

Применение атипичных антипсихотиков для аугментации эффекта антидепрессантов при резистентном к терапии эпизоде рекуррентной депрессии

Е.В. Оленева¹, С.Н. Мосолов^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Дан краткий обзор современных представлений о резистентности при рекуррентной депрессии, а также теоретических предпосылок применения атипичных антипсихотиков в целях аугментации недостаточного эффекта антидепрессантов при данном заболевании. Изложены основные результаты клинических исследований, посвященных изучению аугментирующей активности отдельных представителей класса атипичных антипсихотиков, а также выводы ряда метаанализов, проведенных на их основе. На сегодняшний день наиболее доказанной можно считать аугментирующую активность кветиапина, арипипразола, брекспипразола и оланзапина в сочетании с флуоксетином. Однако данные по поводу соотношения показателей эффективности/переносимости комбинаций этих препаратов с антидепрессантами отличаются определенной вариабельностью, которая нарастает по мере накопления результатов новых клинических исследований, что обуславливает необходимость продолжения исследовательской работы. Тем не менее, несмотря на ряд противоречий, а также методологических недостатков, выявленных в результате анализа имеющихся научных данных, в целом рассматриваемая стратегия аугментации демонстрирует достоверную результативность. В настоящее время присоединение аугментирующих средств к терапии антидепрессантами рекомендуется на третьем этапе противорезистентной терапии в рамках ее пятиэтапного алгоритма, прямым показанием к использованию в этом качестве атипичных антипсихотиков является наличие в структуре эпизода психотической симптоматики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рекуррентная депрессия, резистентность, аугментация, атипичный антипсихотик, арипипразол, оланзапин, кветиапин XR, рисперидон, лurasидон, карипразин, ziprasидон, амисульприд, брекспипразол

КОНТАКТЫ: Оленева Екатерина Валерьевна, k_oleneva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3832-2502>
Мосолов Сергей Николаевич, profmosolov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Применение атипичных антипсихотиков для аугментации эффекта антидепрессантов при резистентном к терапии эпизоде рекуррентной депрессии // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 4. – С. 2–13. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.26.96.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Use of Atypical Antipsychotics to Augment the Effect of Antidepressants in Therapy Resistant Episodes of Recurrent Depression

E.V. Oleneva¹, S.N. Mosolov^{1, 2}

¹ Federal State Budgetary Institution Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

The article presents a brief overview of modern concepts of resistance in recurrent depression, as well as theoretical prerequisites for the use of atypical antipsychotics in order to augment the insufficient effect of antidepressants in this disease. The main results of clinical studies devoted to the study of the augmenting activity of individual representatives of the class of atypical antipsychotics, as well as the conclusions of a number of meta-analyses conducted on their basis, are presented. To date, the augmenting activity of quetiapine, aripiprazole, brexpiprazole and olanzapine in combination with fluoxetine can be considered the most proven. However, the data on the ratio of efficacy / tolerability of combinations of these drugs with antidepressants differ in a certain variability, which increases with the accumulation of the results of new clinical trials, which necessitates the continuation of research work. Nevertheless, despite a number of contradictions, as well as methodological shortcomings identified as a result of the analysis of available scientific data, in general, the augmentation strategy under consideration demonstrates reliable effectiveness. Currently, the addition of augmenting agents to antidepressant therapy is recommended at the third stage of anti-resistance therapy within its five-stage algorithm, a direct indication for the use of atypical antipsychotics in this capacity is the presence of psychotic symptoms in the structure of the episode.

KEY WORDS: schizophrenia, therapeutic alliance, long-acting intramuscular antipsychotics, treatment of schizophrenia

CONTACTS: Oleneva Ekaterina, k_oleneva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3832-2502>
Mosolov Sergey, profmosolov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

CITATION: Oleneva E.V., Mosolov S.N. The use of atypical antipsychotics to augment the effect of antidepressants in therapy resistant episodes of recurrent depression // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 4. – Pp. 2–13 – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.26.96.001.25.001 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Рекуррентная депрессия является заболеванием, широкая распространенность которого в популяции [1] в сочетании с серьезностью клинических проявлений и тяжестью возможных социально-экономических последствий [2, 3] ложится серьезным бременем не только на самого пациента и его близких, но и на общество в целом [2, 4]. Приблизительно у 5–12 % мужчин и 9–26 % женщин в течение жизни фиксируется хотя бы один депрессивный эпизод, и около 50 % из них заболевают повторно [5]. При этом приблизительно у половины пациентов не удается достигнуть адекватного ответа на начальную антидепрессивную терапию [6], тогда как по мере добавления дополнительных этапов лечения вероятность достижения необходимого эффекта снижается, а риск рецидива растет [7]. Отметим, что чем сложнее структура депрессивного синдрома, чем больше отличий от классического меланхолического симптомокомплекса с типичной суточной ритмикой, чем больше проявлений других психопатологических регистров, чем выше вероятность коморбидного тревожного расстройства и личностной патологии, тем депрессия более резистентна к терапии [8, 9]. Согласно общепринятым критериям, депрессия считается резистентной, если в течение двух последовательных курсов адекватной монотерапии (общая длительность в среднем 6–8 недель) фармакологически различными по структуре и нейрхимическому действию антидепрессантами отмечается отсутствие или недостаточная выраженность клинического эффекта, т. е. редукция симптоматики по шкале Гамильтона составляет не более 50 % [8, 10–13]. Помимо этого в зависимости от общей степени устойчивости депрессивной симптоматики к различным терапевтическим методикам ряд авторов [14] дополнительно выделяют пять стадий резистентности. Стадия 1 подразумевает отсутствие терапевтического ответа на адекватное применение одного антидепрессанта, стадия 2 – отсутствие ответа на адекватное применение двух антидепрессантов с различными фармакологическими эффектами, стадия 3 соответствует второй стадии плюс неудача одной стратегии усиления антидепрессивной терапии, стадия 4 – третьей стадии плюс неудача двух стратегий усиления, стадия 5 включает все признаки стадии 4 плюс отсутствие эффекта электросудорожной терапии (ЭСТ) [14].

Одним из современных подходов к решению проблемы устойчивого к терапии эпизода рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) служит добавление к текущей антидепрессивной терапии разного рода аугментирующих лекарственных средств, в том числе и из других фармакологических групп [15]. Одним из классов таких препаратов являются антипсихотики второго поколения (АВП), аугментирующая противорезистентная активность которых по отношению к депрессивной симптоматике была продемонстрирована во многих исследованиях [16–19]. В частности, в 2007 г. Papakostas провел метаанализ десяти рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (РКИ), в которых изучались эффективность и переносимость присое-

динения АВП к стандартной антидепрессивной терапии при терапевтически резистентной униполярной депрессии. Во включенных в метаанализ исследованиях наблюдалось 1500 пациентов, получавших рисперидон, оланзапин, кветиапин или плацебо в дополнение к антидепрессантам (преимущественно к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина – СИОЗС). Частота ремиссии при добавлении АВП была достаточно высокой: приблизительно 47 % по сравнению с 22 % в группе плацебо. Также было установлено, что при использовании АВП частота ремиссии возрастает, однако комбинированная терапия имела худшую переносимость, чем антидепрессанты плюс плацебо [8, 17]. Одним из возможных механизмов аугментирующего воздействия АВП в случаях терапевтически резистентной депрессии (ТРД) ряд исследователей считают факт усиления высвобождения как серотонина, так и норадреналина при блокировании 5-HT_{2A}-рецепторов с одновременным ингибированием обратного захвата серотонина [20–22]. Кроме того, некоторые авторы связывают антидепрессивный эффект подобных терапевтических комбинаций с собственно повышением уровня свободного дофамина при приеме нейролептических средств [23]. Вместе с тем в большинстве исследований, не связанных с ТРД, добавление антипсихотических препаратов не показало увеличения эффективности по сравнению с монотерапией антидепрессантами по критерию частоты достижения ремиссии ($RR = 0,89$; 95 % ДИ = 0,69–1,14). Однако отметим, что дозы АВП находились на субоптимальном уровне, что заставляет относиться к полученным результатам с определенной долей осторожности [24].

Помимо признаков терапевтической резистентности еще одним предиктором эффективности аугментации антидепрессивной терапии с помощью АВП, по всей видимости, является тяжесть собственно депрессивной симптоматики [25], однако подтверждение данного предположения требует дальнейших исследований.

Опыт применения отдельных атипичных антипсихотиков в качестве аугментирующего средства при резистентных к антидепрессантам эпизодах рекуррентной депрессии

К настоящему времени наиболее убедительные доказательства аугментирующей активности АВП при ТРД в рамках РДР были получены в отношении кветиапина, арипипразола и оланзапина (последнего только в сочетании с флуоксетином), однако исследования в данном направлении продолжаются. При этом необходимо учитывать, что, хотя ряд АВП и демонстрирует убедительную эффективность в качестве дополнительной терапии в различных исследованиях, их применение может быть ограничено соображениями безопасности, включая сердечно-сосудистые и метаболические побочные эффекты,

такие как увеличение веса, гипергликемия и дислипидемия, а также неблагоприятными лекарственными взаимодействиями с антидепрессантами [26–31].

Арипипразол стал первым атипичным антипсихотиком, зарегистрированным в США в качестве средства аугментации недостаточно эффективной антидепрессивной терапии эпизодов РДР. Основанием для этого стали результаты двух клинических исследований [32, 33], в которых приняли участие 743 пациента с недостаточным терапевтическим ответом на предшествующую монотерапию флуоксетином, пароксетином, эсциталопрамом или венлафаксином. При этом у пациентов, получавших арипипразол, наблюдалось среднее снижение выраженности депрессивной симптоматики на 8,8 балла по шкале Монтгомери – Асберг (MADRS) [34] по сравнению со снижением на 5,8 балла у тех, кто получал плацебо ($p < 0,001$). Также отметим, что помимо достоверного воздействия на такую депрессивную симптоматику, как подавленное настроение, чувство вины, мысли о самоубийстве, ранняя бессонница, снижение интереса к работе и деятельности, соматические и генитальные симптомы, добавление к терапии арипипразола положительно влияло и на специфические проявления тревожной и атипичной депрессии [35]. Наиболее значимыми побочными эффектами, которые возникали при комбинированной терапии достоверно чаще, чем в группе плацебо, были акатизия, бессонница, астения, увеличение веса, нарушение аккомодации и запоры, однако в целом данная терапия переносилась хорошо [36].

Лекарственная форма кветиапина XR (суточный пролонг) в качестве адъювантного средства для лечения ТРД была зарегистрирована в 2009 г. на основании результатов ряда клинических исследований [37–40], свидетельствующих об эффективности добавления кветиапина к недостаточно эффективной терапии антидепрессантом. В частности, в одной из первых работ [39] к 6-й неделе терапии редукция общего балла MADRS > 50 % наблюдалась у 55,4 % и 57,8 % пациентов в группах кветиапин XR + антидепрессант (в дозировках 150 и 300 мг/сут соответственно) и лишь у 46,3 % при монотерапии антидепрессантом. Отметим, что в нескольких работах [41, 42] кветиапин XR продемонстрировал убедительную антидепрессивную активность при применении в виде монотерапии, причем по сравнению как с плацебо, так и, на первых этапах терапии, с группой активного контроля, представленного дулоксетином [42]. Основные ограничения применения кветиапина XR при РДР в первую очередь были связаны с увеличением веса и нарушением обмена глюкозы и липидов, а также с чрезмерной седацией, что представляется особенно критичным в случаях преобладания в клинической картине депрессии атипичных проявлений с повышенной сонливостью или общей заторможенностью. Вместе с тем кветиапин XR продемонстрировал преимущество в сравнении с дулоксетином по такому параметру переносимости, как показатели сексуальной дисфункции. Кроме того, применение кветиапина XR было сопряжено с низким риском возникновения экстрапирамидных симптомов (ЭПС), особенно у лиц среднего и пожилого возраста, что

является несомненным плюсом для общего профиля безопасности.

Многочисленные исследования [43–48], посвященные изучению возможностей применения при РДР оланзапина, позволили сделать вывод, что наиболее эффективным при ТРД является его применение в комбинации с флуоксетином. Так, по результатам объединенного анализа [49] полученных в этих исследованиях данных, через 8 недель пациенты, принимавшие комбинированную терапию оланзапин + флуоксетин, демонстрировали уменьшение выраженности депрессивной симптоматики по шкале Монтгомери – Асберг в среднем на 13,0 баллов, что было достоверно более глубоким эффектом, чем у пациентов, получавших монотерапию флуоксетином ($-8,6$ балла, $p < 0,001$) или оланзапином ($-8,2$ балла, $p < 0,001$). Частота ремиссии при этом составила 25,5 % для группы оланзапин + флуоксетин, 17,3 % ($p = 0,006$) для группы флуоксетина и 14,0 % ($p < 0,001$) для группы оланзапина. В группах комбинированной терапии оланзапин + флуоксетин и монотерапии оланзапином с одинаковой частотой наблюдались такие побочные явления, как увеличение веса, повышение аппетита, сухость во рту, сонливость, отеки и тремор, при этом в группе монотерапии флуоксетином их выраженность была достоверно ниже. Наиболее значимым можно считать различие в показателях прибавки веса более 7 % начального. Если в группах флуоксетина подобная прибавка наблюдалась лишь у 2,3 % пациентов, то в группах комбинированной терапии их количество составило уже 40,4 % ($p < 0,001$). Кроме того, как в группах комбинированной терапии, так и в группах оланзапина наблюдались значимые изменения уровня глюкозы и холестерина [49].

Добавление к недостаточно эффективной антидепрессивной терапии при РДР рисперидона показало положительный результат в трех краткосрочных (проводившихся в течение 5–8 недель) клинических исследованиях [50–52], в рамках которых в группах аугментации был достигнут достоверно более высокий антидепрессивный эффект по сравнению с плацебо. В частности, по результатам, полученным в одном из них [51], исследователями был сделан вывод, что по сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших рисперидон, шансы на ремиссию были значительно выше (отношение шансов $OR = 3,33$, $p = 0,011$); через 4 недели лечения выход в ремиссию ($MADRS < 10$) наблюдался у 52 % пациентов из группы рисперидона по сравнению с 24 % в группе плацебо ($p = 0,011$). Однако в двух последующих исследованиях продолжительностью полгода между группами аугментации и плацебо достоверное различие было выявлено только для выборки пожилых (средний возраст 63,4 года) пациентов [53], и исключительно в виде тенденции к увеличению времени до рецидива. При этом частота рецидивов оказалась сопоставимой, как и время до рецидива у более молодых пациентов [54].

В первоначальных работах по изучению аугментирующей активности при ТРД зипрасидона, проводившихся без плацебо-контроля, преимущества у комбинированной терапии по сравнению с монотерапией

антидепрессантами выявлено не было [55, 56]. При этом достоверное преимущество эффективности аугментации зипрасидоном по сравнению с плацебо нашло свое подтверждение в последующих плацебо контролируемых исследованиях [57, 58]. В частности, в первом из них количество респондеров (35,2 % по сравнению с 20,5 %, $p < 0,001$) и среднее улучшение общих показателей HAM-D ($-6,4$ по сравнению с $-3,3$, $p < 0,001$) были значительно выше в группе сочетанного применения эсциталопрама и зипрасидона [57]. Тем не менее переносимость в группах комбинированной терапии была хуже (14 % пациентов прекратили лечение из-за побочных явлений), чем в группе эсциталопрама плюс плацебо, в которой вышедших не было [57]. В рамках второго исследования в группе зипрасидона и эсциталопрама по сравнению с плацебо наблюдалась тенденция к увеличению скорректированного интервала QT (QT_c) ($p = 0,06$). Кроме того, у пациентов, получавших зипрасидон, чаще наблюдались акатизия ($p = 0,01$) и увеличение веса ($p = 0,03$) [58].

В рамках открытого исследования, в котором приняли участие 112 пациентов, заметную эффективность при ТРД показал амисульприд, назначаемый в дополнение к неизменной антидепрессивной терапии в небольших дозах (в среднем 135,31 мг/сут). К концу 6-й недели терапии 71 % пациентов, дополнительно принимавших амисульприд, были определены как респондеры (≥ 50 % снижения показателя HAM-D 17), а у 40 % пациентов наступила ремиссия (≤ 7 по шкале HAM-D 17) ($p < 0,001$) [59]. Среднее снижение показателя HAM-D17 при этом составило 16,17 балла, а среднее значение показателя CGI-S от исходного уровня до конечной точки изменилось более чем на 2 балла [59]. Тем не менее отсутствие групп контроля вместе с крайне разнообразной базовой антидепрессивной терапией, включавшей препараты различных групп, в том числе и в комбинациях друг с другом, не позволило сделать какие-то окончательные выводы в отношении амисульпирида. В дальнейшем похожие результаты были получены при наблюдении за семью пациентами с ТРД, к базовой антидепрессивной терапии которых был добавлен амисульприд в дозе 50 мг/сут [60]. По мнению авторов, в шести случаях результат можно было трактовать как однозначно положительный и лишь в одном как сомнительный.

Интересные данные были получены в 6-недельном РКИ монотерапии луразидоном при РДР без признаков терапевтической резистентности, однако с чертами смешанности (два или три маниакальных или гипоманиакальных симптома при общем соответствии критериям РДР) [61], в котором приняли участие 209 больных и в рамках которого препарат показал достоверное превосходство перед плацебо как в плане воздействия на собственно депрессивную, так и на ассоциированную с ней тревожную симптоматику. В частности, для всех пациентов исходное улучшение к 6-й неделе по шкале HAM-A было значительно выше в группе луразидона по сравнению с группой плацебо ($-9,9$ против $-5,4$, $p < 0,001$), при этом значительное улучшение на 6-й неделе в пользу луразидона наблюдалось по шести из семи пунктов

как по психическим, так и по соматическим факторам тревоги [61]. Несмотря на то что дополнительных исследований эффективности луразидона при ТРД, в том числе в комбинации с антидепрессантами, не проводилось, полученные результаты выглядят весьма перспективными в свете продолжения работы в этом направлении.

Результаты четырех краткосрочных РКИ аугментирующей эффективности применения брекспипразола в дозировках 1, 2 и 3 мг/сут показали, что достоверное отличие от плацебо было достигнуто только в группах с дозировками 2 и 3 мг/сут, применявшихся в сочетании с ранее недостаточно эффективной антидепрессивной терапией (эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин, дулоксетин и венлафаксин) [62–65]. В частности, в исследовании [63], посвященном прицельному сравнению эффективности дозировок 1 и 3 мг/сут, было установлено, что в группе брекспипразола 3 мг ($n = 213$) отмечалась более выраженная редукция общего балла MADRS по сравнению с плацебо ($n = 203$; $-8,29$ против $-6,33$; $p = 0,0079$), тогда как в группе брекспипразола 1 мг улучшение не было достоверным ($n = 211$; $-7,64$ против $-6,33$; $p = 0,0737$). Тем не менее FDA зарегистрировал брекспипразол в качестве средства, повышающего эффективность антидепрессантов при лечении РДР. Отметим, что в исследовании с активным контролем (кветиапин XR) были получены достаточно неожиданные данные: эффективность комбинации антидепрессант + кветиапин XR (150–300 мг/сут) оказалась сопоставима с эффективностью добавления к антидепрессанту плацебо, что противоречит результатам, полученным в более ранних РКИ кветиапина XR [65]. Наиболее частыми (с частотой ≥ 5 %) нежелательными явлениями, возникающими у пациентов, получавших брекспипразол, были акатизия (8,0 %), головная боль и увеличение веса, что позволило исследователям сделать вывод о в целом благоприятном профиле безопасности препарата в комбинации с антидепрессантами.

Данные относительно применения в качестве аугментирующего средства при ТРД таких АВП, как сертиндол и палиперидон, ограничиваются единичными случаями [66, 67], что не позволяет дать им хоть сколько-нибудь систематизированную оценку.

В свете последних данных, свидетельствующих о том, что усиление дофаминергической нейротрансмиссии может играть роль в изменении процессов нейропластичности, связанных с антидепрессивной активностью [68], представляет интерес применение при ТРД карипразина, являющегося частичным агонистом D_2/D_3 дофаминовых рецепторов с более высоким сродством к D_3 -рецепторам [69, 70]. Кроме того, сродство карипразина к 5-HT_{1A}- и 5-HT_{2B}-рецепторам [69] может способствовать развитию анксиолитического и антидепрессивного эффектов, что, в свою очередь, при комбинированном применении может дополнительно усиливать эффекты селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [71].

В первом РКИ эффективности карипразина в качестве дополнительного терапевтического средства при РДР [72] принял участие 231 пациент с недостаточным эффектом (менее чем 50%-ная редукция

депрессивной симптоматики) предшествующей антидепрессивной терапии текущего депрессивного эпизода. Дополнительно к антидепрессанту добавлялся в соотношении 1 : 1 : 1 либо плацебо, либо карипразин в дозировке 0,1–0,3 мг/сут, либо карипразин в дозировке 1–2 мг/сут. Относительно низкие дозировки были выбраны на основании результатов доклинических исследований, свидетельствовавших об их эффективности [73], а также из опасения по поводу переносимости более высоких доз у амбулаторных больных [72]. На момент окончания исследования были получены следующие результаты: показатели шкалы MADRS продемонстрировали некоторое снижение выраженности депрессивных симптомов по сравнению с плацебо в группе карипразина в дозировке 1,0–2,0 мг/сут, не достигающее, однако, уровня достоверности (MADRS –1,8; $p = 0,227$). Никаких улучшений в группе карипразина 0,1–0,3 мг/сут по сравнению с группой плацебо не наблюдалось.

Аналогичная закономерность была выявлена при оценке вспомогательных параметров эффективности. В группе большей дозировки карипразина наблюдалась отчетливая тенденция к более выраженным по сравнению с плацебо изменениям показателей шкалы CGI, а также к увеличению частоты ответа на проводимую терапию, что проявлялось в пусть и статистически недостоверном, но все же большем числе респондеров в группах дополнительной терапии. Таким образом, несмотря на то что первое исследование эффективности карипразина в качестве дополнительного терапевтического средства при лечении ТРД относилось скорее к разряду отрицательных, представлялось очевидным, что добавление карипразина в схему антидепрессивной терапии способствовало достижению более выраженного эффекта у большего числа пациентов. По мнению большинства авторов [72], неоднозначность полученного результата в первую очередь была связана с использованием исследуемого антипсихотика в субоптимальных клинических дозировках у относительно небольшого числа пациентов. Другим возможным объяснением отсутствия значимой разницы между группами карипразина и плацебо в рамках данного протокола могло явиться слишком постепенное увеличение дозы из-за фиксированной схемы ее наращивания. Кроме того, обращает на себя внимание неожиданно высокий уровень эффективности в группе плацебо – изменение показателей шкалы MADRS на восемь пунктов значительно превосходит результаты, о которых сообщалось ранее в семи исследованиях схожего дизайна арипипразола или брекспипразола [32, 33, 62, 74, 75].

Данные предположения и сомнения в достоверности первоначально полученных результатов нашли свое подтверждение в следующем исследовании принципиально иного дизайна [76], в котором карипразин применялся в больших дозировках у более значительной выборки больных. В это РКИ с гибкими дозировками исследуемого препарата [76] было включено 819 пациентов с текущим депрессивным эпизодом РДР. Дополнительным критерием включения являлась выраженность депрессивной симпто-

матики, соответствующая общему баллу по шкале MADRS ≥ 22 . Наиболее частой предшествующей терапией являлась терапия сертралином, эсциталопрамом, циталопрамом, венлафаксином и дулоксетином, она же оставалась базовой и неизменной на протяжении всего исследования. В 1-й и 2-й дни к прежней схеме антидепрессивной терапии добавлялось по 0,5 мг/сут карипразина. На 3-й день в группе карипразина 1–2 мг/сут дозу исследуемого препарата увеличивали до 1 мг/сут, оставляя данную дозировку неизменной, по крайней мере, в течение оставшейся части первой недели лечения. В группе карипразина 2,0–4,5 мг/сут на 3-й день дозировка увеличивалась до 1 мг/сут, на 4-й день – до 1,5 мг/сут и до 2 мг/сут на 5-й день; в течение оставшейся части первой недели достигнутая дозировка также оставалась неизменной. Далее, по усмотрению исследователя и в зависимости от переносимости пациентом, дозы карипразина могли быть в любой момент увеличены до 1,5 или 2 мг/сут (соответственно, группа 1–2 мг/сут) или до 3,0–4,5 мг/сут (группа 2,0–4,5 мг/сут).

По сравнению с группой плацебо на момент окончания исследования (8-я неделя) было выявлено достоверно большее снижение общего балла MADRS в группе карипразина в дозировке 2,0–4,5 мг/сут ($p = 0,0114$). В группе карипразина в дозировке 1–2 мг/сут статистически значимой разницы достичь не удалось ($p = 0,2404$), тем не менее, на 2-й и 4-й неделе терапии степень редукции депрессивной симптоматики значимо превосходила аналогичный показатель группы плацебо, в том числе и в группе с наименьшей дозировкой карипразина ($p < 0,05$), что позволяет предположить большую по сравнению с плацебо скорость наступления терапевтического эффекта при добавлении в схему терапии карипразина даже в тех случаях, когда его окончательная глубина оказывается недостаточной [76] (рис. 1).

Среди побочных явлений в группах карипразина, отмеченных у более 10 % пациентов с достоверно большей частотой по сравнению с плацебо, были акатизия (22,3 %), бессонница (13,6 %) и тошнота (12,8 %). Средние изменения метаболических параметров, показателей жизнедеятельности и параметров ЭКГ в целом были одинаковыми всех групп [76]. В целом же полученные результаты подтвердили высказанное ранее предположение о дозозависимом характере эффективности карипразина в качестве аугментирующего средства при ТРД – у пациентов, получавших карипразин в дозировках до минимальной дозы 1 мг/сут начиная с 3-го дня, конечный антидепрессивный эффект был достоверно ниже, чем у пациентов, получавших препарат в минимальной дозе 2 мг/сут начиная с 5-го дня [76].

В целях более длительного и тщательного изучения переносимости и безопасности карипразина в качестве адъювантного средства при РДР было проведено 26-недельное открытое исследование, в котором приняли участие как новые пациенты ($n = 131$), так и уже имевшие опыт приема карипразина в предшествующих клинических испытаниях ($n = 311$) [77]. В рамках данного протокола карипразин применялся

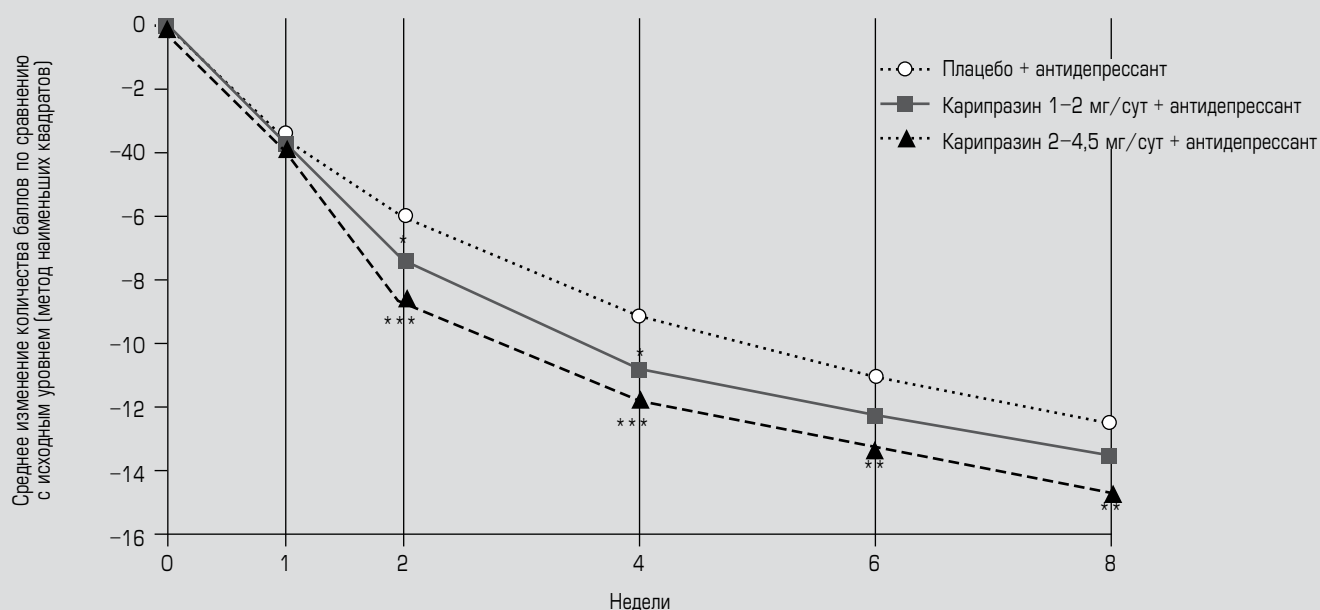


Рисунок 1. 8-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности дополнительного назначения карипразина в случаях недостаточного клинического ответа на антидепрессанты при терапии рекуррентного депрессивного расстройства: позитивное изменение показателей MADRS [76]

Достоверность различия с группой плацебо: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Figure 1. 8-week randomized double-blind placebo-controlled study of the efficacy of add-on cariprazine in cases of insufficient clinical response to antidepressants in recurrent depression: changes of total MADRS score on the study visits [76].

Significance of differences with placebo group: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

в гибких дозировках 1,5–4,5 мг/сут с целевой дозой в 3 мг/сут, которую принимали около 50 % пациентов. Поскольку основной целью данного исследования был анализ безопасности и переносимости, оценка результатов эффективности носила вторичный характер и проводилась исключительно по шкалам MADRS и CGI-S, без выделения категорий первичной и вторичной оценки. При этом на основании показателей шкалы MADRS отдельно учитывались критерии общей терапевтической эффективности (снижение общего балла MADRS ≥ 50 % от исходного уровня) и ремиссии (общий балл MADRS ≤ 10). Наиболее частыми побочными явлениями были акатизия (15,9 %) и головная боль (11,6 %), что согласуется с данными, полученными в предшествующих клинических исследованиях, в том числе и посвященных исследованию эффективности и безопасности карипразина при шизофрении [78, 79]. Средняя редукция симптоматики по шкалам MADRS и CGI-S на момент окончания исследования (26-я неделя) составила –7,3 балла и –1,0 балл соответственно; при этом 53,3 % пациентов находились в ремиссии.

Следующее РКИ адъювантной дозы карипразина 1,5–4,5 мг/сут в сочетании с антидепрессивной терапией проводилось у амбулаторных пациентов с РДР, которые в текущем депрессивном эпизоде не ответили на один или два предыдущих адекватных курса тимоаналептической терапии [80]. Оценка эффективности осуществлялась по шкалам MADRS, CGI-S, CGI-I и SDS (Sheehan Disability Scale) [81], также учитывались данные шкал HAM-D и HAMA. Из 1022 паци-

ентов, зачисленных в первую проспективную фазу открытой антидепрессивной терапии, в следующую двойную слепую были рандомизированы 530, всего исследование завершили и вошли в анализ безопасности 435 пациентов. Результаты были получены несколько неожиданные – статистическая достоверность различий между группой плацебо и группой карипразина вновь не превысила уровня простой тенденции, причем как по глубине достигнутого эффекта, так и по общему числу респондеров. Наиболее распространенными побочными явлениями в группе карипразина были акатизия и беспокойство, при этом уровень их выраженности в подавляющем большинстве случаев не превышал легкий или умеренный. Таким образом, данное исследование вновь явилось отрицательным, и в нем вновь было отмечено снижение общего балла по MADRS в группе плацебо, превышающее аналогичный параметр в более ранних исследованиях аугментации антидепрессивной терапии другими АВП [32, 33, 62, 74, 75], что не могло не сказаться на общей достоверности полученных результатов.

Обсуждение

По мере накопления данных относительно аугментирующей эффективности различных АВП все больше противоречий стало выявляться по результатам сравнительных метаанализов. Если в метаанализе 2007 г. все рассматриваемые антипсихотики продемонстрировали сходный уровень эффективности

и в целом сопоставимую переносимость, то в более позднем метаанализе результатов 14 краткосрочных исследований (4–12 недель) арипипразола, комбинации оланзапин/флуоксетин, кветиапина и рисперидона все четыре препарата в сочетании с антидепрессантами хоть и продемонстрировали статистически достоверный эффект при ТРД (G Хеджеса варьировался от 0,26 до 0,48; средняя разница по шкале MADRS по всем препаратам составила 2,69 балла), однако, за исключением рисперидона, все АВП не обнаружили значимого положительного влияния на качество жизни и степень выраженности функциональных нарушений, что представляется важным условием восстановления преморбидного уровня функционирования пациентов [82]. Данное обстоятельство в сочетании с достоверно большей частотой и выраженностью побочных эффектов по всем рассматриваемым препаратам диктует необходимость с осторожностью подходить к выбору метода преодоления резистентности и учитывать соотношение потенциального вреда и пользы для каждого конкретного случая. Еще в одном метаанализе результатов 18 клинических исследований, в которых в общей сложности приняли участие 4422 пациента, достоверное положительное воздействие на качест-

во жизни продемонстрировали только рисперидон и арипипразол [83]. При этом рисперидон вызывал меньше побочных эффектов, чем другие препараты, в то время как чаще всего по сумме всех возможных причин пациенты прекращали прием кветиапина XR. Обобщенная сравнительная оценка эффективности/переносимости рассматриваемых способов аугментации представлена на рис. 2.

Вместе с тем авторы одного из последних метаанализов 16 клинических исследований, в который вошли данные по рисперидону, кветиапину, арипипразолу, комбинации оланзапин/флуоксетин, луразидону, амисульприду, палиперидону и zipрасидону, в качестве наиболее приемлемой по соотношению эффективность/переносимость терапевтической опции для аугментации антидепрессантов при ТРД выделяют использование именно кветиапина XR и арипипразола, считая исследования остальных препаратов недостаточно доказательными [84].

Таким образом, вопрос о применении АВП в роли вспомогательных препаратов при лечении эпизодов РДР с недостаточно адекватным эффектом тимоналептической терапии по-прежнему остается открытым, в том числе и по причине не вполне четкого разделения в проводившихся исследованиях поня-

s1-QTP	1,85 (0,19 до 7,14)	1,85 (0,79 до 3,57)	0,99 (0,36 до 4,00)	1,45 (0,42 до 9,09)	1,54 (0,57 до 6,25)	5,68 (1,38 до 7,14)	6,400 (2,94 до 17,83)
-0,03 (-0,49 до 0,38)	s1-RIS	0,57 (0,18 до 3,62)	0,30 (0,09 до 2,05)	0,73 (0,22 до 4,78)	0,52 (0,16 до 3,47)	2,10 (0,47 до 43,16)	2,37 (0,87 до 11,14)
-0,06 (-0,34 до 0,19)	-0,04 (-0,45 до 0,41)	s2-QTP	1,09 (0,41 до 3,85)	0,85 (0,25 до 5,26)	0,90 (0,34 до 3,57)	3,32 (0,81 до 52,63)	3,73 (1,77 до 10,13)
-0,12 (-0,48 до 0,16)	-0,10 (0,51 до 0,29)	-0,06 (-0,40 до 0,22)	s-ARI	0,51 (0,12 до 1,42)	0,87 (0,22 до 2,36)	7,59 (0,60 до 37,2)	2,72 (1,34 до 10,13)
-0,16 (-0,59 до 0,17)	-0,14 (-0,60 до 0,29)	-0,10 (-0,51 до 0,24)	-0,04 (-0,30 до 0,25)	L-ARI	1,25 (0,21 до 4,26)	10,26 (0,21 до 4,26)	2,88 (1,00 до 12,96)
-0,16 (-0,51 до 0,13)	-0,14 (-0,54 до 0,27)	-0,10 (-0,43 до 0,20)	-0,04 (-0,30 до 0,25)	0,00 (-0,32 до 0,36)	s-OFC	8,53 (1,08 до 36,67)	3,52 (1,74 до 8,48)
-0,40 (-0,91 до 0,06)	-0,38 (-0,92 до 0,17)	-0,34 (-0,83 до 0,13)	-0,28 (-0,72 до 0,18)	-0,24 (-0,72 до 0,27)	-0,24 (-0,64 до 0,16)	L-OFC	0,43 (0,09 до 4,05)
-0,43 (-0,72 до -0,21)	-0,41 (-0,77 до -0,06)	-0,37 (-0,64 до -0,14)	-0,31 (-0,49 до -0,12)	-0,27 (-0,53 до 0,01)	-0,27 (-0,48 до 0,08)	-0,03 (-0,45 до 0,38)	PBO

 Способ аугментации
  Оценка симптомов депрессии (SMD; CrI 95 %)
  Выраженность побочных эффектов (OR; CrI 95 %)

Рисунок 2. Сетевой метаанализ результатов первичной эффективности и переносимости АВП при аугментации недостаточно эффективной антидепрессивной терапии у пациентов с РДР [83]

Figure 2. Network meta-analysis of the second generation antipsychotic efficacy and tolerability in augmentation of insufficient treatment effect of antidepressants in patients with recurrent depression [83]

Примечание. Лекарства представлены в порядке ранжирования эффективности. Сравнения способов аугментации следует читать слева направо, оценка находится в общей ячейке между способом аугментации, определяющим столбец, и способом аугментации, определяющим строку. Чтобы получить стандартизированные средние различия (SMDs) для сравнений в противоположном направлении, отрицательные значения должны быть преобразованы в положительные значения, и наоборот. Отрицательные значения SMDs свидетельствуют об эффективности способа аугментации, определяющего столбец. При этом способ аугментации, определяющий столбец, является тем более эффективным по сравнению со способом аугментации, определяющим строку, чем меньше значение соответствующего им SMDs. Сравнительная переносимость определяется по отношению шансов (OR): если показатель выше единицы, то преимущество у способа аугментации, определяющего столбец. Чтобы получить OR для сравнений в противоположном направлении, следует использовать обратные связи. Значимые результаты выделены жирным шрифтом и подчеркнуты. CrI – достоверные интервалы; s1-QTP – кветиапин (в среднем 250–400 мг в день); s-RIS – стандартная доза рисперидона; s2-QTP – кветиапин (в среднем 150–250 мг в день); s-ARI – стандартная доза арипипразола; L-ARI – низкая доза арипипразола; s-OFC – стандартная доза оланзапина/флуоксетина; L-OFC – низкая доза оланзапина/флуоксетина; PBO – плацебо.

тий недостаточной эффективности и резистентности к антидепрессивной терапии. В частности, в упомянутом выше исследовании карипразина [76] лишь 10 % пациентов имели неадекватный терапевтический ответ более чем на одно лекарственное средство, т. е. теоретически соответствовали критериям второй стадии ТРД [Thase M., Rush A., 1997], однако условно резистентной считалась вся выборка больных. При этом, как показали предшествующие исследования, именно степень резистентности имеет принципиальное значение для выбора определенной терапевтической стратегии с учетом ее потенциальной эффективности [9, 11, 13, 24], а потому необходимость дальнейшего изучения результативности присоединения АВП у пациентов с различной степенью невосприимчивости к тимоаналептической терапии представляется очевидной. Это позволило бы не только в определенной степени унифицировать исследовательский подход к изучению данного вопроса, но еще и предоставило бы возможность оптимизировать общий терапевтический эффект.

В настоящее время присоединение аугментирующих агентов к терапии антидепрессантами предполагается не ранее чем на третьем этапе противорезистентной терапии в рамках ее пятиэтапного алгоритма, разработанного с учетом соответствующих стадий резистентности [8]. Кроме того, необходимо учитывать, что, в соответствии с современными алгоритмами применения АВП при ТРД, наиболее аргументированным основанием для введения в медикаментозную схему дополнительного антипсихотика на третьем этапе противорезистентных мероприятий является наличие в структуре эпизода психотических проявлений [8, 26]. Данное обстоятельство может явиться предпосылкой для смещения фокуса дальнейшего терапевтического поиска в вопросе изучения дополнительных возможностей применения АВП в сторону их комплексного влияния не только на резистентную депрессивную, но и на тесно ассоциированную с ней психотическую симптоматику в рамках тяжелых психотических депрессий, что, в свою очередь, может привести к открытию новых терапевтических горизонтов не только для конкретных препаратов, но и в вопросе лечения РДР в целом.

Заключение

К несомненным плюсам применения АВП в качестве средств повышения эффективности тимоаналептической терапии при РДР можно отнести их широкую доступность и распространенность в психиатрической клинической практике, обширную базу доказательных исследований, подтверждающих их эффективность, а также в целом благоприятную переносимость, особенно в рекомендуемых для аугментации минимальных дозировках. Тем не менее необходимо учитывать, что частота и выраженность побочных явлений при комбинированной терапии достоверно превышают аналогичные показатели применения монотерапии антидепрессантами, в первую очередь в отношении метаболических и сердечно-сосудистых нарушений. Также следует иметь в виду риск потенциальных лекарственных взаимодействий, связанных с тем, что большинство СИОЗС являются мощными ингибиторами системы цитохрома Р450 и, соответственно, изначально способны повышать концентрацию АВП в плазме крови, что может автоматически нивелировать условную безопасность применения этих препаратов в невысоких дозировках.

Согласно современным рекомендациям, переход к применению методики аугментации может быть осуществлен лишь на третьем этапе терапии умеренного или тяжелого депрессивного эпизода, после того как будут исключены все иные причины неэффективности антидепрессивной терапии двух предыдущих этапов, включая ошибочную диагностику (например, БАР второго типа), некомплаентность, коморбидные психические и соматические заболевания и другие факторы [26]. При этом выбор АВП в качестве аугментирующего средства наиболее оправдан в случаях наличия в клинической картине депрессии психотической симптоматики.

Несмотря на все ограничения, связанные с увеличением частоты и выраженности побочных явлений, противоречивость, а подчас и откровенный недостаток подтвержденных данных об эффективности адыювантного применения различных АВП при ТРД, в целом терапевтическая стратегия подобной аугментации представляется перспективной и заслуживающей дальнейшей проработки.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Kessler R., Berglund P., Demler O. et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication (NCS-R) // JAMA. – 2003. – Vol. 289 (23). – Pp. 3095–3105. – DOI: 10.1001/jama.289.23.3095
2. Ferrari A., Charlson F., Norman R. et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010 // PLoS Med. – 2013. – Vol. 10 (11). – Art. no. e1001547. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1001547
3. Merikangas K., Ames M., Cui L. et al. The impact of comorbidity of mental and physical conditions on role disability in the US adult household population // Arch Gen Psych. – 2007. – Vol. 64 (10). – Pp. 1180–1188.
4. Luppá M., Heinrich S., Angermeyer M. et al. Cost-of-illness studies of depression: A systematic review // J Affect Disord. – 2007. – Vol. 98 (1–2). – Pp. 29–43.
5. Crown W., Finkelstein S., Berndt E., et al. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs // J Clin Psychiatry. – 2002. – Vol. 63. – Pp. 963–971.
6. Nemeroff C. Prevalence and management of treatment-resistant depression // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68, suppl. 8. – Pp. 17–25.
7. Warden D., Rush A., Trivedi M., et al. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings // Curr Psychiatry Rep. – 2007. – Vol. 9 (6). – Pp. 449–459.
1. Kessler R., Berglund P., Demler O. et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication (NCS-R) // JAMA. – 2003. – Vol. 289 (23). – Pp. 3095–3105. – DOI: 10.1001/jama.289.23.3095
2. Ferrari A., Charlson F., Norman R. et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010 // PLoS Med. – 2013. – Vol. 10 (11). – Art. no. e1001547. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1001547
3. Merikangas K., Ames M., Cui L. et al. The impact of comorbidity of mental and physical conditions on role disability in the US adult household population // Arch Gen Psych. – 2007. – Vol. 64 (10). – Pp. 1180–1188.
4. Luppá M., Heinrich S., Angermeyer M. et al. Cost-of-illness studies of depression: A systematic review // J Affect Disord. – 2007. – Vol. 98 (1–2). – Pp. 29–43.
5. Crown W., Finkelstein S., Berndt E., et al. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs // J Clin Psychiatry. – 2002. – Vol. 63. – Pp. 963–971.
6. Nemeroff C. Prevalence and management of treatment-resistant depression // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68, suppl. 8. – Pp. 17–25.
7. Warden D., Rush A., Trivedi M., et al. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings // Curr Psychiatry Rep. – 2007. – Vol. 9 (6). – Pp. 449–459.

8. Алфимов П. В., Костюкова Е. Г., Мосолов С. Н. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при рекуррентной депрессии // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина в клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 438–473.
9. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Актуальные вопросы фармакотерапии депрессий // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Бином, 2002. – С. 211–231.
10. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
11. Маго Г.Э. Терапевтически резистентные депрессии: подходы к терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – № 4 (14). – С. 59–65.
12. Trivedi M. Treatment-resistant depression: new therapies on the horizon // Ann Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 15 (1). – Pp. 59–70.
13. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Лечение больных с рекуррентным депрессивным расстройством // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 347–378.
14. Thase M., Rush A. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders // Journal of Clinical Psychiatry. – 1997. – Vol. 58, suppl. 13. – Pp. 23–29.
15. Wright B., Eiland E., Lorenz R. Augmentation with atypical antipsychotics for depression: A review of evidence-based support from the medical literature // Pharmacotherapy. – 2013. – Vol. 33 (3). – Pp. 344–359. – DOI: 10.1002/phar.1204
16. Nelson J., Papakostas G. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials // Am J Psychiatry. – 2009. – Vol. 166. – Pp. 980–991. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09030312
17. Papakostas G., Shelton R., Smith J. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68. – Pp. 826–831. – DOI: 10.4088/jcp.v68n0602
18. Komossa K., Depping A., Gaudchau A. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia // Cochrane Database Syst Rev. Advance online publication. – Retrieved 8 Dec 2010. – DOI: 10.1002/14651858.CD008121.pub2
19. Ахлупкин Р.В., Букреева Н.Д., Вазагаева Т.И. с соавт. Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации. Взрослые. – М.: Минздрав РФ, 2021. – 89 с.
20. Blier P., Szabo S. Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety // J Clin Psychiatry. – 2005. – Vol. 66, suppl. 8. – Pp. 30–40.
21. McIntyre R., Soczynska J., Woldeyohannes H. et al. A preclinical and clinical rationale for quetiapine in mood syndromes // Expert Opin Pharmacother. – 2007. – Vol. 8. – Pp. 1211–1219. – DOI: 10.1517/14656566.8.9.1211
22. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
23. Candy M., Jones L., Williams R. et al. Psychostimulants for depression // Cochrane Database Syst Rev. – 2009. – Vol. 1. – Art. no. CD006722.
24. Ryung-Wang H., Sup-Woo Y., Sik-Ahn H. et al. Can atypical antipsychotic augmentation reduce subsequent treatment failure more effectively among depressed patients with a higher degree of treatment resistance? A meta-analysis of randomized controlled trials // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2015. – Vol. 18 (8). – Pp. 1–10. – DOI: 10.1093/ijnp/pyv023
25. Fournier J., DeRubeis R., Hollon S. et al. Antidepressant drug effects and depression severity: A patient-level meta-analysis // JAMA. – 2010. – Vol. 303. – Pp. 47–53. – DOI: 10.1001/jama.2009.1943
26. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ладзыженский М.Я. Алгоритм биологической терапии острого эпизода рекуррентного депрессивного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 3. – С. 27–40. – DOI: 10.21265/PSYPH.2016.38.3561
27. Chen J., Gao K., Kemp D. Second-generation antipsychotics in major depressive disorder: update and clinical perspective // Curr Opin Psychiatry. – 2011. – Vol. 24 (1). – Pp. 10–17. – DOI: 10.1097/YCO.0b013e3283413505
28. de Sousa R., Zanetti M., Brunoni A. et al. Challenging Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Roadmap for Improved Therapeutics // Curr Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 13 (5). – Pp. 616–635. – DOI: 10.2174/1570159X13666150630173522
29. Мосолов С.Н., Рыжков П.В., Сердитов О.В., Ладзыженский М.Я., Потопов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
30. Малин Д.И., Рыжков П.В. Клинические значимые лекарственные взаимодействия при лечении антипсихотиками второго поколения // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 2. – С. 36–45. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.005
31. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. XIII / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – М.: Эко, 2012.
32. Berman R., Marcus R., Swanink R. et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68. – Pp. 843–853. – DOI: 10.4088/jcp.v68n0604
8. Alfimov P. V., Kostyukova E. G., Mosolov S. N. Sovremennye metody preodoleniya terapevticheskoi rezistentnosti pri rekurrentnoi depressii // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv (dokazatel'naya meditsina v klinicheskoi praktike) / pod. red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 438–473.
9. Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Aktual'nye voprosy farmakoterapii depressii // Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevanii / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Binom, 2002. – S. 211–231.
10. Mosolov S.N. Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov. – SPb.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1995. – 568 s.
11. Mazo G.E. Terapevticheski rezistentnyye depressii: podkhody k terapii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2004. – № 4 (14). – S. 59–65.
12. Trivedi M. Treatment-resistant depression: new therapies on the horizon // Ann Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 15 (1). – Pp. 59–70.
13. Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Lechenie bol'nykh s rekurrentnym depressivnym rasstroistvom // Psikiatriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – S. 347–378.
14. Thase M., Rush A. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders // Journal of Clinical Psychiatry. – 1997. – Vol. 58, suppl. 13. – Pp. 23–29.
15. Wright B., Eiland E., Lorenz R. Augmentation with atypical antipsychotics for depression: A review of evidence-based support from the medical literature // Pharmacotherapy. – 2013. – Vol. 33 (3). – Pp. 344–359. – DOI: 10.1002/phar.1204
16. Nelson J., Papakostas G. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials // Am J Psychiatry. – 2009. – Vol. 166. – Pp. 980–991. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09030312
17. Papakostas G., Shelton R., Smith J. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68. – Pp. 826–831. – DOI: 10.4088/jcp.v68n0602
18. Komossa K., Depping A., Gaudchau A. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia // Cochrane Database Syst Rev. Advance online publication. – Retrieved 8 Dec 2010. – DOI: 10.1002/14651858.CD008121.pub2
19. Akhapkin R.V., Bukreeva N.D., Vazagaeva T.I. s soavt. Depressivnyi epizod. Rekurrentnoe depressivnoe rasstroistvo. Klinicheskie rekomendatsii. Vzroslye. – M.: Minzdrav RF, 2021. – 89 s.
20. Blier P., Szabo S. Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety // J Clin Psychiatry. – 2005. – Vol. 66, suppl. 8. – Pp. 30–40.
21. McIntyre R., Soczynska J., Woldeyohannes H. et al. A preclinical and clinical rationale for quetiapine in mood syndromes // Expert Opin Pharmacother. – 2007. – Vol. 8. – Pp. 1211–1219. – DOI: 10.1517/14656566.8.9.1211
22. Mosolov S.N. Sovremennye biologicheskie gipotezy rekurrentnoi depressii (obzor) // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2012. – T. 112, № 11–2. – S. 29–40.
23. Candy M., Jones L., Williams R. et al. Psychostimulants for depression // Cochrane Database Syst Rev. – 2009. – Vol. 1. – Art. no. CD006722.
24. Ryung-Wang H., Sup-Woo Y., Sik-Ahn H. et al. Can atypical antipsychotic augmentation reduce subsequent treatment failure more effectively among depressed patients with a higher degree of treatment resistance? A meta-analysis of randomized controlled trials // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2015. – Vol. 18 (8). – Pp. 1–10. – DOI: 10.1093/ijnp/pyv023
25. Fournier J., DeRubeis R., Hollon S. et al. Antidepressant drug effects and depression severity: A patient-level meta-analysis // JAMA. – 2010. – Vol. 303. – Pp. 47–53. – DOI: 10.1001/jama.2009.1943
26. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Ladyzhenskii M.Ya. Algoritim biologicheskoi terapii ostrogo epizoda rekurrentnogo depressivnogo rasstroistva // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2016. – № 3. – S. 27–40. – DOI: 10.21265/PSYPH.2016.38.3561
27. Chen J., Gao K., Kemp D. Second-generation antipsychotics in major depressive disorder: update and clinical perspective // Curr Opin Psychiatry. – 2011. – Vol. 24 (1). – Pp. 10–17. – DOI: 10.1097/YCO.0b013e3283413505
28. de Sousa R., Zanetti M., Brunoni A. et al. Challenging Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Roadmap for Improved Therapeutics // Curr Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 13 (5). – Pp. 616–635. – DOI: 10.2174/1570159X13666150630173522
29. Mosolov S.N., Ryjkin P.V., Serditov O.V., Ladyzhenskii M.Ya., Potapov A.V. Metabolicheskie pobochnyye efekty sovremennoi antipsikhoticheskoi farmakoterapii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2008. – T. 18, № 3. – S. 75–90.
30. Malin D.I., Ryjkin P.V. Klinicheski znachimyye lekarstvennyye vzaimodeystviya pri lechenii antipsikhotikami vtorogo pokoleniya // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2021. – № 2. – С. 36–45. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.005
31. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). – Vyp. XIII / pod red. A.G. Chuchalina, V.V. Yasnetsova. – M.: Ekho, 2012.
32. Berman R., Marcus R., Swanink R. et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68. – Pp. 843–853. – DOI: 10.4088/jcp.v68n0604

33. Marcus R., McQuade R., Carson W. et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28. – Pp. 156–165. – DOI: 10.1097/JCP.0b013e31816774f9
34. Montgomery S., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br J Psychiatry.* – 1979. – Vol. 134 (4). – Pp. 382–389.
35. Trivedi M., Thase M., Fava M. et al. Adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: analysis of efficacy and safety in patients with anxious and atypical features // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – Pp. 1928–1936.
36. Nelson J., Thase M., Trivedi M., et al. Safety and tolerability of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: a pooled post hoc analysis (studies CN138–139 and CN138–163). *Prim Care Companion // J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 11. – Pp. 344–352. – DOI: 10.4088/PCC.08m00744gre
37. McIntyre A., Gendron A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study // *Depress Anxiety.* – 2007. – Vol. 24. – Pp. 487–494. – DOI: 10.1002/da.20275
38. Garakani A., Martinez J., Marcus S. et al. A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial of quetiapine augmentation of fluoxetine in major depressive disorder // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 23. – Pp. 269–275. – DOI: 10.1097/YIC.0b013e318301a74c
39. Bauer M., Pretorius H., Constant E. et al. Extended-release quetiapine as adjunct to antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70. – Pp. 540–549. – DOI: 10.4088/jcp.08m04629
40. El-Khalili N., Joyce M., Atkinson S. et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2010. – Vol. 13. – Pp. 917–932. – DOI: 10.1017/S1461145710000015
41. Weisler R., Joyce M., McGill L. et al. Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *CNS Spectr.* – 2009. – Vol. 14. – Pp. 299–313. – DOI: 10.4088/jcp.08m04592
42. Cutler A., Montgomery S., Feifel D. et al. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70. – Pp. 526–539. – DOI: 10.4088/jcp.08m04592
43. Bobo W., Shelton R. Olanzapine and fluoxetine combination therapy for treatment-resistant depression: review of efficacy, safety, and study design issues // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2009. – Vol. 5. – Pp. 369–383. – DOI: 10.2147/ndt.s5819
44. Croxtall J., Scott L. Olanzapine/fluoxetine: a review of its use in patients with treatment-resistant major depressive disorder // *CNS Drugs.* – 2010. – Vol. 24. – Pp. 245–262. – DOI: 10.2165/11203830-000000000-00000
45. Shelton R., Tollefson G., Tohen M. et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. // *Am J Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – Pp. 131–134. – DOI: 10.1176/appi.ajp.158.1.131
46. Shelton R., Williamson D., Corya S. et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – Pp. 1289–1297. – DOI: 10.4088/jcp.v66n1012
47. Corya S., Williamson D., Sanger T. et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression // *Depress Anxiety.* – 2006. – Vol. 23. – Pp. 364–372. – DOI: 10.1002/da.20130
48. Thase M., Corya S., Osuntokun O. et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68. – Pp. 224–236. – DOI: 10.4088/jcp.v68n0207
49. Trivedi M., Thase M., Osuntokun O. et al. An integrated analysis of olanzapine/fluoxetine combination in clinical trials of treatment-resistant depression // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70. – Pp. 387–396. – DOI: 10.4088/jcp.08m04064
50. Mahmoud R., Pandina G., Turkoz I. et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial // *Ann Intern Med.* – 2007. – Vol. 147. – Pp. 593–602. – DOI: 10.7326/0003-4819-147-9-200711060-00003
51. Reeves H., Batra S., May R. et al. Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – Pp. 1228–1336. – DOI: 10.4088/jcp.v69n0805
52. Keitner G., Garlow S., Ryan C. et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression // *J Psychiatr Res.* – 2009. – Vol. 43. – Pp. 205–214. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.05.003
53. Alexopoulos G., Canuso C., Gharabawi G. et al. Placebo-controlled study of relapse prevention with risperidone augmentation in older patients with resistant depression // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2008. – Vol. 16. – Pp. 21–30. – DOI: 10.1097/JGP.0b013e31813546f2
33. Marcus R., McQuade R., Carson W. et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28. – Pp. 156–165. – DOI: 10.1097/JCP.0b013e31816774f9
34. Montgomery S., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br J Psychiatry.* – 1979. – Vol. 134 (4). – Pp. 382–389.
35. Trivedi M., Thase M., Fava M. et al. Adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: analysis of efficacy and safety in patients with anxious and atypical features // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – Pp. 1928–1936.
36. Nelson J., Thase M., Trivedi M., et al. Safety and tolerability of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: a pooled post hoc analysis (studies CN138–139 and CN138–163). *Prim Care Companion // J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 11. – Pp. 344–352. – DOI: 10.4088/PCC.08m00744gre
37. McIntyre A., Gendron A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study // *Depress Anxiety.* – 2007. – Vol. 24. – Pp. 487–494. – DOI: 10.1002/da.20275
38. Garakani A., Martinez J., Marcus S. et al. A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial of quetiapine augmentation of fluoxetine in major depressive disorder // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 23. – Pp. 269–275. – DOI: 10.1097/YIC.0b013e318301a74c
39. Bauer M., Pretorius H., Constant E. et al. Extended-release quetiapine as adjunct to antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70. – Pp. 540–549. – DOI: 10.4088/jcp.08m04629
40. El-Khalili N., Joyce M., Atkinson S. et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2010. – Vol. 13. – Pp. 917–932. – DOI: 10.1017/S1461145710000015
41. Weisler R., Joyce M., McGill L. et al. Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *CNS Spectr.* – 2009. – Vol. 14. – Pp. 299–313. – DOI: 10.4088/jcp.08m04592
42. Cutler A., Montgomery S., Feifel D. et al. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70. – Pp. 526–539. – DOI: 10.4088/jcp.08m04592
43. Bobo W., Shelton R. Olanzapine and fluoxetine combination therapy for treatment-resistant depression: review of efficacy, safety, and study design issues // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2009. – Vol. 5. – Pp. 369–383. – DOI: 10.2147/ndt.s5819
44. Croxtall J., Scott L. Olanzapine/fluoxetine: a review of its use in patients with treatment-resistant major depressive disorder // *CNS Drugs.* – 2010. – Vol. 24. – Pp. 245–262. – DOI: 10.2165/11203830-000000000-00000
45. Shelton R., Tollefson G., Tohen M. et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. // *Am J Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – Pp. 131–134. – DOI: 10.1176/appi.ajp.158.1.131
46. Shelton R., Williamson D., Corya S. et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – Pp. 1289–1297. – DOI: 10.4088/jcp.v66n1012
47. Corya S., Williamson D., Sanger T. et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression // *Depress Anxiety.* – 2006. – Vol. 23. – Pp. 364–372. – DOI: 10.1002/da.20130
48. Thase M., Corya S., Osuntokun O. et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68. – Pp. 224–236. – DOI: 10.4088/jcp.v68n0207
49. Trivedi M., Thase M., Osuntokun O. et al. An integrated analysis of olanzapine/fluoxetine combination in clinical trials of treatment-resistant depression // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70. – Pp. 387–396. – DOI: 10.4088/jcp.08m04064
50. Mahmoud R., Pandina G., Turkoz I. et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial // *Ann Intern Med.* – 2007. – Vol. 147. – Pp. 593–602. – DOI: 10.7326/0003-4819-147-9-200711060-00003
51. Reeves H., Batra S., May R. et al. Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – Pp. 1228–1336. – DOI: 10.4088/jcp.v69n0805
52. Keitner G., Garlow S., Ryan C. et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression // *J Psychiatr Res.* – 2009. – Vol. 43. – Pp. 205–214. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.05.003
53. Alexopoulos G., Canuso C., Gharabawi G. et al. Placebo-controlled study of relapse prevention with risperidone augmentation in older patients with resistant depression // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2008. – Vol. 16. – Pp. 21–30. – DOI: 10.1097/JGP.0b013e31813546f2

54. Rapaport M., Gharabawi G., Canuso C. et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation // *Neuropsychopharmacology*. – 2006. – Vol. 31. – Pp. 2505–2513. – DOI: 10.1038/sjnpp.1301113
55. Papakostas G., Petersen T., Nierenberg A. et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – Pp. 217–221. – DOI: 10.4088/jcp.v65n0212
56. Dunner D., Amsterdam J., Shelton R. et al. Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a randomized, open-label, pilot study // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68. – Pp. 1071–1077. – DOI: 10.4088/jcp.v68n0714
57. Papakostas G., Fava M., Baer L. et al. Ziprasidone augmentation of escitalopram for major depressive disorder: Efficacy results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Am J Psychiatry*. – 2015. – Vol. 172 (12). – Pp. 1251–1258. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14101251
58. Mischoulon D., Shelton R., Baer L. et al. Ziprasidone augmentation of escitalopram for major depressive disorder: cardiac, endocrine, metabolic, and motoric effects in a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry*. – 2017. – Vol. 78 (4). – Pp. 449–455. – DOI: 10.4088/JCP.15m10426
59. Dar M., Wani R., Margoob M. et al. Amisulpride Augmentation in treatment resistant major depressive disorder: an open label study from North India // *International Journal of Emergency Mental Health and Human Resilience*. – 2015. – Vol. 17, no. 2. – Pp. 538–543. – DOI: 10.4172/1522-4821.1000209
60. Rittmannsberger H. Amisulpride as an Augmentation agent in treatment resistant depression: A case series and review of the literature // *Psychiatr Danub*. – 2019. – Vol. 31 (2). – Pp. 148–156. – DOI: 10.24869/psyd.2019.148
61. Tsai J., Michael E., Thase M. et al. Lurasidone for major depressive disorder with mixed features and anxiety: A post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study // *CNS spectrums*. – 2017. – Vol. 22 (2). – Pp. 1–10. – DOI: 10.1017/S1092852917000074
62. Thase M., Youakim J., Skuban A. et al. Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: A phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants // *J Clin Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76 (9). – Pp. 1224–1231. – DOI: 10.4088/JCP.14m09688
63. Thase M., Youakim J., Skuban A. et al. Adjunctive brexpiprazole 1 and 3 mg for patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants: A phase 3, randomized, double-blind study // *J Clin Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76 (9). – Pp. 1232–1240. – DOI: 10.4088/JCP.14m09689
64. Hobart M., Skuban A., Zhang P. et al. A Randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of fixed-dose brexpiprazole 2 mg/d as adjunctive treatment of adults with major depressive disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2018. – Vol. 79 (4). – Art. no. 17m12058. – DOI: 10.4088/JCP.17m12058
65. Hobart M., Skuban A., Zhang P. et al. Efficacy and safety of flexibly dosed brexpiprazole for the adjunctive treatment of major depressive disorder: a randomized, active-referenced, placebo-controlled study // *Curr Med Res Opin*. – 2018. – Vol. 34 (4). – Pp. 633–642. – DOI: 10.1080/03007995.2018.1430220
66. Yang F., Liang C. Paliperidone augmentation for treatment-resistant depression a case report // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2011. – Vol. 31, iss. 2. – Pp. 245–246. – DOI: 10.1097/JCP.0b013e31821083fb
67. Чомский А.Н. Опыт применения сердолекта в лечении рекуррентного депрессивного расстройства, резистентного к монотерапии антидепрессантами (клинический случай) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2008. – № 2. – С. 53–56.
68. Leggio G., Salomone S., Bucolo C. et al. Dopamine D (3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression // *Eur J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 719 (1–3). – Pp. 25–33. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.07.022
69. Kiss B., Horváth A., Némethy Z. et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D (3) receptor-prefering, D (3)/D (2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2010. – Vol. 333 (1). – Pp. 328–340. – DOI: 10.1124/jpet.109.160432
70. Girgis R., Slifstein M., D'Souza D. et al. Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [(11) C]-(+)-PHNO // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2016. – Vol. 233 (19–20). – Pp. 3503–3512. – DOI: 10.1007/s00213-016-4382-y
71. Celada P., Puig M., Amargós-Bosch M. et al. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression // *J Psychiatry Neurosci*. – 2004. – Vol. 29 (4). – Pp. 252–265.
72. Fava M., Durgam S., Earley W. et al. Efficacy of adjunctive low-dose Cariprazine in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2018. – Vol. 33 (6). – Pp. 312–321. – DOI: 10.1097/YIC.0000000000000235
73. Papp M., Gruca P., Lasoń-Tyburkiewicz M. et al. Attenuation of anhedonia by Cariprazine in the chronic mild stress model of depression // *Behav Pharmacol*. – 2014. – Vol. 25. – Pp. 567–574. – DOI: 10.1097/FBP.0000000000000070
74. Berman R., Fava M., Thase M. et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: A double-blind placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants // *CNS Spectr*. – 2009. – Vol. 14. – Pp. 197–206. – DOI: 10.1017/s1092852900020216
75. Lenz E., Mulsant B., Blumberger D. et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – Pp. 2404–2412. – DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00308-6
54. Rapaport M., Gharabawi G., Canuso C. et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation // *Neuropsychopharmacology*. – 2006. – Vol. 31. – Pp. 2505–2513. – DOI: 10.1038/sjnpp.1301113
55. Papakostas G., Petersen T., Nierenberg A. et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – Pp. 217–221. – DOI: 10.4088/jcp.v65n0212
56. Dunner D., Amsterdam J., Shelton R. et al. Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a randomized, open-label, pilot study // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68. – Pp. 1071–1077. – DOI: 10.4088/jcp.v68n0714
57. Papakostas G., Fava M., Baer L. et al. Ziprasidone augmentation of escitalopram for major depressive disorder: Efficacy results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Am J Psychiatry*. – 2015. – Vol. 172 (12). – Pp. 1251–1258. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14101251
58. Mischoulon D., Shelton R., Baer L. et al. Ziprasidone augmentation of escitalopram for major depressive disorder: cardiac, endocrine, metabolic, and motoric effects in a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry*. – 2017. – Vol. 78 (4). – Pp. 449–455. – DOI: 10.4088/JCP.15m10426
59. Dar M., Wani R., Margoob M. et al. Amisulpride Augmentation in treatment resistant major depressive disorder: an open label study from North India // *International Journal of Emergency Mental Health and Human Resilience*. – 2015. – Vol. 17, no. 2. – Pp. 538–543. – DOI: 10.4172/1522-4821.1000209
60. Rittmannsberger H. Amisulpride as an Augmentation agent in treatment resistant depression: A case series and review of the literature // *Psychiatr Danub*. – 2019. – Vol. 31 (2). – Pp. 148–156. – DOI: 10.24869/psyd.2019.148
61. Tsai J., Michael E., Thase M. et al. Lurasidone for major depressive disorder with mixed features and anxiety: A post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study // *CNS spectrums*. – 2017. – Vol. 22 (2). – Pp. 1–10. – DOI: 10.1017/S1092852917000074
62. Thase M., Youakim J., Skuban A. et al. Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: A phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants // *J Clin Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76 (9). – Pp. 1224–1231. – DOI: 10.4088/JCP.14m09688
63. Thase M., Youakim J., Skuban A. et al. Adjunctive brexpiprazole 1 and 3 mg for patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants: A phase 3, randomized, double-blind study // *J Clin Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76 (9). – Pp. 1232–1240. – DOI: 10.4088/JCP.14m09689
64. Hobart M., Skuban A., Zhang P. et al. A Randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of fixed-dose brexpiprazole 2 mg/d as adjunctive treatment of adults with major depressive disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2018. – Vol. 79 (4). – Art. no. 17m12058. – DOI: 10.4088/JCP.17m12058
65. Hobart M., Skuban A., Zhang P. et al. Efficacy and safety of flexibly dosed brexpiprazole for the adjunctive treatment of major depressive disorder: a randomized, active-referenced, placebo-controlled study // *Curr Med Res Opin*. – 2018. – Vol. 34 (4). – Pp. 633–642. – DOI: 10.1080/03007995.2018.1430220
66. Yang F., Liang C. Paliperidone augmentation for treatment-resistant depression a case report // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2011. – Vol. 31, iss. 2. – Pp. 245–246. – DOI: 10.1097/JCP.0b013e31821083fb
67. Чомский А.Н. Опыт применения сердолекта в лечении рекуррентного депрессивного расстройства, резистентного к монотерапии антидепрессантами (клинический случай) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2008. – № 2. – С. 53–56.
68. Leggio G., Salomone S., Bucolo C. et al. Dopamine D (3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression // *Eur J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 719 (1–3). – Pp. 25–33. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.07.022
69. Kiss B., Horváth A., Némethy Z. et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D (3) receptor-prefering, D (3)/D (2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2010. – Vol. 333 (1). – Pp. 328–340. – DOI: 10.1124/jpet.109.160432
70. Girgis R., Slifstein M., D'Souza D. et al. Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [(11) C]-(+)-PHNO // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2016. – Vol. 233 (19–20). – Pp. 3503–3512. – DOI: 10.1007/s00213-016-4382-y
71. Celada P., Puig M., Amargós-Bosch M. et al. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression // *J Psychiatry Neurosci*. – 2004. – Vol. 29 (4). – Pp. 252–265.
72. Fava M., Durgam S., Earley W. et al. Efficacy of adjunctive low-dose Cariprazine in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2018. – Vol. 33 (6). – Pp. 312–321. – DOI: 10.1097/YIC.0000000000000235
73. Papp M., Gruca P., Lasoń-Tyburkiewicz M. et al. Attenuation of anhedonia by Cariprazine in the chronic mild stress model of depression // *Behav Pharmacol*. – 2014. – Vol. 25. – Pp. 567–574. – DOI: 10.1097/FBP.0000000000000070
74. Berman R., Fava M., Thase M. et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: A double-blind placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants // *CNS Spectr*. – 2009. – Vol. 14. – Pp. 197–206. – DOI: 10.1017/s1092852900020216
75. Lenz E., Mulsant B., Blumberger D. et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – Pp. 2404–2412. – DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00308-6

76. Durgam S., Earley W., Guo H. et al. Efficacy and safety of adjunctive Cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder // J Clin Psychiatry. – 2016. – Vol. 77 (3). – Pp. 371–378. – DOI: 10.4088/JCP.15m10070
77. Vieta E., Earley W. et al. Long-term safety and tolerability of Cariprazine as adjunctive therapy in major depressive disorder // Int Clin Psychopharmacol. – 2019. – Vol. 34 (2). – Pp. 76–83. – DOI: 10.1097/YIC.0000000000000246
78. Durgam S., Greenberg W., Li D. et al. Safety and tolerability of Cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study // Psychopharmacology (Berl). – 2017. – Vol. 234. – Pp. 199–209. – DOI: 10.1007/s00213-016-4450-3
79. Cutler A., Durgam S., Wang Y. et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of Cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study // CNS Spectr. – 2018. – Vol. 23. – Pp. 39–50. – DOI: 10.1017/S1092852917000220
80. Earley W., Guo H., Németh G. et al. Cariprazine augmentation to antidepressant therapy in major depressive disorder: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Psychopharmacol Bull. – 2018. – Vol. 48 (4). – Pp. 62–80.
81. Sheehan D., Harnett-Sheehan K., Raj B. The measurement of disability // Int Clin Psychopharmacol. – 1996. – Vol. 11, suppl. 3. – Pp. 89–95.
82. Spielmanns G., Berman M., Linardatos E. et al. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes // PLoS Med. – 2013. – Vol. 10 (3). – Art. no. e1001403. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1001403.
83. Zhou X., Keitner G., Qin Bin et al. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: A systematic review and network meta-analysis may // The International Journal of Neuropsychopharmacology – 2015. – Vol. 18 (11). – Pp. 1–10. – DOI: 10.1093/ijnp/pyv060
84. Cantù F., Ciappolino V., Enrico Paolo. et al. Augmentation with atypical antipsychotics for treatment-resistant depression // J Affect Disord. – 2021. – Vol. 280. – Pp. 45–53. – DOI: 10.1016/j.jad.2020.11.006
76. Durgam S., Earley W., Guo H. et al. Efficacy and safety of adjunctive Cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder // J Clin Psychiatry. – 2016. – Vol. 77 (3). – Pp. 371–378. – DOI: 10.4088/JCP.15m10070
77. Vieta E., Earley W. et al. Long-term safety and tolerability of Cariprazine as adjunctive therapy in major depressive disorder // Int Clin Psychopharmacol. – 2019. – Vol. 34 (2). – Pp. 76–83. – DOI: 10.1097/YIC.0000000000000246
78. Durgam S., Greenberg W., Li D. et al. Safety and tolerability of Cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study // Psychopharmacology (Berl). – 2017. – Vol. 234. – Pp. 199–209. – DOI: 10.1007/s00213-016-4450-3
79. Cutler A., Durgam S., Wang Y. et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of Cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study // CNS Spectr. – 2018. – Vol. 23. – Pp. 39–50. – DOI: 10.1017/S1092852917000220
80. Earley W., Guo H., Németh G. et al. Cariprazine augmentation to antidepressant therapy in major depressive disorder: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Psychopharmacol Bull. – 2018. – Vol. 48 (4). – Pp. 62–80.
81. Sheehan D., Harnett-Sheehan K., Raj B. The measurement of disability // Int Clin Psychopharmacol. – 1996. – Vol. 11, suppl. 3. – Pp. 89–95.
82. Spielmanns G., Berman M., Linardatos E. et al. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes // PLoS Med. – 2013. – Vol. 10 (3). – Art. no. e1001403. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1001403.
83. Zhou X., Keitner G., Qin Bin et al. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: A systematic review and network meta-analysis may // The International Journal of Neuropsychopharmacology – 2015. – Vol. 18 (11). – Pp. 1–10. – DOI: 10.1093/ijnp/pyv060
84. Cantù F., Ciappolino V., Enrico Paolo. et al. Augmentation with atypical antipsychotics for treatment-resistant depression // J Affect Disord. – 2021. – Vol. 280. – Pp. 45–53. – DOI: 10.1016/j.jad.2020.11.006

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край, область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ № 152-ФЗ «О защите персональных данных» от 27 июля 2006 г.					
Дата _____ Подпись _____					
Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником ☐ Да ☐ Нет					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: www.psypharma@yandex.ru					