

## Коморбидная соматическая патология как предпосылка терапевтической резистентности при депрессии. Сообщение 2: Принципы рационального применения антидепрессантов в общесоматической практике

Попов М.Ю., Козловский В.Л.

Национальный медицинский исследовательский центра психиатрии и наркологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

**Резюме.** В соответствии с особенностями фармакологических и клинических эффектов антидепрессантов предложены критерии их дифференцированного выбора при лечении депрессии с сопутствующими соматическими заболеваниями. На основе выделенных критериев, а также общих положений клинической фармакологии разработаны принципы проведения антидепрессивной терапии при наличии коморбидной соматической патологии, направленные на оптимизацию терапевтического процесса и предотвращение развития терапевтической резистентности.

**Ключевые слова:** терапевтически резистентная депрессия, коморбидность, соматические заболевания, антидепрессанты, рациональная фармакотерапия.

### Comorbid medical illness as a predisposing factor for the treatment-resistant depression. Part 2: Principles of rational use of antidepressants in general medical practice

Popov M.Yu., Kozlovskiy V.L.

V.M. Bekhterev National medical research center of psychiatry and neurology, St.-Petersburg

**Summary.** Given the differences in the pharmacological and clinical effects of antidepressants, criteria for their differential choice in the treatment of depression associated with comorbid medical illnesses are suggested. Based on these criteria and general rules of clinical pharmacology, principles of antidepressant treatment in patients with comorbid medical illnesses aimed to optimize the therapeutic process and to prevent treatment resistance are developed.

**Key words:** treatment-resistant depression, comorbidity, medical illness, antidepressants, rational pharmacotherapy.

Важнейшим шагом на пути предотвращения развития терапевтически резистентной депрессии в общесоматической практике является своевременная и адекватная коррекция депрессивных нарушений с учетом имеющейся соматической патологии [1–3, 8]. Вместе с тем, как отмечалось в предыдущем сообщении [7], несмотря на широкое использование антидепрессантов в общемедицинской сети, конкретные положения, определяющие стратегию и тактику их применения при коморбидных соматических заболеваниях, не разработаны.

Исходя из этого, была сформулирована цель настоящей работы: разработать принципы рационального применения антидепрессантов для лечения депрессии, коморбидной соматическим заболеваниям, на основе дифференцированного подхода к выбору препарата.

Показанием к проведению антидепрессивной терапии при коморбидных соматических заболеваниях является наличие клинически значимых депрессивных нарушений при недостаточной эффективности немедикаментозных способов их коррекции (психологическая поддержка, психотерапия) в совокупности с базисной терапией соматической патологии.

Перед принятием решения о назначении антидепрессанта необходим тщательный анализ

принимаемой пациентом соматической терапии. Во-первых, следует оценить потенциальный риск возникновения неблагоприятных лекарственных взаимодействий между психотропными и соматотропными препаратами. Во-вторых, многие лекарственные средства, как известно, обладают депрессивной активностью [16]. Если развитие депрессии предположительно является результатом приема определенного препарата, депрессивные симптомы могут достаточно быстро редуцироваться после его отмены.

Решение об отмене препарата следует принимать с учетом индивидуальных особенностей пациента, а также возможных преимуществ и рисков в случае продолжения текущей терапии. При принятии решения об отмене препарата и назначении альтернативного лечения требуется взвешенная оценка потенциальной эффективности и вероятности развития побочных эффектов альтернативных методов терапии.

Если после отмены препарата, предназначенного для терапии соматического заболевания, симптомы депрессии не редуцируются, или если произвести отмену препарата невозможно (не существует приемлемых альтернативных вариантов либо применение альтернативных методов лечения значительно менее эффективно, чем продолжение приема первоначально назначенного пре-

парата), разумным решением будет добавление в схему лечения антидепрессанта [5].

В большинстве случаев антидепрессивная терапия в общемедицинской практике может проводиться врачами-интернистами самостоятельно. Вместе с тем ряд клинических ситуаций требует обязательного привлечения психиатров:

- тяжелая депрессия;
- терапевтически резистентная депрессия;
- наличие психотических расстройств;
- суицидные попытки в анамнезе;
- депрессия в рамках биполярного аффективного расстройства;
- злоупотребление алкоголем и другими психоактивными средствами;
- беременность;
- иные ситуации, требующие консультации психиатра (необходимость отмены/смены терапии, необходимость назначения комбинации антидепрессантов, риск лекарственных взаимодействий, выраженность побочных эффектов и т.д.).

**Выбор антидепрессанта.** С одной стороны, тезис о «равноэффективности» существующих антидепрессантов убедительно аргументируется с позиций доказательной медицины: результаты контролируемых клинических исследований на сегодняшний день не позволяют говорить об значимом превосходстве одних препаратов над другими [9]. С другой стороны, спорность подобного подхода подчеркивается и разнородной нейрохимической активностью, и различиями в клиническом действии антидепрессантов (с учетом специфических и неспецифических эффектов), что создает предпосылки к их дифференцированному применению [6].

Особенности фармакологической и клинической активности антидепрессантов позволяют выделить несколько критериев выбора препарата для лечения депрессии, коморбидной соматической патологии.

1. Соотношение потенциальной терапевтической активности антидепрессанта и вероятности развития нежелательных побочных эффектов.
2. Вероятность развития побочного действия, «желательного» в конкретной клинической ситуации и способствующего коррекции имеющейся соматической патологии.
3. Необходимость получения или исключения неспецифических эффектов (активирующего или седативного) в зависимости от клинических проявлений аффективных нарушений.
4. Риск лекарственных взаимодействий.

При выборе антидепрессанта в соответствии с оценкой соотношения «риск/польза» следует руководствоваться тем, что наиболее эффективные препараты, например, трициклические антидепрессанты (ТЦА), вызывают и более выраженные нежелательные эффекты. При наличии сопутствующей соматической патологии именно побочное действие, как правило, является основным ограничивающим фактором. Поэтому при выборе ан-

тидепрессанта всегда следует соотносить профиль его потенциальных побочных эффектов с соматическим статусом пациента.

К числу наиболее безопасных препаратов следует отнести лекарственные средства, включающие в состав активную вытяжку травы зверобой — гиперичин. Их появление на фармацевтическом рынке способствовало оптимизации терапии пациентов с депрессивными нарушениями, в том числе и коморбидными соматической патологии. Специальные исследования показали эффективность терапии гиперичином депрессивных расстройств легкой и умеренной степени [9, 12]. Препараты, содержащие в своем составе это вещество, у пациентов амбулаторного профиля в целом не уступают в терапевтической эффективности другим антидепрессантам, обладая при этом лучшей переносимостью.

Хорошо переносимым и безопасным препаратом является и стимулятор мелатониновых рецепторов агомелатин. Его эффективность при депрессивных расстройствах была неоднократно подтверждена в клинике [18]. Агомелатин практически не вызывает развития нежелательных эффектов, что делает его, наряду с препаратами гиперичина, средствами первого выбора у амбулаторных пациентов с отягощенным соматическим состоянием.

Очень широко в общей медицинской практике применяются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), что в целом можно приветствовать, поскольку эти препараты обладают незначительным количеством побочных эффектов и при этом вызывают как антидепрессивное, так и противотревожное действие [17]. Следует помнить о способности СИОЗС оказывать стимулирующий эффект в первые дни назначения, а также учитывать вероятность возникновения лекарственных взаимодействий, о чем подробнее будет сказано ниже.

Побочные эффекты антидепрессантов могут быть разделены на *желательные* и *нежелательные*, причем характер этого деления может меняться в зависимости от конкретных терапевтических задач, стоящих перед врачом. Медиаторная активность того или иного препарата определяет развитие симптомов, зависящих от гипер- или гипофункции соответствующих нейротрансмиттерных систем. Соотнесение вероятного побочного действия антидепрессантов с соматическим состоянием пациента позволяет выбирать препарат, побочные эффекты которого оказываются в данной клинической ситуации максимально «желательными» для коррекции актуальной соматической патологии.

При таком подходе многие побочные эффекты антидепрессантов становятся не только предсказуемыми, но и управляемыми (т.е. имеются способы уменьшить их выраженность либо избежать их появления). Так, препараты с выраженным холинолитическим действием (например, ТЦА) можно применять при бронхиальной астме, энурезе, повышенной перистальтике кишечника, а

антидепрессанты с серотонопозитивной активностью — при пониженной перистальтике.

В соответствии со следующим критерием — направленностью ожидаемых неспецифических эффектов — антидепрессанты могут быть ранжированы следующим образом. По мере снижения выраженности активирующего неспецифического эффекта: имипрамин, кломипрамин, венлафаксин, флуоксетин; по мере снижения выраженности седативного неспецифического действия: амитриптилин, мirtазапин, миансерин, тразодон, пароксетин. Для остальных антидепрессантов данный параметр действия (соотношение активирующего и седативного эффектов) менее значим.

Как известно, специфическое действие антидепрессантов проявляется только через 10–14 дней после начала терапии, тогда как неспецифические эффекты начинают развиваться практически сразу после назначения препаратов и могут постепенно редуцироваться по мере реализации отставленного специфического действия. По аналогии с периферическим побочным действием, седативный и активирующий эффекты в зависимости от клинической ситуации могут приобретать как нежелательный, так и желательный характер. Поэтому степень выраженности этих эффектов имеет важное значение при выборе антидепрессанта. В соответствии с наблюдаемыми клиническими проявлениями (психомоторное возбуждение, тревога, напряжение, с одной стороны, или заторможенность, апатия, апатия — с другой) приоритет следует отдавать препаратам с седативным или активирующим эффектом соответственно.

При этом чаще всего в начале лечения препараты, обладающие активирующим эффектом, лучше не использовать, поскольку это может привести к усилению тревоги, возбуждения и спровоцировать суицидальные действия. Эти антидепрессанты безопаснее применять по истечении острого периода, когда в ходе лечения уже получены свидетельства эффективности проводимой фармакотерапии. Напротив, действие седативных антидепрессантов при проведении длительной поддерживающей терапии, как правило, оказывается нежелательным, определяя появление дневной сонливости, нарушений концентрации внимания и т.д. Однако на других этапах терапии тот же седативный эффект (причем у тех же самых пациентов) может приобретать характер желательного, способствуя быстрой редукции тревоги, беспокойства и возбуждения.

Наконец, при выборе антидепрессанта очень важно оценивать потенциальный риск лекарственных взаимодействий, возникающих при его совместном приеме с препаратами, назначенными пациенту для лечения соматического заболевания. Известно, что большинство антидепрессантов обладают выраженным влиянием на ферменты цитохрома P450 [10, 13], что в ряде случаев может приводить к развитию клинически значимых фармакокинетических взаимодействий. Так, одновременное назначение СИОЗС и антикоагулянта непрямого действия варфарина мо-

жет приводить к повышению концентрации последнего и увеличению показателей протромбинового времени до опасного уровня. Неблагоприятные эффекты могут отмечаться при сочетании СИОЗС с сердечными гликозидами (дигоксином) и бета-адреноблокаторами (пропранололом). Имеются данные о риске фармакокинетических взаимодействий между антидепрессантами и препаратами, применяемыми для лечения злокачественных новообразований. Показано, что флуоксетин и пароксетин, ингибируя ферменты цитохрома, уменьшают образование активных метаболитов тамоксифена, что приводит к снижению его эффективности и повышению риска летального исхода у женщин с раком молочной железы [10]. Препараты зверобоя, напротив, являются индукторами цитохрома и могут значительно снижать плазменную концентрацию целого ряда противоопухолевых средств (иматиниба, иринотекана, доцетаксела) [10]. Соответственно следует воздерживаться от назначения перечисленных антидепрессантов пациентам с онкологической патологией.

Рамки данного сообщения не позволяют подробно остановиться на возможных вариантах лекарственных взаимодействий между антидепрессантами и препаратами, применяемыми в соматической медицине. Вместе с тем эти вопросы достаточно широко освещены в литературе [4, 5, 16].

**Тактика антидепрессивной терапии.** Определяющее значение для решения вопросов терапевтической тактики принадлежит текущему соотношению актуальности психической и соматической патологии (степени тяжести, остроты, клинической значимости). При компенсированных, стабильных на данном временном отрезке соматических заболеваниях и достаточно выраженных коморбидных депрессивных нарушениях (в особенности при психопатологической завершенности последних) антидепрессанты становятся препаратами базовой терапии, при этом должны строго соблюдаться ее основные принципы. Выбор препарата осуществляется в соответствии со «стандартными» показаниями в зависимости от структуры психопатологических расстройств и их тяжести, обеспечивается адекватность применяемых дозировок, продолжительность их назначения соответствует времени, необходимому для развития специфического терапевтического действия, рассчитывается продолжительность периода отмены, поддерживается преемственность проводимого лечения.

В тех случаях, когда вопрос проведения антидепрессивной терапии решается на фоне декомпенсированных соматических заболеваний, требующих активного лечения, применение антидепрессантов возможно только после взвешенной оценки соотношения «риск/польза». При этом допустимы некоторые вариации в дозировании антидепрессантов, продолжительность их приема и длительности периода отмены.

При наличии соматической отягощенности, с одной стороны, традиционно рекомендуется придерживаться минимально эффективных дози-

ровок психотропных препаратов [9, 14], с другой — имеются данные, что пациенты с коморбидной соматической патологией требуют более интенсивной антидепрессивной терапии [11]. В любом случае общая тактика применения антидепрессантов должна сводиться к быстрому достижению эффективных доз. При этом следует выходить на уровень терапевтических дозировок уже после первых 2–3 дней — времени, достаточного для установления индивидуальной переносимости препарата. Продолжительное титрование дозы не может рассматриваться в рамках адекватного применения антидепрессантов. В соответствии с общим правилом достижения равновесной концентрации ( $T_{1/2} \times 5 =$  достижение равновесной концентрации) клинически эффективный уровень препарата в плазме крови будет установлен по прошествии пяти периодов полувыведения. Поэтому при «постепенном» повышении доз достижение равновесной концентрации будет расти медленно — пропорционально скорости наращивания дозы.

При определении продолжительности лечения следует руководствоваться тем, что она должна соответствовать времени, необходимому для развития специфического терапевтического действия. С момента достижения стабильной концентрации препарата в крови можно говорить о начале перестройки нейрохимического метаболизма. Следует помнить о латентном периоде в действии антидепрессантов, который при лечении депрессии составляет около двух недель. В течение этого периода формируется лекарственный гомеостаз, необходимый для снижения патологических проявлений заболевания. При этом продолжительность назначения препаратов должна быть тем дольше, чем длительнее определялись аффективные нарушения.

При отмене антидепрессантов следует помнить, что элиминация препарата и его метаболитов из плазмы крови также происходит в соответствии с тем же самым правилом ( $T_{1/2} \times 5 =$  полная элиминация препарата). Поэтому отмена антидепрессанта (снижение дозы) по окончании проведения лечения должна быть постепенной (пять периодов полувыведения до следующего изменения дозировки). Вполне вероятно, это является одним из факторов, препятствующих быстрому возобновлению симптомов заболевания.

Известно, что при прекращении приема большинства антидепрессантов могут возникать проявления синдрома отмены, которые следует дифференцировать от рецидива или обострения основной симптоматики. Вероятность развития синдрома отмены тем выше, чем дольше принимался препарат, и чем активнее было его действие. Соответственно, тем более аккуратной и постепенной должна быть его отмена.

Часто перед врачом встает проблема перехода с одного антидепрессанта на другой. Это может быть связано как с неэффективностью лечения, так и с появлением нежелательных побочных эффектов (усиление заторможенности или

возбуждения, появление выраженной антихолинэргической активности, индивидуальная непереносимость). Понятно, что отмену антидепрессанта следует проводить сразу после установления его неэффективности и/или непереносимости. Однако наличие длительно живущих активных метаболитов требует осторожно подходить к назначению нового средства ввиду риска развития нежелательных эффектов. В частности, это определяет период воздержания (осторожного применения) антидепрессантов после использования флуоксетина. Период полувыведения его метаболита норфлуоксетина составляет около недели [15], в связи с чем переход на ТЦА или ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) после курса лечения флуоксетином опасен приблизительно в течение 5 недель (пятикратный период полувыведения, эквивалентный полной элиминации метаболита из организма).

Принцип преимущественности базовой терапии предполагает, что в случае отмены препарат должен заменяться на адекватное средство в диапазоне эффективных дозировок, пересчитанных пропорционально дозе ранее назначаемого препарата. Если возникает необходимость смены антидепрессанта при его установленной эффективности, выбор нового препарата следует проводить среди химических аналогов ранее применявшегося средства и/или препаратов с аналогичным механизмом действия. При отсутствии эффективности, напротив, новый препарат следует выбирать из числа антидепрессантов с альтернативным механизмом действия.

В соответствии с известным принципом предпочтения монотерапии при наличии соматической коморбидности в большинстве случаев следует воздерживаться от комбинированного применения антидепрессантов. Комбинированное назначение препаратов данного класса может осуществляться только при условии стабильного соматического состояния пациента — когда эффекта монотерапии недостаточно для клинически значимой редукции аффективных нарушений. При этом необходимо убедиться, что у пациента отсутствуют препараты, снижающие активность антидепрессантов. Альтернативой антидепрессивной политерапии может оказаться пересмотр текущих соматических назначений (совместно с врачом-интернистом).

При проведении комбинированного лечения различают эффекты суммации и потенцирования (потенцирование означает усиление действия препаратов, значительно превосходящее суммирование их эффектов). Для получения *суммации* назначаются препараты, механизм действия которых не имеет общих точек формирования эффекта (тианептин или агомелатин в комбинации с другими антидепрессантами). Для *потенцирования* назначают средства, взаимодействующие на нейрохимическом уровне с усилением результирующих эффектов (например, накопление моноаминов, когда совместно с ингибиторами обратного захвата применяют ИМАО).

Необходимо помнить, что потенцирование может касаться не только терапевтических, но и побочных эффектов, вплоть до развития серьезных, опасных для жизни состояний. Подобные реакции возможны именно в тех случаях, когда препараты имеют общие точки взаимодействия с нейрорхимическими системами (чаще — с холинергической и серотонинергической). Особую актуальность это приобретает при получении пациентом сопутствующей соматической терапии, оказывающей влияние на те же нейрорхимические звенья. Результатом может быть потенцирование антихолинергического действия и развитие серотонинового синдрома соответственно. Опять же наиболее опасными являются те комбинации, которые включают препараты, образующие длительно живущие активные метаболиты, например, флуоксетин.

Тем самым, рационально обоснованных сочетаний между антидепрессантами не так много. Комбинирование может быть приемлемо в ряду препаратов, оказывающих высокоизбирательное действие в отношении отдельных моноаминергических систем, к примеру, при назначении СИОЗС, с одной стороны, и тразодона или миртазапина — с другой. Тем не менее даже в подобных ситуациях должны быть исчерпаны все возможности адекватной монотерапии и учтен риск развития потенциально опасных осложнений.

**Заключение.** На основе предложенных критериев дифференцированного выбора антидепрессанта, а также общих положений клинической фармакологии, могут быть сформулированы следующие принципы применения антидепрессантов для лечения депрессии, сопутствующей соматической патологии.

1. Антидепрессанты назначаются при наличии клинически значимых депрессивных нарушений в случае неэффективности немедикаментозных способов их коррекции. Выраженные аффективные расстройства могут требовать назначения фармакотерапии, не дожидаясь результатов психотерапевтического пособия.

2. Первостепенное значение при выборе антидепрессанта имеет оценка соотношения потенциальной терапевтической эффективности и вероятности развития нежелательных побочных эффектов. Приоритетным является выбор препаратов последних поколений с минимально выраженным побочным действием (агомелатин, гиперидин, СИОЗС), в особенности при нетяжелых аффективных нарушениях. Антидепрессанты предыдущих поколений также имеют свою «терапевтическую нишу» и могут применяться при наиболее тяжелых депрессивных расстройствах (если позволяет соматическое состояние пациента).

3. В определенных клинических ситуациях решающее значение при выборе препарата приобретает вероятность развития желательных побочных эффектов. Различия в спектре нейрорхимического действия антидепрессантов определяют характер их вегетотропной и соматотропной активности, реализация которой может способствовать

коррекции имеющихся соматических нарушений (к примеру, выбор препаратов, оказывающих холинолитическое действие, при повышенной перистальтике кишечника, а препаратов с преобладающей серотонопозитивной активностью — при пониженной).

4. При выборе антидепрессанта следует учитывать необходимость получения или исключения неспецифических эффектов (стимулирующего или седативного) в зависимости от клинических особенностей депрессивных нарушений. Необходимо помнить, что неспецифические эффекты проявляются в начале лечения и могут нивелироваться по мере отставленного развития специфической антидепрессивной активности.

5. Важным критерием выбора антидепрессанта является риск потенциальных лекарственных взаимодействий, возникающих при проведении антидепрессивной терапии на фоне приема препаратов, применяемых для лечения имеющейся соматической патологии.

6. Тактика проведения антидепрессивной терапии определяется соотношением актуальности психических и соматических нарушений (тяжести, остроты, клинической значимости). Выраженность аффективной составляющей при компенсированной соматической патологии требует назначения антидепрессантов в соответствии с общими положениями рациональной фармакотерапии: выбор базового препарата с учетом структуры и тяжести депрессии; адекватность дозировки; соответствие продолжительности лечения времени, необходимому для развития специфического терапевтического действия; постепенная отмена препарата с учетом периода его полувыведения; преемственность проводимого лечения. При декомпенсированных соматических заболеваниях, требующих активной соматотропной терапии, применение антидепрессантов возможно только после взвешенной оценки соотношения «риск/польза», при этом допустимы некоторые вариации в дозировании препаратов, продолжительности их приема и отмены.

7. Если соматическая отягощенность позволяет использовать антидепрессанты в адекватных дозах, следует назначать их в средне-терапевтическом диапазоне, сводя период титрования к 1–3 дням (определение индивидуальной чувствительности к препарату).

8. Продолжительность назначения антидепрессантов должна быть тем больше, чем длительнее определялись аффективные нарушения. Отмена препарата должна занимать тем большее время, чем дольше он назначался, и чем активнее было его действие, поскольку большинство антидепрессантов вызывает развитие синдрома отмены. Проявления последнего следует дифференцировать от рецидива или обострения аффективных нарушений.

9. Следует отдавать предпочтение антидепрессивной монотерапии. Комбинированное применение антидепрессантов сопряжено с увеличением риска развития нежелательных побочных эффек-

фектов и неблагоприятных лекарственных взаимодействий, что особенно актуально для пациентов, получающих еще и препараты соматотропного действия.

Авторы убеждены, что соблюдение перечисленных принципов позволит в значительной сте-

пени повысить качество терапевтического процесса и будет способствовать снижению вероятности формирования терапевтически резистентной депрессии на фоне сопутствующей соматической патологии.

### Литература

5. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность (практическое руководство). — М.: РИОР: ИНФРА-М. — 2013. — 374 с.
6. Выборных Д.Э., Кикта С.В. Лечение депрессий в гастроэнтерологической практике // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2010. — № 6. — С. 21–28.
7. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. — СПб: ООО «Береста». — 2012. — 448 с.
8. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. — М.: Вузовская книга. — 2000. — 207 с.
9. Образовательная программа по депрессивным расстройствам (редакция 2008 г.) / Под ред. В.Н. Краснова. — Т. 2: Депрессия и соматические заболевания. — М.: Московский НИИ психиатрии. — 2010. — 171 с.
10. Попов М.Ю. Современные антидепрессанты: клинические перспективы нейрхимической селективности // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2004. — № 3. — С. 5–8.
11. Попов М.Ю. Коморбидная соматическая патология как предпосылка терапевтической резистентности при депрессии. Сообщение 1: Механизмы формирования резистентности // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2016. — № 4. — С. 66–72.
12. Психические расстройства (диагностика и терапия в общемедицинской практике) / Под ред. Ю.А. Александровского. — М.: Гэотар-Медиа. — 2007. — 240 с.
13. Bauer M., Pfennig A., Severus E. et al. 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 // World J. Biol. Psychiatry. — 2013 -Vol.14(5). — P. 334–385.
14. Caraci F., Crupi R., Drago F., Spina E. Metabolic drug interactions between antidepressants and anticancer drugs: focus on selective serotonin reuptake inhibitors and hypericum extract // Curr. Drug Metab. — 2011. — Vol.12(6). — P. 570–577.
15. Iosifescu D.V. Treating depression in the medically ill // Psychiatr. Clin. North. Am. — 2007. — Vol. 30(1). — P. 77–90.
16. Linde K., Kriston L., Rücker G. et al. Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis // Ann. Fam. Med. — 2015. — Vol.13 (1). — P. 69–79.
17. Manolopoulos V.G., Ragia G., Alevizopoulos G. Pharmacokinetic interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with other commonly prescribed drugs in the era of pharmacogenomics // Drug Metabol. Drug Interact. — 2012. — Vol.27(1). — P. 19–31.
18. Rayner L., Price A., Evans A. et al. Antidepressants for depression in physically ill people // Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — № 3. — CD007503.
19. Sager J.E., Lutz J.D., Foti R.S. et al. Fluoxetine- and norfluoxetine-mediated complex drug-drug interactions: in vitro to in vivo correlation of effects on CYP2D6, CYP2C19, and CYP3A4 // Clin. Pharmacol. Ther. — 2014. — Vol.95(6). — P. 653–662.
20. Sartorius N., Baghai T.C., Baldwin D.S. et al. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2007. — Suppl.1. — P. 1–207.
21. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application, 3rd ed. — Cambridge University Press. — 2008. — 1117p.
22. Taylor D., Sparshatt A., Varma S., Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: Meta-analysis of published and unpublished studies // B.M. J. — 2014. — Vol.348. — G. 1888.

### References

1. Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. 'Depressii i rezistentnost' (prakticheskoe rukovodstvo). — M.: RIOR: INFRA-M. — 2013. — 374 s. (In Russ.).
2. Vybornyh D.E., Kikta S.V. Lechenie depressij v gastroenterologicheskoy praktike // Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. — 2010. — №6. — S. 21–28. (In Russ.).
3. Mazo G.E., Neznanov N.G. Terapevticheski rezistentnye depressii. — SPb: ООО «Beresta». — 2012. — 448 s. (In Russ.).
4. Malin D.I. Pobochnoe dejstvie psihotropnyh sredstv. — M.: Vuzovskaya kniga. — 2000. — 207 s.
5. Obrazovatel'naya programma po depressivnym rasstrojstvam (redakciya 2008 g.) / Pod red. V.N. Krasnova. — T. 2: Depressiya i somaticheskie zabollevaniya. — M.: Moskovskij NII psihiatrii. — 2010. — 171 s. (In Russ.).
6. Popov M.Yu. Sovremennye antidepressanty: klinicheskie perspektivy nejrohimicheskoy selektivnosti // Obzrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii

- im. V.M. Bekhtereva. — 2004. — №3. — S. 5–8. (In Russ.).*
7. *Popov M.Yu. Komorbidnaya somaticheskaya patologiya kak predposylka terapevticheskoy rezistentnosti pri depressii. Soobshchenie 1: Mekhanizmy formirovaniya rezistentnosti // Obozrenie psichi-*
- atrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva. — 2016. — № 4. — S. 66–72. (In Russ.).*
8. *Psihicheskie rasstrojstva (diagnostika i terapiya v obshchemedicinskoj praktike) / Pod red. Yu.A. Aleksandrovskogo. — M.: Gehotar-Media. — 2007. — 240s. (In Russ.).*

**Сведения об авторах**

**Попов Михаил Юрьевич** — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентными состояниями Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.М. Бехтерева. E-mail: popovmikhail@mail.ru

**Козловский Владимир Леонидович** — д. м. н., руководитель отделения психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентными состояниями Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.М. Бехтерева. E-mail: kv11958@mail.ru