

СТРАТЕГИЯ АУГМЕНТАЦИИ КАК ОДИН ИЗ ВИДОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ (ЛИТИЙ И ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ)

Г.Э. Мазо¹, Л.Н. Горобец²

¹ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

²Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Широкая распространенность и многообразие депрессивных расстройств, как можно судить по многочисленным публикациям, вызывают повышенный интерес у исследователей не только с точки зрения изучения их психопатологии, систематики и этиопатогенетических основ [4, 8, 25]. Центральной проблемой на протяжении многих лет по-прежнему остаются способы терапевтической коррекции депрессий. Еще до внедрения в психиатрическую практику тимоаналептических препаратов на основании имеющихся на тот момент данных о нарушениях гипоталамо-гипофизарной регуляции, особенностях биохимического метаболизма и иммунологической реактивности у больных с аффективной патологией предлагалось использование ряда средств и нефармакологических методов, которые могли оказаться эффективными в отношении терапии депрессивных расстройств. В качестве монотерапии в этом контексте использовались гормональные препараты гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (ГГТ-ось), половые гормоны, вазопрессин, бета-эндорфин, L-дофа, фенилаланин, тирозин, L-троптофан, α - и β -адреноблокаторы, рубидий, цезий, литий, β -стимуляторы, сукцинат натрия, левомизол, иглорефлексотерапия, депривация сна и др. Как показала практика, эффективность монотерапии указанными препаратами оставалась весьма проблематичной, не в последнюю очередь, в связи с большим количеством их побочных эффектов, а применение нефармакологических методов лечения оказывалось эффективным только в незначительном числе случаев [1, 2].

С началом эры «классической» психофармакотерапии депрессий применение вышеуказанных препаратов на определенное время отошло на задний план и уже казалось, что оно не имеет перспектив. Однако

современная реальность опровергла это предположение.

Не вызывает сомнений тот факт, что в настоящее время основным терапевтическим подходом для лечения больных с депрессиями является применение антидепрессантов различных классов. Вместе с тем, по данным многочисленных исследований, их эффективность составляет только около 30% [4, 25, 30, 47, 51].

В связи с этим обстоятельством, основным терапевтическим трендом последних лет является применение комбинированной фармакотерапии у больных с депрессивными расстройствами. Одним из видов такой терапии депрессий является аугментация. Особенно актуален этот подход в отношении терапевтически резистентных депрессий.

Стратегия аугментации

Несмотря на то, что в последнее время часто говорят о появлении большого интереса исследователей к аугментации действия антидепрессантов, этот метод терапии давно и активно исследовался и получил большое распространение в практике врачей психиатров [4]. Стратегия аугментации подразумевает добавление другого вещества, которое само по себе не используется в качестве специфического препарата для лечения депрессии, но способно усилить ответ на принимаемый антидепрессант. В настоящее время изучается большое количество препаратов с различным механизмом действия, которые потенциально могут быть использованы в качестве веществ, потенцирующих действие антидепрессантов. Как видно из табл. 1, аугментацию в зависимости от используемого препарата или метода подразделяют на фармакологическую, гормональную и нефармакологическую.

Стратегии биологической аугментации лечения пациентов с «большой депрессией» с неполным ответом и с его отсутствием [15]

Стратегия лечения	Механизм/классификация препарата
Фармакологическая аугментация	
Литий	Стабилизатор настроения
Вальпроат, карбамазепин	Антиконвульсант/стабилизатор настроения
Пиндолол	Антагонист 5-НТ 1А-ауторецепторов, блокатор бета-рецепторов
Буспирон	Агонист 5-НТ 1А и D ₂ -рецепторов
Стимуляторы	Ингибция выброса и обратного захвата дофамина и норадреналина
Бромокриптин	Агонист дофамина (D ₂)
Перголид	Агонист дофамина (D ₁ /D ₂)
Резерпин	Ингибитор обратного захвата биогенных аминов
Оланзапин, рисперидон	Антипсихотик Антагонист 5-НТ ₂
Гормональная аугментация	
T ₃	Тиреоидный гормон
T ₄	Тиреоидный гормон
Эстрогены (только для женщин)	Стероидный гормон яичников
Дегидроэпиандростерон (DHEA)	Андрогенный гормон надпочечников
Смешанные	
Кетоконазол, метирапон	Периферическая супрессия кортизола
L-триптофан	Незаменимая аминокислота, предшественник 5-НТ
Нефармакологическая аугментация	
ЭСТ	Электрическая стимуляция, вызывающая эпилептиформные приступы в мозге
Транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS)	Неинвазивная стимуляция коры головного мозга
Вагусная стимуляция (VNS)	Автономные сигналы, адресованные лимбической и кортикальной функциям

Разделение между фармакологической и гормональной аугментацией является в определенной мере условным. Хотя авторы такой классификации аугментационных подходов и предлагают выделение смешанной аугментации, но, на наш взгляд, эта группа существенно шире [4]. Так, карбонат лития является не только стабилизатором настроения, но и тиреостатическим препаратом. Таким образом, его применение можно рассматривать и как фармакологическую, и как гормональную аугментацию. Это же относится и к бромокриптину, который способствует снижению уровня пролактина – гормона, влияющего на аффективный статус пациентов [3].

В настоящее время наиболее обоснованными являются аугментационные подходы с использованием лития, тиреоидных гормонов и антипсихотиков второго поколения (АВП) [64, 68]. Остальные фармакологические и гормональные препараты тестируются для использования с этой целью, а их широкое применение в лечебной практике проблематично, так как нет обоснованной точки зрения о соотношении рисков и пользы. В данном обзоре мы остановимся на проблеме аугментации литием и тиреоидными гормонами.

Применение карбоната лития для аугментации действия антидепрессантов у пациентов с депрессивным расстройством

Применение карбоната лития для терапии депрессивных состояний используется в течение многих лет. Первоначально карбонат лития был известен как препарат, обладающий тиреостатической активностью, и использовался в эндокринологии для терапии легких форм гипертиреоза. В 1949 г. австралийский врач Джон Кейд продемонстрировал, что назначение лития вызвало снотворный эффект у больных с маниакальным синдромом. Изучение эффективности карбоната лития как препарата, обладающего противорезистентной активностью, началось с 1968 г., когда было проведено открытое исследование, в которое было включено 24 биполярных пациента [67]. В последнее десятилетие, несмотря на появление АВП и широкое использование антиконвульсантов, карбонат лития остается приоритетным у пациентов с биполярным расстройством, причем установлен его антимиакальный, антидепрессивный и противорецидивный эффекты [10, 58, 66].

Применение лития при монополярной депрессии в сочетании с антидепрессантами впервые было описано С. de Montigny в 1981 г. В настоящее время

назначение карбоната лития наряду с АВП для аугментации действия антидепрессантов у пациентов с терапевтически резистентными депрессиями рассматривается как метод лечения, имеющий широкое распространение в клинической практике и убедительную доказательную базу [16, 18, 28, 43]. Эти рекомендации в целом основаны на мета-анализах сопоставимых размеров эффекта АВП, лития и плацебо: объединенная разница ответов (по сравнению с плацебо) составила 20,7% для лития [49] и 14,4% – для АВП [48].

Вместе с тем, необходимо отметить, что трудности оценки ряда сопоставляемых параметров были сопряжены с неоднородностью анализируемого материала. Во-первых, размеры эффектов для АВП были основаны на большей величине выборки (N=16, n=3 480) по сравнению с литием (N=9, n=237) [48, 49]. Во-вторых, клинические испытания, рассматривающие АВП, в основном характеризовались более высоким методологическим качеством, чем те, которые оценивали свойства лития. В-третьих, в большинстве исследований для оценки аугментации лития в качестве антидепрессантов в основном использовались трициклические антидепрессанты (ТЦА), в то время как по АВП-аугментации – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадренергические и специфические серотонинергические (НССА) антидепрессанты. Тем не менее, степень эффекта была эквивалентна для обоих классов антидепрессантов, что способствовало распространенному предположению о том, что литий предпочтительно эффективен в сочетании с ТЦА [49].

Кроме того была обнаружена незначительная тенденция, предполагающая приоритет в назначение ТЦА в сочетании с литием (16,13%) по сравнению с АВП (6,29%). С другой стороны, обратная тенденция присутствовала для СИОЗС, которые чаще назначались вместе с АВП (32,39%), чем с препаратами лития (9,68%) [49].

Определенный интерес представляют данные мета-анализов M.Vaueг и соавт. [20] и J.C.Nelson и соавт. [48] в отношении случаев резистентности к терапии при лечении большого депрессивного расстройства (БДР), которые предполагают эффективную аугментацию помимо АВП препаратами лития. Поскольку обе стратегии аугментации (как АВП, так и литием) последовательно рекомендованы в качестве руководящих принципов лечения при резистентных случаях БДР [19], возникает вопрос, какие факторы могут повлиять на решение клиницистов использовать либо АВП, либо препараты лития в качестве добавочного терапевтического средства. Ответы на эти вопросы, в частности, были получены в ряде исследований последних лет.

Так, в рамках европейского мультицентрового исследования M.Dold, L.Bartova [29], в котором сравнивались переменные, связанные с примене-

нием аугментации основного лечения АВП и препаратами лития при фармакотерапии БДР, получены данные о том, что только высокая степень выраженности депрессивной симптоматики послужила предиктором для выбора в качестве аугментации АВП нежели препаратов лития. Только 8,9% пациентов получали литий как аугментирующее средство, и в клинической практике аугментация АВП была явно предпочтительнее добавления препаратов лития. Подобные данные были представлены в более раннем мультицентровом натуралистическом исследовании (n=1 044) F.Seemuller и соавт. [59], оценивавших результаты, полученные в 12-ти психиатрических больницах Германии. Вероятно, использование препаратов лития в повседневной клинической практике, как считают авторы, ограничено требованием непрерывного определения его уровня в плазме и в связи с ожиданием серьезных побочных эффектов. Это предположение главным образом основано на выводах, представленных STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression – Последовательные альтернативы лечения по ослаблению проявлений депрессии), где литий был признан препаратом, значительно чаще вызывающим побочные эффекты и характеризующимся более высокой скоростью выбывания из исследования, чем триодтиронин (Т₃) [50].

В другом систематическом обзоре и мета-анализе с целью поиска доказательств целесообразности аугментирующих вмешательств при терапевтически резистентных депрессиях (ТРД), проведенных R.Strawbridge, B.Carter [63], включающем только рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), не менее 10 участников и, по меньшей мере, один курс терапии и исключаящие пациентов с психотическими проявлениями или биполярной депрессией, обнаружена более высокая эффективность аугментации по сравнению с плацебо.

Еще в одном мета-анализе улучшение при фармакологическом лечении депрессии, не реагирующей на один или несколько антидепрессантов, сообщено о сопоставимых по частоте, выраженности и переносимости побочных эффектах АВП и лития [68]. Доказательства при этом менее достоверны (часто оценивались в открытых исследованиях) [18, 32, 57], но перспективны для дальнейшего изучения эффективности терапии литием. Всемирная федерация обществ биологической психиатрии Force рекомендует использовать литий в качестве препарата первой линии для ТРД и кветиапина или арипипразола в качестве альтернативы. Для настоящего обзора было найдено только одно рандомизированное исследование кветиапина, в котором он признан не уступающим литию [19]. Авторы приходят к выводу, что для более взвешенных оценок требуется анализ большего количества сопоставимых исследований.

Только при использовании менее строгих критериев ТРД было возможным проведение сетевого

мета-анализа. В 2015 г. X.Zhou и соавт. [68] сообщили о значительной эффективности в качестве аугментирующих средств кветиапина, арипипразола, лития и гормонов щитовидной железы по сравнению с плацебо.

Эффекты лития в сочетании с антидепрессантами подробно изучены в экспериментах на животных и в ходе клинических исследований. Вместе с тем, несмотря на значительное количество работ в этом направлении, в настоящее время точный механизм действия солей лития остается неизвестным [31, 60]. Основные нейробиологические эффекты лития приведены в табл. 2.

Аугментационное влияние лития на антидепрессанты в большей степени связывают с серотониновой трансмиссией. Установлено, что присоединение лития вызывает значительное ее повышение [61]. Но этот эффект является краткосрочным и не сохраняется при длительном введении препарата.

Кроме того, выявлено существенное влияние лития на гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальную систему, заключающееся в увеличении продукции кортизола и АКТГ. В последнее время много внимания уделяется изучению тонких механизмов подобных эффектов. Предполагается, что литий воздействует на нейротрансмиттерную передачу на различных уровнях, в частности, действует на рецепторном уровне, на уровне системы вторичных посредников, через систему протеинкиназы С, а также непосредственно на экспрессию генов. Одна из последних находок – выраженное увеличение под воздействием лития уровня нейротрофического фактора, обуславливающее защиту нейронов от проапоптотических стимулов [24]. Эти данные были получены в эксперименте на животных, а их значение при использовании лития для терапии депрессии предстоит еще уточнить.

В более ранних исследованиях применения лития для аугментации антидепрессантов была отмечена

высокая скорость наступления антидепрессивного эффекта. Авторы неконтролируемых испытаний сообщали о том, что у 60–70% пациентов после добавления лития к антидепрессантам быстро (в пределах 48–72 час.) проявлялось тимоаналептическое действие. Это позволило авторам говорить о «стартер-эффекте», связанным с добавлением лития [27]. Данные двойных слепых плацебо-контролируемых исследований подтверждают эффективность лития, но результаты о скорости терапевтического эффекта не столь оптимистичны. Примерно у 40–50% больных депрессией начало его действия более постепенное – на протяжении 2–3 недель [26].

В научной литературе имеются исследования, авторы которых ставили задачу найти клинические предикторы успешного ответа на аугментацию литием. С этой целью изучалось большое количество клинических показателей. При анализе полученных результатов обращает внимание их противоречивость. Вероятно, это связано с погрешностями в дизайне, так как большинство работ в этом направлении являются ретроспективным анализом. Такой дизайн не дает возможность использования психометрических шкал, и ответ на терапию оценивается по отчету пациентов или на основании только клинических наблюдений.

Наибольшая зависимость ответа на терапию была связана с тяжестью депрессивного состояния. Это относится как к выраженности депрессии, так и к количеству перенесенных депрессивных фаз. При большей выраженности депрессии увеличивается вероятность положительного терапевтического ответа на добавление к терапии антидепрессантами лития [22, 46]. В исследовании M.Dold, L.Bartova [29], напротив, только высокая степень выраженности депрессивной симптоматики послужила предиктором для выбора в качестве аугментации АВП по сравнению с препаратами лития. Также имеются данные, свидетельствующие, что пациенты, перенесшие более 3 депрессивных эпизодов, лучше реагируют на аугментацию литием [65], как и пациенты с суицидальным риском [32].

Из клинических особенностей депрессивного статуса обращают внимание на такие показатели, как снижение веса в течение депрессивной фазы и психомоторная заторможенность, которые предлагают рассматривать в качестве предикторов хорошего терапевтического ответа [11].

Была предложена гипотеза о зависимости терапевтической чувствительности от состояния тиреоидного статуса [40]. Обоснованием для этих исследований служат данные о тиреостатической активности солей лития. Но прицельно этот вопрос изучался на малых группах пациентов с патологией щитовидной железы, что не дает возможности сделать убедительных выводов [22].

Конечно, понятен и интерес исследований к оценке влияния на терапевтический ответ аугмен-

Таблица 2

Краткое описание основных нейробиологических эффектов лития [31]

Система	Эффект лития
Функция 5-НТ	Существенное повышение
Функция ацетилхолинэстеразы	Существенное повышение
Функция натрия	Повышение
Функция дофамина	Снижение
Функция ГАМК	Повышение
Инозитол	Снижение
cAMP	Снижение
Протеинкиназа С	Снижение
Гликоген-синтаза-киназа	Существенное повышение
Мозговой нейротрофический фактор	Повышение
Проапоптозные белки (p53, BAX)	Снижение

тации литием полярности заболевания. В ряде работ было показано, что на присоединение лития существенно лучше реагируют пациенты с биполярной депрессией [10, 58, 65].

Концентрация лития в плазме крови, необходимая для получения антидепрессивного эффекта у терапевтически резистентных пациентов, точно не установлена, но, как правило, адекватными считаются концентрации 0,5–0,8 ммоль/л. Обычно лечение литием лучше всего начинать с низкой дозы, например, 200–400 мг в сутки, особенно если пациенты принимают серотонинергические антидепрессанты, в частности, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО).

Основные проблемы аугментации литием связаны с его побочными эффектами, которые могут ограничивать применение этого метода противорезистентной терапии. Литий имеет узкий терапевтический индекс и вызывает много побочных эффектов, причем они могут развиваться как на фоне повышенной концентрации лития в крови, так и при нормальном ее значении [31]. В табл. 3 приведены основные побочные эффекты, связанные с приемом солей лития, и их связь с концентрацией лития в крови. Именно поэтому перед назначением лития и в процессе терапии этим препаратом необходимо тщательное наблюдение за соматическим состоянием пациента.

При назначении солей лития или при наращивании доз препарата имеется опасность развития литиевой интоксикации, которая может проявляться следующей симптоматикой: тошнота, диарея, расплывчатость зрительных образов, полиурия, головокружение, мелкокоразмашистое дрожание в покое, мышечная слабость или сонливость. Мозжечковые симптомы являются главным признаком нейротоксического действия лития. По мере увеличения степени тяжести возможны паркинсонизм и хорея, что свиде-

тельствует о вовлечении базальных ганглиев. Может развиваться состояние спутанности, затемнение в глазах, фасцикуляции, гиперрефлексия, недержание мочи и кала, гипернатриемия. Изменения на электрокардиограмме могут проявляться в форме синусовой и узловой брадикардии и блокады сердца. Нарушение сознания, судорожные припадки и кома могут закончиться смертью. К факторам, предрасполагающим к токсическому действию лития при фиксированной дозе, относятся перенесенная в прошлом черепно-мозговая травма и такие соматические заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и врожденная сердечная недостаточность. К факторам риска относятся и сочетанная терапия, вызывающая взаимодействие лекарственных препаратов, предрасполагающее к повышению концентрации лития. К ним относятся препараты, вызывающие гипонатриемию и снижение клиренса лития, например, фуросемид, тиазидные диуретики и некоторые антидепрессанты.

Пациенты с подозрением на интоксикацию литием подлежат наблюдению минимум в течение 24 часов. Следует отменить литий или снизить его дозу. Необходимо немедленно проверить концентрацию лития, а затем проверять каждые 6–12 часов в зависимости от клинических проявлений. Диагноз интоксикации литием ставят на основе клинической симптоматики. Терапевтическая концентрация не исключает интоксикации. В умеренно выраженных случаях необходимо уделять внимание контролю гидратации, водно-электролитного баланса и электрокардиограммы. В более тяжелых случаях следует рассматривать вопрос о проведении гемодиализа: следует назначать его в случае, если концентрация лития в сыворотке крови выше 3 ммоль/л, если развивается кома или шок или когда защитные меры оказались безуспешными. Важно наблюдать за динамикой симптомов во времени. Для достижения клинического улучшения может потребоваться до трех недель [31].

Таблица 3

Побочные эффекты, связанные с приемом солей лития [31]

Ранние (1–14 дней)	Среднесрочные (14–365 дней)	Поздние (>365 дней)
Связанные с высокой концентрацией лития ($\geq 0,8$ ммоль/л)		
Желудочно-кишечные: отсутствие аппетита, неприятный вкус во рту, диарея	Желудочно-кишечные: рвота, сухость во рту Почечные: полиурия, нефрогенный несахарный диабет Неврологические: тремор Сердечные: инверсия Т-зубца на ЭКГ, дизритмия Кожные: усугубление течения кожных заболеваний, например, псориаза	Когнитивные: замедленная реакция, нарушение памяти Почечные: почечная недостаточность Неврологические: миопатия, атаксия
Не связанные с высокой концентрацией лития		
Щитовидная железа: снижение уровня T_4 (преходящее)	Щитовидная железа: нетоксический зоб, гипотиреоз, гипер- тиреоз (редко) Желудочно-кишечные: стойкая умеренно выраженная диарея Гематологические: лейкоцитоз Неврологические: слабость	Обменные: увеличение массы тела

При назначении лития врачи должны проявлять бдительность относительно риска развития почечной недостаточности. Пациенты, длительно получающие лечение, могут страдать прогрессирующим нарушением концентрационной функции почек, имеющим необратимый характер после прекращения лечения. Предполагается, что это нарушение обусловлено основным повреждением почек, а не нефрогенным несахарным диабетом. Опубликованы сведения о корреляции нарушения концентрационной функции почек с длительностью лечения литием [62]. Не исключена связь между этим функциональным нарушением и хронической интерстициальной нефропатией [35, 62].

При назначении солей лития необходимо обращать внимание на функцию щитовидной железы. Гипотиреоз – частая проблема, встречающаяся у пациентов, получающих терапию солями лития. Специальные исследования, направленные на изучения этой проблемы, свидетельствуют о том, что у 8–10% из этой категории больных регистрируется гипотиреоз, а у 25% – субклинический гипотиреоз [42, 44]. Некоторые авторы считают, что субклинический гипотиреоз в повседневной врачебной практике у этой группы пациентов встречается чаще, но отсутствие клинических признаков ведет к низкой выявляемости этого заболевания. У 50% больных на фоне приема солей лития регистрируется зоб [52]. Именно поэтому на фоне приема солей лития необходимо регулярно обследовать щитовидную железу, включая проведение УЗИ [17, 62].

Не исключается влияние тиреоидной патологии на фоне приема солей лития и на ход терапевтического процесса. Имеются исследования, авторы которых предполагают, что развитие гипотиреоза может определять в дальнейшем ухудшение течения аффективного расстройства и развитие терапевтической резистентности [41, 42].

В современной литературе крайне мало исследований, нацеленных на выделение пациентов, составляющих группу риска развития патологии щитовидной железы на фоне назначения солей лития. Длительность приема солей лития – один из факторов, на которые обращают внимание все исследователи. Кроме этого, в группу риска входят женщины старше 40 лет [41], пациенты, у которых регистрировались нарушения тиреоидного статуса до назначения солей лития или родственники которых страдают заболеванием щитовидной железы [52].

Тиреоидные гормоны для аугментации антидепрессантов

Один из основных методов гормональной аугментации – это добавление к антидепрессанту 3-йодтиронина (T_3) или тироксина (T_4). Основанием для изучения этого метода послужили данные о связи нарушений функции щитовидной железы и депрессии. Известно, что субклиническая, а иногда и

клиническая депрессия – одно из частых проявлений гипотиреоза. Назначение тиреоидных гормонов (T_3 и T_4) улучшает эмоциональный статус и когнитивные функции у этой группы пациентов [23].

Большое количество пациентов с депрессивным расстройством имеют субклинические нарушения функции щитовидной железы, которые могут негативно влиять на терапевтическую чувствительность при назначении антидепрессантов [33]. Причем в исследовании с использованием СИОЗС показано, что при коррекции субклинического гипотиреоза улучшается и чувствительность к антидепрессантам [33]. Однако влияние нарушения функции щитовидной железы на формирование терапевтически резистентных депрессивных состояний в ряде исследований ставится под сомнение [37, 39].

Потенциальный механизм действия тиреоидных гормонов при резистентной депрессии остается не до конца изученным. Имеются данные, подтвержденные в экспериментах на животных [56], что применение гормонов щитовидной железы способствует снижению активности аутоингибиторных 5-НТ1А-рецепторов, а, следовательно, увеличению высвобождения серотонина в корковых структурах. Известно, что гормоны щитовидной железы выполняют важную роль в регулировании деятельности центральной норадренергической системы, влияние которой также может усиливать антидепрессивную активность. Кроме того, предполагается, что трийодтиронин может действовать как со-трансмисмиттер норадреналина в адренергических структурах нервной системы [34].

Тиреоидные гормоны используются для лечения пациентов с депрессией, но большее количество исследований направлено на применение с этой целью T_3 . При этом изучаются два основных направления:

- стратегия акселерации, когда T_3 используют у пациентов, не имеющих данных о терапевтической резистентности к антидепрессантам. T_3 назначают на начальной стадии антидепрессивной терапии для ускорения терапевтического ответа;

- стратегия аугментации, когда T_3 назначают пациентам, продемонстрировавшим резистентность к антидепрессантам, то есть получившим адекватный по длительности курс антидепрессивной терапии.

Стратегия акселерации действия антидепрессантов тиреотропными гормонами изучается достаточно давно. Известно, что сокращение сроков наступления терапевтического ответа – важный терапевтический фактор, влияющий на приверженность пациентов к лечению, а также на качество формирования ремиссии. Кроме того, такой подход можно рассматривать как профилактическую меру, направленную на уменьшение риска формирования терапевтически резистентных депрессий.

Данные о влиянии тиреоидных гормонов на скорость наступления терапевтического ответа

при использовании трициклических антидепрессантов впервые были опубликованы в конце 60-х гг. прошлого столетия [54]. Но в дальнейшем этому вопросу было уделено не так много внимания. Авторам мета-обзора научных исследований, посвященных этой тематике за последние 30 лет, удалось обнаружить только 6 работ, включающих 125 пациентов [9]. Причем большинство из исследований были проведены в период с 1969 по 1974 гг. Анализ этих исследований показал явное преимущество T_3 перед плацебо по скорости наступления терапевтического ответа. В большинстве исследований терапевтический эффект регистрировался в период 1–3 недели после добавления к терапии антидепрессантами T_3 . Кроме этого, были получены данные, что метод акселерации действия антидепрессантов более успешен у женщин.

Данные мета-анализа, безусловно, вызывают интерес к возможности на ранних сроках терапии акселерации действия антидепрессантов с помощью добавления тиреоидных гормонов. Однако сами авторы проявляют сдержанность в оценке такой тактики ведения больных. В первую очередь это связано с тем, что все включенные в анализ исследования были проведены на малом количестве пациентов. Кроме этого, лабораторная оценка тиреоидного статуса пациентов не была предусмотрена в большинстве исследований. Неясным остается вопрос, какова длительность приема T_3 , так как одни авторы считают, что достаточно 1–2-х недель, другие предполагают более длительные сроки – вплоть до достижения полной ремиссии.

По нашему мнению, целесообразность использования стратегии акселерации действия антидепрессантов тиреоидными гормонами является весьма спорной. В первую очередь это связано с возможными побочными эффектами, которые сопряжены с использованием тиреоидных гормонов. В настоящее время нет данных, свидетельствующих о влиянии короткого курса тиреоидных гормонов на дальнейшее течение заболевания, качество и продолжительность ремиссии. Вероятно, этот метод может применяться для профилактики терапевтической резистентности только в случае обоснованного выделения группы пациентов, у которых его использование может иметь явные преимущества.

Использование T_3 для аугментации действия антидепрессантов у пациентов с терапевтически резистентными депрессиями рекомендуется в большинстве алгоритмов по ведению пациентов с ТРД и имеет доказательную базу. Это относится в большей степени к аугментации действия трициклических антидепрессантов T_3 . В период с 1966 по 1985 гг. было опубликовано 8 проспективных исследований (4 из которых двойные слепые плацебо-контролируемые), в которых проанализировано 292 пациента с терапевтически резистентными депрессиями. У всех пациентов был зарегистрирован эутиреоидный

статус. Проведенный мета-анализ показал преимущество T_3 перед плацебо при присоединении к трициклическим антидепрессантам [13]. Но необходимо отметить, что когда в мета-анализ включались только двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, преимущество T_3 -аугментации было не столь явным, и в этом случае можно говорить о вероятном терапевтическом потенциале этого метода терапии.

Убедительных данных о целесообразности T_3 -аугментации действия СИОЗС у пациентов с терапевтически резистентными депрессиями пока нет. Позитивные результаты регистрировались в открытых исследованиях. Так, использование в течение трех недель T_3 в дозе 25–50 мкг позволило получить положительный эффект у 10 из 25 пациентов, резистентных к СИОЗС [8]. Причем наиболее часто положительные результаты регистрировались у женщин.

Наиболее убедительно с точки зрения доказательной медицины исследование STAR*D [50], в котором проводилось сравнение эффективности лития и T_3 для аугментации действия СИОЗС. Рандомизация была проведена 142 пациентам на третьем этапе терапии, то есть тем, кто не достиг ремиссии после двух адекватных терапевтических курсов. Продолжительность терапии составляла 14 недель, литий использовался в дозе до 900 мг в сутки, а T_3 – 50 мкг в сутки. Статистически значимых различий между двумя изучаемыми аугментационными стратегиями зарегистрировано не было. При использовании T_3 ремиссии достигли 24,7% пациентов, а лития – 15,9%. Возможно, недостатком данного исследования является отсутствие контроля плацебо, однако сравнительные результаты эффективности T_3 с солями лития косвенно свидетельствуют о терапевтическом потенциале данной комбинации.

Но в плацебо-контролируемом исследовании, в котором изучалась аугментация T_3 пароксетина, никакого преимущества T_3 перед плацебо выявлено не было [12]. Различий в эффективности у мужчин и женщин не зарегистрировано. Анализируя результаты, авторы предполагают, что они связаны с проведением тщательного отбора пациентов, исключая включение больных с субклиническими формами гипотиреоза. Таким образом, это ставит под сомнение только аугментационную активность T_3 и дает возможность предположить, что в части положительных результатов имеет значение и гормонозаместительная терапия тиреоидной недостаточности.

Дифференцированный поиск группы пациентов, чувствительных к аугментации T_3 СИОЗС, был предпринят в исследовании D.Iosifescu и совт. [38]. Полученные результаты показали, что значимо большая эффективность такого терапевтического подхода регистрируется в группе пациентов с атипичной депрессией, где результативность составляет 80% против 13,3% при других структурах депрессивного статуса.

Попытки определить зависимость терапевтической чувствительности к аугментации T_3 от уровня ТТГ дали противоречивые результаты. В одних исследованиях отмечается, что на аугментацию T_3 лучше реагируют пациенты со значением ТТГ, приближающимся к максимальной границе нормы [8]. В другом исследовании такой зависимости не выявлено [7]. Обращает на себя внимание, что зависимость терапевтического ответа от уровня ТТГ обнаруживают только у женщин. Как известно, близкие к максимальной норме значения ТТГ дают возможность предположить наличие субклинических форм патологии щитовидной железы. Вместе с тем, у женщин значительно выше риск развития гипотиреоза, чем у мужчин [55]. И, конечно, эти факты дают возможность предполагать, что в ряде случаев исследователи сталкивались с коррекцией проявлений гипотиреоза и связанным с ней улучшением эмоционального статуса пациентов.

Результаты применения T_4 более противоречивы. В большей части сообщений отмечено, что при применении T_4 в дозе 100 мкг/сут, то есть в дозе, эквивалентной 25–35 мкг/сут T_3 , не получено существенного эффекта [39]. Описано использование и более высоких дозировок T_4 : так, по информации М.Вауег и соавт. [14], применение высоких доз T_4 (средняя доза T_4 составляла 482 мкг/сут) дало выраженный лечебный эффект по сравнению с плацебо, однако такой подход вызывает опасение за безопасность. В целом использование T_4 изучено значительно меньше и представляется менее перспективным, чем использование T_3 .

В научной литературе обсуждается еще одна точка приложения тиреоидных гормонов у пациентов с депрессией [45]. Это когнитивные нарушения, которые могут присутствовать как при обострении, так и выступать как остаточная симптоматика, которая влияет на качество жизни и социальное функционирование в период эутимии [21]. Поиск терапевтических подходов к коррекции когнитивных нарушений у пациентов с депрессивным расстройством – одна из задач современной психофармакотерапии [6]. Гормоны щитовидной железы необходимы для нормального формирования центральной нервной системы, а также выполняют важную функцию в мозге взрослого человека. Одним из этих действий является модулирование пролиферации предшественников нейронов, которое влияет на миграцию, дифференцировку и образование нейрональных синапсов, а также развитие и дифференцировку глиальных клеток. Существует также распределение рецепторов гормонов щитовидной железы в областях головного мозга, которые необходимы для формирования и поддержания когнитивных навыков – префронтальной коре и гиппокампе, играющих важную роль и в формировании собственно депрессивной симптоматики. Известно, что у пациентов с гипотиреозом, а также с субклиническими формами

этого заболевания наблюдаются когнитивные изменения в виде дефицита внимания, вербальной памяти, зрительного восприятия и исполнительных функций, которые улучшаются при введении заместительной терапии тиреоидными гормонами [53]. Широкое распространение субклинических форм гипотиреоза у пациентов с терапевтически резистентными депрессивными состояниями (до 20%) [36] ставит вопрос о выделении подгруппы пациентов, чьи клинические проявления включают когнитивные нарушения, для которых использование гормонов щитовидной железы может оказаться патогенетическим фактором, для преодоления терапевтической резистентности. Однако добавление гормонов щитовидной железы в качестве корректора когнитивных функций в клинической практике обычно не используется. Изучение этого вопроса требует проведение специальных исследований, результатом которых может стать расширение спектра терапевтических средств, влияющих на когнитивные нарушения у пациентов с депрессией.

При анализе публикаций остается неясным, связан ли положительный эффект аугментации тиреоидными гормонами с потенцированием действия антидепрессантов или с компенсацией скрытого гипотиреоза. Кроме того, в литературе существуют противоречивые мнения о продолжительности использования тиреоидных гормонов для аугментации действия антидепрессантов.

Заключение

Анализ исследований, посвященных различным аспектам стратегии аугментации литием и тиреоидными гормонами антидепрессивной терапии у больных с депрессивными расстройствами, показал, что в отечественной научной литературе практически отсутствуют данные, касающиеся изучения этого терапевтического направления. Результаты современных зарубежных мета-анализов исследований аугментации литием терапии антидепрессантами, особенно в случаях резистентных монополярных депрессий, свидетельствуют об адекватности такого подхода, но требуют обязательной оценки баланса эффективности и переносимости. Следует также подчеркнуть, что данные об эффективности аугментации тиреоидными гормонами основной антидепрессивной терапии носят противоречивый характер в связи с отсутствием репрезентативных с точки зрения доказательной медицины проспективных исследований и мета-обзоров. Вместе с тем, создается впечатление, что терапевтический потенциал этих препаратов не исчерпан. Дальнейшее изучение этого вопроса позволит уточнить роль тиреоидного дисбаланса в механизмах формирования ТРД и разработать практические рекомендации по эффективной обоснованной аугментации тиреоидными препаратами антидепрессивной терапии у указанного контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белкин А.И., Лакуста В.Н. Биологическая терапия психических заболеваний (гормоны, гормонально-активные препараты, акупунктура) / Отв. ред. д-р мед. наук, проф. В.В.Ковалев. Кишинев: Штиница. 1983. 216 с.
2. Горобец Л.Н. Применение антидепрессантов в сочетании с акупунктурой при депрессивных состояниях (клинико-биологическое исследование) // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М. 1991. 184 с.
3. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2014. Том 114, №10. С. 122-130.
4. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии / Издание второе, дополненное. СПб. Ладога. 2013. 372 с.
5. Мазо Г.Э. Перспективы развития эндокринологической психиатрии / Сборник научных трудов «Современные достижения в диагностике и лечении эндогенных психических расстройств». СПб. 2008. С. 210-224.
6. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Влияние антидепрессантов на когнитивные функции пациентов с депрессивным расстройством // Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2015. №3. С. 75-82.
7. Abraham G., Milev R. et al. T3 augmentation of SSRI resistant depression // J. Affect. Dis. 2006 Vol. 91. P. 211-215.
8. Agid O., Lerer B. Algorithm based treatment of major depression in an outpatient clinic: clinical correlates of response to specific serotonin reuptake inhibitor and triiodothyronine augmentation // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2003. Vol. 6. P. 41-49.
9. Altshuler L.L., Bauer M., Frye M.A. et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature // Am. J. Psychiatry. 2001. Vol. 158. P. 1617-1622.
10. Altshuler L.L., Sugar C.A., McElroy S.L., et al. Switch rates during acute treatment for bipolar II depression with lithium, sertraline, or the two combined: a randomized double-blind comparison // Am. J. Psychiatry. 2017. Vol. 173. P. 266-276
11. Alvarez E., Perez-Sola V., Perez-Blanco J. et al. Predicting outcome of lithium added to antidepressants in resistant depression // J. Affect. Disord. 1997. Vol. 42. P. 179-186.
12. Appelhof B.C., Brouwer J.P., Van Dyck R. et al. Triiodothyronine addition to paroxetine in the treatment of major depressive disorder // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 6271-6276
13. Aronson R., Offman H.J., Joffe R.T. et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression: a meta-analysis. Arch. Gen. Psychiatry. 1996. Vol. 53. P. 842-848.
14. Bauer M., Hellweg R., Graf K.J. et al. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine // Neuropsychopharmacology. 1998. Vol. 18. P. 444-455.
15. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J. et al. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of unipolar depressive disorder, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder // World J. Biol. Psychiatry. 2002. Vol. 3. P. 4-43.
16. Bauer M., Forsthoff A., Baethge C. et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression: Clinical evidence and neurobiological mechanisms // Can. J. Psychiatry. 2003. Vol. 48. №7.
17. Bauer M., Blumentritt H., Finke R. et al. Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders // J. Aff. Disord. 2007. Vol. 104. P. 45-51.
18. Bauer M., Dell'Osso L., Kasper S., Pitchot W., Vansvik E.D., Koehler J. et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder // J. Affect. Disord. 2013. Vol. 151. P. 209-19.
19. Bauer M., Pfennig A., Severus E., Whybrow P.C., Angst J., Moller H.J. 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. P. 334-385.
20. Bauer M., Adli M., Ricken R., Severus E., Pilhatsch M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder // CNS Drugs. 2014. Vol. 28. P. 331-342.
21. Bora E., Yucel M., Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study // Br. J. Psychiatry. 2009. Vol. 195. P475-482.
22. Bschor T., Canata B., Muller-Oerlinghausen B. et al. Predictors of response to lithium augmentation in tricyclic antidepressant-resistant depression // J. of Affective Disorders. 2001. Vol. 64. P. 261-265.
23. Bunevicius R., Kaanavicius G. et al. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. P. 424-429.
24. Chuang D.M. Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases? // Critical Reviews in Neurobiology. 2004. Vol. 16. P. 83-90.
25. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G., Chaimani A., Atkinson L.Z., Ogawa Y. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis // Lancet. 2018. Vol. 391. P. 1357-1366.
26. Cowen P.J. Back to the future: the neurobiology of major depression // Psychol. Med. 1998. Vol. 28, N 2. P. 253-235.
27. De Montigny C., Grunberg F., Mayer A. et al. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders // Br. J. Psychiatry. 1981. Vol. 138. P. 252-256.
28. Dold M., Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2017. Vol. 21. P. 13-23.
29. Dold M., Bartova L., Kautzky A. et al. Clinical factors associated with augmentation treatment with second-generation antipsychotics and lithium in major depression – results from a European multicenter study // Eur. Neuropsychopharmacol. 2018. 000. 1-9. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.10.003.
30. Fekadu A., Donocik J.G., Cleare A.J. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression // BMC Psychiatry. 2018. Vol. 18. P. 100.
31. Ferrier N., Ferrie L.J., Macritchie K.A. Old drug, new data Revisiting. Lithium therapy // Advances in Psychiatric Treatment. 2006. Vol.12. P. 256-264.
32. Giralda F., Cipriani A., Agrimi E., Appino M.G., Barichello A., Beneduce R. et al. Effectiveness of lithium in subjects with treatment-resistant depression and suicide risk: results and lessons of an underpowered randomised clinical trial // BMC Res. Notes. 2014. Vol. 7. P. 731.
33. Gitlin M., Altshuler L.L., Frye M.A. et al. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors // J. Psychiatry Neurosci. 2004. Vol. 29. P. 383-386.
34. Gordon J.T., Kaminski D.M., Rozanov C.B., Dratman M.B. Evidence that 3,3,5-triiodothyronine is concentrated in and delivered from the locus coeruleus to its noradrenergic targets via anterograde axonal transport // Neuroscience. 1999. Vol. 93. P. 943-954.
35. Hansen H.E., Hesbech J., Sorensen J.L. et al. Chronic intestinal neuropathy in patients on long-term lithium treatment // Quart. J. Medicine. 1979. Vol. 48. P. 577-591.
36. Hickie B., Bennett P., Mitchell K., Wilhelm W. Clinical and subclinical hypothyroidism in patients with chronic and treatment-resistant depression // Aust. N.Z. J. Psychiatry. 1996. Vol. 30, N 2. P. 246-252.
37. Iosifescu D.V., Howarth S., Alpert J.E. et al. T3 blood levels and treatment outcome in depression // Int. J. Psychiatry Med. 2001. Vol. 31. P. 367-373.
38. Iosifescu D., Nierenberg A., Mischoulon D., Perlis R., Papakostas G. et al. An open study of Triiodothyronine augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant Major Depressive Disorder // J. Clin. Psychiatry. 2005. Vol. 66. 1038-1042.
39. Joffe R.T., Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants // Psychiatry Res. 1990. Vol. 32. P. 241-251.
40. Joffe R.T., Levitt A.J., Bagby R. et al. Predictors of response to lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants in tricyclic non-responders // Br. J. Psychiatry. 1993. Vol. 163. P. 574-578.
41. Johnston M.A., Eagles M.J. Lithium-associated clinical hypothyroidism // Br. J. Psychiatry. 1999. Vol. 175. P. 336-339.
42. Kleiner J., Altshuler L., Hendrick V. et al. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: Review of the literature and guidelines for treatment // J. Clin. Psychiatry. 1999. Vol. 60. P. 249-255.
43. Lam R.W., Kennedy S.H., Grigoriadis S. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy // J. Affect. Disord. 2009. Oct. 117. Suppl 1. S26-43. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.041.
44. Lazarus J.H., Kirov G., Harris B.B. Effect of lithium on the thyroid and endocrine glands. In: M. Bauer, P. Grof and B. Müller-Oerlinghausen (Editors). Lithium in Neuropsychiatry – The Comprehensive Guide. Informa Healthcare, Oxfordshire. 2006.

45. Labad J., Soria V., Armario A., Monreal J.A. Tratamiento con levotiroxina de los síntomas cognitivos persistentes en depresión mayor // *Rev Psiquiatr. Salud. Ment. (Barc)*. 2019. <https://proxy.library.spbu.ru:2060/10.1016/j.rpsm.2019.02.002>.
46. Moller H.J., Fischer G., Zerssen D. Prediction of therapeutic response in acute treatment with antidepressants. Results of an empirical study involving 159 endogenous depressive patients // *Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci.* 1987. Vol. 236. P. 349-357.
47. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) / *Depression in Adults: Treatment and Management*. NICE (UK). 2017.
48. Nelson J.C., Papakostas G.I. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials // *Am. J. Psychiatry* 2009. Vol. 166. P. 980-991.
49. Nelson J.C., Baumann P., Delucchi K., Joffe R., Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression // *J. Affect. Disord.* 2014. Vol. 168. P. 269-275.
50. Nierenberg A.A., Fava M., Trivedi M.H. et al. A comparison of lithium and T3 augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 1519-1530.
51. Nierenberg A.A. Switch or augment? Lessons from STAR*D // *Ann. Clin. Psychiatry*. 2010. Vol. 2 (4 Suppl. 3). S4-S8.
52. Ozpoyraz N., Tamam L., Kulan E. Thyroid abnormalities in lithium-treated patients // *Adv. Ther.* 2002. Vol. 19. P. 176-184.
53. Pasqualetti G., Pagano G., Rengo G., Ferrara N., Monzani F. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. P. 4240-4248.
54. Prange A.J.Jr, Wilson I.C., Rabon A.M. et al. Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone // *Am. J. Psychiatry*. 1969. Vol. 126. P. 457-469.
55. Redmond G. Thyroid dysfunction and women's reproductive health // *Thyroid*. 2004. Vol. 14. S5-S15.
56. Sandrini M., Vitale G., Vergoni A.V. et al. Effect of acute and chronic treatment with triiodothyronine on serotonin levels and serotonergic receptor subtypes in the rat brain // *Life Sci.* 1996. Vol. 58. P. 1551-1559.
57. Schindler F., Anghelescu I.G. Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized, open-label study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2007. Vol. 22. P. 179-182.
58. Selle V., Schalkwijk S., Vázquez G.H., Baldessarini R.J. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium, and second-generation antipsychotics // *Pharmacopsychiatry*. 2014. Vol. 47. P. 43-52.
59. Seemuller F., Riedel M., Obermeier M. et al. Outcomes of 1014 naturalistically treated inpatients with major depressive episode // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2010. Vol. 20. P. 346-355.
60. Shaldubina A., Agam G., Belmaker R.H. The mechanism of lithium action: state of the art, ten years later // *Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2001. Vol. 25. P. 855-866.
61. Shiah L.-S., Yatham L.N. Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers: A review of clinical studies // *Bipolar Disorder*. 2000. Vol. 2. P. 77-92.
62. Shine B., McKnight R.F., Leaver L., Geddes J.R. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data // *Lancet*. 2015. Vol. 386. P. 461-468.
63. Strawbridge R., Carter B., Marwood L., Taylor R., Mantingh T., Nikolova V. et al. Efficacy of psychological and pharmacological augmentation therapies for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis // *PROSPERO: The International Prospective Register of Systematic Reviews*, 2018. Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018088009.
64. Strawbridge R., Carter B., Marwood L. et al. Augmentation therapies for treatment resistant depression: systematic review and meta-analysis // *The Brit. J. Psychiatry*. 2018. P. 1-10. doi: 10.1192/bjp.2018.233.
65. Sugawara H., Sakamoto K., Harada T. et al. Predictors of efficacy in lithium augmentation for treatment-resistant depression // *J. Affect. Disord.* 2010.
66. Wilting L., Souverein P.C., Nolen W.A. et al. Changes in outpatient lithium treatment in the Netherlands during 1996-2005 // *J. of Affective Disorders*. 2008. Vol. 111. P. 94-99.
67. Zall H., Therman P.G., Myers J.M. Lithium carbonate: A clinical study // *Am. J. Psychiatry*. 1968. Vol.4. P. 125.
68. Zhou X., Ravindran A.V., Qin B., Del Giovane C., Li Q., Bauer M. et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis // *J. Clin. Psychiatry*. 2015. Vol.76. P. E487-498.

СТРАТЕГИЯ АУГМЕНТАЦИИ КАК ОДИН ИЗ ВИДОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ (ЛИТИЙ И ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ)

Г.Э. Мазо, Л.Н. Горобец

В обзорной статье приводятся данные отечественной и зарубежной литературы, касающиеся различных аспектов стратегии аугментации препаратов лития и тиреоидных гормонов к основной терапии антидепрессантами у больных с депрессивными расстройствами. Обсуждаются вопросы адекватности указанной стратегии с учетом эффективности и переносимости предлагаемой терапии, особенно в случаях терапевтической резистентности депрессивных расстройств. Показано, что препараты лития достаточно широко используются в качестве аугментации при терапевтически резистентных монополярных депрессиях. Подчеркивается, что данные об эффективности аугментации

тиреоидных гормонов к основной антидепрессивной терапии носят противоречивый характер в связи с отсутствием репрезентативных с точки зрения доказательной медицины проспективных исследований и мета-обзоров. Вместе с тем подчеркивается, что терапевтический потенциал этих тиреоидных гормонов не исчерпан и дальнейшее изучение этого вопроса может дать новые знания не только по эффективной обоснованной аугментации при ТРД, но и по изучению ее механизмов ее формирования.

Ключевые слова: аугментация, литий, тиреоидные гормоны, депрессивные расстройства, терапевтическая резистентность.

AUGMENTATION STRATEGY AS A TYPE OF COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDERS (LITHIUM AND THYROID HORMONES)

G.E. Mazo, L.N. Gorobets

The review article cites data from Russian and foreign literature on various aspects of the strategy of augmentation of lithium preparations and thyroid hormones for the main therapy with antidepressants in patients with depressive disorders. The adequacy of this strategy is discussed taking into account the effectiveness and tolerability of the proposed therapy, especially in cases of therapeutic resistance of depressive disorders. It has been shown that lithium preparations are widely used as augmentation for therapeutically resistant monopolar depressions. It is emphasized that the data on the effectiveness of augmentation of thyroid hormones for the main

antidepressant therapy are controversial, due to the lack of prospective studies and meta-reviews that are representative from the point of view of evidence-based medicine. At the same time, it is emphasized that the therapeutic potential of these thyroid hormones has not been exhausted and further study of this issue can provide new knowledge not only on effective substantiated augmentation in turbojet engines, but also on the study of the mechanisms of its formation.

Key words: augmentation, lithium, thyroid hormones, depressive disorders, therapeutic resistance.

Мазо Галина Элевна – доктор медицинских наук, ученый секретарь, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава России; e-mail: galina-mazo@yandex.ru

Горобец Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психонейроэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сергеевского» Минздрава России; e-mail: gorobetsln@mail.ru