

# Достижение ремиссии как основная цель длительной терапии рекуррентного депрессивного расстройства

(анализ данных литературы и результатов оригинального сравнительного рандомизированного исследования антидепрессантов разных поколений)

А.В. Городничев, Е.Г. Костюкова, С.Н. Мосолов

Актуальность рассматриваемой проблемы связана с высокой распространённостью рекуррентной депрессии. По данным различных эпидемиологических исследований, риск развития депрессивного эпизода определяется как 15–20 % среди женщин и 6–12 % у мужчин (WHO Mental Health Collaborating Centers, 1989). По современным данным, она составляет среди мужчин 6 % и 15 % – среди женщин, а риск заболевания в течение жизни достигает 20 % [8, 29]. Важной задачей во время проведения длительной профилактической терапии является психообразовательная работа и постоянный мониторинг состояния пациента. Отсутствие у больного элементарных представлений о смысле профилактической терапии, важности соблюдения режима дозы антидепрессанта, сроков профилактического лечения неизбежно приводит к падению доверия между пациентом и врачом, частичному или полному отказу от профилактической терапии.

Однако основным фактором, вызывающим социальную дезадаптацию, профессиональное снижение и, в дальнейшем, инвалидизацию, вызывает, как правило, не отдельный депрессивный эпизод, а рецидивирование (рекуррентность) депрессии. По данным 25-летнего исследования J. Angst с соавт. [5], оказалось, что повторные эпизоды у пациентов, перенесших один депрессивный эпизод, развиваются у 86,1 %, из них у 68,7 % больных отмечаются 1–5 повторных эпизодов, а у 10,5 % – более 10 повторных эпизодов. В связи с этим основная цель терапии включает в себя не только лечение текущего депрессивного эпизода, но и предотвращение развития новых депрессивных эпизодов (профилактическая терапия). Существует большое количество достоверных данных о том, что преждевременное прекращение антидепрессивной терапии значительно повышает вероятность рецидива текущей депрессии и появления новых депрессивных фаз.

Открытие в 50-х годах прошлого века антидепрессантов и начало в конце 60-х – начале 70-х их использования с профилактической целью открыло огромные возможности в терапии депрессивных расстройств. Накоплена значительная доказательная база о высокой эффективности большинства известных антидепрессантов при профилактике рекуррентного депрессивного расстройства (РДР). Одним из наиболее изученных трициклических антидепрессантов ТЦА является имипрамин. Классическое исследование, посвящённое профилактической эффективности антидепрессантов, проведено E. Frank, D. Kupfer [11]. Исследование, длившееся 5 лет, показало высокую профилактическую эффективность имипрамина в дозах 150–200 мг/сут. Имипрамин существенно превосходил плацебо ( $p < 0,01$ ). Эффективность амитриптилина показана в двойном слепом плацебо-кон-

тролированном исследовании A. Соорен и соавт. [9], в двойном слепом сравнительном с литием исследовании A.I.M. Glen и соавт. [14].

Из антидепрессантов нового поколения для профилактики РДР широко применяются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Противорецидивный эффект пароксетина при рекуррентной депрессии был показан в двойном-слепом плацебо-контролируемом [24] и двух слепых сравнительных с имипрамином [7, 31] исследованиях. Наши данные также подтверждают эффективность пароксетина при профилактике рекуррентной депрессии [4].

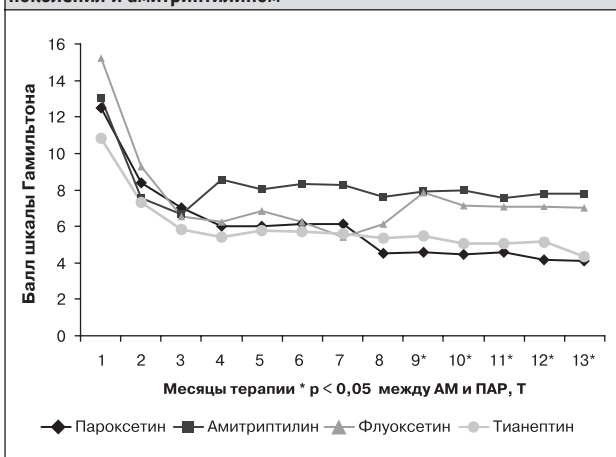
Профилактические свойства выявлены также у флуоксетина [13, 15, 21]. При длительной терапии снижают риск рецидива депрессии и ряд других антидепрессантов, например, циталопрам [16, 24], флувоксамин [28] и сертралин [10] (Montgomery S. с соавт., 1991). Профилактические свойства показаны у антидепрессантов группы ИМАО обратимого действия. Так, доказана эффективность моклобемида (аурорикс) при профилактике рекуррентной депрессии [20]. Способность достоверно уменьшать риск рецидива депрессии выявлена также у препаратов тетрациклической структуры (с различным механизмом действия) – мапротилина (лудиомил) [27], миансерина (леривон) [17]. Эффективны препараты группы с норадренергическим и специфическим серотонинергическим механизмом действия. К этой группе относится миртазапин (ремерон) [25]. Свою профилактическую эффективность в двухлетнем открытом мультицентровом исследовании доказал и дулоксетин (Raskin J. с соавт., 2002) и новый дофаминергический антидепрессант бупропион [30].

Значительные результаты достигнуты и в развитии стратегий профилактической терапии, существуют рекомендации по продолжительности профилактики, динамике дозы антидепрессанта при переходе от активной терапии к профилактическому этапу [1, 12, 18, 21, 24].

Значительные достижения в понимании необходимости длительной профилактической терапии РДР привели к тому, что, начиная со второй половины девяностых годов, всё больше зарубежных и отечественных исследователей стали обращать внимание на ремиссию, её свойства и клинические характеристики. Такое пристальное внимание к феномену ремиссии связано с тем, что появляется всё больше данных о влиянии клинических характеристик и качества ремиссии на течение всего заболевания (вероятность рецидива, скорость наступления следующей фазы, качество жизни в межприступный период, профессиональный уровень).

Активное изучение ремиссии при рекуррентной депрессии началось с середины 90-х годов, когда специально созданная комиссия в составе ав-

Рис. 1. Качество ремиссии (суммарный балл шкалы Гамильтона) за год профилактической терапии антидепрессантами нового поколения и амитриптилином



торитетных специалистов по профилактике депрессивных расстройств предложила для оценки результата профилактической терапии использовать термин «ремиссия» [12].

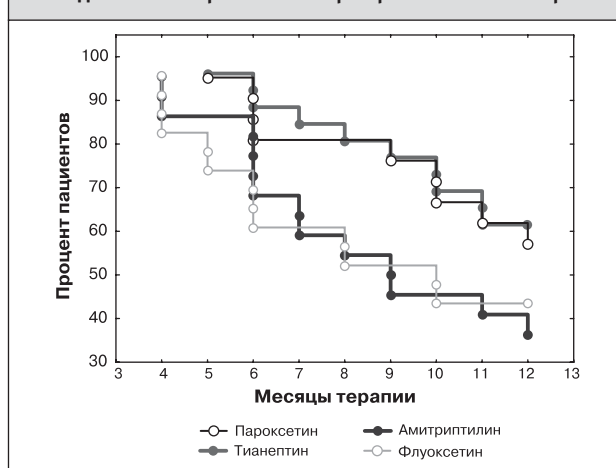
Центральным аспектом ремиссии, привлекающим наибольшее внимание исследователей и врачей, является её качество. В настоящее время принято выделять полную и неполную ремиссию. Значение полной (чистой) ремиссии для эффективности профилактической терапии РДР убедительно показал ряд исследований. Так, по данным L.L. Judd с соавт. (1997), риск возникновения обострения/рецидивов у пациентов с неполной ремиссией столь же высок как у больных, перенесших 3 депрессивных эпизода. К.В. Захаровой [3] выделены 4 типа ремиссий: полная ремиссия, ремиссия с преобладанием тревожной симптоматики, ремиссия с преобладанием астенической симптоматики и гипотимная ремиссия. В этой же работе было показано, что наиболее стойкой и прогностически благоприятной является бессимптомная (полная) ремиссия.

В общей медицине выделяют два типа ремиссии – частичную, когда в результате лечения исчезают или ослабевают основные клинические проявления болезни, и полную, при которой, кроме того, нормализуются и параклинические показатели. Оценка качества ремиссии в отдельных областях психиатрии недостаточно разработана и носит фрагментарный характер.

В настоящее время используется несколько принципиально различных способов оценки ремиссии. Важнейшим критерием для оценки эффективности антидепрессантов являются авторитетные, валидные шкалы. В первую очередь это шкалы для оценки тяжести депрессии Гамильтона и Монтгомери–Асберга. Эти шкалы используются длительное время и показали свою целесообразность на протяжении десятков лет как в научных исследованиях, так и в практической деятельности. Наши данные, полученные при проведении годового исследования профилактической эффективности антидепрессантов, также подтверждают важность и наглядность использования шкалы Гамильтона для оценки качества ремиссии (рис. 1).

Значительные различия, достигающие достоверных значений начиная с 9 месяца терапии, были выявлены между пациентами, принимавшими пароксетин и тианептин, у которых качество ремиссии было достаточно высоким ( $< 7$  баллов) и пациентами, принимавшими амитриптилин (более 7 баллов) и флуоксетин (около 7 баллов). Причём, различия между пациентами с высоким качеством ремиссии (группы пароксетина, тианептина) и па-

Рис. 2. Длительность ремиссии по критерию Каплана–Мейера



циентами с низким качеством ремиссии (амитриптилин) по большинству изученных показателей (качество жизни по шкале ВОЗ, социального функционирования по шкале SOFAS) достигали статистически достоверных различий ( $p < 0,05$ ).

Различная динамика выбывания пациентов из исследования также оказалась в значительной степени ориентированной на качество ремиссии. Так, пациенты, принимавшие пароксетин и тианептин (показатель ремиссии 4–7 баллов ШГ) выбывали из исследования значительно реже, чем пациенты, принимавшие амитриптилин или флуоксетин (показатель ремиссии 6–7,5 баллов ШГ). Хотя эти различия и не достигали достоверных значений вследствие небольшого размера выборки, однако, прежде всего это связано с небольшими размерами групп, но имелась отчётливая тенденция к превосходству пароксетина над амитриптилином ( $p = 0,055$ ).

Данные по критерию «дожития» Каплана–Мейера приведены на рисунке 2.

Таким образом, качество ремиссии оказывается ключевым фактором для прогноза дальнейшего течения заболевания или возникновения нового рецидива. Очевидно также, что профилактическая терапия РДР должна решать максимальные задачи и ставить своей целью достижение ремиссии высокого качества т. е. быть максимально (чистой), близкой к интермиссии, описанной Крепелином. Использование психометрических шкал позволяет объективно и достаточно просто, в том числе и в практической деятельности, оценивать уровень достижения этой непростой терапевтической задачи.

Другим способом оценки качества ремиссии являются заполняемые самими пациентами шкалы (самоопросники). Такие субъективные данные помогают обнаружить важные для диагностики симптомы депрессии, избежать недостаточной диагностики. За десятилетия развития методов психометрии было разработано множество самоопросников для оценки тяжести депрессии и тревоги (Спилберга, Бека...). В нашем исследовании профилактической эффективности антидепрессантов для оценки уровня тревоги и депрессии в период ремиссии использовались опросники тревоги и депрессии Бека. Если по показателю тревоги различия качества ремиссии у респондеров и нереспондеров отсутствовали, то результаты оценки депрессивной симптоматики оказались существенными и неожиданными, что свидетельствует о важности субъективных методов оценки качества ремиссии. По уровню депрессии (шкала депрессии Бека) более высокое качество ремиссии отмечалось среди респондеров (по сравнению с нереспонде-

Таблица 1. Средние показатели депрессии и тревоги в изучаемых группах по шкале Бека для оценки депрессии и шкале Бека для оценки тревоги

|           | Нонреспондеры | Респондеры | Уровень значимости |
|-----------|---------------|------------|--------------------|
| Депрессия | 23,7 ± 13     | 12,9 ± 6,2 | 0,004              |
| Тревога   | 17 ± 11,8     | 13,5 ± 6,2 | 0,586              |

рами), что согласуется с приведёнными выше объективными данными шкалы Гамильтона. Эти данные приведены в таблице 1.

Различие по выраженности тревожной симптоматики у респондеров и нонреспондеров оказалось незначительно и статистически недостоверно. Клинических различий по выраженности тревожной симптоматики между респондерами и нонреспондерами также не наблюдалось, при становлении ремиссии подавляющее число пациентов переставали жаловаться на тревогу, беспокойство, соматические эквиваленты тревоги.

При анализе показателей шкалы Бека для оценки депрессии выраженность депрессивной симптоматики в период ремиссии в группе нонреспондеров оказалась значительно ( $p < 0,01$ ) выше, чем в группе респондеров. Учитывая, что показатели нонреспондеров укладываются в рамки умеренной депрессии (20–29 баллов), а респондеры в рамки лёгкой депрессии или субдепрессии (10–15 баллов), возникает ряд вопросов о качестве ремиссии. Для понимания результатов, полученных по шкале депрессии Бека, необходимо отметить, что средний балл выраженности депрессивной симптоматики по шкале HAM-D в этот же период составлял для респондеров  $6,16 \pm 0,67$  балла и  $6,68 \pm 0,71$  балла для нонреспондеров, что соответствует общепринятым показателям ремиссии.

Объяснить сохранение депрессивной симптоматики по самооценке депрессии Бека можно длительностью существования как самого депрессивного расстройства, так и затяжным характером текущего депрессивного эпизода у большинства пациентов в исследовании. Логично предположить, что преобладание депрессивной симптоматики по шкале депрессии Бека у нонреспондеров характеризует не наличие депрессивного эпизода (синдрома), а отдельные депрессивные симптомы или депрессивные черты в структуре личности. Показатели шкалы Бека могут также свидетельствовать о более высоком качестве ремиссии среди респондеров (по сравнению с нонреспондерами). Полученные данные позволяют ставить вопрос об использовании для изучения ремиссии при РДР более тонких диагностических шкал, чем, например, шкала Гамильтона. Важным этот аспект диагностики качества ремиссии является и для эффективности профилактической терапии, так как успешная диагностика самого начала депрессивного эпизода позволила бы быстро и адекватно оптимизировать текущую терапию. В то же время, необходимо отметить, что утверждать, будто выявленные различия относятся однозначно к остаточной депрессивной симптоматике и не имеют отношения к структуре личности, было бы преждевременным. Таким образом, для оценки стабильности состояния (ремиссии), учитывая важное значение этого показателя для прогноза заболевания, могут быть использованы 3 типа оценки:

1. Клиническая оценка, даваемая психиатром – наличие депрессивного синдрома, при его отсутствии выявление остаточных (резидуальных) депрессивных симптомов. Данная оценка

## СВОБОДА ОТ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ



**ПАКСИЛ™**  
пароксетина гидрохлорид

### Краткая инструкция по применению препарата Паксил™:

**Паксил™ (пароксетина гидрохлорид):** Мощный и селективный ингибитор обратного захвата серотонина. **Показания:** Депрессия всех типов, обсессивно-компульсивное расстройство, паническое расстройство, социальная фобия, генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство. **Режим дозирования:** Препарат принимают 1 раз в день утром. Дозу повышают постепенно, на 10 мг/сут в течение 2–3 недель, до достижения адекватного клинического эффекта. **Депрессия:** Рекомендованная доза - 20 мг/сут. Максимальная доза - 50 мг/сут. **Обсессивно-компульсивное расстройство:** Начальная доза - 20 мг/сут. Рекомендованная доза - 40 мг/сут. Максимальная доза - 60 мг/сут. **Паническое расстройство:** Начальная доза - 10 мг/сут. Рекомендованная доза - 40 мг/сут. Максимальная доза - 60 мг/сут. **Социальная фобия:** Рекомендованная доза - 20 мг/сут. Максимальная доза - 50 мг/сут. **Генерализованное тревожное расстройство:** Рекомендованная доза - 20 мг/сут. Максимальная доза - 50 мг/сут. **Посттравматическое стрессовое расстройство:** Рекомендованная доза - 20 мг/сут. Максимальная доза - 50 мг/сут. Для пожилых пациентов максимальная доза - 40 мг/сут. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к пароксетину или другим компонентам препарата. Не следует применять с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), в течение 2 недель после их отмены, а также не следует назначать ингибиторы МАО в течение 2 недель после отмены пароксетина. Нельзя назначать вместе с тиазидином и с препаратами, содержащими триптофан. Беременность и лактация. **Предостережения:** С осторожностью следует применять при печеночной, почечной недостаточности, закрытоугольной глаукоме, гиперплазии простаты, патологии сердца, эпилепсии, при повышенном риске кровотечения. **Побочные эффекты:** Побочные эффекты при приеме пароксетина, как правило, умеренно выражены, не влияют на образ жизни пациентов и не требуют отмены препарата. Выраженность и частота побочных эффектов обычно уменьшаются с течением времени. К наиболее частым побочным эффектам относятся тошнота, сонливость, потливость, тремор, астения, сухость во рту, бессонница, сексуальные нарушения, головокружения, запор. Как и другие СИОЗС, вызывает транзиторное изменение артериального давления, обычно у пациентов с гипертензией и тревогой. Очень редко отмечают повышение уровня печеночных ферментов. Если повышение сохраняется длительно, следует прекратить прием пароксетина. При резкой отмене препарата возможно развитие головокружения, сенсорных нарушений, нарушений сна, возбуждения, тревоги. **Форма выпуска:** Таблетки 20 мг. Упаковки по 30 и 100 таблеток. **Регистрационное свидетельство:** П№016238/01 от 27.05.2005 г.



Более подробную информацию можно получить в ЗАО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг» по адресу: Россия, 121614, Москва, Бизнес-Парк «Крылатские Холмы», ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, этаж 5, тел.: +7 (495) 777 89 00, факс: +7 (495) 777 89 01  
Дата выпуска рекламного материала: март 2009 г.

Пожалуйста, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению!

| Таблица 2. Статистика нежелательных явлений на этапе профилактической терапии |              |             |      |               |              |         |           |                |        |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|------|---------------|--------------|---------|-----------|----------------|--------|
| Количество НЯ                                                                 | Препарат     | Отсутствуют | ЖКТ  | Головная боль | Колебания АД | Седация | Метеоризм | Головокружения | Изжога |
| Абс.                                                                          | Пароксетин   | 18          | 1    | 1             | 1            | 0       | 0         | 0              | 0      |
| % в группе                                                                    |              | 85,71       | 4,76 | 4,76          | 4,76         | 0,00    | 0,00      | 0,00           | 0,00   |
| Абс.                                                                          | Амитриптилин | 11          | 1    | 0             | 0            | 10      | 0         | 0              | 0      |
| % в группе                                                                    |              | 50,0        | 4,76 | 0,00          | 4,76         | 45,45   | 0,00      | 0,00           | 0,00   |
| Абс.                                                                          | Флуоксетин   | 19          | 4    | 0             | 0            | 0       | 0         | 0              | 0      |
| % в группе                                                                    |              | 82,61       | 17,3 | 0,00          | 0,00         | 0,00    | 0,00      | 0,00           | 0,00   |
| Абс.                                                                          | Тианептин    | 22          | 0    | 1             | 0            | 0       | 2         | 1              | 1      |
| % в группе                                                                    |              | 81,48       | 0,00 | 3,70          | 0,00         | 0,00    | 7,41      | 3,70           | 3,70   |

- является главной и имеет ряд ограничений, так как не учитывается субъективный аспект депрессии. Оценка наступления ремиссии и её качества часто является более сложной диагностической задачей, чем диагностика собственно депрессивного синдрома. Это имеет значение, например, при атипичных формах, алекситимии, недостаточной подготовке врача или при высокой загруженности практического специалиста.
2. Объективные методы оценки, в которые могут быть включены как шкалы для оценки депрессивной симптоматики, так и шкалы социального функционирования.
  3. Субъективные методы оценки (самоопросники), использующие наблюдения самого пациента как за динамикой отдельных депрессивных симптомов, так и за состоянием и параметрами качества жизни в целом. При относительной объективности подобных методов, они тем не менее позволяют сделать оценку ремиссии более объёмной и достоверной.

Именно использование всех возможностей клинической оценки позволяет достоверно и полно оценить качество состояния, внести своевременные изменения в фармакотерапию и рассмотреть прогностические перспективы заболевания в целом. Однако в практической деятельности такой подход является достаточно сложным в связи с дополнительными затратами времени и отсутствием у практических врачей навыков использования шкал и опросников.

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых качеству ремиссии, пока недостаточно внимания уделяется динамике ремиссии, её «дозреванию». Очевидно, что качество ремиссии на протяжении межприступного периода неодинаково и имеет свою динамику. Состояние пациента может значительно колебаться от эутичного до субдепрессивного уровня. Выявление факторов, влияющих на стабильность ремиссии и её качество, является задачей будущих исследований. Очевидно, что в этот перечень факторов войдут все явления, способные вызвать рецидив, и события, способные укреплять стабильность состояния. К первым можно отнести соматическое заболевание, эмоциональное напряжение (дистресс), семейные конфликты, сезонный фактор, использование соматической терапии, в первую очередь препаратов, способных усиливать депрессивную симптоматику. Ко вторым – благоприятную семейную обстановку, атмосферу поддержки, активный образ жизни, профессиональную и социальную успешность. Однако влияние этих факторов на субсиндромальные колебания в рамках ремиссии предстоит выяснять в дальнейших исследованиях.

По данным нашего исследования, значительное влияние на эффективность профилактической терапии и динамику качества ремиссии на протяжении года оказывает наличие нежелательных явлений (НЯ), т. е. переносимость длительной фарма-

котерапии. Данные о распространённости НЯ приведены в таблице 2.

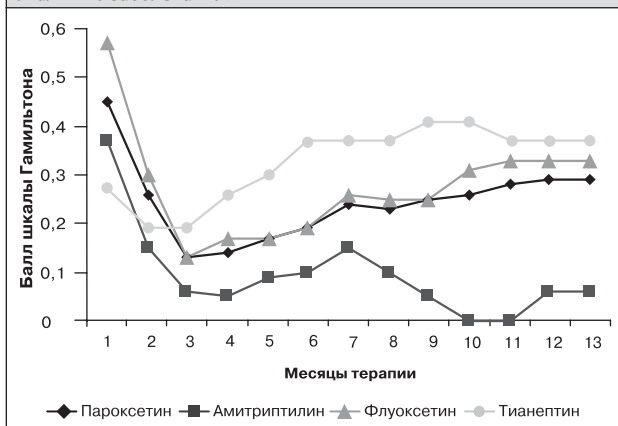
В группах пациентов, принимавших Паксил (пароксетин) и тианептин, процент НЯ был незначителен, они не являлись причиной выбывания пациентов из исследования. В группе пациентов, принимавших флуоксетин, все НЯ (17,3 %) были связаны с нарушениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что типично для СИОЗС, НЯ были незначительны по выраженности и не приводили к выбыванию пациентов из исследования. В группе пациентов, принимавших амитриптилин, НЯ, связанных с холинолитическими эффектами, оказалось немного (5 %). Видимо, это связано с тем, что холинолитические расстройства выявлялись уже на ранних этапах антидепрессивной терапии и либо являлись причиной отмены препарата, либо проходили самостоятельно ко времени перехода на профилактическую терапию. Существенной проблемой для профилактической терапии амитриптилином явилась дневная седация. По сравнению с этапом активной антидепрессивной терапии на профилактическом этапе этот побочный эффект доставлял значительно больше проблем, чем на этапе активной терапии. У 45,5 % пациентов, принимавших амитриптилин, отмечалась чрезмерная седация. В первую очередь пациенты жаловались на сонливость в дневное время, интеллектуальную заторможенность. В одном случае это явилось причиной отказа пациента от участия в исследовании (6-й месяц терапии). Нескольким пациентам признавали, что самостоятельно изменяли схему терапии, уменьшая дозу препарата. Таким образом, частота НЯ является показателем, по которому группы пациентов, принимающих современные антидепрессанты, существенно ( $p < 0,01$ ) отличаются от группы пациентов, принимавших амитриптилин.

Можно предположить, что, обладая меньшим количеством НЯ, современные антидепрессанты, в нашем исследовании это СИОЗС, позволяют достигать большей чистоты ремиссии, так как НЯ могут восприниматься как симптомы депрессии, ухудшать качество жизни и облегчать возникновение следующего эпизода.

По нашему мнению, наличие побочных эффектов влияет не только на качество ремиссии, но и на такой аспект как «дозревание» ремиссии (см. рис. 1). Если в группах пациентов, принимавших Паксил (пароксетин) и тианептин, улучшение качества ремиссии сохранялось на протяжении всего года терапии, то среди пациентов, принимавших амитриптилин, после полугода профилактики динамика качества ремиссии полностью исчерпала себя и до окончания года сохранялась на уровне 7 баллов.

Однако высокое качество ремиссии, отсутствие НЯ, среди пациентов, принимающих АД нового поколения, приводит к новым проблемам, требующим специального изучения. Так, критическое отношение к наличию хронического заболевания у пациентов, принимавших АД нового поколения, значительно снижалось, в то время как у пациен-

Рис. 3. Динамика показателя шкалы Гамильтона «Критика к наличию заболевания»



тов, принимавших трициклические антидепрессанты (амитриптилин), сохранялось на высоком уровне в течение всего года наблюдения. Эти данные приведены на рис. 3.

Динамика показателей этого пункта шкалы Гамильтона качественно отличается от динамики показателей по другим пунктам. Так, на 2-й месяц терапии, т. е. в период формирования качественной ремиссии, значение этого показателя шкалы Гамильтона во всех группах существенно снижалось, что указывало на уменьшение выраженности депрессивной симптоматики. Однако, начиная с 7 месяца, т. е. через полгода после становления терапевтической ремиссии, показатели этого пункта у пациентов, принимавших антидепрессанты нового поколения, и у пациентов, принимавших амитриптилин, менялись в противоположном направлении. Среди пациентов, принимавших антидепрессанты нового поколения, критичность к заболеванию постепенно снижалась. Клинически в этот период времени пациенты начинали высказывать сомнения в наличии у них хронического заболевания, исчезали имевшиеся ранее опасения развития рецидива депрессии, пациенты высказывали идеи о полном выздоровлении и невозможности возвращения депрессии. В одном случае это привело к отказу от противорецидивной терапии, в других случаях длительная терапия была продолжена после проведения психообразовательной беседы. В отличие от группы пароксетина, флуоксетина и тианептина при лечении амитриптилином существенной динамики этого показателя не наблюдалось до конца исследования. Клинически на всем протяжении терапии у пациентов этой группы сохранялось сознание болезни. Возможно, в некоторых случаях, критичность к заболеванию поддерживалась наличием субдепрессивной симптоматики или существовавшими в легкой форме НЯ, в первую очередь, дневной седацией. К 12–13 месяцам терапии различия между группами по показателю «критика к наличию заболевания» достигли статистической значимости ( $p < 0,05$ ).

## ДИСКУССИЯ

Таким образом, основываясь на результатах многочисленных зарубежных исследований, включая данные систематических обзоров [19], а также на приведенных в статье собственных данных, можно утверждать, что ключом к успешной терапии РДР является достижение и поддержание качественной клинической ремиссии. Никакие факторы или причины хронификации депрессии (за исключением тяжелых соматических заболеваний) не должны являться поводом для того, чтобы перестать стремиться к достижению наиболее чистой ремиссии.

В ранних исследованиях 80–90 годов [11, 21] главной задачей являлось проведение профилактической терапии, сохранение адекватных доз при переходе от активной терапии к этапу профилактики рецидивов, контроль за длительностью лечения. Однако в XXI веке акцент изучения всё больше смещается на ремиссию. Если в конце XX века ремиссия была во многом формальным определением, то в настоящее время ремиссия стала важнейшей целью любого этапа терапии депрессии и предметом пристального изучения. Прежде у психиатров фактически существовало не более трёх стратегий профилактической терапии: терапия в той же дозе, что и на этапе активной фазы, терапия меньшей дозой, отказ от профилактики [6]. В настоящее время переориентация в терапии рекуррентной депрессии на достижение бессимптомной ремиссии позволяет относиться к профилактике как динамичной и гибкой стратегии, сочетающей в себе всё разнообразие существующих антидепрессантов, психотерапию и психообразование. Таким образом, профилактическая терапия из формального контроля за приёмом препарата с фиксированием депрессивных симптомов превратилась в тщательное наблюдение за чистой ремиссией, её динамикой, качеством жизни, комплаенсом и психообразовательной работой.

Появление нового поколения антидепрессантов привело к значительному распространению профилактической терапии. При равной профилактической эффективности антидепрессантов нового поколения существенно уменьшилась частота побочных эффектов, что позволило длительно применять антидепрессанты и поддерживать высокий уровень социального функционирования и качества жизни больных.

Однако новые возможности, открывшиеся благодаря достижениям психофармакологии, создают и новые проблемы. Высокий, постоянно улучшающийся уровень ремиссии, отсутствие нежелательных явлений могут, со временем, приводить к снижению критики к наличию депрессии как хронического рецидивирующего заболевания (что описано на примере данного исследования), создавать иллюзию полного выздоровления и приводить к сомнениям в целесообразности профилактической терапии, полному или частичному отказу от лечения.

Хотя наиболее исследованным и эффективным методом достижения ремиссии и её поддержания является фармакотерапия, однако в последнее время всё более важную роль в терапии РДР играет психотерапия и психообразовательная работа с пациентами и их родственниками [19].

Обращение исследовательского интереса к феномену ремиссии привело к значительному прогрессу в понимании проведения и повышения эффективности фармакопрофилактики рекуррентной депрессии. В то же время исследования ремиссии как мультидисциплинарного явления необходимо продолжать в связи с наличием в этой области значительного количества открытых вопросов.

*Статья подготовлена при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline.*

## Литература

1. Каспер С. Обоснование длительной терапии антидепрессантами // Соц. Психиатрия 1995; 1: 80–91.
2. Канаева Л.С., Захарова К.В., Григорьева О.В. Качество ремиссии при применении препарата Велафакс у пациентов с непсихотическими депрессивными расстройствами // Журн. Психиатрия и психофармакотерапия. 2007; 3: 9: 33–37.
3. Захарова К.В. Качество и стойкость ремиссии при применении фар-

макотерапии у больных с депрессивными расстройствами. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2008; 7–8.

4. Мосолов С.Н. Костюкова А. В. Городничев И. В. Тимофеев. Сравнительная эффективность и переносимость пароксетина и amitriptилина при длительной противорецидивной терапии рекуррентной депрессии // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2005;105: 10: 22–29

5. Angst J., Preisig M. Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985 // Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr. 1995; 146: 1: 17–23.

6. Altamura C.A., Percudani M. The use of antidepressants for long-term treatment of recurrent depression: rationale, current methodologies and future directions // J. Clin Psychiatry. 1993; 54: Suppl. 8: 29–38

7. Claghorn J. L. Feighner J. P. A double-blind comparison of paroxetine with imipramine in the long-treatment of depression // J. Clin. Psychopharmacology. 1993; 11: 45–67

8. Costa e Silva J.A. Facing depression //WPA Teaching Bulletin on Depression. 1993; 1: 1: 1.

9. Coppen A., Chose K., Montgomery S., Bailey J. E., Jorgensen A. Continuation therapy with amitriptyline in depression // Brit. J. Psychiatr. 1978; 133: 28–33.

10. Doogan D. P., Caillard V. Sertraline in prevention of depression // Brit. J. Psychiatr. 1992;160: 217–222.

11. Frank E., Kupfer D. J. et al. Three-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // Arch. Gen. Psychiatry. 1990; 47: 1093–1099.

12. Frank E. Prien R.F., Jarrett R.B. et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence // Archives of General Psychiatry 48: 851–855, 1991.

13. Frederick W. Reimherr, M.D., Jay D. Amsterdam, M.D. et al. Prospective Assessment During Long-Term Fluoxetine Treatment // Am J Psychiatry. 1998; 155: 1247–1253.

14. Glen A. I. M., Jonson A. L., Shepherd M. Continuation therapy with Lithium and Amitriptyline in unipolar depressive illness: A randomized double-blind controlled trial // Psychol. Med. 1984; 14: 37–50.

15. Gilaberte I., Montejo A.L., de la Gandara J. et al. Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study // J. Clin. Pharmacology. 2001; 21: 417–424.

16. Hochstrasser B., Isaksen P.M., Koponen H. et al. Prophylactic effect citalopram in unipolar, recurrent depression: placebo-controlled study of maintenance therapy // Brit. J. Psychiatr. 2001; 178: 294–5.

17. Kishimoto A., Mizukawa R. с соавт.. Prophylactic effect of mianserin of recurrent depression //Asta Psychiat. Scand. 1994 Jan; 89: 1: 46–5133.

18. Kupfer D. J. Long-term treatment of depression // J. Clin. Psychiatry. 1991; 52: Suppl 5: 28–34.

19. Lam R.W., Kennedy S.H. Evidence-Based Strategies for Achieving and Sustaining Full Remission in Depression: Focus on Metaanalyses // Can J. Psychiatry. 2004; 49: Suppl 1: 17–26.

20. Moll E., Neuman N., Schmid-Burgk W. et al. Safety and efficacy during long-term treatment with Moclobemide // Clin. Neuropharmacol. 1994; 17: 1: Suppl. 1: 74–87.

21. Montgomery S. A., Dufour H., Brien S., Gailliedreau J., Lequeille X., Ferrey G. C соавт.. The prophylactic of fluoxetine in unipolar depression // Brit. J. Psychiatr. 1988; 140: 76–82.

22. Montgomery S.A., Green. M., Baldwin D. Prophylactic Treatment of depression: A public health issue // Neeuropsychobiology. 1989; 22: 216.

23. Montgomery S. Treatment of major depressive disorder with escitalopram versus venlafaxine XR. Program and abstracts of the American Psychiatric Association 158th Annual Meeting; May 21–26, 2005; Atlanta, Georgia. Abstract NR402.

24. Montgomery S. A., Dunbar G. J. Paroxetine is better tolerated than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression // Clin. Psychopharmacology. 1993; 8: 189–195.

25. Montgomery S. A., Reimtz P. -E., Zivkov M Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study // Int. Clin. Psychopharmacology. 1998; 13: 63–73.

26. Judd, L. L. The clinical course of unipolar major depressive disorders // Archives of General Psychiatry. 1997; 54: 989–991.

27. Rouillon F et al.. Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse // J. Clin. Psychiatr. 1991 Oct; 52: 10: 423–31.

28. Terra J. L., Montgomery S. A. Fluoxetine prevents recurrence of depression: results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study // Int. Clin. Psychopharmacology. 1998; 13: 55–62.

29. Tylee A. Depression in Europe: experience from DEPRES II survey // Europ. Psychopharmac. 2000; 10: Suppl. 4: S 445–448.

30. Weihs K.L., Hauser T.L., Batey S.R. et al Continuation phase treatment with bupropion effectively decreases the risk for relapse of depression // Biol. Psychiatry. 2002; 51: 9: 753–759.

31. Øhrberg S., Christiansen P.E., Severin B. et al. Paroxetine and imipramine in the treatment of depressive patients in psychiatric practice // Acta Psychiatr Scand..1992; 86: 6: 437–444.

## Является ли психотическая депрессия самостоятельным заболеванием?

Г.Э. Мазо

Санкт-Петербургский Психоневрологический научно-исследовательский институт им. В.М. Бехтерева

### РЕЗЮМЕ

*В обзоре всесторонне рассматривается проблема: является ли психотическая депрессия самостоятельным заболеванием? «Депрессия с психотическими симптомами» или «психотическая депрессия» традиционно классифицируется в МКБ-10 и DSM-4 как подтип депрессивного расстройства. Однако всех приведённых в обзоре данных, как отмечает и сам автор, всё же до настоящего времени оказывается недостаточно для однозначного ответа на этот вопрос.*

### ВВЕДЕНИЕ

«Депрессия с психотическими симптомами» или «Психотическая депрессия» традиционно в классификациях МКБ-10 и DSM-4 рассматривает-

ся как подтип депрессивного расстройства. В современной научной литературе устоявшимся является взгляд на эту патологию как тяжёлую, плохо диагностируемую и сопряжённую с высоким риском суицида. Так, ретроспективный анализ пациентов, госпитализированных по поводу депрессивного расстройства, показал, что в группе больных с психотическими симптомами суицидные попытки регистрируются в 5 раз чаще [40], а смертность в 2 раза выше, чем в группе с непсихотической депрессией [51]. Причём, смертность в большей степени зависит от возраста, коморбидных соматических заболеваний и не связана со случаями суицидных попыток.

Психотическая депрессия – часто встречающаяся патология. В эпидемиологическом исследова-