

# Несоблюдение режима терапии антидепрессантами при рекуррентном депрессивном расстройстве

(обзор литературы)

**А.В. Павличенко**

*Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии факультета дополнительного профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия*

## **РЕЗЮМЕ.**

Несоблюдение режима терапии антидепрессантами является одной из самых частых причин обострений при рекуррентных депрессиях. Анализ литературы, посвященной несоблюдению режима приема антидепрессантов и исходам, свидетельствует о том, что некомплаентные пациенты имеют повышенный риск рецидива болезни, повторных госпитализаций, увеличения тяжести эпизода, снижения уровня респонса и ремиссии. Ухудшение клинических характеристик может привести к росту финансовых затрат на оказание помощи данной категории больных. Негативное отношение пациентов к лечению, а также побочные эффекты и переносимость антидепрессантов являются основными факторами, влияющими на приверженность терапии. Кроме того, с учетом всех характеристик конкретных антидепрессантов (эффективность, безопасность, стоимость) наилучшим выбором при лечении депрессий средней и тяжелой степени является назначение сертралина. В настоящее время назрела необходимость в разработке более эффективных программ интервенций, направленных на улучшение комплаентности больных с депрессиями. Для этих целей следует привлекать не только врачей, но и медицинских сестер, а также распространять среди пациентов научно-популярную печатную продукцию о депрессиях.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** антидепрессанты, сертралин, рекуррентная депрессия, некомплаентность, психообразование

**КОНТАКТ:** apavlichenko76@gmail.com

## **Введение**

В начале XX века депрессия рассматривалась как четвертая по частоте причина утраты трудоспособности в мире [1], а в ближайшие годы вместе с ВИЧ и ишемической болезнью сердца она, возможно, войдет в тройку наиболее инвалидизирующих заболеваний [2]. Пациенты с депрессивными состояниями также характеризуются частым наличием резидуальных симптомов, которые сохраняются между аффективными приступами и оказывают значительное влияние на реальное функционирование пациентов и связанное с ним качество жизни [3]. Вследствие высокой распространенности рекуррентных депрессий, их недостаточной диагностики и неадекватного лечения они накладывают существенное экономическое бремя на общество в целом [4].

Преждевременная отмена приема препаратов (некомплаентность) рассматривается как одна из возможных причин неудач в лечении депрессии, которые случаются, по данным различных исследований, в более чем 50 % случаев [5]. Кроме того, оказалось, что до 70 % пациентов, страдающих рекуррентными депрессиями, регулярно пропускают прием антидепрессантов (АД) и/или преждевременно прекращают их прием [6]. Некомплаентность при приеме АД значительно ухудшает прогноз заболевания, а также повышает риск обострения и возможной госпитализации [7]. Последнее обстоятельство, в свою очередь, коррелирует с повышенной вероятностью использования больными различных медицинских ресурсов [8].

В одном из последних мета-анализов, посвященных клиническим и экономическим последствиям

несоблюдения режима терапии АД, был проведен всесторонний анализ англоязычных публикаций по данной теме [9]. В этом обзоре проанализированы результаты около 200 публикаций о связи некомплаентности и исходов депрессивных состояний. Однако в ней представлены лишь ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и не приводятся данные о некомплаентности при приеме АД других классов.

Соблюдение режима терапии (комплаентность) ученые измеряют с помощью контроля изменения уровня препарата в крови, индекса использования препарата (medication possession ratio), длительности терапии, частоты визитов к врачу и самоотчетов пациентов [9, 10].

В качестве клинических характеристик, связанных с преждевременным отказом от приема АД, называют риск рецидива, тяжесть депрессии, показатели госпитализации, в том числе в дневные стационары, уровень респонса и процент ремиссий, а в качестве экономических показателей – стоимость лекарств, медицинского обслуживания и общую стоимость затрат систем здравоохранения. В большинстве исследований по данной тематике анализируется возраст, пол, тяжесть депрессии, сопутствующей тревоги и других коморбидных состояний [9]. Длительность катамнеза в основном составляет 6 месяцев, поскольку большинство международных алгоритмов терапии в качестве критерия ремиссии используют именно этот временной показатель [6, 11]. Тем не менее катамнестический период длительностью 12 месяцев следует рассматривать как более уместный с учетом того факта, что в ряде работ ученые ис-

следуют распределение ресурсов здравоохранения между комплаентными и некомплаентными пациентами [12]. В большинстве исследований доля выбывших из исследований в течение катamnестического периода, составляющего в среднем 6 месяцев, была равна примерно 5 % [13, 14].

## **Клинические параметры, ассоциированные с некомплаентностью**

В одном исследовании, в котором было оценено влияние приверженности терапии АД на риск рецидивов, было показано, что больные депрессивными расстройствами, которые постоянно принимают терапию, характеризуются значительно более низким риском обострения ( $HR = 0,42$ ,  $p < 0,0001$ ) по сравнению с теми, кто прекратил прием препарата на ранней стадии лечения [15]. Похожие результаты были получены в другом исследовании, где риск рецидива депрессии был в 8 раз выше у тех пациентов, которые досрочно прекратили прием АД ( $OR = 8,42$ ) [14].

В ряде исследований в качестве критерия некомплаентности изучали частоту госпитализаций. В одной работе, описывающей исследование 8 521 пациента с монополярной депрессией, было показано, что пациенты, принимающие дулоксетин более 90 дней в течение года наблюдения, на 16 % реже попадают в больницы, чем те, кто принимает данный антидепрессант менее 31 дня в году [7]. Более того, комплаентные больные характеризуются меньшей длительностью депрессивного эпизода и меньшим числом госпитализаций [16]. Также была продемонстрирована положительная корреляция между приверженностью терапии и риском госпитализации вследствие сердечно-сосудистых заболеваний: пожилые комплаентные пациенты на 26 % реже поступают в больницы, хотя для молодых пациентов эта связь не является столь очевидной.

В нескольких работах ученые поставили цель изучить влияние комплаентности на уровень респонса и показатели ремиссии. Оказалось, что среди пациентов, продолжавших лечение АД, было значительно больше респондеров (оценивалось как 50 % снижение балла по шкале MADRS), чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Более того, комплаентные больные характеризовались не только более высоким уровнем ремиссии, период от момента достижения респонса до начала рецидива болезни, был значительно дольше, чем у некомплаентных пациентов (85,4 и 71,3 % и 302 и 249 дней соответственно) [17]. Изучение связи между приверженностью терапии и тяжестью симптомов показало, что комплаентные пациенты демонстрируют более низкие показатели тяжести симптомов (согласно шкале депрессии Гамильтона) через 6 и 12 недель наблюдений по сравнению с теми, кто принимал АД нерегулярно [25].

Комплаентность терапии во многом зависит от профиля побочных эффектов и переносимости отдельных АД [18, 19]. Однако для практикующих врачей при лечении депрессий важна не столько непосредственно переносимость, сколько соотношение

переносимости и эффективности и то, какие антидепрессанты имеют наилучшие характеристики по обоим показателям [20].

К сожалению, в настоящее время в литературе практически отсутствуют качественные рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные непосредственному сравнению эффективности и переносимости современных антидепрессантов, поэтому эту проблему исследователи стараются разрешить с помощью изучения других клинических характеристик. Одним из самых известных исследований на эту тему является обзор Cipriani с соавторами [21], включающий 117 РКИ почти 26 000 пациентов, где сравнивалась эффективность и переносимость 12 современных антидепрессантов в рамках купирующей терапии эпизодов рекуррентной депрессии в течение 8 недель [21]. В качестве критерия эффективности исследователи использовали число пациентов, ответивших на терапию (респондеры), а показателем переносимости являлось число пациентов, выбывших из исследования по разным причинам. Было обнаружено, что одни антидепрессанты (сертралин, миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин) более эффективны при лечении депрессий, чем другие (дулоксетин, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и ребоксетин). В отношении переносимости было показано, что лица, принимающие сертралин, эсциталопрам, циталопрам и бупропин, реже прекращают прием препаратов по разным причинам, чем пациенты с депрессией, получающие все другие изучаемые антидепрессанты. Сложный статистический анализ, включающий показатели как уровня респонса, так и выбывания из исследования, продемонстрировал, что сертралин и эсциталопрам имеют наилучшие показатели среди всех АД в отношении такого важнейшего клинического параметра, как соотношение риск/польза. Если же принимать во внимание и стоимость препарата, то сертралин следует рассматривать как препарат первого выбора при лечении депрессий средней и тяжелой степени выраженности.

## **Экономические последствия несоблюдения режима терапии антидепрессантами**

В одном большом исследовании, в котором приняли участие 448 работающих американцев, было показано, что затраты, связанные с приобретением антидепрессантов в течение 6 месяцев были значительно выше у комплаентных, чем у некомплаентных больных (2 822 и 1 060 долл. соответственно), что в целом достаточно логично [10]. Эти данные нашли подтверждение и в другом исследовании после учета всех возможных искажающих факторов [16].

Отметим, что медицинское обслуживание включает как факторы, связанные с депрессией, так и факторы, непосредственно с ней не связанные, в том числе стоимость консультаций врачей, затраты на стационарное лечение и пребывание в дневных стационарах, а также стоимость других медицинских услуг [22]. Оказалось, что затраты на медицинское обслуживание значительно ниже у комплаентных пациентов [16].

Общая стоимость затрат на оказание помощи лицам с конкретной патологией определяется как сумма стоимости лекарств и медицинского обслуживания. Согласно полученным данным, этот показатель был ниже у лиц, регулярно принимающих антидепрессанты, по сравнению с некомплаентными пациентами [16]. Однако в отношении такого важного показателя, как стоимость пребывания пациентов в стационарах и в отделениях амбулаторного профиля, статистически значимой разницы между комплаентными и некомплаентными больными получено не было [16].

## Немедикаментозные способы улучшения комплаентности больных с депрессиями

Несмотря на то что в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства в пользу того факта, что лучшая комплаентность существенно снижает стоимость терапии в краткосрочной перспективе, по-видимому, привлечение более комплексных и эффективных программ оказания помощи больным с депрессией может в будущем улучшить и этот показатель. Тем не менее отметим, что комплаентность во многом зависит от врача, назначающего то или иное психотропное средство. Было показано, что 65 % больных депрессией, регулярно посещающих своих лечащих врачей, имеют в течение полугода более чем 50 %-ную редукцию общего балла по шкале Гамильтона, в то время как у пациентов контрольной группы, которые не посещали врачей для мониторинга своего состояния, этот показатель был равен 9 %.

Помимо побочных эффектов препаратов и отсутствия значимого эффекта от приема АД важными причинами отказа пациентов от лечения также являются негативное отношение больных к психофармакотерапии и неправильные убеждения относительно терапии АД [22]. Оказалось, что многие пациенты полагают, что АД могут «негативно изменить личность», снизить уровень их эмоционального реагирования, а длительный прием приведет к формированию зависимости, и их организм в итоге окажется нечувствительным к антидепрессантам [23, 24]. В качестве дополнительных факторов, препятствующих приверженности терапии, назывались также плохая организация системы оказания медицинской помощи и социокультуральные особенности пациентов [19]. С одной стороны, неправильные мысли больных относительно своего заболевания часто приводят к отказу от приема АД или даже к страху начать терапию. С другой стороны, основными факторами, способными улучшить комплаентность больных, являются осознание ими необходимости лечения и обнаруживаемая ими в результате лечения польза от приема АД [19]. В этом смысле врачу во время бесед с пациентами крайне важно препятствовать возникновению неправильных идей относительно их заболевания с помощью различных психообразовательных методик. Отметим также, что определенную положительную роль здесь может сыграть и средний медицинский персонал. Было показано, что определенная эмоциональная поддержка пациентов медсе-

страми с помощью повторных телефонных звонков, обучения больных некоторым навыкам поведенческой терапии и обсуждения возможных побочных эффектов АД могут не только увеличить уровень комплаентности, но и значительно уменьшить симптомы выраженности депрессии [25]. Хотя, конечно, это требует обучения среднего медицинского персонала соответствующим навыкам. Кроме того, было ясно продемонстрировано, что распространение среди пациентов различных образовательных материалов о депрессии и антидепрессантах, а также организация для пациентов и их родственников психообразовательных школ – по аналогии со школами, посвященными хроническим соматическим заболеваниям (диабет, гипертоническая болезнь) – также могут улучшить комплаентность больных с депрессиями. В систематическом обзоре [26], посвященном данной проблеме, исследователи делают вывод о том, что многоплановые интервенции, включающие образовательные, поведенческие и направленные на эмоциональную сферу больных стратегии, в которых принимают участие как пациенты, так и их родственники, способны значительно улучшить приверженность терапии и клинические исходы болезни. Все это свидетельствует о том, что совместная работа врачей, медсестер, пациентов и их родственников крайне важна в отношении улучшения приверженности пациентов терапии и, следовательно, может улучшить клинические исходы депрессий в целом.

## Обсуждение

Таким образом, на основании анализа литературы можно сделать вывод о том, что пациенты, которые не придерживаются рекомендованного режима терапии, характеризуются повышенным риском рецидива заболевания, повторных госпитализаций, более глубоким уровнем депрессии, а также снижением ответа на терапию и показателем ремиссии. Ухудшение клинических показателей, соответственно, коррелирует с более высокими затратами на медицинское обслуживание и организацию помощи данным лицам, хотя непосредственно на приобретение АД комплаентные пациенты тратят больше денежных средств. Эти данные в целом совпадают с результатами, полученными в ряде работ, посвященных приему нейрорептиков: среди лиц, не принимающих антипсихотическую терапию, выше уровень госпитализаций и медицинских затрат на оказание помощи [27]. Помимо этого комплаентность напрямую связана с переносимостью психофармакотерапии, а при выборе АД врачу важно знать соотношение риск/польза конкретного препарата. Согласно выводам известного систематического обзора 12 современных антидепрессантов, учитывающего их эффективность и переносимость, терапией первого выбора при лечении депрессий средней и тяжелой степени являются сертралин и эсциталопрам [21].

Для установления более четкой корреляции между некомплаентностью и исходами заболевания важно использовать данные проспективных исследований, которых, к сожалению, не так много. Кроме того, привлечение в качестве инструмента уровня комплаенса самоотчетов больных потенциально может

привести к искажению полученных данных. Слишком короткий период катamnестического наблюдения (3 месяца вместо 6) и высокий уровень выбывания из исследования также могут оказать негативное влияние на интерпретацию полученных результатов и снизить качество исследований.

В доступной литературе отсутствуют убедительные данные о негативном влиянии прекращения приема АД на суицидальное поведение. С одной стороны, было показано, что пациенты, принимающие терапию АД в течение 24 месяцев, имеют в 2,2 раза меньший риск совершения суицидальных попыток по сравнению с теми, кто не принимает АД [28]. С другой стороны, результаты 6-месячного проспективного катamnестического исследования свидетельствуют о том, что комплаентность больных, совершивших и не совершивших суицидальные попытки, примерно одинакова [29]. Принимая во внимание высокую значимость исследований в этой области (связь суицидального поведения и приема АД), в настоящее время существует насущная потребность проведения дополнительных исследований в данной области.

Комплаентные пациенты тратят больше денег на покупку АД, чем те больные, которые отказываются от их приема преждевременно. Но если рассмотреть совокупность всех медицинских затрат, связанных с оказанием помощи, то оказывается, что у некомплаентных больных затраты выше. Вызывает некоторое сожаление тот факт, что в исследованиях практически не учитываются показатели тяжести депрессивного состояния, и в будущих исследованиях, по-видимому, следует не только изучать связь между некомплаентностью и риском рецидива депрессии, но и оценивать степень выраженности депрессии.

К сожалению, большинство исследований комплаентности при назначении АД выполнены в США,

что может несколько ограничить автоматическое распространение результатов на другие популяции больных, особенно на пациентов, проживающих в азиатских странах [9]. Кроме того, в будущих исследованиях в данной области следует использовать более строгие стандартизированные критерии комплаентности терапии, чтобы избежать искажений, а результаты различных исследований могли бы быть сравнимыми. Кроме того, крайне важно разрабатывать и внедрять в практику более эффективные программы интервенций, направленные на улучшение комплаентности больных депрессией, что особенно важно для родственников больных и лиц, оказывающих им помощь в первичной медицинской сети. Также необходимо более точно изучать различные медицинские и немедицинские факторы, которые ассоциируются с некомплаентностью больных депрессией, чтобы лучше понять, почему одни больные более привержены терапии, чем другие.

В заключение следует еще раз подчеркнуть основные выводы данного обзора. Некомплаентность при приеме АД в рамках продолженного и противорецидивного этапов терапии рекуррентной депрессии может приводить к различным неблагоприятным медицинским последствиям, включая увеличенный риск рецидива болезни, повторной госпитализации, повышения степени тяжести симптомов, а также снижения уровня ответа на терапию и качества ремиссии. Кроме того, существует выраженная корреляция между уровнем комплаенса и фармакоэкономическими показателями: пациенты, преждевременно прекратившие прием АД, оказывают существенно большее бремя на систему здравоохранения, чем комплаентные пациенты.

*Статья подготовлена при поддержке компании Пфайзер.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ustun, T.B., Ayuso-Mateos C. et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000 // Br J Psychiatry. – 2004. – No. 184. – P. 386–392.
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 // PLoS Med. – 2006. – Vol. 3, No. 11. – e442. – DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442. – URL: [https://ocw.mit.edu/courses/health-sciences-and-technology/hst-934j-introduction-to-global-medicine-bioscience-technologies-disparities-strategies-spring-2010/readings-and-lectures/MITHST\\_934JS10\\_ses1\\_proj.pdf](https://ocw.mit.edu/courses/health-sciences-and-technology/hst-934j-introduction-to-global-medicine-bioscience-technologies-disparities-strategies-spring-2010/readings-and-lectures/MITHST_934JS10_ses1_proj.pdf)
3. Keller M.B., Hirschfeld R.M.A., Demyttenaere K., Baldwin D.S. Optimizing Outcomes in Depression: Focus on Antidepressant Compliance // Int Clin Psychopharmacol. – 2002. – No. 17. – P. 265–271.
4. Hoffman L. Impact of an Antidepressant Management Program on Medication Adherence // Am J Manag Care. – 2003. – No. 9. – P. 70–80.
5. Alekhyia P., Sriharsha M., Darsini T. et al. Treatment and Disease Related Factors Affecting Non-Adherence Among Patients on Long-Term Therapy of Antidepressants // J Depress Anxiety. – 2015. – No. 4. – P. 1–6.
6. Geddes J.R., Carney S.M., Davies C., Furukawa T.A., Kupfer D.J., Frank E., Goodwin G.M. Relapse Prevention with Antidepressant Drug Treatment in Depressive Disorders: a Systematic Review // Lancet. – 2003. – Vol. 22, No. 361. – P. 653–661.
7. Liu X., Tepper P.G., Able S.L. Adherence and Persistence with Duloxetine and Hospital Utilization in Patients with Major Depressive Disorder // Int Clin Psychopharmacol. – 2011. – No. 26. – P. 173–180.
8. Iuga A.O., McGuire M.J. Adherence and Health Care Costs // Risk Manag Healthcare Policy. – 2014. – No. 7. – P. 35–44.
9. Ho S.C., Chong H.Y., Chaiyakunapruk N., Tangiisuran B., Jacob S.A. Clinical and Economic Impact of Non-Adherence to Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review // J Affect Disord. – 2016. – No. 193. – P. 1–10.
10. Birnbaum H.G., Ben-Hamadi R., Kelley D. et al. Assessing the Relationship between Compliance with Antidepressant Therapy and Employer Costs Among Employees in the United States // J Occup Environ Med. – 2010. – No. 52. – P. 115–124.

## REFERENCES

1. Ustun, T.B., Ayuso-Mateos C. et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000 // Br J Psychiatry. – 2004. – No. 184. – P. 386–392.
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 // PLoS Med. – 2006. – Vol. 3, No. 11. – e442. – DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442. – URL: [https://ocw.mit.edu/courses/health-sciences-and-technology/hst-934j-introduction-to-global-medicine-bioscience-technologies-disparities-strategies-spring-2010/readings-and-lectures/MITHST\\_934JS10\\_ses1\\_proj.pdf](https://ocw.mit.edu/courses/health-sciences-and-technology/hst-934j-introduction-to-global-medicine-bioscience-technologies-disparities-strategies-spring-2010/readings-and-lectures/MITHST_934JS10_ses1_proj.pdf)
3. Keller M.B., Hirschfeld R.M.A., Demyttenaere K., Baldwin D.S. Optimizing Outcomes in Depression: Focus on Antidepressant Compliance // Int Clin Psychopharmacol. – 2002. – No. 17. – P. 265–271.
4. Hoffman L. Impact of an Antidepressant Management Program on Medication Adherence // Am J Manag Care. – 2003. – No. 9. – P. 70–80.
5. Alekhyia P., Sriharsha M., Darsini T. et al. Treatment and Disease Related Factors Affecting Non-Adherence Among Patients on Long-Term Therapy of Antidepressants // J Depress Anxiety. – 2015. – No. 4. – P. 1–6.
6. Geddes J.R., Carney S.M., Davies C., Furukawa T.A., Kupfer D.J., Frank E., Goodwin G.M. Relapse Prevention with Antidepressant Drug Treatment in Depressive Disorders: a Systematic Review // Lancet. – 2003. – Vol. 22, No. 361. – P. 653–661.
7. Liu X., Tepper P.G., Able S.L. Adherence and Persistence with Duloxetine and Hospital Utilization in Patients with Major Depressive Disorder // Int Clin Psychopharmacol. – 2011. – No. 26. – P. 173–180.
8. Iuga A.O., McGuire M.J. Adherence and Health Care Costs // Risk Manag Healthcare Policy. – 2014. – No. 7. – P. 35–44.
9. Ho S.C., Chong H.Y., Chaiyakunapruk N., Tangiisuran B., Jacob S.A. Clinical and Economic Impact of Non-Adherence to Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review // J Affect Disord. – 2016. – No. 193. – P. 1–10.
10. Birnbaum H.G., Ben-Hamadi R., Kelley D. et al. Assessing the Relationship between Compliance with Antidepressant Therapy and Employer Costs Among Employees in the United States // J Occup Environ Med. – 2010. – No. 52. – P. 115–124.

11. Бауэр М., Пфенниг А., Северус Э., Вайбрау П.С., Ангст Ж., Мюллер Х.-Ю. Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств. Ч. 2: Острое и продолженное лечение униполярных депрессивных расстройств по состоянию на 2013 год // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 1. – С. 31–48.
12. Gilmer T.P., Dolder C.R., Lacro J.P., Folsom D.P., Lindamer L., Garcia P., Jeste D.V. Adherence to Treatment with Antipsychotic Medication and Healthcare Costs Among Medicaid Beneficiaries with Schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2004. – No. 161. – P. 692–699.
13. Sirey J.A., Bruce M.L., Kales H.C. Improving Antidepressant Adherence and Depression Outcomes in Primary Care: The Treatment Initiation and Participation (TIP) Program // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2010. – No. 18. – P. 554–562.
14. Yau W.Y., Chan M.C., Wing Y.K., Lam H.B., Lin W., Lam S.P., Lee C.P. Non-Continuous Use of Antidepressant in Adults with Major Depressive Disorders – a Retrospective Cohort Study // *Brain Behav*. – 2014. – No. 4. – P. 390–397.
15. Kim K.H., Lee S.M., Paik J.W., Kim N.S. The Effects of Continuous Antidepressant Treatment during the first 6 months on Relapse or Recurrence of Depression // *J Affect Disord*. – 2011. – No. 132. – P. 121–129.
16. White T.J., Vanderplas A., Ory C. et al. Economic Impact of Patient Adherence with Antidepressant Therapy within a Managed Care Organization // *Dis Manag & Health Outcomes*. – 2003. – No. 11 – P. 817–822.
17. Akerblad A.C., Bengtsson F., von Knorring L. et al. Response, Remission and Relapse in Relation to Adherence in Primary Care Treatment of Depression: a 2-year Outcome Study // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2006. – No. 21. – P. 117–124.
18. Городничев А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Достижение ремиссии как основная цель длительной терапии рекуррентного депрессивного расстройства (анализ данных литературы и результаты оригинального рандомизированного исследования антидепрессантов разных поколений) // Современная терапия психических расстройств. – 2009. – № 1. – С. 5–10.
19. Ho S.C., Jacob S.A., Tangiisuran B. Barriers and Facilitators of Adherence to Antidepressants Among Outpatients with Major Depressive Disorder: A Qualitative Study // *PLoS One*. – 2017, Jun 14. – Vol. 12, No. 6. – e0179290. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0179290&type=printable>
20. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Дифференцированный подход к применению антидепрессантов // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 3. – С. 2–12.
21. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 12 New-Generation Antidepressants: a Multiple-Treatments Meta-Analysis // *Lancet*. – 2009. – Vol. 28, No. 373. – P. 746–758.
22. Chakraborty K. Attitudes and Beliefs of Patients of First Episode Depression Towards Antidepressants and their Adherence to Treatment // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. – 2009. – No. 44. – P. 482–488.
23. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
24. Jacob S.A., AbRahman A.F., Hassali M.A. Attitudes and beliefs of patients with chronic depression toward antidepressants and depression // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2015. – No. 11. – P. 1339–1347.
25. Hunkeler E.M., Meresman J.F., Hargreaves W.A., Fireman B., Berman W.H., Kirsch A.J., Groebe J., Hurt S.W., Braden P., Getzell M., Feigenbaum P.A., Peng T., Salzer M. Efficacy of Nurse Telehealth Care and Peer Support in Augmenting Treatment of Depression in Primary Care // *Arch Fam Med*. – 2000. – No. 9. – P. 700–708.
26. Chong W.W., Aslani P., Chen T.F. Effectiveness of Interventions to Improve Antidepressant Medication Adherence: a Systematic Review // *Int J Clin Pract*. – 2011. – No. 65. – P. 954–975.
27. Dilla T., Ciudad A., Alvarez M. Systematic Review of the Economic Aspects of Nonadherence to Antipsychotic Medication in Patients with Schizophrenia // *Patient Preference Adherence*. – 2013. – No. 1. – P. 275–284.
28. Alexopoulos G.S., Reynolds C.F., Bruce M.L. et al. Reducing Suicidal Ideation and Depression in Older Primary Care Patients: 24-month Outcomes of the Prospect Study // *Am J Psychiatry*. – 2009. – No. 166. – P. 882–890.
29. Sokero P., Melartin T., Rytasala H. et al. Adequacy of Attitudes Toward and Adherence to Treatments by Suicidal and Non Suicidal Depressed Patients // *J Nerv Ment Dis*. – 2008. – No. 196. – P. 223–229.
11. Bauer M., Pfenning A., Severus E., Vaibrau P.S., Angst Zh., Myuller Kh.-Yu. Klinicheskie rekomendatsii Vsemirnoi federatsii obshchestv biologicheskoi psikiatrii po biologicheskoi terapii unipolyarnykh depressivnykh rasstroistv. Ch. 2: Ostroe i prodolzhennoe lechenie unipolyarnykh depressivnykh rasstroistv po sostoyaniyu na 2013 god // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2016. – No. 1. – S. 31–48.
12. Gilmer T.P., Dolder C.R., Lacro J.P., Folsom D.P., Lindamer L., Garcia P., Jeste D.V. Adherence to Treatment with Antipsychotic Medication and Healthcare Costs Among Medicaid Beneficiaries with Schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2004. – No. 161. – P. 692–699.
13. Sirey J.A., Bruce M.L., Kales H.C. Improving Antidepressant Adherence and Depression Outcomes in Primary Care: The Treatment Initiation and Participation (TIP) Program // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2010. – No. 18. – P. 554–562.
14. Yau W.Y., Chan M.C., Wing Y.K., Lam H.B., Lin W., Lam S.P., Lee C.P. Non-Continuous Use of Antidepressant in Adults with Major Depressive Disorders – a Retrospective Cohort Study // *Brain Behav*. – 2014. – No. 4. – P. 390–397.
15. Kim K.H., Lee S.M., Paik J.W., Kim N.S. The Effects of Continuous Antidepressant Treatment during the first 6 months on Relapse or Recurrence of Depression // *J Affect Disord*. – 2011. – No. 132. – P. 121–129.
16. White T.J., Vanderplas A., Ory C. et al. Economic Impact of Patient Adherence with Antidepressant Therapy within a Managed Care Organization // *Dis Manag & Health Outcomes*. – 2003. – No. 11 – P. 817–822.
17. Akerblad A.C., Bengtsson F., von Knorring L. et al. Response, Remission and Relapse in Relation to Adherence in Primary Care Treatment of Depression: a 2-year Outcome Study // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2006. – No. 21. – P. 117–124.
18. Gorodnichev A.V., Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Dostizhenie remisii kak osnovnaya tsel dlitel'noi terapii rekurrentnogo depressivnogo rasstroistva (analiz dannykh literatury i rezultaty original'nogo randomizirovannogo issledovaniya antidepressantov raznykh pokolenii) // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2009. – No. 1. – S. 5–10.
19. Ho S.C., Jacob S.A., Tangiisuran B. Barriers and Facilitators of Adherence to Antidepressants Among Outpatients with Major Depressive Disorder: A Qualitative Study // *PLoS One*. – 2017, Jun 14. – Vol. 12, No. 6. – e0179290. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0179290&type=printable>
20. Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Differentsirovannyi podkhod k primeneniyu antidepressantov // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2013. – No. 3. – S. 2–12.
21. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 12 New-Generation Antidepressants: a Multiple-Treatments Meta-Analysis // *Lancet*. – 2009. – Vol. 28, No. 373. – P. 746–758.
22. Chakraborty K. Attitudes and Beliefs of Patients of First Episode Depression Towards Antidepressants and their Adherence to Treatment // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. – 2009. – No. 44. – P. 482–488.
23. Mosolov S.N. Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov. – SPb.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1995. – 568 s.
24. Jacob S.A., AbRahman A.F., Hassali M.A. Attitudes and beliefs of patients with chronic depression toward antidepressants and depression // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2015. – No. 11. – P. 1339–1347.
25. Hunkeler E.M., Meresman J.F., Hargreaves W.A., Fireman B., Berman W.H., Kirsch A.J., Groebe J., Hurt S.W., Braden P., Getzell M., Feigenbaum P.A., Peng T., Salzer M. Efficacy of Nurse Telehealth Care and Peer Support in Augmenting Treatment of Depression in Primary Care // *Arch Fam Med*. – 2000. – No. 9. – P. 700–708.
26. Chong W.W., Aslani P., Chen T.F. Effectiveness of Interventions to Improve Antidepressant Medication Adherence: a Systematic Review // *Int J Clin Pract*. – 2011. – No. 65. – P. 954–975.
27. Dilla T., Ciudad A., Alvarez M. Systematic Review of the Economic Aspects of Nonadherence to Antipsychotic Medication in Patients with Schizophrenia // *Patient Preference Adherence*. – 2013. – No. 1. – P. 275–284.
28. Alexopoulos G.S., Reynolds C.F., Bruce M.L. et al. Reducing Suicidal Ideation and Depression in Older Primary Care Patients: 24-month Outcomes of the Prospect Study // *Am J Psychiatry*. – 2009. – No. 166. – P. 882–890.
29. Sokero P., Melartin T., Rytasala H. et al. Adequacy of Attitudes Toward and Adherence to Treatments by Suicidal and Non Suicidal Depressed Patients // *J Nerv Ment Dis*. – 2008. – No. 196. – P. 223–229.

## Non-Adherence to Antidepressants in Recurrent Depressive Disorder: A Review

Alexey Pavlichenko

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Mosciw, Russia

### SUMMARY:

Non-adherence to antidepressants is one of the main reasons of relapses while treating people with recurrent depressive disorder. Review of the articles reporting on the association between non-adherence to antidepressants and outcomes indicates that non-compliant patients are more likely to have an increased risks of relapse, re-hospitalizations, increased severity of depression and decrease in response that can also lead to increase in total healthcare costs associated with depression. Patient-specific barriers and medication side effects as well as acceptability are the major challenges for adhering to treatment. Considering all measures of the particular antidepressant (efficacy, acceptability, cost), sertraline might be the best first choice for treating moderate to severe depression. There is also an unmet need to develop effective interventions to improve adherence to antidepressants. To do so, we should focus not only on clinicians but also nurses and share with patients some printed educational information about depression.

**KEY WORDS:** antidepressants, recurrent depressive disorder, non-adherence, psychoeducation.

**CONTACT:** apavlichenko76@gmail.com