствами повышенного внутричерепного давления или цереброваскулярной недостаточности, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, недавно перенесенным инфарктом миокарда, ишемией миокарда, застойной сердечной недостаточностью, аритмией или имеющими пейсмейкер, а также у пациентов с абдоминальной аневризмой и тяжелым остеопорозом¹. ЭСТ может выполняться только психиатром, имеющим опыт работы с этой методикой.

Основание: клинический консенсус

¹ АПА (2000).

В целом ЭСТ хорошо переносится, и для нее частота развития нежелательных эффектов оценивается в 0,4 % (Kennedy et al., 2001). К наиболее распространенным побочным эффектам следует отнести объективные когнитивные нарушения (обычно это ретроградная амнезия, которая заметно редуцируется через несколько недель после окончания курса ЭСТ) и субъективные нарушения (автобиографической) памяти. ЭСТ также может вызывать преходящее усиление сердечного ритма, повышение кровяного и внутричерепного давления. Среди редких побочных эффектов следует отметить головные и мышечные боли, тошноту (Datto, 2000; Nobler and Sackeim, 2000). Всесторонний анализ данных литературы показал отсутствие достоверных данных, которые бы указывали на то, что ЭСТ вызывает структурные повреждения головного мозга (Devenand, 1995).

Обычно ЭСТ проводится в условиях стационара, но в последнее время расширяется практика применения ЭСТ в амбулаторных условиях, в значительной мере за счет учащения случаев применения этого метода в фазе продолженной и поддерживающей терапии. Процедура ЭСТ обычно проводится через день, 3 раза в неделю, а в некоторых странах – 2 раза в неделю. При меньшей частоте сеансов ЭСТ отмечается меньше когнитивных нарушений, но это достигается в результате снижения эффективности терапии. Унилатеральная ЭСТ вызывает меньше проблем с памятью по сравнению с билатеральной ЭСТ, но такое лечение у некоторых пациентов может оказаться менее эффективным (Sackeim et al., 1993; Sackeim et al., 2000). Унилатеральное наложение электродов требует в 6 раз больше энергии, чем необходимо для достижения судорожного порога (имеется в виду наименьшее количество энергии, вызывающей адекватный генерализованный судорожный припадок), чтобы достичь такой же эффективности, как при билатеральном наложении электродов (Sackeim et al., 1987, 2000). В оптимальном варианте целью курса лечения должно быть достижение ремиссии, такой курс обычно состоит из 6–12 сеансов. Курс лечения редко превышает 20 сеансов ЭСТ.

2.5. Психотерапия

До настоящего времени научным исследованием психотерапии препятствует отсутствие плацебо-психотерапии, поскольку, подобно плацебо-эффекту в клинической практике, любое взаимодействие между людьми (например, при психотерапии) неминуемо встроено в психосоциальный контекст, который имеет совершенно определенное значение и вызывает определенные ожидания у участников (пациент, психотерапевт) и, соответственно, по определению не может быть нейтральным. Помимо этого для психотерапии – в отличие от фармакотерапии – невозможен механизм слепого исследования. Следовательно, получение доказательств терапевтической эффективности по методологии, сопоставимой с фармакологическими интервенциями (двойные слепые плацебо-контролируемые исследования), не представляется возможным (Hegerl et al., 2012).

С учетом вышеупомянутого следует отметить, что психотерапия, не будучи основной темой данных рекомендаций, все-таки играет важную роль в работе с депрессивными пациентами. Психотерапия предполагает процесс обучения, в котором депрессивный пациент вместе со специалистом занимается освоением навыков, способствующих устранению симптомов депрессии.

Краткие структурированные сессии психотерапии показали свою эффективность в острой фазе лечения депрессии (Frank et al., 2000), а также в фазе продолжения лечения с целью предотвращения рецидива (Jarrett et al., 2001). Эти варианты психотерапии ограничены во времени (6–20 сессий) и фокусируются не столько на прошлом, сколько на текущих проблемах пациента. Они делают акцент на психообразовании о депрессии и предполагают активное сотрудничество между пациентом и психотерапевтом.

Наиболее изученные и эффективные при депрессии формы психотерапии – это когнитивно-поведенческая терапия (CBT; Rush et al., 1977; Beck et al., 1979; Dobson, 1989; Hollon et al., 1992; Gaffan et al., 1995; Blackburn and Moore, 1997; Gloaguen et al., 1998; DeRubeis et al., 1999; Petersen et al., 2004), поведенческая терапия (Rehm, 1979; Bellack et al., 1983; Lewinsohn and Clarke, 1984; Nezu, 1986; АНСРР, 1993; Jarret and Rush, 1994), межличностная (интерперсональная) терапия (IPT; Klerman et al., 1984; Elkin et al., 1989; Schulberg et al., 1996; Markowitz, 2003) и система когнитивно-поведенческого анализа психотерапии (Cognitive behavioural analysis system of psychotherapy – CBASP; McCullough, 2000; McCullough, 2003). Вместе с тем недавно выполненный мета-анализ (Jakobsen et al., 2012) когнитивной терапии показал, что ее эффективность по меньшей мере тяжести депрессии может быть пересмотрена в связи с предвзятостью и случайностью, и что в целом польза этой терапии с точки зрения ремиссии, суицидальности, неблагоприятных эффектов и качества жизни остается невыясненной.

Некоторые из упомянутых форм психотерапии также представляются эффективными у пожилых пациентов с депрессией (Hautzinger and Welz, 2004;

систематический обзор Hollon et al., 2005). Что касается других типов психотерапии (например, психодинамической психотерапии), то по ним меньше эмпирических свидетельств терапевтической эффективности, хотя это не означает, что они неэффективны, просто имеющиеся данные пока не позволяют их рекомендовать.

Проблеморазрешающая терапия (Problem solving treatment – PST) показала свою эффективность в лечении депрессивных расстройств в первичном звене помощи по сравнению с плацебо в одном исследовании (Mynors-Wallis et al., 1995), но этот результат не подтвердился в последующем исследовании (Mynors-Wallis et al., 2000). Проблеморазрешающая терапия (ПРТ) также является эффективным терапевтическим выбором в снижении депрессивных симптомов у пожилых (Alexopoulos et al., 2003). ПРТ может проводиться неспециалистами после соответствующего тренинга и поэтому может выступать в роли экономичной альтернативы формальной психотерапии.

Фармакотерапия может сочетаться с психотерапией: а) с самого начала лечения; б) когда депрессивный пациент не отвечает или частично отвечает на терапию антидепрессантом; в) когда депрессивный пациент не отвечает на изначальную психотерапию, которая использовалась как монотерапия (Paykel et al., 1999; Frank et al., 2000; Scott, 2000; Rush and Kupfer, 2001). Потенциальная польза от сочетания фармакотерапии с психотерапией может выражаться в повышении эффективности терапии, снижении частоты рецидивов, повышении качества жизни и улучшении комплаентности к фармакотерапии (Segal et al., 2001). Несмотря на широкое использование подобных сочетаний в клинической практике, свидетельства в поддержку данного подхода неоднозначны (de Jonghe et al., 2001, 2004; Burnand et al., 2002; Jundal and Thase, 2003; см. также Keller et al., 2000) по эффективности при хронической депрессии.

Рекомендация ВФОБП:

Психотерапию следует рассматривать как изначальную терапевтическую модальность для пациентов с легкой депрессией. Психотерапия в сочетании с антидепрессантами рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой депрессией, а также пациентам, которые частично отвечают на применение антидепрессантов или испытывают трудности с соблюдением режима приема лекарств¹. В ситуации выбора изначальной терапии между антидепрессантами и психотерапией следует принимать во внимание предпочтения пациента в пользу таблеток или психотерапии, а также возможность получения психотерапии на местах.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

¹ Rush and Thase (1999).

2.6. Светотерапия

Сезонные аффективные расстройства (САР) – это отдельный подтип рекуррентной депрессии, которая как паттерн проявляется в определенное время года (Rosenthal et al., 1984; APA, 1994). По существующим оценкам, сезонным расстройством поражено 5–10 % общей популяции, преимущественно женщины (Kasper et al., 1989; Rosen et al., 1990). Чаще всего встречается «зимняя» депрессия, при которой пациенты испытывают симптомы клинической депрессии осенью и зимой при полной ремиссии весной и летом.

Предпочтительным устройством для светотерапии является флуоресцентная световая панель, которая дает белый флуоресцентный свет без ультрафиолетового диапазона с интенсивностью освещенности более 2 500 лк. Изначальная «доза» светотерапии составляет 10 000 лк по 30–40 мин в день, каждое утро на протяжении 2–4 недель. При интенсивности 2 500 лк требуется 2 ч воздействия светового устройства в день (Lam and Levitt, 1999). Важное значение имеет правильное расположение тела по отношению к световой панели (расстояние до источника света должно быть не более 50–80 см, глаза открыты). Обычно улучшение достигается уже на первой неделе светотерапии, но для достижения полного эффекта может потребоваться до четырех недель. Если устройства для светотерапии в наличии нет, то пациентам с САР можно порекомендовать «терапию естественным светом» – ежедневную утреннюю часовую прогулку на протяжении двух или более недель (Wirz-Justice et al., 1996; Levitt et al., 2002).

Светотерапия не имеет абсолютных противопоказаний, и нет свидетельств повреждения глаз или сетчатки при ее применении. Вместе с тем пациентам с факторами риска глазных болезней рекомендуется предварительно проконсультироваться у офтальмолога. Наиболее распространенными побочными эффектами (со слов пациентов, участвовавших в клинических исследованиях) являются глазное напряжение или нарушения зрения, головная боль, возбуждение, тошнота, седация и (очень редко) гипомания или мания. Эти побочные эффекты обычно бывают легкими и преходящими, они исчезают со временем или со снижением дозы света (Lam and Levitt, 1999).

Что касается эффективности светотерапии, то в клинических рекомендациях британского института NICE по итогам обзора большого количества исследований констатируется, что исследования значительно варьируются по методологии. Во всех исследованиях различались параметры интенсивности и продолжительности воздействия света, времени дня, способа применения света и групп сравнения. Следует вывод о том, что несмотря на очевидную большую эффективность яркого света по сравнению с контрольной группой на листе ожидания неясно, выходит ли этот эффект за границы плацебо. Неоднозначные результаты дают исследования, в которых яркий свет сравнивали с другими способами лечения с недоказанной эффективностью. Подробности см. в клинических рекомендациях института NICE (NICE, 2009).

Сочетание светотерапии с приемом антидепрессанта может повысить эффективность лечения. Вместе с тем следует учитывать потенциальный фотосенсибилизирующий эффект нейролептиков-фенотиазинов (например, хлорпромазина), трициклических антидепрессантов и зверобоя, и пациенты, использующие оба вида терапии, должны быть предупреждены о необходимости соблюдения мер предосторожности.

Мета-анализ исследований, посвященных эффективности светотерапии при *несезонных* депрессиях, не обнаружил в целом статистически достоверных отличий в ответе на терапию по сравнению с контрольной терапией. Однако при отборе только высококачественных исследований, а также тех, в которых использовалась терапия, проводившаяся по утрам, обнаруживалось превосходство использования яркого света (Cochrane Review: Tuunainen et al., 2004). В недавно выполненном девятинедельном исследовании пациенты были рандомизированно отнесены в группу сочетания депривации сна, терапии ярким светом и стабилизации времени отхода ко сну или в группу физических тренировок – и то, и другое в комбинации с дулоксетином. Группа хронотерапии в результате показала усиление и сохранение антидепрессивного ответа и ремиссии по сравнению с пациентами, занимающимися только физическими упражнениями (Martiny et al., 2012).

Рекомендация ВФОБП:

Светотерапия является терапией выбора при лечении САР в случае наличия возможностей ее выполнения и при четком следовании протоколу.
Уровень доказательности В
Категория доказательств общей эффективности – 3

2.7. Адьюнктивная терапия

Интервенции, призванные произвести дополнительный эффект, носят название адьюнктивной терапии (Thase et al., 1998). Для лечения депрессии предлагалась как фармакологическая, так и нефармакологическая адьюнктивная терапия (Marangell, 2000). Ниже предлагается обзор использования в этом качестве транквилизаторов / анксиолитиков, депривации сна и физических упражнений. Многие из этих интервенций могут облегчить симптомы тревоги и бессонницы в период, предшествующий полному выздоровлению.

2.7.1. Транквилизаторы / анксиолитики

Многие эксперты не считают, что бензодиазепины в целом значительно влияют на состояние настроения. Тем не менее в одном из обзоров сообщается, что в большинстве стран показатели совместного употребления антидепрессанта и транквилизатора у депрессивных пациентов составляют от 30 до 60 % (Furukawa et al., 2001; Valenstein et al., 2004). Наиболее вероятной причиной столь широкого применения подобных сочетаний является быстрое снижение у мно-

гих пациентов тревоги, возбуждения и инсомнии, что немаловажно с учетом высокой коморбидности тревоги и депрессии (по разным исследованиям, от 33 до 85 %). В систематическом обзоре Furukawa et al. (2001) показано, что пациенты, принимающие комбинированную терапию антидепрессантом и анксиолитиком, чаще давали ответ на 1-й и 4-й неделях лечения по сравнению с пациентами на монотерапии антидепрессантами (хотя на уровне 6–8 недель различия становились недостоверными). Пользу от добавления анксиолитиков следует рассматривать взвешенно, с учетом рисков развития зависимости и склонности к несчастным случаям.

Рекомендация ВФОБП:

Для каждого отдельного пациента потенциальная польза от адъюнктивной терапии бензодиазепинами должна тщательно и взвешенно рассматриваться с учетом возможного вреда (включая седацию, психомоторные и когнитивные нарушения, усиление действия других депрессантов ЦНС, развитие зависимости и синдрома отмены). В целом бензодиазепины не следует назначать пациентам, злоупотреблявшим ранее или злоупотребляющим в настоящее время алкоголем или наркотиками, либо страдавшим или страдающим соответствующей зависимостью. Также рекомендуется ограничивать максимальную продолжительность применения бензодиазепинов у депрессивных пациентов примерно 4–6 неделями – до начала проявления эффекта антидепрессанта.

Основание: клинический консенсус

2.7.2. Депривация сна

Полная или частичная депривация сна (ДС), возможно, является единственной, за исключением кетамин, антидепрессивной интервенцией, заметный благотворный эффект которой проявляется в тот же день, облегчая депрессию примерно у 60 % пациентов (Kuhs and Tolle, 1991; Wirz-Justice and van den Hoofdakker, 1999; Giedke et al., 2003). ДС в чистом виде (предпочтительнее в полном варианте) используется для лечения депрессивных пациентов, не получающих фармакотерапии, или же начинается параллельно с антидепрессивной фармакотерапией в целях ускорения ответа на лекарственный препарат. ДС также может быть добавлена к текущей антидепрессивной фармакотерапии для усиления ее эффекта (van den Hoofdakker, 1994; Kuhs et al., 1996). Ответ на ДС особенно выражен у пациентов со стойкими каждодневными перепадами настроения (Wirz-Justice and van den Hoofdakker, 1999). ДС очень привлекательна в качестве адъюнктивной терапии при депрессии по причине ее быстрого эффекта; кроме того, она неинвазивна, недорогога и хорошо переносится большинством пациентов. Однако большинство пациентов, отвечающих на это воздействие, впоследствии – после ночи сна – дают рецидив (Wu and Bunney, 1990; Giedke and Schwarzler, 2002). Обычно антидепрессивный эффект можно воспроизвести заново повторением полной ДС (Wiegand et al., 2001) или через сочетание ДС со сдвигом вперед следу-

ющего периода сна (Riemann et al., 1999). Терапия ярким светом стабилизирует антидепрессивный эффект частичной ДС (Neumeister et al., 1996). Прочие стратегии поддержания депрессивного эффекта включают в себя сочетание ДС с литием, пиндололом или тиреоидным гормоном (Wirz-Justice and van den Hoofdakker, 1999).

Как упоминалось ранее, в недавно выполненном девятинедельном исследовании пациенты были рандомизированно отнесены в группу сочетания депривации сна, терапии ярким светом и стабилизации времени отхода ко сну или в группу физических тренировок – и то, и другое в комбинации с дулоксетином. Группа хронотерапии в результате показала усиление и сохранение антидепрессивного ответа и ремиссии по сравнению с пациентами, занимающимися только физическими упражнениями (Martiny et al., 2012).

Рекомендация ВФОБП:

ДС как монотерапия – предпочтительнее полная ДС – может применяться для лечения депрессивных пациентов, не получающих фармакотерапию, или же начинается параллельно с антидепрессивной фармакотерапией с целью ускорения ответа на лекарственный препарат. ДС также может быть добавлена к текущей антидепрессивной фармакотерапии с целью усиления эффекта.

Уровень доказательности С1

Категория доказательств общей эффективности – 4

2.7.3. Физический тренинг

Исследования на материале здоровых людей показывают, что физическая активность может положительно сказываться на настроении. Открытые исследования краткосрочного эффекта адъюнктивной программы ежедневных занятий аэробикой указывают на сравнительно быстрое (после 14 дней) улучшение настроения у пациентов с депрессией (Dimeo et al., 2001). Потенциальный механизм действия физических упражнений обсуждается в критическом обзоре данной интервенции (Brosse et al., 2002). В одном из ранних мета-анализов авторы сочли невозможным рассматривать эффективность стратегии усиления физической активности по причине отсутствия качественных исследований на эту тему (Lawlor and Hopker, 2001). Впоследствии в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Knubben et al. (2007) показали достоверный антидепрессивный эффект силовой ходьбы у 38 пациентов с депрессией. В новом кохрановском мета-анализе авторы делают следующий вывод: «Складывается впечатление, что физические упражнения облегчают депрессивные симптомы у людей с диагнозом депрессии при сравнении с ситуацией отсутствия лечения или с контрольной интервенцией, но анализ методологически «крепких» исследований показывает значительно меньший эффект физических упражнений, так что при интерпретации подобных фактов требуется некоторая осторожность» (Mead et al., 2008).

Рекомендация ВФОБП:

Физические упражнения могут быть использованы как дополнение к медикаментозной терапии у пациентов с легкой и умеренной депрессией.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

2.8. Другие возможности выбора терапии

2.8.1. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС)

ТМС предполагает воздействие путем неинвазивной стимуляции нейронов коры головного мозга краткими магнитными импульсами с использованием высокочастотного магнитного поля (Pascual-Leone et al., 1996; George et al., 1999; McNamara et al., 2001). Исследования, оценивающие эффективность повторяющейся ТМС (rTMS), очень разнообразны по частоте стимуляции и зон воздействия и дают противоречивые результаты. Мета-анализ показал небольшой положительный эффект сразу после двухнедельного исследования данной терапии в сравнении с «псевдо-ТМС» (Martin et al., 2003).

Побочные эффекты и долгосрочные изменения в функционировании мозга, потенциально связываемые с повторяющейся ТМС, пока остаются в значительной мере недоисследованными. Сообщения об открытых исследованиях поддерживающей терапии с использованием повторяющейся ТМС указывают на долгосрочную безопасность методики (CANMAT, 2009). В редких случаях описывались спровоцированные ТМС эпилептические судороги (Loo et al., 2008).

Растет массив свидетельств того, что коморбидное использование повторяющейся ТМС с антидепрессивной фармакотерапией ускоряет ответ по сравнению с псевдо-ТМС, хотя изначальный положительный эффект не всегда сохраняется. Добавление в рамках открытого исследования миртазапина тоже усиливает ответ на монотерапию повторяющейся ТМС. Данные о комбинированной терапии основываются на исследованиях Bretlau et al. (2008), Rossini et al. (2005a, 2005b); Rumi et al. (2005); Poulet et al. (2004) и Schule et al. (2003).

Рекомендация ВФОБП:

Имеющиеся на настоящий момент доказательные данные о клинической эффективности ТМС недостаточны для того, чтобы рекомендовать ее в качестве стандартного метода клинической терапии. Необходимы дальнейшие исследования.

Уровень доказательности D

Категория доказательств общей эффективности – 5

2.8.2. Стимуляция блуждающего нерва (Vagus nerve stimulation), или VNS-терапия

Данная терапия предполагает непрямую стимуляцию мозга через блуждающий нерв (X черепной нерв). Генератор размером с карманные часы имплантируется подкожно под левой ключицей и соединяется с двумя электродами, прилежащими к левому блуждающему нерву в шее. Теоретически активация блуждающего нерва может улучшить настроение посредством воздействия на восходящие проекции к миндалине и другим лимбическим структурам, влияющим на эмоции и настроение (George et al., 2000). Данные исследований с контролем в виде псевдовоздействия по сути не показывают различий в эффективности после 10 недель применения, но показывают усиление показателя ответа на VNS через год; при этом показатели усиления ответа на протяжении этих 12 месяцев оказались без контрольной группы (George et al., 2005; Rush et al., 2005). Общая доказательная база представлена максимум 1855 пациентами из одного систематического обзора (Daban et al., 2008), двух рандомизированных контролируемых исследований (Nahas et al., 2007; Nierenberg et al., 2008), одного нерандомизированного контролируемого исследования (Sperling et al., 2009) и трех серий описаний случаев (Sackeim et al., 2007; Franzini et al., 2008; Schlaepfer et al., 2008).

Рекомендация ВФОБП:

Стимуляция блуждающего нерва может быть терапией выбора для пациентов с депрессией, которые недостаточно отвечают на применение фармакотерапии.

Уровень доказательности D

Категория доказательств общей эффективности – 5

2.9. Терапевтически резистентная депрессия (ТРД)

Порядка 50 % лиц, не отвечающих на первую антидепрессивную терапию, также не отвечают на следующий, иной курс терапии. Эта резидуальная группа пациентов остается в депрессии и не достигает адекватного облегчения состояния, равно как и удовлетворительного уровня функционирования даже после двух или более курсов терапии.

Общепринятого определения терапевтической резистентности не существует. В систематическом обзоре Ruhe et al. (2012) критически обсуждают пять моделей стадий терапевтической резистентности: это Antidepressant Treatment History Form (ATHF; Sackeim et al. 1990; Oquendo et al. 2003), the Thase and Rush Model (TRM; Thase and Rush, 1997), the European Staging Model (ESM; Souery et al., 1999), the Massachusetts General Hospital Staging Model (MGH-s; Fava, 2003) и Maudsley Staging Model (MSM; Fekadu et al., 2009b). Модель стадий Модсли (MCM/ MSM) сводит подлинную стадию ТРД в единый показатель, который может варьироваться в диапазоне от 3 до 15. Он включает в себя продолжительность и тяжесть эпизода депрессивного расстройства. Разделение на стадии ТРД может быть представлено тремя простыми категориями: легкая (3–6 баллов), умеренная

(7–10 баллов) и тяжелая (11–15 баллов). Эта модель показала самую высокую предиктивную ценность – она правильно предсказала терапевтическую резистентность в 85,5 % случаев (Fekadu et al., 2009b). Повышенный показатель MCM также прогнозировал стойкость депрессивного эпизода в ходе последующего наблюдения с медианной продолжительностью 30 месяцев (Fekadu et al., 2009b). Несмотря на это Ruhe et al. (2009, 2012) настаивают на необходимости дальнейшего исследования надежности и предиктивной ценности моделей стадий ТРД и дополнительных характеристик болезни.

Регулирующие службы определяют ТРД как депрессию, которая не показала клинически значимого улучшения после лечения минимум двумя различными антидепрессивными препаратами, назначенными в адекватных дозах в течение адекватного периода времени и при адекватно подтвержденном соблюдении режима приема лекарств (EMA, 2011).

Многие из пациентов, не отвечающих на первичную фармакотерапию, могут показать улучшение при использовании вышеизложенных терапевтических стратегий, но есть и такие, у которых болезнь принимает хроническое течение (Scott, 1988; Thase and Rush, 1995).

Высказано предположение, что неблагоприятному исходу терапии могут способствовать неадекватно выполненная фармакотерапия и несистематические планы лечения. В клинической практике терапевтическая резистентность нередко является результатом некорректной дозы и неадекватной продолжительности лечения антидепрессантами или недостаточного использования имеющегося терапевтического репертуара в случае неполного ответа (Nierenberg and Amsterdam, 1990; Guscott and Grof, 1991; Montgomery, 1991; Bauer and Helmchen, 2000). Некоторые исследования говорят о том, что лишь малая часть пациентов, обозначенных как «терапевтически резистентные», являются «абсолютно» резистентными; большинству «относительно» резистентных можно помочь, следуя строгим терапевтическим подходам, включающим курс электросудорожной терапии (ЭСТ). Пациенты, которые в прошлом положительно отвечали на ЭСТ, могут рассматриваться как кандидаты на немедленное применение ЭСТ при необходимости лечения в новом эпизоде болезни.

Неоднократное неадекватное пробное применение лекарств может нанести вред пациенту и способствовать негативному исходу депрессии. Есть некоторые свидетельства того, что неоднократные попытки попробовать другой препарат сами по себе сопряжены с терапевтически резистентной депрессией (Amsterdam and Hornig-Rohan, 1996). Согласно имеющимся данным, вероятность ответа на антидепрессант снижается примерно на 15–20 % с каждой неудачной фармакотерапией (Amsterdam et al., 1994). Как уже упоминалось ранее, в основе развития систематических лечебных подходов (алгоритмов) лежит предположение, что уменьшение разброса и увеличение адекватных лечебных стратегий приведут в результате к улучшению исходов у пациентов и помогут избежать формирования резистентности (Amsterdam and Hornig-Rohan, 1996; Gilbert et al., 1998; Rush et al.,

1998; Rysh, 1999). Алгоритмы лечения являются главными инструментами, нацеленными на улучшение соблюдения режима приема антидепрессантов и оптимизацию терапии с точки зрения эффективности и экономичности лечения.

Еще одной причиной терапевтической резистентности может быть «скрытая биполярность» (Dudek et al., 2010).

3. Фаза продолжения лечения депрессивного расстройства

Целью продолжения лечения является снижение вероятности рецидива в уязвимый для пациента период сразу после исчезновения симптомов депрессии (т.е. профилактика возвращения текущего эпизода депрессии) (АНСРР, 1993). Фазой продолжения лечения обычно считается шестимесячный период сразу после достижения полной ремиссии. В то же время некоторые авторы рекомендуют продолжать лечение на протяжении до 9 месяцев (Reimherr et al., 1998; Hirschfeld, 2001; Rush and Kupfer, 2001). В целом пациенты с историей продолжительных предшествующих эпизодов являются кандидатами на продолжение терапии длительностью более 9 месяцев (Rush and Kupfer, 2001). Учитывая, что присутствие резидуальных симптомов (частичная ремиссия) является значимым предиктором последующего раннего рецидива, рекомендуется продолжать лечение до исчезновения подобных симптомов (Paykel et al., 1995). Если фармакотерапия не в состоянии облегчить резидуальные депрессивные симптомы, то к продолжающемуся медикаментозному лечению можно добавить психотерапию (Fava et al., 1998; Rush

Параметры модели стадий резистентности Модсли и предлагаемая балльная оценка

Параметр	Значение параметра	Баллы
Продолжительность	Острое состояние (≤ 12 месяцев)	1
	Подострое (13–24 месяца)	2
	Хроническое (< 24 месяцев)	3
Тяжесть симптомов (базовый уровень)	Субсиндромальный	1
	Синдромальный	
	– легкие симптомы	2
	– умеренные	3
	– тяжелые без психоза	4
	– тяжелые с психозом	5
Неудачи фармакотерапии (антидепрессанты) ¹	Уровень 1: 1–2 препарата	1
	Уровень 2: 3–4 препарата	2
	Уровень 3: 5–6 препаратов	3
	Уровень 4: 7–10 препаратов	4
	Уровень 5: > 10 препаратов	5
Аугментация	Не использовалась	0
	Использовалась	1
Электросудорожная терапия	Не использовалась	0
	Использовалась	1
Всего		3–15

¹ Учитываются только испытания, в которых антидепрессанты давались в адекватных дозах на протяжении ≥ 6 недель.

and Kupfer, 2001). Для психотической депрессии фаза продолженной терапии должна быть длительнее, чем при лечении непсихотической депрессии (REF).

Рекомендация ВФОБП:

Фаза продолженной терапии занимает минимум 6 месяцев после купирования острой симптоматики. У пациентов с историей длительных предшествующих эпизодов, а также при психотической депрессии, лечение следует продлить до 9 месяцев или даже дольше: в случаях сохранения резидуальной симптоматики – до ее исчезновения.
Основание: клинический консенсус

В плацебо-контролируемых исследованиях продолженной терапии – большей частью с ТЦА – показатели рецидивов варьировались от 31 до 80 % у пациентов, получавших плацебо, в сравнении с 0–31 % у пациентов, получавших активную медикаментозную терапию (Prien and Kupfer, 1986; Prien, 1990; Geddes et al., 2003). Похожие результаты показали и более поздние исследования фазы продолженной терапии с применением СИОЗС, аминептина, нефазодона и ребоксетина (Hirschfeld, 2001). В этих последних исследованиях рецидив дали 33–51 % пациентов, не продолжавших активную фармакотерапию после стабилизации состояния (например, они переходили на плацебо), тогда как среди продолжавших активную терапию рецидив отмечен лишь у 7–26 % (Hirschfeld, 2001).

Рекомендация ВФОБП:

В продолженной фазе рекомендуется использовать тот же антидепрессант, который ранее был успешно применен для достижения эффекта / ремиссии в фазе острого лечения, и использовать его в той же дозе¹. При отсутствии в ходе продолженной терапии рецидива, в случае первого эпизода рекомендуется постепенно снижать антидепрессивную терапию до полного прекращения². Сразу после прекращения фармакотерапии следует установить тщательный мониторинг состояния пациента с целью обеспечения стабильности ремиссии³. Если на фоне постепенного снижения дозы отмечается возвращение симптомов, то прием препарат следует возобновить в изначальной дозе в течение последующих минимум 6 месяцев, а потом вновь предпринять попытку прекратить прием лекарства.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

¹ Thase (1999), Rush and Kupfer (2001).

² Rosenbaum et al. (1998).

³ APA (2000).

Существует ограниченное количество контролируемых исследований применения стратегий аугментации или дополнительной терапии в виде ЭСТ в фазе продолженной терапии. Эти немногочисленные исследования показывают, что ЭСТ в дополнение к антидепрессантам более эффективна, чем использование одной только фармакотерапии (Gagne et al., 2000).

После успешного курса аугментации литием в острой фазе лечения применение антидепрессанта и лития в фазе продолженной терапии дает лучший результат, чем сочетание антидепрессанта и плацебо (Bauet et al., 2000; Bschor et al., 2002). В другом исследовании, посвященном продолженной в фазе терапии, сочетание нортриптилин + литий после ЭСТ показало заметное преимущество в отношении периода времени до рецидива по сравнению как с плацебо, так и с монотерапией нортриптилином (Sackeim et al., 2001).

4. Лечение в специальных обстоятельствах

Существуют особые обстоятельства, в которых терапия депрессии требует модификации. К таким обстоятельствам относятся сочетание депрессии с другими психиатрическими состояниями (тревожными расстройствами, злоупотреблением психоактивными веществами (ПАВ) или зависимостью), депрессия у пожилых, депрессия как следствие общего медицинского состояния и депрессия во время беременности и грудного вскармливания.

4.1. Коморбидность депрессии с другими психиатрическими расстройствами

4.1.1. Коморбидные тревожные расстройства

У многих пациентов с депрессией присутствуют симптомы тревоги (тревожная депрессия) (Wiethoff et al., 2010), и до 30 % страдают тревожными расстройствами, включая паническое расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD; Wittchen et al., 1999).

Эффективное лечение коморбидной депрессии и тревоги требует использования лекарственных препаратов, которые показали себя эффективными при обоих состояниях (Bakish, 1999; Schatzberg, 2000).

Рекомендация ВФОБП:

Депрессивных пациентов с выраженными симптомами тревоги или коморбидными тревожными расстройствами, например, паническим расстройством, генерализованным тревожным расстройством или ПТСР, можно эффективно лечить с помощью СИОЗС или венлафаксина¹, или ТЦА, или ингибиторов МАО, но начинать терапию следует с низких доз (например, 5 мг флуоксетина или 10 мг пароксетина) и медленно повышать их до достижения полной терапевтической дозы. Быстрая титрация может привести к транзиторному обострению симптомов тревоги до того, как тревога и депрессия начнут отвечать на данную интервенцию.

Уровень доказательности С1

Категория доказательств общей эффективности – 4

¹ Faecett and Barkin (1998), Rudolph et al. (1998), Schneier et al. (2003), Brady and Clary (2003).

Рекомендация ВФОБП:

Когнитивная поведенческая терапия (КПТ) и межличностная психотерапия тоже показали свою эффективность в лечении коморбидных симптомов тревоги¹.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

¹ APA (2009), Ninan et al. (2002).

В некоторых случаях сильную тревогу в первые недели лечения помогают снизить такие бензодиазепины как диазепам, лоразепам или клоназепам.

Рекомендация ВФОБП:

В первые недели лечения в случае присутствия при депрессии симптомов тревоги или коморбидных тревожных расстройств, полезным может оказаться применение бензодиазепинов.

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 1

Рекомендация ВФОБП:

При долгосрочном лечении депрессии с коморбидной тревогой использование бензодиазепинов не рекомендуется из-за рисков привыкания, когнитивных и моторных нарушений, а также развития психологической и физической зависимости.

Основание: клинический консенсус

4.1.2. Коморбидные обсессивно-компульсивные симптомы или расстройства (ОКР)

Обсессивно-компульсивные симптомы и расстройства тоже часто встречаются у пациентов с депрессивным расстройством (ДР). Эффективность в лечении ОКР и ДР продемонстрировали кломипрамин и СИОЗС, например, флуоксетин и пароксетин (Pigott and Seay, 1999; Schatzberg, 2000; Koran et al., 2007).

Рекомендация ВФОБП:

Для лечения депрессивных пациентов с обсессивно-компульсивными симптомами или коморбидным ОКР рекомендуются кломипрамин и СИОЗС.

Дозы СИОЗС при обсессивно-компульсивных симптомах и коморбидном ОКР обычно выше (в 2–3 раза) доз, используемых для лечения депрессии.

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 2

4.1.3. Злоупотребление психоактивными веществами или зависимость

Депрессивные расстройства и злоупотребление ПАВ сосуществуют. Научные исследования выявили высокую распространенность (30–60 %) коморбидных расстройств настроения и тревожных расстройств у пациентов, злоупотребляющих ПАВ или наркозависимых, причем их депрессия чаще оказывается вторичной, а не первичной (соответственно 12–51 % и 2–12 % среди пациентов с алкогольной зависимостью, Soyka and Lieb, 2004). Аналогичным образом минимум треть пациентов с аффективными расстройствами сообщают об истории злоупотребления / зависимости от ПАВ (Regier et al., 1993; Scott et al., 1998).

По причине клинической сложности нередко оказывается непросто отделить первичное расстройство настроения от вторичного, развившегося в результате злоупотребления / зависимости от ПАВ. При первичном расстройстве настроения депрессивная симптоматика предшествует увлечению ПАВ.

4.1.3.1. Первичное расстройство настроения

У пациентов с депрессией повышен риск использования алкоголя, запрещенных наркотиков и лекарственных препаратов рецептурного отпуска (Schuckit, 1994). Присутствие у пациентов с депрессией подобного злоупотребления ПАВ имеет значение для лечения депрессии. Злоупотребление ПАВ может угрожать приверженности пациента к антидепрессивной терапии и понижать эффективность лечения депрессии. Помимо этого обе болезни показывают ассоциацию с повышенным риском суицида.

Людям с депрессией, злоупотребляющим ПАВ, требуется одновременное устранение обеих проблем, потому что лечение одной только депрессии часто оказывается недостаточным.

Варианты выбора лечения при злоупотреблении ПАВ достаточно разнообразны. При этом важно учитывать дополнительные возможности терапевтического выбора на местах в форме групп самопомощи.

В случае значительного коморбидного активного злоупотребления ПАВ разумно сначала приступить к лечению наркологической проблемы, а потом уже принимать решение о назначении антидепрессанта, поскольку симптомы депрессии могут исчезнуть в результате успешного лечения злоупотребления ПАВ. Следует также уделять внимание возможным взаимодействиям назначаемых препаратов.

Основание: клинический консенсус

Фармакокинетические взаимодействия в результате одновременного употребления метадона и антидепрессантов (например, амитриптилина) могут привести к угнетению функции дыхания и седации. Согласно клиническим рекомендациям Американской психиатрической ассоциации, употребление ПАВ, а особенно наркотиков-стимуляторов, повышает риск вредных взаимодействий с ингибиторами

МАО, хотя таких сообщений и немного (Sands and Ciraulo, 1992). Бензобиазепины и прочие седативные гипнотики несут в себе потенциальный риск злоупотреблений или формирования зависимости, потому их не следует назначать пациентам с соответствующими наркологическими расстройствами, за исключением ситуации, когда они являются частью схемы краткой процедуры детоксикации. Фармакотерапию пациентов, страдающих алкоголизмом и иными наркологическими проблемами, нередко осложняют печеночная недостаточность и индукция печеночных ферментов. При подобных состояниях может потребоваться тщательный мониторинг уровней препаратов в крови, а также терапевтических и побочных эффектов с целью избежать двух противоположных рисков: интоксикации психотропным препаратом и недостаточности используемой дозы.

4.1.3.2. Расстройства настроения, вызванные употреблением ПАВ

Классификация DSM-IV определяла расстройства настроения, вызванные ПАВ, как «выраженные и стойкие нарушения настроения, связанные с непосредственным физиологическим воздействием психоактивного вещества».

Рекомендация ВФОБП:

При том что антидепрессивная фармакотерапия может иметь значение для лечения тяжелых расстройств настроения, вызванных ПАВ, потенциальная польза от употребления этих препаратов должна взвешиваться с учетом повышенного риска побочных эффектов или нежелательных реакций у лиц, продолжающих употреблять ПАВ или имеющих медицинские осложнения вследствие употребления ПАВ. Эффективные психосоциальные подходы в значительной степени фокусируются на кратких, эмпирически подтвержденных формах терапии, например когнитивной терапии. Вместе с тем подобные подходы нуждаются в определенной адаптации, чтобы интервенции соответствовали индивидуальным потребностям пациентов, демонстрирующих употребление ПАВ и расстройства настроения¹.

Основание: клинический консенсус

¹ Scott et al. (1998).

4.2. Лечение депрессии у пожилых

Депрессивное расстройство (ДР) в позднем возрасте распространено больше, чем ранее предполагалось. Нелеченное ДР в пожилом возрасте ассоциируется с плохим прогнозом (Cole et al., 1999; Katona, 2000; Steffens et al., 2000; Whyte et al., 2004). На пути эффективного и безопасного лечения пожилых людей с ДР существуют определенные трудности. Иной в пожилом возрасте может быть патофизиология (например, сосудистая депрессия); изменения в физиологии в связи с процессом старения сопряжены с клинически значимыми отличиями в метаболизме и фармакокинетики лекарственных препаратов у пожилых по сравнению с более молодыми пациентами

(Rabheru, 2004). Помимо этого пожилые люди чаще нуждаются в лекарствах в связи с коморбидными соматическими заболеваниями, а их использование повышает вероятность серьезных фармакодинамических и фармакокинетических лекарственных взаимодействий (Preskorn, 1993; Dunner, 2003).

Данных об использовании антидепрессантов у пожилых пациентов сравнительно немного, особенно если речь заходит о самой старшей группе (более 75 лет) и о пациентах с серьезной медицинской коморбидностью, деменцией или неврологическими проблемами (Flint, 1998; Roose and Suthers, 1998; Roose et al., 2004). В мета-анализе всех изученных антидепрессантов Tedeschini et al. (2011) обнаружили значительные расхождения между результатами исследований. Складывается впечатление, что у пациентов в возрасте 65 лет и старше антидепрессанты по эффективности незначительно превосходят плацебо, но они были эффективны в исследованиях, когда возрастной порог включения в исследование составлял 55 лет, особенно если оно охватывало пациентов в возрасте менее 65 лет. Авторы обсуждают возможные причины появления такого результата, в частности, влияние хронификации и использования пониженных доз препаратов. Показатели преждевременного выбывания из исследования не фиксировали статистических отличий от показателей выбывания на плацебо независимо от возраста (15 исследований с возрастом ≥ 55 лет, из них 6 исследований пациентов с возрастом ≥ 65 лет, причем из них лишь одно с возрастом пациентов ≥ 75 лет; при 59 исследованиях с возрастом пациентов < 65 лет; Tedeschini et al., 2011).

В сравнении с молодыми взрослыми у пожилых ответ на антидепрессивную терапию может быть замедлен (по крайней мере, это касается «старых» антидепрессантов (Katona, 1994), тогда как в отношении «более новых» антидепрессантов данные довольно противоречивы (Sackeim et al., 2005; Nelson et al., 2008).

Пациенты более старшего возраста дают повышенный уровень рецидивов в фазе продолжения лечения (Reynolds et al., 1996). В систематическом обзоре и мета-анализе на материале данных восьми рандомизированных контролируемых исследований Kok et al. (2011) установили, что продолжение терапии антидепрессантами после ремиссии у пожилых было эффективнее плацебо (NNT 3,6 (95 % CI 2,8–4,8) на этапе профилактики рецидива или повторного эпизода. Не обнаружено достоверных отличий в эффективности ТЦА и СИОЗС (NNT 2,9 против 4,2). Интересно, что показатель прекращения терапии по причине побочных эффектов был низким (4,1 %) в сравнении с аналогичными показателями у более молодых взрослых (около 7 %) и в исследованиях остойрой терапии (18–24 %) (Kok et al., 2011).

Что касается нежелательных эффектов, то наибольшую обеспокоенность у пожилых пациентов вызывали сердечно-сосудистые побочные эффекты. В исследовании пароксетина в сравнении с нортритином в лечении депрессивных пациентов с ишемической болезнью сердца, включая значительную часть пациентов в возрасте старше 60 лет, оба пре-

парата оказались в равной степени эффективны в лечении депрессии, но нортриптилин ассоциировался с достоверно повышенным показателем серьезных кардиологических побочных эффектов (Roose et al., 1998). Серьезной проблемой в пожилой популяции являются также антихолинергические побочные эффекты (например, когнитивные расстройства, запоры, задержка мочи).

В связи с отсутствием достоверных различий в терапевтической эффективности разных классов антидепрессантов выбор лекарственного препарата определяется главным образом путем сравнения профилей побочных эффектов. Интересно, что в популяционном когортном исследовании 54 038 пожилых пациентов с депрессией (в возрасте 65+), Coupland et al. (2011) обнаружили достоверные различия между разными классами антидепрессантов по показателям неблагоприятного исхода. У пациентов, получавших после постановки диагноза депрессии СИОЗС, уровень угроз для здоровья был выше, чем при применении ТЦА (в сопоставлении с отсутствием использования антидепрессанта), по параметрам смертности по всем причинам, инсультам / транзиторным ишемическим атакам (ТИА), переломам, судорожным припадкам и гипонатриемии. У пациентов, принимавших иные антидепрессанты (миртазапин, венлафаксин), уровень угроз по сравнению с ТЦА было выше по параметрам смертности по всем причинам, суицидальным попыткам, инсультам / ТИА, переломам и судорожным припадкам (но не по падениям и гипонатриемии). По большинству исходов наивысшие риски приходились на первые 4 недели в начале терапии и по ее окончании. Авторы обсуждают возможные объяснения, в том числе частое использование низких доз ТЦА (Coupland et al., 2011).

Данные о применении у пожилых пациентов новых антидепрессивных агентов (Katona et al., 2012) нуждаются в подкреплении.

Рекомендация ВФОБП:

Предположительно ДР в пожилом возрасте диагностируется и лечится в недостаточной степени; имеющиеся данные недостаточны, чтобы оценить терапевтическую эффективность антидепрессантов и пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Лечение пожилых пациентов в фазе продолженной терапии тоже оказалось эффективнее по сравнению с плацебо.

Уровень доказательности В
Категория доказательств общей эффективности – 3

Рекомендация ВФОБП:

Несмотря на недостаточность данных о точной эффективности антидепрессантов у пожилых, пожилой возраст сам по себе не должен выступать в роли ограничителя для полноценного использования всего спектра антидепрессивной терапии.

Основание: клинический консенсус

Рекомендация ВФОБП:

Пожилые пациенты более склонны к ортостатической гипотензии и более чувствительны к другим нежелательным событиям, например сердечно-сосудистым и антихолинергическим эффектам. Следовательно, СИОЗС и другие более новые антидепрессанты в целом предпочтительнее ТЦА. Вместе с тем необходимо учитывать в практической работе недавно опубликованные свидетельства повышенного риска нежелательных исходов на этих более новых антидепрессантах¹.

Пожилые пациенты обычно начинают терапию с более низких доз препаратов, чем молодые взрослые, но при этом может потребоваться титрация дозы для обеспечения эффективности. У пожилых людей по сравнению с более молодыми² при одинаковой дозе препарата его уровни в крови оказываются выше, что может потребовать адаптации дозы, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек и печени.

Основание: клинический консенсус

¹ Coupland et al. (2011);

² Anderson et al. (2000).

Cooper et al. (2011) выполнили систематический обзор данных, касающихся неадекватной терапии и терапевтически резистентных депрессий в пожилом возрасте. Они обнаружили лишь три рандомизированных исследования, в том числе одно плацебо-контролируемое (в частности, одно открытое, Kok et al., 2007: аугментация литием против фенелзина; одно слепое, Mazeh et al., 2007: венлафаксин против пароксетина; одно двойное слепое, Sunderland et al., 1994: селиджилин против плацебо) и десять открытых исследований без контроля. Аугментация литием была единственной стратегией, изученной в двух исследованиях. В целом половина пожилых пациентов ответили на добавление второго агента или на смену антидепрессанта (Cooper et al., 2011).

Клинические рекомендации по сопровождению депрессии у пациентов позднего возраста в условиях первичного звена помощи отражены у Baldwin et al. (2003).

4.3. Депрессия как следствие общего медицинского состояния

Причиной депрессивных симптомов или депрессивного эпизода могут стать самые разнообразные непсихиатрические медицинские состояния. Согласно DSM-IV, о «расстройстве настроения (депрессии) вследствие общего медицинского состояния» можно говорить в случае доминирования у человека выраженного и стойкого нарушения настроения (подавленное настроение), и если из медицинской истории, результатов физического обследования или данных лабораторных исследований следует, что его/ее нарушение является прямым физиологическим последствием общего медицинского состояния человека. Это следующие состояния:

- дегенеративные неврологические болезни (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Гентингтона);

- цереброваскулярные болезни (например, инсульт);
- другие неврологические болезни (например, эпилепсия, опухоли мозга);
- эндокринологические болезни (гипо- и гипертиреоз, гипо- и гиперпаратиреоз, сахарный диабет);
- метаболические состояния (например, дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты);
- системные аутоиммунные болезни (например, красная волчанка);
- вирусные и иные инфекции (например, ВИЧ, гепатиты);
- определенные виды онкологии (например, рак поджелудочной железы, рак легких).

Частота появления депрессий при различных других заболеваниях (например, инфаркте миокарда, раке, сахарном диабете) составляет около 25 %, и достигает уровня 40–50 % у пациентов с неврологическими расстройствами. Большая частота развития депрессий может отмечаться у пациентов с медицинскими состояниями, напрямую затрагивающими ЦНС (например, 60 % у пациентов с болезнью Кушинга). Депрессии нередко характеризуются неблагоприятным исходом, и у пациентов часто отмечаются повышенная болезненность и смертность. В клинической практике нередко встречается ошибочная диагностика и неадекватное лечение депрессивного расстройства у людей с соматическими болезнями (Perez-Stable et al., 1990; Üstün and Sartorius, 1995). Основная стратегия в таких случаях – сначала лечить медицинское состояние, так как депрессия может быть нежелательным непосредственным эффектом болезни или ее терапии (АНСРР, 1993). Если депрессия упорно сохраняется, то показано лечение антидепрессантами. Однако в случаях очень тяжелой депрессии иногда следует начинать использование антидепрессантов уже во время лечения соматической болезни. Для пациентов с «реактивными» депрессиями вполне уместны будут дополнительные психотерапевтические интервенции.

Обзор 18 рандомизированных исследований, касающихся широкого спектра физических болезней, показал, что лечение антидепрессантами достоверно вызывало облегчение депрессии, по сравнению с плацебо или отсутствием терапии (Gill and Hatcher, 2000). Недостаток высококачественных исследований не позволяет рекомендовать какой-то из препаратов исходя из данных о терапевтической эффективности лечения депрессивных пациентов с сопутствующей соматической патологией. При выборе антидепрессантов и их дозировок следует учитывать профили побочных эффектов и фармакологического действия конкретного препарата, возраст пациента, предшествующий ответ на конкретный антидепрессант и потенциальные межлекарственные взаимодействия (АНСРР, 1993).

С этой точки зрения наиболее изученной представляется постинсультная депрессия. В плацебо-контролируемых исследованиях нортриптилин показал свое преимущество перед плацебо (Lipsey and Robinson, 1984; Robinson et al., 2000) и флуоксетином в лечении постинсультной депрессии (Robinson et al.,

2000). В 6-недельном исследовании после перенесенного инсульта циталопрам оказался эффективнее плацебо (Andersen et al., 1994).

Депрессивные симптомы часто встречаются при болезни Альцгеймера, но тяжелые депрессии при этом случаются не столь часто. На материале пожилых людей с депрессией и болезнью Альцгеймера было выполнено четыре плацебо-контролируемых исследования. Три из них показали эффективность кломипрамина, циталопрама и сертралина (Nyth et al., 1992; Petracca et al., 1996; Lyketsos et al., 2000). Исследованию с имипрамином не удалось показать подобное отличие между активным препаратом и плацебо (Teri et al., 1991). В сравнительном исследовании пароксетина и имипрамина оба оказались эффективны в лечении депрессии у пожилых пациентов с сопутствующей деменцией при отсутствии достоверных различий между группами (Katona et al., 1998). Равная эффективность установлена также в сравнительном исследовании циталопрама с миансерин (Karlsson et al., 2000) и в другом исследовании, сравнивающим флуоксетин с амитриптилином (Taragano et al., 1997). В целом у депрессивных пациентов с сопутствующей деменцией показатель ответов на СИОЗС ниже, чем у депрессивных пациентов без деменции (обзор Enns et al., 2001).

Открытые исследования указывают на то, что антидепрессанты могут эффективно применяться в лечении депрессии при болезни Паркинсона (БП), и хотя в описаниях случаев была информация, что СИОЗС потенциально могут усугубить моторные симптомы БП, этот эффект не нашел подтверждения в небольшом количестве выполненных на настоящий момент открытых исследований (Zesiewicz et al., 1999). При БП с коморбидной депрессией в качестве первой линии терапии рекомендованы либо СИОЗС (сертралин, пароксетин), либо моклобемид (Allain et al., 2000). Вместе с тем сочетание СИОЗС с антипаркинсоником селеджилином повышает у пациентов риск развития серотонинового синдрома. Пожилым пациентам с БП не рекомендуются ТЦА, так как они могут вызвать бред и когнитивные расстройства (Allain et al., 2000).

В лечении депрессивных пациентов с коморбидными болезнями, принимающих непсихиатрические препараты, важно учитывать межлекарственные взаимодействия (табл. 6 оригинала, Kent, 2000).

Наиболее современный и подробный обзор и клинические рекомендации по депрессии в сочетании с хроническими проблемами психического здоровья разработаны британским Национальным институтом здоровья и клинического отличия (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2009).

4.4. Лечение в период беременности и грудного вскармливания

Несмотря на значительную частоту депрессии у женщин детородного возраста (риск на протяжении жизни составляет 10–25 %) и у беременных женщин (около 9 %), рекомендаций для пациенток и врачей пока очень немного. Употребление лекарств во время беременности сопряжено с тремя основными

рисками: 1) тератогенностью; 2) перинатальными синдромами (неонатальной токсичностью); 3) постнатальными поведенческими последствиями.

База данных о применении ТЦА велика, и в ней нет указаний на тератогенность и повышенный риск пери- и постнатальных поведенческих последствий (Nulman et al., 1997; Simon et al., 2002; Kallen, 2004; Davis et al., 2007; Pearson et al., 2007). Вместе с тем может потребоваться интенсивная помощь в связи с трудностями постнатальной адаптации у новорожденного.

Что касается СИОЗС, то самые полные базы данных для циталопрама и сертралина не содержат указаний на повышенный риск аномалий развития, внутриутробной смерти плода или тяжелых врожденных дефектов. Вопрос о некотором тератогенном риске поднимался для флуоксетина и пароксетина (повышенный риск сосудистых и сердечных аномалий развития) и, соответственно, во время беременности прием этим препаратов начинать не следует. Примерно треть младенцев, рожденных женщинами, принимавшими СИОЗС, особенно в последнем триместре беременности, демонстрируют паттерн симптомов, который носит название плохой адаптации новорожденных (включая тремор, пониженный мышечный тонус, слабый крик или его отсутствие, респираторный дистресс при исключении иных причин, гипогликемию, низкий показатель по шкале Апгар и/или судороги; Koren et al., 2005).

Для препаратов СИОЗСиН база данных очень невелика. Пока не было показано повышенного тератогенного риска, но при этом обсуждался вопрос о повышенном риске внутриутробной смерти плода (Tuccori et al., 2009; Nakhai-Pour et al., 2010). Похожая ситуация и с бупропионом: данных очень немного и свидетельств повышенной тератогенности пока не обнаружено.

По причине возможности развития гипертонического криза ингибиторы МАО во время беременности противопоказаны.

Использование антидепрессантов во время беременности оправдано во многих клинических ситуациях и должно основываться на тщательном взвешивании пренатальных рисков для ребенка, с одной стороны, и риска рецидива для матери в связи с прекращением приема лекарств, с другой стороны (т. е. речь идет о принятии решений исходя из рисков и пользы). В процесс принятия решений очень важно вовлекать партнера пациентки. В качестве альтернатив лечения следует рассматривать психотерапию и ЭСТ. Для пациентов с установленными рисками (например, плохой набор веса) рекомендован тщательный мониторинг и соответствующие интервенции.

После родов у многих женщин высок риск начала расстройства настроения или его нового эпизода. Преходящий 7–10-дневный депрессивный синдром, называемый «послеродовая хандра» (англ. postpartum blues), обычно не соответствует критериям депрессивного расстройства и не требует медикаментозного лечения (APA, 2000). Термин «послеродовая депрессия» относится к депрессивному эпизоду, который случается в первые четыре недели после родов. Исследования показывают устойчивую

заболеваемость депрессией в первые недели после родов у 10–15 % матерей (Hoffbrand et al., 2001). Для женщин с ДР в анамнезе риск послеродовой депрессии составляет 25–50 %. Поскольку многие женщины, нуждающиеся в антидепрессивной терапии, желают сами вскармливать своих младенцев, ряд исследований был направлен на выявление наиболее безопасных антидепрессантов для периода грудного вскармливания (Wisner et al., 1996; Burt et al., 2001; Hoffbrand et al., 2001). Чаще всего для этой цели применяли пароксетин, сертралин, флуоксетин, кломипрамин и норттриптилин (Stowe et al., 2000; Hendrick et al., 2001). Данные рандомизированного контролируемого исследования в общей практике (RESPOND) показывают, что вероятность улучшения через 4 недели после родов у женщин, принимавших антидепрессант (обычно СИОЗС), была в 2 раза выше, чем у женщин, получавших общую поддерживающую помощь (Sharp et al., 2010).

При использовании психотропного препарата мать должна ежедневно отслеживать изменения сна, паттернов кормления и поведения младенца. При наличии оснований для беспокойства мать должна поставить в известность врача.

В качестве стратегии первого выбора для беременных женщин, особенно в первом триместре беременности, следует рассматривать применение электросудорожной терапии (ЭСТ).

5. Подходы к персонализированной терапии

Систематическим недостатком существующих терапевтических рекомендаций является то, что они не учитывают индивидуальные различия в паттернах ответов пациентов на лечение. Индивидуализированная (персонализированная) терапия ориентирована на выбор среди различных вариантов такой терапии, которая была бы основана на индивидуальных предикторах ответа пациента. Несмотря на широкий спектр генетических исследований, посвященных описанию возможных предикторов ответа (особенно для антидепрессивной терапии), их результаты пока не могут быть в полной мере перенесены в клиническую практику. Чтобы назначить правильный препарат в правильной дозе, в правильный период времени и правильному пациенту, помимо регуляции генов необходимо учесть дополнительные вариации, обусловленные эпигенетическими механизмами, а также гено-средовыми взаимодействиями. В частности, в случаях отсутствия ответа или при частичном ответе на начальную антидепрессивную монотерапию выбор следующей стратегии основывается главным образом на крупномасштабных исследованиях гетерогенных выводов на базе биологических единиц и паттернов ответов. Прогностические и доказательно подкрепленные направления в клинических рекомендациях по лечению и в соответствующих алгоритмах выступают в роли ориентиров: они клинически значимы и помогают избежать неудачных для конкретного пациента попыток лечения. В настоящем разделе представлены некоторые примеры перспективных исходов в об-

ласти изучения предикторов, которые могут помочь в принятии индивидуальных решений, в зависимости от воспроизводимости результата и осуществимости в условиях практики.

В части прогнозирования эффекта специфических антидепрессантов исследования в основном сосредоточились на генах, связываемых с моноаминергической системой (Binder and Holsboer, 2006). Было показано, что отдельные генетические варианты, регулирующие сигнальную функцию серотонина, влияют на ответ на СИОЗС; генетические варианты, регулирующие сигнальную функцию норадреналина – на ответ на препараты ИОЗН, а генетические варианты гена, кодирующего глюкокортикоидный рецептор, ассоциированы с ответом на различные типы антидепрессантов (Uher et al., 2009). Однако это очень скромные эффекты, в дальнейшем модулированные эпигенетическими механизмами, а потому не пригодные на направляющую роль в принятии решения о выборе между различными антидепрессантами (Uher, 2011).

Аугментация литием вызывает ответ у 40–50 % пациентов с недостаточной эффективностью предшествующей терапии антидепрессантами. Вместе с тем поиски предикторов клинического ответа не привели в итоге ни к каким отчетливым результатам (Bschor et al., 2001). Лишь в одном исследовании показана ассоциация между полиморфизмом гена транспортера серотонина 5HTTLPR и ответом на аугментацию литием (Stamm et al., 2008). В этом исследовании у гомозиготных носителей короткого аллеля была достоверно повышена вероятность применения такой терапевтической стратегии по сравнению с носителями длинного аллеля. Поскольку короткий аллель также показывает ассоциацию со слабым ответом на СИОЗС, именно эта подгруппа могла бы получить ощутимую пользу от стратегии аугментации. Другой генетический полиморфизм, ассоциированный с ответом на аугментацию литием, – это – 50T/C SNP внутриклеточной серин-треонин-киназы гликоген синтазы киназы 3-бета (GSK3B; Adli et al., 2007). Было показано, что гетерозиготные и гомозиготные носители аллеля С в большей мере отвечают на аугментацию литием среди пациентов, не отвечавших на монотерапию антидепрессантами. GSK3B заметно экспрессируется во всех клеточных тканях и особенно в мозге (Woodgett, 1990). Литий прямым и опосредованным образом подавляет GSK3B; этот эффект в целом носит антиапоптотический (от термина «апоптоз») характер и ведет к активации факторов выживания-транскрипции клетки (например, CREB) (Gould et al., 2004; Chin et al., 2005; Yin et al., 2006).

Интересно, что биполярные пациенты с генотипом СС или СТ ранее показали более выраженный ответ на профилактику литием, чем гомозиготные носители генотипа ТТ (Benedetti et al., 2005).

Генетические полиморфизмы, ведущие к различным уровням ферментативной активности, известны для изоферментов 1A2, 3A4, 2C9, 2C19 и 2D6 цитох-

рома P450. Для CYP 2D6, который метаболизирует самые разные антидепрессанты, рекомендованы дифференцированные дозы, так как это связано с последующими различиями в скорости метаболических процессов (например, медленный, нормальный, усиленный, сверхбыстрый) (Kirchheiner et al., 2004). Атипичный метаболизм (медленный или сверхбыстрый) выявляется примерно у 10 % белого населения, и он требует индивидуальной адаптации дозы с учетом того, может ли вещество использовать параллельный механизм метаболизации и является ли сам метаболит активным веществом. Вместе с тем, несмотря на рекомендацию исследовать генотип CYP 2D6 у нереспондеров с уровнями препарата в плазме за пределами терапевтического диапазона, в повседневной клинической практике этого пока не делается.

Генетический полиморфизм FKBP5, регулирующий активность белка-шаперона hsp90, который, в свою очередь, регулирует активность глюкокортикоидного рецептора (особенно для rs 1360780), ассоциирован с ответом на антидепрессанты, причем независимо от их класса (Binder et al., 2004; Kirchheiner et al., 2008). Гомозиготные носители аллеля (риска) быстрее отвечают на антидепрессанты и у них также отмечаются более частые депрессивные эпизоды по сравнению с лицами с иным генотипом, которым до появления ответа на препарат требуется на 10 дней больше.

P-гликопротеин (P-gp) действует в гемато-энцефалическом барьере как молекула-транспортер с функцией эффлюксного насоса, защищая мозг от разных препаратов и стероидов, и кодируется геном ABCB1 множественной лекарственной устойчивости. Показано, что варианты этого гена связаны с различиями в ответе на антидепрессанты, которые являются субстратом P-gp и соответственно напрямую влияют на их проникновение и биодоступность в мозге (Uhr et al., 2008). Субстратом P-gp являются в том числе амитриптилин, пароксетин, циталопрам и венлафаксин (но не мirtазапин и не флуоксетин).

Можно ожидать, что результаты полногеномных исследований расширят наше знание и подкрепят валидность наших данных о генетических предикторах. Успешная интеграция в комбинированную модель генетических предикторов, наряду с новыми данными о биомаркерах и нейровизуализации, может открыть путь для эффективной и клинически применимой персонализированной терапии депрессии.

6. Инновационные фармакологические подходы

Существует ряд новых подходов, которые в ближайшем будущем смогут пополнить существующий антидепрессивный арсенал, например, антагонисты NMDA-рецепторов (кетамин) (Mathews et al., 2012) или мультимодальные серотонинергические агенты (например, LUAA 21004, Adell, 2010).

Список литературы размещен на сайте www.psypharma.ru