

УДК 616.89-008.454(615.214+616-036.8)

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ДЕПРЕССИИ КАК ОБЪЕКТ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО БИМЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.Э. Мазо¹, А.О. Кибитов^{1,2}, Г.В. Рукавишников¹, М.А. Ганзенко¹,
Е.М. Грицевская³, Д.В. Фадеев⁴, Ю.Р. Палкин⁴, О.В. Лиманкин³, Н.Г. Незнанов¹

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева» Минздрава России

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и наркологии» им.В.П.Сербского Минздрава РФ, Москва

³ СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. П.П.Кащенко»

⁴ СПб ГБУЗ «Городская психиатрическая больница №7
им. Академика И.П.Павлова»

Проблема отсутствия адекватного терапевтического ответа при депрессивном расстройстве остается одной из наиболее актуальных и дискуссионных в клинической психиатрии. Согласно данным современных широкомасштабных проспективных исследований, у 60% пациентов с депрессивным расстройством терапия первым назначенным антидепрессантом оказывается неэффективной [38, 42], а 15–33% пациентов не отвечают на терапию при использовании множественных адекватных терапевтических курсов [22].

В связи с невысокой эффективностью, избирательностью и отсроченным эффектом, все чаще поднимается вопрос об эффективности и адекватности применения антидепрессантов (АД) в целом [51].

Термин «терапевтически резистентная депрессия» (ТРД) уже давно вошел в повседневное использование как у исследователей, так и врачей-психиатров по всему миру. Однако данный термин как часто применяется, так и по-разному толкуется специалистами.

Исследования этой проблемы направлены на поиск ответов на три основных вопроса:

Являются ли терапевтически резистентные депрессии особым уникальным типом депрессии?

Каковы механизмы формирования и развития терапевтической резистентности (ТР) при депрессиях и возможно ли выявить адекватные биологические маркеры-предикторы ТР?

Как разработать терапевтические подходы для оптимизации и персонализации лечения терапевтически резистентных пациентов с депрессиями с использованием таких адекватных биомаркеров?

Концепцию терапевтически резистентных депрессий можно считать одной из наиболее противоречивых в психиатрии. Действительно, ТРД не рассматривается в привычном для врачей формате, то есть это не синдром, не диагноз. В современном понимании ТРД – это констатация факта отсутствия ожидаемого ответа на адекватное фармакологическое вмешательство. Такой подход подразумевает четкую унификацию основных положений (длительность терапевтического курса, используемые дозы, подходы к оценке эффективности), которые не могут быть выбраны произвольно, а должны иметь строгое научное обоснование [11].

Именно поэтому концепция ТРД весьма динамична. Ее ключевые параметры изменяются вслед за выводами очередных масштабных фармакологических исследований. В настоящее время, учитывая, что декларируемая цель антидепрессивной терапии – достижение ремиссии, Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМЕА) предприняло попытку унифицировать определение ТРД, предложив считать, что «клинически значимой ТРД является текущий эпизод депрессивного расстройства, при котором, по меньшей мере, два адекватных курса антидепрессантов с различными механизмами действия не принесли успеха» [27]. Авторы не исключают возможность корректировки определения, но именно оно в настоящее время используется для клинических исследований, направленных на разработку противорезистентной терапии.

Результаты исследования STAR*D не подтверждают предположения, что замена антидепрессанта в пределах одного класса менее эффективна, чем

переход на препарат другого класса, что уже сейчас определяет необходимость пересмотра базовых критериев ТРД [28]. Подробный анализ существующих подходов к дефиниции ТРД приведен в статье [12].

В настоящее время не вызывает сомнения, что ТРД представляют собой весьма гетерогенную группу, различающуюся как по клинической структуре, тяжести и длительности заболевания, так и по отсутствию ответа на различные терапевтические вмешательства. Феноменологическое разнообразие депрессивных состояний, расцениваемых как ТРД, дает возможность предполагать и биологическую гетерогенность этиологических и патогенетических механизмов.

Современные тенденции в развитии концепции ТРД – попытки сужения весьма гетерогенной группы пациентов, которых рассматривают в ее рамках. Такой подход позволяет анализировать причины, ведущие к формированию терапевтической резистентности (ТР) у пациентов с депрессивным расстройством, а возможно, и анализировать ее нейробиологическую сущность [10].

Современные подходы по изучению ТР рассматривают данный феномен как отсутствие эффекта на проводимую терапию. Большинство разработок в этом направлении нацелено на оценку уровня резистентности, определяемого по количеству проведенных терапевтических курсов. Однако молекулярные механизмы формирования ТР остаются неизученными. Высокая вариабельность терапевтического ответа у пациентов с депрессией вне зависимости от проводимого лекарственного вмешательства позволяет предположить высокий уровень генетического контроля ТР и возможность разработки дименсионального подхода к оценке ТР с использованием комплексной системы биомаркеров.

Современный подход к повышению эффективности терапии предполагает активное использование концепции персонализированной медицины – максимальную индивидуализацию терапевтических подходов к конкретному пациенту на основании комплекса валидных биомаркеров [5, 19], в том числе и генетических и фармакогенетических, с возможностью прогноза эффективности и безопасности препарата до его назначения [39].

Может ли терапевтическая резистентность быть непосредственным объектом доказательного исследования, целью которого будет прямой анализ факторов, формирующих ТРД и специфичных для ТРД, а не для применяемых препаратов, отдельных групп пациентов, диагностических типов и подтипов заболевания и его клинических особенностей?

Практически все исследования ТРД фокусируются на эффективности отдельных групп антидепрессантов (АД) и/или возможностях повышения эффективности за счет комбинации разных вариантов терапевтических схем. Представляется актуальным

рассмотреть явление терапевтической резистентности (ТР) при депрессиях как биомедицинский феномен с позиций мультидисциплинарного подхода.

Основные парадигмы изучения терапевтической резистентности при депрессиях

Анализ современных исследований терапевтической резистентности при депрессиях позволяет выделить несколько подходов или парадигм, развитие которых происходило практически независимо, без серьезных попыток комплексного подхода.

Терапевтическая парадигма ТРД. Именно это направление наиболее широко обсуждается в современной научной литературе. Основные его направления – разработка фармакологических, нейростимуляционных (ЭСТ, ТМС) и нейрохирургических стратегий. Фармакологическое направление широко представлено в научных публикациях и базируется на признанных стадийных моделях депрессии, которые имеют много критических оценок, однако именно они используются при разработке алгоритмов ведения пациентов с ТРД.

На наш взгляд, основная проблема такого подхода заключается в том, что клинические исследования проводятся на пациентах с депрессией в целом. Вместе с тем, не вызывает сомнений, что депрессивное расстройство – это гетерогенная группа заболеваний с рядом общих клинических проявлений, но отличающихся по биологическим механизмам формирования и развития.

Хотя имеются исследования, которые предполагают определенные преимущества одного антидепрессанта перед другим [3, 9, 14], наиболее репрезентативные с позиции доказательной медицины исследования не выявляют связи между использованием конкретных препаратов с терапевтическим ответом у пациентов с ТРД [32, 59].

Исследования последних лет показали, что ни замена антидепрессанта, ни применение комбинации антидепрессантов не определяют вероятность достижения респонса (снижение рейтинга используемых психометрических шкал на 50%) или ремиссии, а вероятность результативности терапии не зависит от конкретно применяемых препаратов [21, 24, 58].

Учитывая тот факт, что в последние годы на фармакологическом рынке не появилось антидепрессантов с принципиально новым механизмом действия, наиболее широкое распространение получила разработка методов аугментации – добавление к антидепрессантам фармакологических агентов, которые не являются антидепрессантами, но могут потенцировать их действие. Как правило, внедрение этих методов происходит после эмпирических наблюдений, когда у пациентов с соматической патологией применение того или иного препарата вызывает тимоаналептический эффект. И только потом проводятся исследования у пациентов с депрессией, а

затем анализ возможных биологических механизмов, способствующих антидепрессивному эффекту [8]. В настоящее время в качестве препаратов для аугментации используются антипсихотики [1], гормональные препараты [65], нутриенты [47], противовоспалительные препараты [62]. Однозначных результатов этих исследований нет, однако имеются доказательства, что при наличии ТРД использование различных аугментационных подходов не изменяет вероятность достижения ремиссии [37]. В большинстве литературных источников большое внимание уделяется эффективности и переносимости различных аугментационных подходов, и лишь в небольшом количестве проводится анализ вероятных фармакологических и молекулярных механизмов, за счет которых реализуется аугментационный потенциал.

Отсутствие эффекта на один антидепрессант при условии адекватного курса терапии уже может говорить о наличии ТРД [64]. Более того, отсутствие положительного эффекта на первый назначенный антидепрессант является независимым фактором риска ТРД, повышающим риск на 60% (OR=1,6 ДИ 95% [1,1–2,5], p=0,019) [66], как один из предикторов ТРД выделяется неполная ремиссия при лечении предыдущих эпизодов депрессии (OR=10,4 [6,84–15,9], p<0,001) [30]. Остаточная симптоматика может рассматриваться как активность болезненного процесса и, при условии применения адекватных терапевтических воздействий – это проявление уже имеющейся терапевтической резистентности.

Развитие нейростимуляционных методов базируется на представлении об электросудорожной терапии (ЭСТ) как одном из действенных методов преодоления ТР. С помощью методов нейровизуализации показано вовлечение левой дорзальной префронтальной коры и лимбических и паралимбических регионов мозга в эффект ТМС [45]. Однако, применение ТМС оказывается эффективным только у 15–33% пациентов, не отвечающих на психофармакотерапию [56]. При этом, недолгосрочность терапевтического ответа и эксацербация депрессивных проявлений свидетельствуют об ограниченных возможностях этих пациентов в формировании ремиссионных состояний и транзиторности эффекта нейростимуляции.

Таким образом, анализ терапевтической парадигмы ТРД дает возможность предположить, что существует группа пациентов, у которых отсутствие адекватного терапевтического ответа не зависит от характера, длительности и интенсивности терапевтического вмешательства. Причем, уже на ранних этапах заболевания — при первом депрессивном эпизоде, выявляется невозможность формирования ремиссионных состояний. Это позволяет предположить, что терапевтическая резистентность – специфический биологический феномен, а лекарственные

препараты можно рассматривать только как инструменты для ее выявления.

Биологическая парадигма. Направление предполагает анализ биологических механизмов и причинно-следственных связей, задействованных в формировании ТРД, а также поиск и валидизацию биологических маркеров и их систем для предикции риска ТР. В рамках этой парадигмы делаются попытки рассмотреть ТРД не только и не столько как клиническое явление, зависящее от эффективности и результативности терапевтических вмешательств, но и как специфический биомедицинский феномен со своими патофизиологическими механизмами. Важное условие проведения таких исследований – изучение максимально клинически гомогенной выборки пациентов. При существующем в настоящее время разнообразии подходов к дефинициям ТРД, анализ и сравнение результатов исследований представляется проблематичным.

В большинстве своем исследования включают пациентов, у которых уже имеет место ТР. Вместе с тем, известно, что в процессе антидепрессивной терапии происходит изменение ряда биологических показателей и связь этих изменений с терапевтическим эффектом не очевидна. Наибольший интерес представляют проспективные исследования, в которых проводится анализ вариабельности показателей и их изменений в процессе терапии. Именно такой подход позволяет анализировать реактивность биологических систем и их роль в формировании ТРД.

Нейроэндокринная система. Так, в проспективном исследовании функционирования ГГН-оси у пациентов с депрессией, было показано, что при терапевтической резистентности имеет место нарушение системы обратной связи, контролирующей функционирование ГГН-оси и предполагается, что именно нейроэндокринная дисфункция может служить надежным маркером формирования ТРД [43]. Взаимодействие ГГН-оси, определяющей уровень стрессорного реагирования, с иммунной системой и системой эндоканнабиноидов под существенным генетическим контролем может быть важным компонентом как этиопатогенеза депрессий, так и определять уровень терапевтического ответа [75].

Нейротрофины. В другом проспективном исследовании был проведен комплексный анализ динамики в процессе терапии нейроэндокринных показателей, отражающих функционирование ГГН-, ГПП-, ГГТ-осей, а также лептина и BDNF у пациентов с депрессией. На основании полученных данных были построены модели прогноза рисков формирования терапевтической резистентности. Учитывая существенные различия в референтных значениях ряда гормональных показателей в зависимости от пола, построения моделей проводилось отдельно в группе женщин и мужчин, включенных в исследование. Выявлена специфичность взаимодействия отдельных

гормональных осей при формировании терапевтической резистентности. На основании анализа моделей прогноза был выделен интегральный показатель BDNF, который не зависит от половой принадлежности и его значение отражает риск формирования терапевтической резистентности у пациентов с депрессией [7]. Результаты данного исследования дают возможность предположить не только специфичность межгормональных взаимодействий у пациентов с ТРД, но и рассматривать как результат этих взаимодействий нарушение нейропластичности, которое представляет не только один из базовых механизмов формирования депрессивных нарушений, но, возможно, и оказывает влияние на потенциальную возможность ответа на терапевтическое воздействие.

Генетика и фармакогенетика. Одним из наиболее стремительно развивающихся направлений в биологической парадигме являются генетические и фармакогенетические исследования, направленные на поиск биомаркеров прогноза терапевтического ответа при депрессии. Сама проблема терапевтической резистентности может быть поставлена как фармакогенетическая задача: какие гены и их системы и как именно определяют состояние ТР? Фармакогенетический аспект проблемы важен для практической психиатрии как возможность оптимизировать и индивидуализировать терапевтические схемы [51].

Имеется выраженная межиндивидуальная вариабельность от пациента к пациенту как терапевтической эффективности АД, так и спектра и степени выраженности их побочных эффектов [57]. Вариабельность не имеет связи с тяжестью и стажем заболевания, дозами и видами препаратов, что дает основания предполагать существенное влияние генетических факторов на эффективность и переносимость фармакотерапии и их соотношение – баланс терапевтического и побочных эффектов, у конкретного индивидуума. Генетические причины вариабельности эффективности фармакотерапии могут быть проявлением клинической и генетической гетерогенности заболевания и (или) результатом фармакогенетического влияния – генетических различий в биологических системах: 1) отвечающих за биотрансформацию и биодоступность АД (фармакокинетику) и 2) определяющих эффект АД на его прямые и косвенные фармакологические мишени (фармакодинамику).

По результатам близнецовых исследований показан высокий уровень генетического контроля эффекта фармакологических препаратов, при этом эффект препарата не является совершенно статичной характеристикой и может варьировать и у одного индивидуума, однако диапазон этой вариабельности не сравним по широте с диапазоном межиндивидуальной вариабельности [44].

Феномен генетического полиморфизма считается генетической основой как индивидуальной подвер-

женности мультифакториальным и полигенным болезням наследственного предрасположения, так и разнообразия вариантов ответа на фармакологические препараты. В последнее время активно изучаются и эпигенетические механизмы, их взаимодействие с генетическими полиморфизмами и варианты совместного системного влияния.

Геномные исследования ТРД базируются на основе больших клинических исследований, в дизайне которых учтены генетические переменные [36]. Были предприняты полногеномные исследования эффективности антидепрессантов (genome-wide association studies (GWAS)), использующие массивы пациентов в рамках широкомасштабных исследовательских проектов: Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D), and Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD), но ни в одном из них не выявлено достоверных маркеров эффективности на уровне генома [53].

Исследования, проведенные международным консорциумом по фармакогенетике СИОЗС (The International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC)) (n=865) с использованием данных проекта (STAR*D) не выявили значимых ассоциаций с эффектом СИОЗС в виде редукции симптомов по шкале Гамильтона (HRSD-17) на 4-х недельном периоде наблюдений. Найдены близкие к достоверным сигналы для генов, отвечающих за пролиферацию и созревание нейронов и процессы фосфорилирования белков [23].

На основании мета-анализа трех крупнейших проектов по изучению депрессии (the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression – GENDEP project, the Munich Antidepressant Response Signature – MARS project и The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression – STAR*D study), включающих совместно 2 256 человек из Северной Европы (было изучено в общей сложности 1,2 миллиона однонуклеотидных полиморфизмов – SNP) в поисках связи с улучшением симптоматики и ремиссией в течение терапии АД в период до 12 недель. Ни один из индивидуальных полиморфизмов не дал геномной значимости, полигенная шкала риска отвечала за 1,2% вариабельности эффекта, и только при отдельном изучении эффектов циталопрама (STAR*D) или эсциталопрама (GENDEP) был выявлен сигнал в межгенном промежутке на хромосоме 5, связанный с ранним улучшением после 2 недель терапии [71].

Использование полигенных шкал риска, как инструментов, позволяющих оценить эффект панелей множества полиморфных локусов в банках данных проектов GENDEP (n=736) и STAR*D (n=1 409) не выявило возможностей таких шкал в прогнозе эффективности антидепрессантов как на уровне снижения симптоматики, так и на уровне ремиссий [35].

Фармакогенетические исследования чаще всего проводятся с использованием протоколов и дизайна

клинических испытаний препаратов, однако имеется ряд важных ограничений, приводящих к существенной гетерогенности когорт, осложняющих оценку и интерпретацию результатов. Важными ограничениями являются: этнический фактор, влияние пола и возраста, наличие сопутствующих соматических заболеваний, сочетанный прием других препаратов и полипрагмазия, значительная толерантность к препарату при его длительном приеме и перекрестная лекарственная устойчивость. Фармакогенетические исследования в психиатрии сопряжены с дополнительными трудностями: гипотетический характер этиопатогенетических концепций психических заболеваний; объединение представлений о патогенезе разных нозологий вокруг нескольких взаимосвязанных нейромедиаторных систем [52] и нейроэндокринной системы [4]; формальные и внутренние противоречия диагностических систем (МКБ и DSM) [13]; низкий уровень комплаенса психиатрических пациентов [6], что является решающим фактором при анализе терапевтического и побочных эффектов препарата. Кроме того, в отличие от соматической медицины в психиатрии лабораторные тесты и инструментальные исследования не применяются в качестве количественных параметров для объективизации анализа эффекта препарата по причине отсутствия надежных, верифицированных и объективных методик [5, 19]. Возможность объективизации эффекта повышается при использовании валидизированных международных клинических шкал и максимально строгого доказательного дизайна.

Несмотря на многообещающие перспективы, фармакогенетические данные о связи генетических вариантов с эффективностью терапии психических заболеваний остаются конфликтными и слабо реплицируемыми, в первую очередь за счет известных сложностей фармакогенетического подхода в психиатрии, хотя побочные эффекты часто демонстрируют более очевидные связи с генетическими полиморфизмами [40].

Очевидно, что необходима разработка специализированного рандомизированного дизайна для изучения эффективности фармакогенетического тестирования на доказательной основе [61]. В последнее время появляется все больше аргументов в пользу необходимости использования процедуры клинических испытаний для фармакогенетических тестов, аналогичных таковым для лекарственных средств.

Комплексный анализ: «омики». Развитию комплексного подхода способствуют современные технологии анализа биологических образцов человека, позволяют проводить поиск биомаркеров на всех уровнях функционирования биологических систем: от фармакогеномики и эпигеномики к транскриптомике и протетомике и далее до метаболомики и биоинформатики, с попытками выявления комплексных специфических «биосигнатур» или

биологических «подписей». Однако, на сегодняшний день практически все результаты этих исследований в отношении ТРД остаются конфликтными и малоспецифичными [34].

Психологическая парадигма. Исследования в этом направлении в основном фокусируются на рассмотрении психотерапии в качестве одного из методов, который дополняет базовое лечение антидепрессантами, наибольшее внимание уделяется когнитивно-поведенческой психотерапии. [49, 73].

Очевидно, что личностные особенности пациентов с ТРД могут оказывать существенную роль в формировании терапевтического ответа. [50]. Интерес представляет исследование, в котором изучался риск развития ТРД с применением опросника TCI [26], разработанного на основе психобиологической модели С.Р.Клонингера. В ней черты темперамента и характера соотносятся с нейромедиаторными системами мозга. Пациенты с депрессивным расстройством имеют высокие баллы по шкале «избегание вреда». При этом низкие баллы по шкале «зависимость от вознаграждения» и в меньшей степени низкие баллы по шкале «кооперативность» выделены как факторы риска формирования ТРД [69].

Социальная парадигма. Имеются данные о влиянии на уровень риска ТРД социальных факторов, таких как низкий экономический статус [72] или межличностные и профессиональные конфликты [16]. Эти исследования анализируют факторы, сопряженные со стрессовыми жизненными ситуациями, что логично в понимании депрессии, как заболевания, индуцируемого стрессом.

Как один из факторов, влияющих на формирование ТР, выделяют, например, проживание в сельской местности, что может быть эффектом малой доступности медицинской помощи [72].

Определенный интерес представляют исследования, направленные на анализ стрессоустойчивости в определенных группах населения. Имеются данные, что пациенты с низким доходом имеют худшие показатели как соматического, так и психического здоровья [46], хуже реагируют на терапию антидепрессантами и у них чаще регистрируется ТРД [60]. При этом в большинстве исследований акцент делается на экономический уровень пациентов, однако определенный профессиональный уровень и принадлежность к определенной социальной страте включает дополнительные показатели (престиж, уровень ответственности), которые могут выступать в качестве дополнительного стрессорного фактора и определять как специфичность симптомов, так и ответ на терапию. При оценке влияния принадлежности к социальной страте на терапевтический ответ при депрессии, показано, что большие риски субоптимального ответа на лечение, и, следовательно, формирование терапевтической резистентности среди работающих, имеют пациенты с высоким профессиональным уровнем [25, 48].

Лица, относящиеся к высокой социальной страте, что предполагает высокий адаптационный потенциал в течение жизни, при развитии депрессивных состояний имеют тенденцию к формированию затяжных форм депрессии с плохим терапевтическим ответом. Причина этого в настоящее время мало изучена. Возможно, немаловажную роль играет и стигма, когда необходимость обращения к психиатру и прием психотропных препаратов представляют собой дополнительную стрессовую нагрузку.

Модели формирования терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве

Анализ терапевтической и биологической парадигмы ТРД дает возможность предположить, что терапевтическая резистентность при депрессии представляет собой биологический феномен, который формируется в результате многоуровневого взаимодействия специфических патофизиологических механизмов, и его существование не зависит от характера терапевтического воздействия. Есть основания предполагать, что терапевтическая резистентность у пациентов с депрессией может формироваться на базе множественных биологических механизмов и, соответственно, является биологически неоднородной.

Клиническая сторона вопроса подробно описана выше, наиболее важным в данном контексте следует признать два аспекта:

1. Большая часть пациентов не отвечает на АД терапию при первом предъявлении, а ответ на первые приемы АД хорошо прогнозирует уровень последующих ответов.

2. Терапевтические схемы смены типов АД и аугментации не дают желаемого эффекта у значительной части пациентов.

Последовательный анализ этих аспектов проблемы ТРД приводит к заключению, о том, что терапевтическая резистентность может быть не результатом антидепрессивной терапии, а специфическим феноменом в рамках актуального функционирования организма, проявлениями которого являются симптомы нарушения работы ЦНС. Можно предположить, что терапевтическая резистентность формируется как биологический феномен в процессе развития депрессии и до начала терапии, которая лишь выявляет некоторые специфические индивидуальные «границы» ТРД. Индивидуальная вариабельность рисков формирования ТР, развития депрессии и эффективности АД терапии заставляет предполагать важнейшее влияние генетических факторов.

В рамках биопсихосоциальной модели этиопатогенеза полигенных мультифакториальных заболеваний, к которым относится и депрессия и подавляющее большинство хронических соматических заболеваний, реализация генетического риска происходит в процессе взаимодействия трех доменов: биологического (генетического), личностного и социального,

причем два последних также имеют свои уровни генетического контроля. Генетическое влияние на черты личности, темперамента и характера оценивается в 55–65% [20], а генетический контроль социального домена осуществляется на уровне систем реагирования на стрессоры, социальной адаптации и социального функционирования [67] и составляет до 30–35%.

Личностный и социальный домены выступают «триггерами» и «модификаторами» исходного, данного при зачатии, уровня генетического риска. Реализация риска – переход вероятности в факт заболевания, происходит при участии всех доменов этиопатогенеза: при невысоких уровнях генетического риска воздействие триггеров и модификаторов должно быть максимальным, при высоких уровнях генетического риска их влияние может быть минимальным и развитие заболевания облегчено и происходит внешне «спонтанно».

Если наши предположения верны и ТР формируется и существует до начала терапии, а, возможно, и до манифеста депрессии, то можно рассмотреть возможность существования генетического риска ТР – генетически детерминированного специфического состояния функционирования биологических систем организма в целом и ЦНС, в частности.

Очевидно, что генетический риск ТР не исчерпывается комбинациями генетических вариантов генома-генотипом ТР, но имеет и фенотипические проявления на всех уровнях формирования фенотипа: на уровне продукта гена (ферменты, рецепторы, регуляторные факторы всех уровней, включая пептидные регуляторные системы и факторы транскрипции), на уровне микро- и макро-биохимических систем, на уровне клетки (в частности, нейрона или глиальной клетки, если речь идет о ЦНС), на уровне клеточных систем, на уровне тканей и органов, и, наконец, на уровне организма и на уровне клинической симптоматики.

Если в качестве основного параметра для выделения фенотипа ТР считать ответ на терапию, то необходимо учитывать неоднородность данной когорты пациентов не по реакции на один или несколько антидепрессантов, а по принципиальной возможности достижения ремиссионных состояний. Здесь уместно вспомнить, что в одной из первых работ на эту тему терапевтическая резистентность была разделена на «относительную» и «абсолютную» [2]. Такой подход к оценке терапевтической резистентности был сделан на основании клинических наблюдений, но в то время не было возможности биологического понимания такого деления.

«Относительная резистентность» предполагает отсутствие терапевтического ответа на один антидепрессант, при этом использование другого препарата имеет терапевтический эффект. Начиная с появления классических трициклических антидепрессантов,

обращали внимание на наследственную предрасположенность к ответу на определенную антидепрессивную терапию [17, 55]. В 1990-х годах появились сообщения о дифференцированном ответе на определенные антидепрессанты у родственников: транилципрамин (ингибитор МАО) в семьях с депрессивным расстройством [54]; флувоксамин у 45 пар родственников, страдающих депрессией [33]. Исследования указывали на возможную генетическую предрасположенность, определяющую отсутствие эффекта определенных препаратов, но не раскрывали суть данного вопроса. С этой точки зрения большой интерес представляют генетические исследования, связанные с фармакокинетическими характеристиками и делает клинически адекватным фармакогенетический подход в терминах «правильный препарат» схема терапии для правильного пациента [51].

Возможно, что гены, контролирующие системы биотрансформации (система цитохромов P450) [68], биодоступность и прохождение через ГЭБ (в первую очередь Р-гликопротеин) [63] вносят определенный вклад в формирование «относительной резистентности», и у пациентов с субоптимальным ответом на антидепрессант терапевтический ответ при смене АД или аугментации может быть связан с оптимизацией фармакокинетических механизмов.

«Абсолютная резистентность», вероятно, представляет собой сложный многоуровневый процесс, в котором базовыми являются механизмы адаптации. С точки зрения генетики депрессия является типичным многофакторным заболеванием, развитие которого определяется сложным взаимодействием множества генов (предрасположенность и генетический риск) и факторов внешней среды (триггеры и модификаторы генетического риска). В доманифестной и продромальной фазах заболевания происходит постепенное снижение интенсивности адаптивных процессов и формирование серии стойких адаптационных сдвигов, сопровождающихся изменениями метаболических, физиологических и структурных процессов, как на уровне клетки, так и на системном уровне. Манифест депрессии характеризует формирование новой патологической функциональной структуры (доминанты), которая имеет ограниченную устойчивость, возможно, генетически детерминированную.

Вероятно, этим объясняется хроническое рецидивирующее течение заболевания. С этих позиций терапевтическую резистентность можно рассматривать в качестве проявления устойчивости патологической функциональной системы, а любое терапевтическое воздействие как патогенный (стрессорный) фактор, потенциально влияющий на устойчивость функционирования сформированной патологической доминанты. Пациенты с низкой лимитированной устойчивостью патологической функциональной системы хорошо реагируют на проводимую терапию. Напротив, при высокой устойчивости – формируется резистентность, вплоть до абсолютной.

Вероятно, процессы, лежащие в основе резистентности, можно назвать отрицательной (негативной) адаптацией. В них задействован тот же биологический механизм, который формирует адаптационные процессы. К ним относятся гормоны, цитокины, ОС, нейротрофины и т.д., взаимодействие которых представляет сложный многоуровневый процесс.

Для оценки генетически лимитированной устойчивости патологической функциональной системы при депрессии можно вычленивать отдельные генетически контролируемые «блоки»: нарушения нейромедиации, нейроэндокринные нарушения, нейропластичность и нейротрофины, анатомо-физиологические изменения. Конечно, эти основные направления тесно связаны между собой и их разделение искусственно, наиболее перспективное направление – комплексная оценка [10].

Обсуждение

Имеет место конфликтность и невысокий уровень воспроизводимости фармакогенетических исследований как в психиатрии в целом, так и в области фармакогенетики ТР при депрессии. Важнейшими вопросами на пути внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику терапии психических заболеваний остаются следующие: какие требования необходимы для достаточной доказательной базы таких исследований; насколько велик клинически значимый эффект найденных генетических маркеров; каковы критерии их специфичности и чувствительности.

С учетом сложности доказательного анализа эффективности терапии заболеваний психической сферы как проявления многообразной и многокомпонентной системы «генотип-среда-фенотип», несомненно, что будущее персонализации фармако-терапии в психиатрии за комбинированными предиктивными алгоритмами, способными прогнозировать индивидуальную эффективность терапии на основе анализа систем генетических и фенотипических параметров пациента в их взаимосвязи [29, 57].

Для внедрения таких алгоритмов в рутинную клиническую практику необходимо как валидизировать каждый биомаркер, так и ответить на вопрос – является ли целесообразным подбор терапии на основе разработанного алгоритма? Для этого потребуются многоцентровые исследования со строгим доказательным дизайном, включающим «ослепление» и рандомизацию [29].

Важным представляется комплексный подход для анализа множества генетических переменных, связанных с терапевтическими эффектами, риском развития побочных эффектов, переносимостью АП в широком смысле и клиническими возможностями по оценке условных «фенотипов» этих процессов во всем их многообразии [18].

Как показывают контролируемые исследования фармакогенетического подхода в параллельных

группах, проводимые в США разработчиками алгоритма GeneSight (генотипирование по генам ферментов семейства цитохрома P450, рецепторов и транспортеров дофамина и серотонина), персонализированный подбор антидепрессантов превосходит эмпирический подход по эффективности терапии депрессии [15] и снижению затрат на лечение [74].

Интересным подходом для анализа ТРД с помощью широкой панели аналитических инструментов с попыткой комплексного анализа их взаимных связей и влияния на риск развития ТРД в рамках идеологии RDoC (Research Domain Criteria) [41] является проект «Establishing moderators and biosignatures of antidepressant response in clinical care (EMBARC) [70]. В этом проекте предполагается выявить биосигнатуры в качестве «модераторов» для оптимизации терапии и «медиаторов» для оценки респонса в рамках мультицентрового плацебо-контролируемого исследования сертралина на интервале 8-ми недель наблюдения. Нонреспондеры будут рандомизированы на две группы: продолжение терапии сертралином или перевод на бупропион. В исследование предполагается включить до 300 пациентов с ранним (до 30 лет) началом депрессии. Планируется анализ клинических переменных, которые могут влиять на терапевтическую доступность. Биологические переменные включают широкий круг нейрофизиологических, поведенческих, нейровизуализационных исследований, включая фМРТ, ЭЭГ, вызванные потенциалы. Биологические пробы будут изучаться с помощью методов геномики, протеомики и метаболомики. Планируется создание двух независимых выборок-поисковой и проверочной (валидизационной) с использованием идеологии полногеномных исследований (GWAS) [70].

Также интересна попытка создания специфического оценочного инструмента для выявления различий влияния многочисленных переменных для наилучшего прогноза эффекта терапии (differential treatment response index – DTRI), расчет которого предполагается сделать по результатам исследования сертралина [34]. Несмотря на впечатляющую панель биомедицинских инструментов в этом исследовании и применении комплексного современного высокотехнологического подхода для анализа данных, существенным недостатком данного исследования, ограничивающим его универсальность, можно считать опору на два конкретных препарата. Очевидно, что все результаты этого исследования будут иметь отношение именно к этим препаратам и описывать их эффективность, но не отражать ТР при депрессии как биомедицинский феномен.

Представляется оптимальным иной подход, рассматривающий ТР при депрессиях как биологический феномен со значительным генетическим контролем. В этом случае можно предположить, что

ТР уже существует до начала терапии и, возможно, до манифеста депрессии, а терапевтические воздействия представляют собой инструмент для ее выявления. При условии акцента именно на ТР, а не на эффективности отдельных препаратов и схем аугментации, фокус такого исследования должен быть направлен непосредственно на специфические механизмы самого феномена ТР.

Этот путь исследования возможен при комплексном анализе любых вариантов терапии депрессии в рамках натуралистического наблюдения, максимально приближенного к условиям реальной госпитальной практики, в когортах пациентов с депрессивным расстройством при использовании проспективного дизайна на доказательной основе.

Такое исследование должно включать лабораторный блок (оценку гормонального фона пациентов, воспалительного профиля, оксидативного статуса). Панель генетических маркеров должна иметь расширенный набор генетических полиморфизмов в генах, связанных с показателями лабораторной панели (кандидатные гены), и отдельную генетическую панель по фармакокинетике, а также анализ метилирования ДНК, уровня экспрессии генов генетической панели в ядродержащих клетках крови пациентов на входе в исследование и на всех визитах, а также транскриптомный анализ.

Необходимым условием является проведение ограниченного по объему, но строгого по дизайну GWAS исследования в рамках обсуждаемого проекта. Сочетание методологических подходов с использованием кандидатных генов и GWAS дает возможность выявления групп генов, связанных с эффектом антидепрессантов (SSRIs), которые показывают лучшие результаты (SNPs с $p < 0,0001$) и далее могут быть проанализированы с использованием «pathway enrichment approach» (обогащение данных за счет понимания метаболических и регуляторных путей), позволяющего анализировать метаболические и нейрохимические пути, а не отдельные полиморфизмы отдельных генов [31].

Заключение

Терапевтическая резистентность при депрессиях может быть непосредственным объектом доказательного проспективного мультицентрового комплексного междисциплинарного исследования. Целью исследования должен быть прямой анализ факторов, формирующих терапевтическую резистентность и специфичных для нее, а не для применяемых препаратов, отдельных групп пациентов, диагностических типов и подтипов заболевания и его клинических особенностей. Представляется оптимальным подход, рассматривающий терапевтическую резистентность при депрессиях как биологический феномен с существенным генетическим контролем. Для изучения базовых биологических механизмов, лежащих в основе формирования ТР необходимо

проведение комплексного исследования, включающего системный анализ данных в рамках всех парадигм, применяемых для изучения терапевтической резистентности: терапевтической, биологической, психологической и социальной.

Очевидно, что набор достаточной когорты пациентов для такого исследования возможен только при реализации мультицентровой модели национального масштаба с полной стандартизацией протокола, клинических инструментов и лабораторной панели. Этнические различия существенно влияют на результаты генетических и фармакогенетических исследований, в связи с чем широко-

масштабные национальные исследования приобретают особую актуальность. Организационный и методический уровень центров исследования и квалификация врачей-исследователей должны быть высокими и соответствовать современным стандартам.

Именно такой подход может обеспечить клинически значимый результат в виде комплекса валидных биомаркеров для прогноза риска развития терапевтической резистентности и реальной персонализации терапии в рамках повышения ее эффективности и повышения качества оказания психиатрической помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрусенко М.П., Морозова М.А. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Т. 3. № 1. С. 4–9.
2. Вовин Р.Я., Аксёнова И.О. Затяжные депрессивные состояния. Л.: Медицина, 1982. 18 с.
3. Вовин Р.Я. Некоторые аспекты лечения депрессивных расстройств // Депрессия и коморбидность / Под ред. А.Б.Смулевича. М., 1997. С. 221–226.
4. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014. № 10. С. 122–130.
5. Гурович И.Я., Узбеков М.Г. К пониманию биомаркеров психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. № 3. С. 80–83.
6. Крижановский А.С., Иванов М.В., Мазо Г.Э. Новые возможности решения проблемы комплаенса // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2010. № 1. С. 48–51.
7. Крижановский А.С., Шедрина Л.В., Дубинина Е.Е., Мазо Г.Э. Роль нейроэндокринных показателей в формировании терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве // Психическое здоровье. 2017. Т. 15. № 4. С. 10–16.
8. Мазо Г.Э., Дубинина Е.Е., Крижановский А.С. Нейровоспаление и депрессия: роль окислительного стресса, гормональных и клеточных факторов. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014. Т. 114. № 1. С. 80–84.
9. Мазо Г.Э., Иванов М.В., Вовин Р.Я. Терапевтическая динамика и предикторы ответа на терапию при использовании селективных серотонинергических антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. № 2. С. 49–52.
10. Мазо Г.Э., Крижановский А.С. Специфический нейробиологический профиль терапевтически резистентной депрессии: pro et contra // Современная терапия психических расстройств. 2012. № 1. С. 2–7.
11. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. / Издание второе, дополненное. СПб.: Ладога, 2013. 372 с.
12. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., Крижановский А.С. Модели для оценки терапевтически резистентных депрессий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015. № 1. Вып. 2. С. 31–35.
13. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В. Психиатрический диагноз: вверх по лестнице, ведущей вниз // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2015. № 1. С. 15–23.
14. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Костюкова Е.Г. и соавт. Избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина при лечении больных эндогенными депрессиями. Сравнительное изучение сертралина и флуоксетина // Социальная и клиническая психиатрия. 1994. № 2. С. 94–99.
15. Altar C.A., Carhart J.M., Allen J.D., Hall-Flavin D.K., Dechairo B.M., Winner J.G. Clinical validity: Combinatorial pharmacogenomics predicts antidepressant responses and healthcare utilizations better than single gene phenotypes // Pharmacogenomics J. 2015. Vol. 15. N 5. P. 443–451.
16. Amital D., Fostick L., Silberman A., Beckman M., Spivak B. Serious life events among resistant and non-resistant MDD patients // J. Affect. Dis. 2008. Vol. 110, N. 3. P. 260–264.
17. Angst J. A clinical analysis of the effects of tofranil in depression. Longitudinal and follow-up studies // Treatment of blood-relations. Psychopharmacologia. 1961. N 2. P. 381–407.
18. Arranz M.J., Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? // Schizophr. Bull. 2008. Vol. 34, N 6. P. 1130–1144.
19. Bagdy G., Juhasz G. Biomarkers for personalised treatment in psychiatric diseases // Expert. Opin. Med. Diagn. 2013. Vol. 7, N 5. P. 417–422.
20. Balestri M., Calati R., Serretti A., De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits // Int. Clin. Psychopharmacol. 2014. 29. P.1–15.
21. Bares M., Novak T., Kopecek M., Stopkova P. et al. Antidepressant monotherapy compared with combinations of antidepressants in the treatment of resistant depressive patients: a randomized, open-label study // Int. J. Psychiatry Clin. Pr. 2013. P. 35–43.
22. Berlim M.T., Turecki G. 2007b. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials // Eur. Neuropsychopharmacol. 2017. P. 696–707.
23. Biernacka J.M., Sangkuhl K., Jenkins G., Whaley R.M. et al. The International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC): a genome-wide association study of antidepressant treatment response // Transl. Psychiatry. 2015. N 5. P. 553.
24. Carvalho A.F., Berk M., Hyphantis T.N., McIntyre R.S. The integrative management of treatment-resistant depression: a comprehensive review and perspectives // Psychother. Psychosom. 2014. Vol. 83. P. 70–88.
25. Cheng I.C., Liao S.C., Lee M.B., Tseng M.M. Predictors of treatment response and length of stay for inpatients with major depression // J. Formosan Med. Assoc. 2007. Vol. 106. P. 903–910.
26. Cloninger C.R., Svrakic D.M., Przybeck T.R. A psychological model of temperament and character // Arch. Gen. Psychiatry. 1993. Vol. 50. P. 975–990.
27. Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP). Concept Paper on the Need for Revision of Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression with regard to Treatment Resistant Depression. European Medicines Agency. London, 2009.
28. Committee for Medicinal Products for Human Use, 2013, Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression.
29. Crettol S., de Leon J., Hiemke C., Eap C.B. Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine // Clin. Pharmacol. Ther. 2014. Vol. 95. N 3. P. 254–257.
30. Dudek D., Rybakowski J.K., Siwek M., Pawlowski T., Lojko D., Roczeń R., Kiejna A. Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity // J. Affect. Disord. 2010. Vol. 126. P. 268–271.
31. Fabbri C., Minarini A., Niitsu T., Serretti A. Understanding the pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors // Expert Opin Drug Metab. Toxicol. 2014. Vol.10. P. 1093–118.
32. Fang Y., Yuan C., Xu Y. et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of extended-release venlafaxine, mirtazapine, and paroxetine in treatment-resistant depression: a double-blind, randomized pilot study in a Chinese population // J. Clin. Psychopharmacol. 2010. Vol. 30. P. 57–364.
33. Franchini L., Serretti A., Gasperini M., Smeraldi E. Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees // J. Psychiatr. Res. 1998. Vol. 32. P. 255–259.

34. Gadad B.S., Jha M.K., Czysz A., Furman J.L., Mayes T.L., Emslie M.P., Trivedi M.H. Peripheral biomarkers of major depression and antidepressant treatment response: Current knowledge and future outlooks // *J. Affect. Dis.* 2017. P. 30671–30677.
35. Garcia-González J., Tansey K.E., Hauser J., Henigsberg N. et al. Pharmacogenetics of antidepressant response: A polygenic approach // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2017. Vol. 75. P. 128–134.
36. Garriock H.A., Hamilton S.P. Genetic studies of drug response and side effects in the STAR*D study, part 2 // *J. Clin. Psychiatry*. 2009. N 9. P. 1323–1325.
37. Gaynes B.N., Dusetzina S.B., Ellis A.R., Hansen R.A., Farley J.F., Miller W.C., Sturmer T. Treating depression after initial treatment failure: directly comparing switch and augmenting strategies in STAR*D // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2012. Vol. 32. P. 114–119.
38. Gaynes B.N., Warden D., Trivedi M.H., Wisniewski S.R., Fava M., Rush A.J. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression // *Psychiatr. Serv.* 2009. Vol. 60. P. 1439–1445.
39. Hall-Flavin D.K., Winner J.G., Allen J.D., Jordan J.J., Nesheim R.S., Snyder K.A., Drews M.S., Eisterhold L.L., Biernacka J.M., Mrazek D.A. Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression // *Transl. Psychiatry*. 2012. N 2. P. 172.
40. Hamilton S.P. The promise of psychiatric pharmacogenomics // *Biol. Psychiatry*. 2015. N 1. P. 29–35.
41. Insel T.R. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry // *Am. J. Psychiatry*. 2014. NH 4. P. 395–397.
42. Jenkins E., Goldner E.M. Approaches to understanding and addressing treatment-resistant depression: a scoping review // *Depress. Res. Treat.* 2012. N 4. P.69–80.
43. Juruena M.F., Pariante C.M., Papadopoulos A.S., Poon L., Lightman S., Cleare A.J. Prednisolone suppression test in depression: prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance // *Br. J. Psychiatr.* 2009. Vol.194. 4. P. 342–349.
44. Kalow W., Tang B.K., Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research // *Pharmacogenetics*. 1998. Vol. 8. N 4. P. 283–289.
45. Kito S., Fujita K. and Koga Y. Changes in regional cerebral blood flow after repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2008. Vol. 20. N 1. P.74–80.
46. Kunst A.E., Bos V., Lahelma E., Bartley M. et al. Trends in socioeconomic inequalities in self-assessed health in 10 European countries // *Int. J. Epidemiol.* 2005. Vol. 34. P.295–305.
47. Lauritzen L., Brambilla P., Mazzocchi A., Harsløf L.B., Ciappolino V., Agostoni C. DHA Effects in Brain Development and Function // *Nutrients*. 2016. Vol. 8. P. 6.
48. Mandelli L., Serretti A., Souery D., Mendlewicz J., Kasper S., Montgomery S., Zohar J. High occupational level is associated with poor response to treatment of depression // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016. Vol. 26. P.1320–1326.
49. Matsunaga M., Okamoto Y., Suzuki S.I. et al. Psychosocial functioning in patients with treatment-resistant depression after group cognitive behavioral therapy // *BMC Psychiatry*. 2010. Vol.10, N 22.
50. Mogi T., Yoshino A. The multiple diagnoses of comorbid anxiety disorders and higher interpersonal sensitivity predict treatment-resistant depression. // *Asian J. Psychiatry AJP*. 2017. Vol. 26. P.131–135.
51. Möller H.J.I., Bitter I., Bobes J., Fountoulakis K., Höschl C., Kasper S. European Psychiatric Association. Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression // *Eur Psychiatry*. 2012. Vol. 27. P.114–128.
52. Moore T.R., Hill A.M., Panguluri S.K. Pharmacogenomics in psychiatry: implications for practice // *Recent. Pat. Biotechnol.* 2014. Vol. 8, N 2. P.152–159.
53. Murphy E., McMahon F.J. Pharmacogenetics of antidepressants, mood stabilizers, and antipsychotics in diverse human populations // *Discov. Med.* 2013. Vol. 16. P. 113–122.
54. O'Reilly R.L., Bogue L., Singh S.M. Pharmacogenetic response to antidepressants in a multigenerational family with affective disorder // *Biol. Psychiatry*. 1994. Vol. 36, N 7. P. 467–471.
55. Pare C. M., Rees L., Sainsbury M.J. Differentiation of two genetically specific types of depression by the response to anti-depressants // *Lancet*. 1962. N 2. P. 1340–1343.
56. Perera T., George M.S., Grammer G., Janicak P.G., Pascual-Leone A., Wirecki T.S. The clinical TMS society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder // *Brain Stimul.* 2016. N 9. P. 336–346.
57. Pirmohamed M. Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2014. Vol. 15. P. 349–370.
58. Preston T.C., Shelton R.C. Treatment resistant depression: strategies for primary care // *Curr. Psychiatry Rep.* 2013. Vol. 15. P. 370.
59. Rosso G., Rigardetto S., Bogetto F., Maina G. A randomized, single-blind, comparison of duloxetine with bupropion in the treatment of SSRI-resistant major depression // *J. Affect. Disord.* 2012. Vol. 136. P. 172–176.
60. Rush A.J., Fava M., Wisniewski S.R. et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design // *Control. Clin. Trials* 2004. Vol. 25. P. 119–142.
61. Salloum N.C., McCarthy M.J., Leckband S.G., Kelsoe J.R. Towards the clinical implementation of pharmacogenetics in bipolar disorder // *BMC Med.* 2014. Vol. 30. P. 90.
62. Savitz J., Preskorn S., Teague T.K. et al. Minocycline and aspirin in the treatment of bipolar depression: a protocol for a proof-of-concept, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2x2 clinical trial // *BMJ Open*. 2012. N 2. P. 1776.
63. Schinkel A.H., Jonker J.W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family, an overview // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003. N 1. P. 3–29.
64. Schosser A., Serretti A., Souery D., Mendlewicz J., Zohar J., Montgomery S., Kasper S. European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) - where have we gone so far: review of clinical and genetic findings // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012. 22. P. 453–468.
65. Simpson G.M. et al. An 8-week open-label trial of a 6-day course of mifepristone for the treatment of psychotic depression // *J. Clin. Psychiatry* 2005. Vol. 66. P. 598–602.
66. Souery D., Oswald P., Massat I. et al. Group for the Study of Resistant Depression, Clinical factors associated with treatment resistance in major depression: results from a European Multicenter Study // *J. Clin. Psychiatry* 2007. Vol. 68. P. 1062–1070.
67. St Pourcain B., Haworth C., Davis O. et al. Heritability and genome-wide analyses of problematic peer relationships during childhood and adolescence // *Human Genetics*. 2014. N 6. P. 539–551.
68. Staddon S., Arranz M. J., Mancama D. et al. Clinical applications of pharmacogenetics in psychiatry // *Psychopharmacology*. 2002. N 1. P. 8–23.
69. Takahashi M., Shirayama Y., Muneoka K., Suzuki M., Sato K., Hashimoto K. Personality Traits as Risk Factors for Treatment-Resistant Depression // *PLoS ONE* 2013. 8(5). e63756.
70. Trivedi M.H., McGrath P.J., Fava M., Parsey R.V. et al. Establishing moderators and biosignatures of antidepressant response in clinical care (EMBARC): Rationale and design // *J. Psychiatr. Res.* 2016. Vol.78. P. 11–23.
71. Uher R., Tansey K.E., Rietschel M. et al. Investigators. Collaborators (28) Common genetic variation and antidepressant efficacy in major depressive disorder: a meta-analysis of three genome-wide pharmacogenetic studies // *Am. J. Psychiatry*. 2013. N 2. P. 207–217.
72. Viinamaki H., Haatainen K., Honkalampi K. et al. Which factors are important predictors of non-recovery from major depression? A 2-year prospective observational study // *Nordic. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 60. N.5. P. 410–416.
73. Watkins E., Scott J., Wingrove J. et al. Rumination-focused cognitive behaviour therapy for residual depression: a case series // *Behav. Res. Therapy*. 2007. Vol. 45. N 9. P. 2144–2154.
74. Winner J.G., Carhart J.M., Altar C.A. et al. Combinatorial pharmacogenomic guidance for psychiatric medications reduces overall pharmacy costs in a 1 year prospective evaluation // *Curr. Med. Res. Opin.* 2015. Vol. 31. P.1633–1643.
75. Zajkowska Z.E., Englund A., Zunszain P.A. Towards a personalized treatment in depression: endocannabinoids, inflammation and stress response // *Pharmacogenomics*. 2014. Vol. 15. P. 687–698.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ДЕПРЕССИИ КАК ОБЪЕКТ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО БИОМЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.Э. Мазо, А.О. Кибитов, Г.В. Рукавишников, М.А. Ганзенко, Е.М. Грицевская, Д.В. Фадеев,
Ю.Р. Палкин, О.В. Лиманкин, Н.Г. Незнанов

Проблема отсутствия адекватного терапевтического ответа при депрессивном расстройстве остается одной из наиболее актуальных и дискуссионных в клинической психиатрии: у 60% пациентов терапия первым назначенным антидепрессантом оказывается неэффективной, а 15–33% – не отвечают на терапию при использовании множественных адекватных терапевтических курсов.

Представляется оптимальным подход, рассматривающий терапевтическую резистентность при депрессиях как биологический феномен с существенным генетическим контролем. Терапевтическая резистентность при депрессиях может быть непосредственным объектом доказательного проспективного мультицентрового комплексного междисциплинарного исследования. Целью исследования должен

быть прямой анализ факторов, формирующих терапевтическую резистентность и специфичных для нее, а не для применяемых препаратов, отдельных групп пациентов, диагностических типов и подтипов заболевания и его клинических особенностей. Именно такой подход может обеспечить клинически значимый результат в виде комплекса валидных биомаркеров для прогноза риска развития терапевтической резистентности и реальной персонализации терапии в рамках повышения ее эффективности и повышения качества оказания психиатрической помощи.

Ключевые слова: депрессия, терапевтическая резистентность, антидепрессанты, доказательные исследования, фармакогенетика, биомедицина, психиатрия.

THERAPEUTIC RESISTANCE IN DEPRESSION AS A SUBJECT FOR INTERDISCIPLINARY BIOMEDICAL INVESTIGATION

G.E. Mazo, A.O. Kibitov, G.V. Rukavishnikov, M.A. Ganzenko, E.M. Grytcevskaia,
D.V. Fadeev, U.R. Palkin, O.V. Limankin, N.G. Neznanov

Lack of therapeutic response in patients with depressive disorders happens to be one of the most important and disputable issues in clinical psychiatry: 60% of patients do not respond to the first prescribed antidepressant, and 15% to 33% do not respond to multiple adequate medications.

The authors propose to consider therapeutic resistance in depression as a biological phenomenon with significant genetic control. Therapeutic resistance in depression can be a direct object of evidence-based, prospective, multicenter, complex and interdisciplinary investigations. The goal of such research should be direct analysis of factors involved in therapeutic

resistance and specific for it – not those concerning individual medications, patient groups, diagnostic variants and subtypes of disorder and its clinical characteristics. This approach could deliver a significant result, for instance, a number of valid biomarkers to predict the risk of therapeutic resistance and allow real personalized treatment that would contribute to efficacy and quality of psychiatric care.

Key words: depression, therapeutic resistance, antidepressants, evidence-based investigations, pharmacogenetics, biomedicine, psychiatry.

Мазо Галина Элевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М.Бехтерева» Минздрава России; e-mail: galina-mazo@yandex.ru

Кибитов Александр Олегович – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» им. В.П.Сербского Минздрава РФ, Москва; в.н.с. отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-mail: druggen@mail.ru

Рукавишников Григорий Викторович – научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-mail: grigory_v_g@mail.ru

Ганзенко Мария Аркадьевна – научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М.Бехтерева» Минздрава России; e-mail: maga_85@mail.ru

Грицевская Елена Михайловна – заведующая отделением СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П.Кашенко»; e-mail: hospital@kaschenko-spb.ru

Фадеев Дмитрий Валерьевич – заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Городская психиатрическая больница №7 им. Академика И.П. Павлова»; e-mail: bps7@zdrav.spb.ru

Палкин Юрий Рудиевич – главный врач СПб ГБУЗ «Городская психиатрическая больница №7 им. Академика И.П.Павлова»; e-mail: bps7@zdrav.spb.ru

Лиманкин Олег Васильевич – доктор медицинских наук, главный врач СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П.Кашенко», главный психиатр-эксперт Росздравнадзора по Северо-Западному ФО РФ, вице-президент Российского общества психиатров; e-mail: hospital@kaschenko-spb.ru

Незнанов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М.Бехтерева» Минздрава России, Президент Российского общества психиатров, главный внештатный специалист-эксперт по психиатрии Росздравнадзора, Президент Всемирной ассоциации динамической психиатрии; e-mail: spbinsb@bekhterev.ru