

Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (ВФОБП) по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств*

Часть 2: Острое и продолженное лечение униполярных депрессивных расстройств по состоянию на 2013 год

М. Бауэр, А. Пфенниг, Э. Северус, П.С. Вайбрау, Ж. Ангст, Х.-Ю. Мюллер

от имени и по поручению Рабочей группы по униполярным депрессивным расстройствам

2.2. Антидепрессанты

Появление антидепрессантов стало одним из важнейших достижений в лечении депрессии. За время, прошедшее с начала применения на практике в 1957 году первого трициклического антидепрессанта (ТЦА) имипрамина, арсенал психофармакотерапии пополнился самыми разными типами антидепрессантов. Сейчас в мире существует минимум 38 антидепрессантов, но их наличие на рынках отдельных стран значительно варьируется (табл. 1). В настоящей публикации указываются только те антидепрессанты, которые зарегистрированы в России.

Целью разработки «новых» антидепрессантов было в основном снижение побочных эффектов. Существующие в настоящее время классы антидепрессантов мало различаются между собой по выраженности антидепрессивного эффекта: у всех терапевтический ответ составляет около 50–75 %.

Таким образом, выбор определенного антидепрессанта для конкретного пациента зависит от разнообразных факторов (адаптировано из АНСПР, 1993): предшествующего опыта пациента с конкретным препаратом (положительный/отрицательный ответ); наличия сопутствующих медицинских состояний, которые можно ухудшить приемом выбранного антидепрессанта (например, метаболический синдром); одновременного приема непсихиатрических препаратов, что может привести к негативным, потенциально вредным взаимодействиям (табл. 2); краткосрочных и долгосрочных побочных эффектов препарата (побочные эффекты, влияющие на качество жизни пациента, критически значимы с точки зрения удовлетворения и соблюдения режима терапии); опыта работы врача с определенным препаратом; истории соблюдения режима приема препарата у пациентов; истории ответа на препарат у родственников первой степени; предпочтений пациента и стоимости и наличия на рынке конкретных антидепрессантов.

Пока среди исследователей нет однозначного мнения о том, возрастает ли польза от адекватной терапии пропорционально тяжести депрессии (Angst and Strassen, 1994; Melander et al., 2008; Gibbons et al., 2012).

2.2.1. Классификация и терапевтическая эффективность

К сожалению, классификация антидепрессантов, используемая в клинической практике, не всегда отражает систематический подход. Традиционно антидепрессанты объединяют в следующие основные категории: трициклические антидепрессанты (ТЦА) и тетрациклические антидепрессанты (неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) (включая необратимые ИМАО и обратимые ингибиторы моноаминоксидазы А (ОИМА), прочие антидепрессанты. Последняя группа включает в себя такие вещества, как бупропион (ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина – ИОЗНиД) и агонист мелатониновых рецепторов и антагонист постсинаптических 5-HT_{2c}-рецепторов). Эти категории используются и в настоящих рекомендациях, но, поскольку такая классификация имеет несистематический характер, отдельные антидепрессанты помещены в табл. 1 в алфавитном порядке.

«Старые» антидепрессанты уже доказали свою терапевтическую эффективность в лечении большого депрессивного расстройства в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях. В их число входят трициклики, тетрациклики и необратимые ингибиторы MAO (Khan et al., 2000; Storosum et al., 2001; Fiedorowicz and Swartz, 2004). По существу

* Продолжение. Часть 1 опубликована в выпуске 4 за 2015 г.

Таблица 1. Антидепрессанты: механизм действия и обычно назначаемые дозы

Оригинальное название (в алфавитном порядке)	Традиционная классификация по структуре ¹	Классификация по нейрохимическому действию ¹	Начальная доза ² (мг/день)	Стандартная доза ³ (мг/день)	Уровни в плазме ⁴ (терапевтический диапазон) (нг/мл)
Агомелатин		Агонист МТ	25	25–50	
Амитриптилин ⁵	ТЦА		25–50	100–300	80–200*
Бупропион ⁶		ИОЗНид	150	150–450	
Циталопрам ⁹		СИОЗС	20	20–40 (60)	
Кломипрамин ^{7, 8}	ТЦА		25–50	100–250	175–450*
Доксепин ⁹	ТЦА		25–50	100–300	
Дулоксетин ¹⁰		СИОЗСиН	30–60	60–120	
Эсциталопрам ⁸		СИОЗС	10	10–20	
Флуоксетин ⁷		СИОЗС	20	20–60	
Флувоксамин ⁷		СИОЗС	50	100–200	
Имипрамин	ТЦА		25–50	100–300	175–300*
Мапротилин	ТетраЦА		25–50	150–225	
Миансерин	ТетраЦА	§	30	60–120	
Милнаципран		СИОЗСиН	50–100	100–200	
Миртазапин		Прочие ⁵	15	15–45	
Моклобемид		ОИМАО	150	300–600	
Нефазодон			100	300–600	
Пароксетин ^{7,8,9}		СИОЗС	20	20–40 (60)	
Сертралин ^{7,8,9}		СИОЗС	50	50–150	
Тразодон			5–100	200–600	
Венлафаксин ⁹		СИОЗСиН	37,5–75	75–375	195–400*

¹ Сокращения: агонист МТ – агонист мелатониновых рецепторов (МТ1 и МТ2); ИОЗНид – ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина; прочие иные типы профиля рецепторов или нейротрансмиттеров; ОИМАО – обратимый ингибитор моноаминоксидазы А (МАО-А); СИОЗСиН – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина; СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина; ТЦА – трициклический антидепрессант; тетраЦА – тетрациклический антидепрессант; § – ингибитор обратного захвата норадреналина плюс пресинаптическая блокада рецепторов альфа-2; \$ – антигонист рецепторов альфа-2.

² Для людей пожилого возраста (> 60) или пациентов с коморбидными медицинскими болезнями (особенно сердечно-сосудистыми; см. текст) могут потребоваться более низкие начальные дозы.

³ Стандартные дозы обычно ниже в Японии.

⁴ Дается только для антидепрессантов с хорошо установленным терапевтическим диапазоном.

Прочие показания, помимо депрессии (одобренные в некоторых странах), или распространенное применение: (5) хроническая боль, (6) отказ от курения, (7) обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), (8) тревожные расстройства (панические расстройства, ПТСР, социальная фобия), (9) генерализованное тревожное расстройство, (10) диабетические и периферические невропатические боли, недержание мочи в состоянии стресса.

* Рекомендуемый терапевтический диапазон представляет собой сумму препарата и его активных метаболитов.

вующим оценкам на основании двойных слепых исследований, на трициклические и тетрациклические антидепрессанты отвечают 50–75 % пациентов с депрессией высокой или умеренной тяжести, в то время как на применение плацебо подобным образом реагируют 25–33 % пациентов (APA, 2000). Вместе с тем эффект от применения трициклических и тетрациклических антидепрессантов по сравнению с плацебо довольно невелик при более легких формах депрессии, особенно в исследованиях, выполненных в первичной сети помощи (Paykel et al., 1988; Anderson et al., 2000).

Аналогичным образом многочисленные двойные слепые контролируемые исследования показали более высокую терапевтическую эффективность СИОЗС по сравнению с плацебо (АНСРР, 1999;

Bech et al., 2000; Khan et al., 2000; Mace and Taylor, 2000). По сравнению только с психологической поддержкой (supportive care), дополнительное использование СИОЗС приводило к снижению уровня депрессии по Шкале депрессии Гамильтона (HDRS) и повышало качество жизни и удовлетворенность у пациентов в первичном звене помощи (Kendrick et al., 2009).

Помимо этого в многочисленных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях была показана терапевтическая эффективность СИОЗН (Entsuh et al., 2001; Hirschfeld and Vornik, 2004), миртазапина (Bech, 2001) и агомелатина (Hickie, Rogers, 2011).

Эффект от применения антидепрессантов по сравнению с эффектом плацебо оценен как

Таблица 2. Возможные взаимодействия антидепрессантов с другими препаратами

Комедикация	Взаимодействие
ТЦА	
Антагонисты адренорецепторов альфа ¹ (празозин)	Усиление снижения кровяного давления
Анестетики / мышечные релаксанты (галотан, панкуроний, галламин)	Увеличение риска аритмии
Антациды, адсорбенты	Возможно снижение кровяного давления
Антиаритмические препараты (хинин, лидокаин, дизопирамид, прокаинамид, пропафенон)	Удлинение периодов интракардиальной проводимости, снижение сокращений миокарда до уровня недостаточности
Антикоагулянты (варфарин, фенпрокумон)	Усиление антикоагуляционного эффекта с увеличением продолжительности кровотечений
Противозачаточные препараты	Больше побочных эффектов ТЦА, наблюдается снижение уровней ТЦА в плазме, соответственно, возможно снижение антидепрессивного эффекта
Антидиабетические препараты (таблетки)	Повышение уровней в плазме с усилением эффекта снижения сахара в крови
Противогрибковые препараты (флуконазол, кетоконазол)	Повышение уровней ТЦА в плазме с увеличением числа побочных эффектов
Бета-блокатор	Усиление снижения кровяного давления, повышение в плазме уровней пропранолола и ТЦА, соответственно, увеличение числа побочных эффектов; пропранолол может усугублять или вызывать депрессию
Антагонисты кальция (дилтиазем, верапамил)	Повышение уровней в плазме, напр., имипрамина, с соответствующим увеличением числа побочных эффектов
Карбамазепин	Риск снижения уровня ТЦА в плазме крови вследствие индукции ферментов (CYP)
Циметидин	Повышение уровней в плазме с увеличением числа побочных эффектов
Цизаприд	Повышение в плазме уровней антидепрессанта с увеличением риска побочных эффектов
Диуретики	Усиление снижения кровяного давления
Инсулин	Возможное усиление эффекта снижения сахара в крови
Никотин, курение	Возможно понижение уровней ТЦА в крови
Омепразол	Возможно повышение уровней ТЦА в плазме с увеличением числа побочных эффектов
Рифампицин	Снижение уровней ТЦА в плазме, соответственно, возможно снижение антидепрессивного эффекта
СИОЗС	Риск повышения уровней ТЦА в плазме вследствие ингибции ферментов (CYP)

Комедикация	Взаимодействие
СИОЗС	
Антиаритмические препараты (пропафенон, флекаинид)	Ингибция метаболизма с потенциальным повышением уровня антиаритмических препаратов в плазме
Антикоагулянты (фенпрокумон, варфарин)	Флувоксамин может повышать уровни варфарина. Возможный результат – усиление кровотечения
Антидиабетические препараты (таблетки)	Потенциальное усиление эффекта снижения сахара в крови
Антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол)	Удлинение периодов интракардиальной проводимости и аритмии
Бета-блокатор	Ингибция метаболизма пароксетина с потенциальным повышением его уровня в плазме и повышением риска побочных эффектов
Карбамазепин	Риск повышения уровня карбамазепина в плазме
Циметидин	Ингибция метаболизма пароксетина с потенциальным повышением его уровня в плазме и повышением риска побочных эффектов
Цизаприд	Повышение в плазме уровней антидепрессанта с увеличением риска побочных эффектов
Дигитоксин	Потенциальное снижение уровней дигитоксина в плазме и понижение его эффективности
Иммунодепрессанты	Повышение уровней иммунодепрессантов при использовании флувоксамина и флуоксетина
Теofilлин, кофеин	Ингибция метаболизма теofilлина флувоксамином, с соответствующим повышенным риском побочных эффектов теofilлина
Трамадол	Риск центрального серотонинового синдрома
Венлафаксин	
Бета-блокатор	Ингибция метаболизма с потенциальным повышением уровней препарата в плазме и повышением риска побочных эффектов
Карбамазепин	Риск снижения уровня венлафаксина вследствие индукции ферментов (CYP)
СИОЗС	Риск повышения уровней венлафаксина из-за замедления метаболизма
Трамадол	Риск центрального серотонинового синдрома
Ингибиторы MAO	
Препараты серотонинергического действия (особенно СИОЗС)	Усиление эффекта и риск центрального серотонинового синдрома
Симпатомиметики (адреналин и другие катехоламины, эфедрин)	Риск гипертонического криза

0,39 CI 0,24–0,54) (Moncrieff et al., 2004). Вместе с тем Moller et al. (2012) отмечают, что речь идет об оценке средней терапевтической эффективности без учета ответа у отдельных больных или в подгруппах пациентов. У последних эта эффективность может быть значительно выше (Montgomery, Kasper, 2007), например, вследствие снижения вариативности (большей однородности клинической выборки – прим. ред.). Более того, измерения терапевтической эффективности не всегда легко трансформируются в клиническую релевантность. Значимым показателем клинической релевантности является процент пациентов, отвечающих на фармакотерапию или дающих ремиссию (Montgomery and Moller, 2009). Что касается ответа на терапию, то различия между плацебо и антидепрессантом составляют примерно от 10 до 20 % (Storosum et al., 2001; Barbui et al., 2008;

Melander et al., 2008; Leucht et al., 2012), что соответствует NNT (Number Needed to Treat) в 5–7 человек.

Более «старые» (необратимые) ингибиторы MAO (например, транилципромин, фенелзин, ниламид) в настоящее время не считаются препаратами первого выбора при лечении депрессий (эти препараты не зарегистрированы в РФ и больше представляют исторический интерес – прим. ред.). Хотя их терапевтическая эффективность сопоставима с эффективностью трициклических антидепрессантов, их применение приводит к серьезному риску развития гипертонического криза с возможностью смертельного исхода или серотонинового синдрома, особенно у пациентов, употребляющих пищу, содержащую тирамин, например, выдержанные сыры, копченые мясные продукты, соевый соус или соевые добавки, соленую рыбу и красное вино (APA, 2000).

Таблица 3. Профили побочных эффектов антидепрессантов¹

Оригинальное название (в алфавитном порядке)	Симптомы							Специфические нежелательные эффекты	Летальность при передозировке
	Антихолинергические ²	Тошнота / желудочно-кишечные (расстройства)	Седация	Бессонница / возбуждение	Сексуальная дисфункция	Ортостатическая гипотензия	Набор веса		
Агомелатин	—	+	—	—	—	—	—	Риск поражения печени	Низкая
Амитриптилин	+++	—	+++	—	+	+++	+++	Изменения на ЭКГ ³ , может понизить порог судорожной активности	Высокая
Бупропион	+	+	—	+	—	—	—		Низкая
Циталопрам	—	++	—	++	++	—	—		Низкая
Кломипрамин	+++	+	+	+	++	++	++	Изменения на ЭКГ ³ , может понизить порог судорожной активности	Умеренная
Доксепин	+++	—	+++	—	++	+++	++		Высокая
Дулоксетин	—	++	—	++	+	—	—		Низкая
Эсциталопрам	—	++	—	++	++	—	—		Низкая
Флуоксетин		++		+					Низкая
Флувоксамин	+	+++		+	+				Низкая
Имипрамин	++	—	+	++	+	++	++	Изменения на ЭКГ ³ , может понизить порог судорожной активности	Высокая
Мапротилин	++	—	++	—	+	++	++	Повышенный риск судорог	Высокая
Миансерин	+	—	++	—	—	+	+	Дискразия крови (редко)	Низкая
Милнаципран	—	++	—	++	++	—	—		Низкая
Миртазапин	—	—	++	—	—	+	++		Низкая
Моклобемид	+	+	—	+	—	—	—		Низкая
Нефазодон	+	+	++	—	—	+	+	Подавляющее действие на CYP3A ⁴	Низкая
Пароксетин	+	++	—	++	++	—	+	Подавляющее действие на CYP2D6 ⁴	Низкая
Сертралин	—	++	—	++	++	—	—		Низкая
Тразодон	—	+	++	—	++	+	+	Приапизм (редко)	Низкая
Венлафаксин	—	++	—	++	++	—	—	Гипертензия	Низкая

Категории тяжести побочных эффектов: +++ (высокая / сильная), ++ (умеренная), + (низкая / легкая), — (очень низкая / отсутствуют).

¹ Данные профили побочных эффектов антидепрессантов не являются полными и приводятся для грубого сравнения. Более подробную информацию о препаратах, потенциальных угрозах и взаимодействиях смотрите в учебниках / обзорах (напр. Benkert and Hippus 2005; Bezchlibnyk-Butler and Jeffries 1996; Kent 2000); основные данные или полная информация о назначении имеется в листовке, вложенной в упаковку препарата.

² Речь идет о симптомах, обычно вызываемых блокадой мускариновых рецепторов, включая сухость во рту, потливость, нечеткое зрение, запоры и задержка мочеиспускания.

³ Нарушения (задержка) проводимости.

⁴ Показано только клинически релевантное ингибиторное воздействие на печеночные ферменты CYP450; более подробно см. Brøsen (1998) и Kent (2000).

2.2.2. Сравнительная терапевтическая эффективность и переносимость

Многие антидепрессанты не различаются между собой по терапевтической эффективности, но показывают разные профили побочных эффектов (табл. 3) (Hofpf et al., 1997). Обратимый селективный ингибитор МАО-А моклобемид оказался чуть менее эффективен, чем необратимые ингибиторы МАО, но при этом лучше переносился (Lotufo-Neto et al., 1999). В плацебо-контролируемом исследовании (Versiani et al., 1989) моклобемид показал такую же терапевтическую эффективность, как имипрамин. Что касается эффективности и переносимости по новым поколениям антидепрессантов, то прямой и опосредованный сравнительный мета-анализ, выполненный Cipriani et al. (2009) на основе 117 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с общим количеством пациентов 25,928 человек, показал, что миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин были достоверно более эффективны, чем дулоксетин, флуоксетин, флувоксамин и пароксетин.

В целом клинически достоверных различий в терапевтической эффективности (efficacy) и общей пользе с учетом переносимости, удобства применения и пр. (effectiveness) между трициклическими антидепрессантами и СИОЗС не выявлено (Anderson et al., 2000; APA, 2000; Bech et al., 2000; Geddes et al., 2001; Cipriani et al., 2005). Один из мета-анализов показал, что ТЦА могут быть несколько эффективнее СИОЗС у госпитализированных пациентов и при тяжелой депрессии (Anderson et al., 2000; APA, 2000; см. также Danish University Antidepressant Group, 1986, 1990). Вместе с тем другой мета-анализ на материале меньшего количества РКИ, использующий иную методологию, показал, что преимущества ТЦА перед СИОЗС не достигали уровня статистической достоверности (Geddes et al., 2001). Не обнаружено достоверных отличий и при сравнении эффективности миртазапина и ТЦА (Watanabe et al., 2008).

Что касается побочных эффектов, то они существенно различаются между классами антидепрессантов и до некоторой степени между отдельными препаратами. В целом СИОЗС переносятся лучше ТЦА, и у них ниже показатель прерывания терапии (Simon et al., 1996; АНСРР, 1999; Anderson et al., 2000; Bech et al., 2000; Peretti et al., 2000; см. также обзор Vaswani et al., 2003), прежде всего за счет меньшего числа и выраженности антихолинергических и кардиотоксических побочных эффектов (Mace and Taylor, 2000; Peretti et al., 2000; Ray et al., 2004). Эти различия важно учитывать при подборе терапии у больных с сопутствующей соматической патологией. Например, для пациентов с ишемической болезнью сердца предпочтительнее препараты, не понижающие кровяное давление или не связанные с изменениями сердечной проводимости (например, бупропион, СИОЗС).

Наиболее частыми побочными эффектами ТЦА и тетрациклов являются: антихолинергические/антихолинергические эффекты (сухость во рту, запоры, нечеткое зрение, задержка мочеиспускания

и тахикардия); сердечно-сосудистые (альфа-адренергическая блокада, ортостатическая гипотензия, брадикардия, тахикардия; антигистаминергические (седация, набор веса) и неврологические (легкие миоклонические судороги при передозировке, делирий у пожилых пациентов). Эти препараты не следует использовать у пациентов с умеренными или тяжелыми сердечно-сосудистыми расстройствами (Shores et al., 1998), узкоугольной глаукомой, гипертрофией простаты, когнитивным снижением, судорожными припадками или делирием.

Наиболее частыми побочными эффектами СИОЗС являются: желудочно-кишечные (тошнота, рвота и диарея), активация (усиление беспокойства, возбуждение, нарушения сна), сексуальная дисфункция (потеря эректильной или эякуляторной функции у мужчин, отсутствие либидо и аноргазмия у обоих полов) и неврологические (усиление мигреней и головных болей напряжения). СИОЗС могут менять функцию тромбоцитов, особенно в сочетании с другими веществами, воздействующими на функцию тромбоцитов. Соответственно, рекомендуется осуществлять мониторинг клинических признаков и времени свертывания крови. Помимо этого СИОЗС могут нарушать секрецию антидиуретического гормона (гипонатриемия). И, наконец, применение некоторых СИОЗС высоких дозах было связано с удлинением интервала QT (например, циталопрам, эсциталопрам).

Применение СИОЗС противопоказано в сочетании, а также незадолго до начала или вскоре после окончания использования ингибиторов МАО. Это обусловлено риском развития серотонинового синдрома. Наиболее распространенными клиническими проявлениями серотонинового синдрома являются изменения психического состояния, беспокойство, миоклонические подергивания, гиперрефлексия, озноб, боли в животе, диарея и тремор (Sternbach, 1991; Finfgeld, 2004). Чаще всего серотониновый синдром является результатом взаимодействия необратимых ингибиторов МАО с СИОЗС, но он встречается и при взаимодействии с другими серотонинергическими препаратами (например, кломипрамином, L-триптофаном, фенфлурамином, бупропионом, венлафаксином, милнаципраном, нефазодоном, тразодоном и в редких случаях – с литием).

Побочные эффекты при применении некоторых СИОЗС (венлафаксин и дулоксетин) встречаются чаще, чем при применении СИОЗС (эсциталопрам и сертралин), и это чревато самостоятельным прекращением приема лекарств, тогда как с милнаципраном такого не происходит (Cipriani et al., 2009). При лечении СИОЗС следует осуществлять мониторинг кровяного давления в связи с возможностью его повышения.

Миртазапин не дает таких уровней отказа от фармакотерапии, как СИОЗС. Он может вызывать набор веса и седацию, но тошнота и сексуальная дисфункция встречались при его применении не столь часто (Watanabe et al., 2011).

При применении агомелатина необходимо учитывать повышенный риск поражения печени (вплоть до

10-кратного повышения уровня трансаминаз, некоторых случаев печеночной недостаточности, гепатита, желтушности). В начале терапии и при увеличении дозы обязателен регулярный мониторинг печеночных ферментов.

Антидепрессанты различаются по их влиянию на сексуальную сферу (Ferguson, 2001; Montejo et al., 2001; Montgomery et al., 2002; Damsa et al., 2004). ТЦА, СИОЗС и венлафаксин имеют больше шансов вызвать сексуальную дисфункцию, чем дулоксетин (Werneke et al., 2006), мirtазапин – меньше, чем СИОЗС (Watanabe et al., 2011), бупропион – меньше, чем флуоксетин, пароксетин, сертралин и эсциталопрам (Gartlehner et al., 2007). Для агомелатина показатель побочных эффектов в сексуальной сфере не отличается от плацебо (Dolder et al., 2008).

Использование антидепрессантов при легких, умеренных и тяжелых депрессиях

В современных международных клинических рекомендациях (NICE, 2009; CANMAT, 2009; DGPPN et al., 2009; APA, 2010) и в других доказательных данных, полученных на основе систематических исследований литературы, существует достаточное единство мнений по поводу использования антидепрессантов и о предпочитаемых классах препаратов для лечения умеренных и тяжелых депрессий.

Препаратами первого ряда большей частью считаются СИОЗС, далее следуют мirtазапин, СИОЗСиН и тетрациклики, бупропион и агомелатин. ТЦА обычно рассматриваются как препараты второго выбора. Что касается ингибиторов МАО, то в этом вопросе меньше согласия, но препаратом первого выбора нередко считается мокlobемид, а другие ингибиторы МАО рассматриваются как препараты второго и третьего ряда. Их главным образом рассматривают как вариант фармакотерапии в лечении резистентных депрессий (см. разд. 2.9).

Больше всего расхождений между разными клиническими рекомендациями и разными врачами существует по вопросу о том, когда использовать антидепрессанты при легкой депрессии. С учетом анализа пользы и рисков фармакотерапии по сравнению с доказанной пользой применения различных вариантов психотерапии (например, когнитивно-поведенческая терапия, межличностная психотерапия), эти подходы представляются адекватными, равно как психообразование или даже «внимательное ожидание» (на протяжении примерно двух недель в сочетании с общей психологической поддержкой). Подход может измениться, если у пациента в анамнезе есть умеренные или тяжелые депрессии, если у него в течение длительного времени (минимум 2 года) отмечались начальные проявления субпороговых депрессивных симптомов, либо сами субпороговые депрессивные симптомы, либо у него была легкая депрессия, не поддающаяся воздействию иных интервенций (см. DGPPN et al., 2009; NICE, 2009; APA, 2010; Baghai et al., 2011).

Рекомендация ВФОБП:

При *легких* депрессивных эпизодах альтернативой антидепрессантам в лечении являются психообразование или психотерапия, доказавшие свою эффективность при умеренной или тяжелой депрессии.

В случае использования лекарственных препаратов (по желанию/выбору пациента, при опыте его положительного ответа на медикаментозную терапию в прошлом, при умеренных или тяжелых эпизодах в прошлом¹ или при отсутствии ответа на первичную нефармакологическую интервенцию), препаратами первого выбора являются СИОЗС и другие «новые антидепрессанты»².

Для умеренных депрессивных эпизодов препаратами первого выбора являются СИОЗС и другие «антидепрессанты нового поколения»³.

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 1

Что касается вопроса о том, должна ли изначальная терапия быть монотерапией или комбинированной терапией, то на этот счет не так давно опубликован мета-анализ на основе пяти небольших исследований, завершенных до августа 2010. В этом анализе показано, что сочетания СИОЗС с мirtазапином и СИОЗС с ТЦА терапевтически более эффективны, чем СИОЗС в чистом виде, – при отсутствии различий в прекращении терапии по причине нежелательных побочных эффектов (Lopes et al., 2012; с учетом ограничений в связи с общим количеством случаев и гетерогенностью использованных антидепрессантов). Противоположный результат получен по итогам слепого контролируемого исследования CO-MED (Combining Medications to Enhance Depression Outcomes, Rush et al., 2011), которое не выявило превосходства комбинированной фармакотерапии (бупропион + эсциталопрам или венлафаксин + мirtазапин) над монотерапией (эсциталопрам) и к тому же обнаружило повышение числа нежелательных побочных эффектов сочетания венлафаксин + мirtазапин. В то же время в другом исследовании комбинированная терапия с применением мirtазапина, флуоксетина, венлафаксина и бупропиона была явно эффективнее монотерапии с использованием флуоксетина (Bluer et al., 2010).

2.2.3. Специфические клинические характеристики, влияющие на план лечения

Важность эффективности адекватной терапии возрастает с усилением тяжести депрессии (Kirsch et al.; Fournier et al., 2010). При легких депрессивных эпизодах альтернативой антидепрессантам являются психообразование, психологическая поддержка и тренинг по разрешению проблем. С усилением

¹ S3 Guideline DGPPN et al. (2009).

² Как монотерапия или в сочетании с психотерапией.

³ И, если требуется, ЭСТ или ингибиторы МАО.

тяжести депрессии на первое место все больше и больше выдвигаются антидепрессанты. Существуют некоторые указания на то, что разные подтипы большой депрессии по-разному отвечают на различные классы антидепрессантов.

2.2.3.1. БДР с меланхолическими чертами и госпитализация

Меланхолические черты – это потеря способности получать удовольствие от большей части или всех видов деятельности и/или отсутствие улучшения настроения в ответ на обычно вызывающие положительный ответ стимулы, ранние утренние пробуждения, ухудшение настроения по утрам, значительная потеря веса, психомоторная заторможенность/возбуждение и отчетливо депрессивное настроение, отличное от реакции горя. Большинство пациентов, соответствующих критериям DSM-IV для меланхолического варианта депрессии, также отличаются высокой тяжестью расстройства, тогда как не все пациенты с «тяжелой депрессией» имеют меланхолические черты. Меланхолические черты также часто присутствуют у госпитализированных пациентов. По данным мета-анализа, результаты которого могут и не отражать клиническую реальность, пароксетин (Tignol et al., 1992), венлафаксин (Entsuah et al., 1995) и моклобемид (Angst and Stabl, 1992) у пациентов с меланхолической депрессией эффективнее плацебо и не уступают по эффективности ТЦА. В датских исследованиях показатели ремиссии у госпитализированных депрессивных пациентов, большинство из которых были с меланхолическими чертами, оказались достоверно выше у пациентов, получавших кломипрамин, по сравнению с пациентами, получавшими пароксетин, циталопрам и моклобемид (Danish University Antidepressant Group, 1986, 1993, 1999). Существуют некоторые свидетельства того, что амитриптилин и кломипрамин, а также венлафаксин могут быть эффективнее СИОЗС при лечении пациентов с тяжелой меланхолической депрессией (Perry, 1996; Anderson, 2001).

2.2.3.2. Психотическая депрессия

БДР может сопровождаться бредом и/или галлюцинациями. Пациенты с психотической депрессией заметно лучше реагируют на комбинированную терапию антидепрессантом с антипсихотиком, чем на терапию с использованием лишь одного из упомянутых препаратов (Spiker et al., 1985; Rothschild et al., 1993; Bruijn et al., 2001; Thase, 2002; Rothschild, 2003; Shelton, 2003; Klein et al. 2004; Kunzel et al., 2009; Wijkstra et al., 2010). То же относится к венлафаксину по сравнению с сочетанием венлафаксина с кветиапином (Wijkstra et al., 2010).

Рекомендация ВФОБП:

Для пациентов с психотической депрессией в начале терапии рекомендуется сочетание антидепрессанта с антипсихотиком.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

В мета-анализе на основе двух исследований (Spiker et al., 1985; Mulsant et al., 2001) сочетание ТЦА с классическим антипсихотиком оказалось эффективнее монотерапии ТЦА, хотя отличия не достигали уровня статистической достоверности (OR 1,44 [95 % CI 0,86–2,41], Wijkstra et al., 2006).

По причине более низкого риска экстрапирамидных симптомов атипичные антипсихотики оказываются предпочтительнее классических антипсихотиков (Ostroff and Nelson, 1999; Corya et al., 2003; Barbee et al., 2004; Masand, 2004). В то же время следует учитывать повышенный риск развития метаболического синдрома.

Контролируемых сравнительных исследований антипсихотических препаратов нового и старого поколений при психотической депрессии не проводилось. Недавно выполненный мета-анализ 519 клинических случаев (Farahani and Correll, 2012) показал, что сочетание антидепрессант + антипсихотик было более эффективно, чем монотерапия антидепрессантами или антипсихотиками при купирующей терапии психотической депрессии.

2.2.3.3. БДР с атипичными чертами

К атипичным чертам депрессии относятся улучшения настроения в ответ на какие-то события, гиперсомния, набор веса, выраженная утомляемость, «свинцовый паралич» конечностей и чувствительность к неприятию как личностная черта. Существуют убедительные свидетельства того, что именно депрессивным пациентам с атипичными чертами лучше помогают необратимые ингибиторы MAO (Quitkin et al., 1991; Nierenberg et al., 1998). По данным мета-анализа, у амбулаторных пациентов с атипичной депрессией фенелзин и транилципромин оказываются эффективнее имипрамина (Thase et al., 1995). Вместе с тем явно не хватает сравнительных исследований эффективности с использованием более новых антидепрессантов, включая СИОЗС, которые являются препаратами первого выбора при «типичной» депрессии.

2.2.3.4. Суицидальная депрессия

При БДР существует значительный риск суицида. Следовательно, при первом посещении необходимо оценить индивидуальный суицидальный риск пациента и потом регулярно пересматривать его в ходе терапии. В случаях резко повышенной суицидальности обязательным является стационарное лечение. Насторожить врача в плане потенциально повышенного риска суицида должны следующие факторы: наличие аффективного расстройства, недостаточная способность управлять своими импульсами, отчаяние и безнадежность, возраст и пол (мужчины в возрасте между 20 и 30 годами, старше 50, и особенно очень пожилые мужчины; женщины в возрасте между 40 и 60 годами), наличие в анамнезе суицидальной попытки, наличие у родственников случаев суицидального поведения, наличие у родственников случаев аффективного расстройства с ранним началом, злоупотребление психоактивными веществами (особенно алкоголем), семейное положение (в браке не состоит, разведен(а) или вдовец/вдова).

ва), внезапное изменение социально-экономического статуса (потеря работы, финансовые проблемы, нежелательный выход на пенсию) и отсутствие психологической поддержки (Blumenthal, 1990; Appleby, 1992; Nordstrom et al., 1995a, b; Angst et al., 1999; Bostwick and Pankratz, 2000; Moller, 2003). Сочетание этих факторов может усилить суицидальный риск.

Каких-то специфических, быстрого действия «анти-суицидальных» препаратов не существует. Добавление к терапии бензодиазепинов (Furukawa et al., 2001) может улучшить краткосрочный контроль суицидальных актов. Литий оказался эффективен в предотвращении суицидальных попыток и завершенных суицидов при применении с целью профилактики рецидивов; в то же время пока неизвестно, обладает ли литий дополнительным быстрым антисуицидальным эффектом.

Во всех клинических рекомендациях ЭСТ рассматриваются как терапия первого выбора для пациентов с высоким риском суицида. Следует принимать во внимание токсичность антидепрессантов, а также других препаратов в ситуации передозировки и в случае необходимости ограничивать количество препарата, имеющегося одновременно в распоряжении пациента. В начале антидепрессивной терапии суицидальных пациентов или лиц в возрасте моложе 25 лет (в связи с потенциально повышенной распространенностью суицидальности на ранних стадиях терапии антидепрессантами в этой группе, Stone et al., 2009), следует осматривать повторно через неделю, после назначения препарата и далее наблюдать достаточно часто, до тех пор пока риск суицида не потеряет клиническую актуальность (NICE, 2009). Что касается токсичности антидепрессантов в случае передозировки, то Hawton et al. (2010) обнаружили более высокую смертность при применении венлафаксина и миртазапина по сравнению с СИОЗС, но она все равно была намного ниже, чем при использовании ТЦА. Среди СИОЗС, которые в целом дают сравнительно низкую смертность при передозировке, наиболее токсичным препаратом является циталопрам (Hawton et al., 2010).

Пациентам с высоким суицидальным риском дополнительно рекомендуется проведение психотерапии, краткосрочной целью которой является выстраивание интенсивного контакта с пациентом и обеспечение активной и быстрой психологической поддержки, направленной на облегчение состояния до завершения кризиса. Стабильные и надежные терапевтические отношения между врачом и пациентом сами по себе являются защитой от суицида.

Рекомендация ВФОБП:

При наличии у пациента суицидальных мыслей или намерений необходимы внимательное наблюдение и специализированная терапия; рекомендуется госпитализация, в том числе при необходимости и без согласия пациента. Показана неотложная и интенсивная помощь, предполагающая интенсивную фармакотерапию и психотерапию, ориентированную на факторы психосоциальной поддержки.

Основание: клинический консенсус.

Рекомендация ВФОБП:

Для пациентов с тяжелой депрессией и риском передозировки лекарственных препаратов рекомендуется прописывать пациенту ограниченное количество (например, на неделю) потенциально опасных антидепрессантов (например, ТЦА) и выбирать относительно безопасный антидепрессант на случай приема избыточной дозы.

Основание: клинический консенсус.

Эпидемиологические исследования отмечают в последние десятилетия снижение частоты суицидов и увеличение числа назначений антидепрессантов (Sartorius et al., 2007). В то же время продолжается дискуссия о том, не повышают ли определенные или все антидепрессанты риск суицидального поведения. В данном контексте может быть велика роль некоторых особых клинических состояний, например, коморбидных личностных расстройств и неадекватного лечения биполярной депрессии (особенно смешанных депрессивных состояний).

Существуют некоторые данные, что терапия с использованием СИОЗС (а возможно, и других классов антидепрессантов) может повышать риск суицидальности (в частности, суицидальных попыток) у некоторых пациентов (Moller, 2006). Этот риск может быть особенно выражен в начале терапии (Jick et al., 2004). В то же время Simon et al. (2006) показали, что самый высокий риск суицида приходится на месяц, предшествующий началу приема антидепрессанта; риск быстро снижается в первую неделю терапии и дальше продолжает стабильно падать в ходе лечения (данные компьютеризированных записей о 65 000 пациентов с депрессией). Khan et al. сравнили частоту суицидов и суицидальных попыток на фоне приема ряда антидепрессантов нового поколения и не обнаружили статистически значимых расхождений с плацебо (Khan et al., 2000). Недавно выполненный мета-анализ данных исследований, представленных в американскую службу контроля за качеством продуктов и лекарственных препаратов FDA, Stone et al. (2009) подтвердил этот результат с отношением шансов (OR) 1,12 (95 % CI 0,79–1,58) для суицидального поведения на терапии антидепрессантами, по сравнению с плацебо, т. е. показал отсутствие достоверных отличий.

Вместе с тем изначальная обеспокоенность привела к появлению официальных предупреждений (например, со стороны FDA, 2005), особенно в отношении использования антидепрессантов в детской и подростковой практике. Эффективность большинства антидепрессантов для этой возрастной группы не была доказана, а мета-анализ обнаружил у детей и подростков увеличение суицидальных мыслей и попыток (но не законченных суицидов) (FDA, 2004).

С дискуссией по данной теме можно ознакомиться в Заявлении о позиции Европейской психиатрической ассоциации (Position Statement of the EPA) о ценности антидепрессантов в лечении униполярной депрессии (Moller et al., 2012). Также имеет

смысл ознакомиться с современными рекомендациями EPA по лечению и профилактике суицидов (Moller et al., 2008; Seemuller et al., 2009; Wasserman et al., 2012).

Рекомендация ВФОБП:

При принятии медицинских решений следует тщательно взвешивать потенциальные риски и пользу при применении антидепрессантов. В начале антидепрессивной терапии рекомендуется учитывать индивидуальный анамнез пациента, включая факторы риска суицидального поведения, и обеспечивать внимательное наблюдение за пациентом (например, еженедельные осмотры в первые недели терапии).

Основание: клинический консенсус.

Информацию о рекомендациях по лечению БДР с психотическими чертами (бредовая депрессия) см. разд. 2.2.3.2; по лечению БДР с сезонными паттернами – разд. 2.6 (светотерапия); по лечению БДР с тревожными чертами («тревожная» депрессия) – разд. 4.1.1 (в следующем выпуске журнала).

2.2.4. Оценка эффективности начала лечения

Судить об эффективности терапии антидепрессантом можно по динамике симптоматики по специальным шкалам (например, Hamilton Rating Scale for Depression – HRSD; Hamilton, 1960, версия Bech et al. (1981) из шести пунктов; Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS; Montgomery and Asberg, 1979; Rush and Kupfer, 2001; Bech and Rafaelsen, 1980). Их можно дополнить показателями опросников, заполняемых самим пациентом (например, Beck Depression Inventory – BDI; Beck et al., 1961), модуль из девяти пунктов Patient Health Questionnaire (PHQ-9); Spitzer et al., 1999), Major Depression Inventory (MDI; Bech et al., 2001; Olson et al., 2003).

Рекомендуются следующие пороговые критерии ответа на лечение:

- отсутствие ответа: ≤ 25 % снижения тяжести симптомов по сравнению с базовыми показателями;
- частичный ответ: 26–49 % снижения тяжести симптомов по сравнению с базовыми показателями;
- ответ: ≥ 50 % снижения тяжести симптомов по сравнению с базовыми показателями;
- ответ с резидуальными симптомами: частичная ремиссия;
- ремиссия: отсутствие симптомов или наличие единичных симптомов малой тяжести по результатам показаний шкал (например, ≤ 7 баллов по шкале HRSD и ≤ 10 баллов по шкале MADRS) и улучшение психосоциального и профессионального функционирования.

В последние полвека господствовало мнение, что ответ на антидепрессанты обычно появляется с задержкой в несколько недель. Эта точка зрения основывается главным образом на двух моментах: во-первых, контролируемые клинические исследования с целью оценить эффективность антиде-

прессанта обычно сравнивали активный препарат с плацебо. При сравнении средних показателей оценочных шкал, используемых для оценки выраженности депрессивной симптоматики, достоверные отличия между активным лечением и плацебо обычно обнаруживались не ранее 2–4 недель терапии. Этот временной период до достижения уровня статистического разделения между препаратом и плацебо долгое время интерпретировали как отложенное начало действия антидепрессантов, не учитывая, что плацебо тоже нередко вызывает значительное улучшение при депрессии в начале лечения. Во-вторых, анализ паттернов развития эффекта терапии (Quitkin et al., 1984, 1987) указывает на то, что «подлинный» ответ на препарат происходит главным образом на 3–4 неделях лечения, а ответ в первые две недели является нестабильным и обусловлен плацебо-эффектом.

В противовес идее об отложенном начале действия антидепрессантов существует значительный массив данных многочисленных ретроспективных исследований, а также ex post анализ проспективных исследований на материале обследования более 33 000 пациентов, которых лечили антидепрессантами практически всех групп, и этот массив убедительно показывает, что действительный ответ на препарат может наблюдаться уже в первые 14 дней фармакотерапии (Nierenberg et al., 2000; Szegedi et al., 2003; Katz et al., 2004; Posternak and Zimmerman, 2005; Papakostas et al., 2006; Taylor et al., 2006; Stassen et al. 2007; Henkel et al., 2009; Hennings et al., 2009; Szegedi et al., 2009; Tadic et al., 2010b; Uher et al., 2010). Более того, облегчение депрессивных симптомов на раннем этапе терапии оказалось хорошим прогностическим фактором положительного исхода лечения в целом. В серии исследований Stassen с коллегами проанализировали индивидуальное время ответа у депрессивных пациентов, получавших разные антидепрессанты (см. Stassen et al., 2007). Исследование с применением HAMD-17, направленное на построение модели возможного вмешательства плацебо-эффекта в первую неделю показало, что наблюдаемые колебания находились в пределах 15 % базового показателя. Впоследствии начало улучшения (что означает в модели начало действия) определено как 20 %-ное снижение от базового показателя. Этот порог соответствует клинической практике, в которой клинический релевант считается снижение показателя HAMD-17 на четыре пункта (20 % для показателя 20 по HAMD-17). Результаты анализа, выполненного этими авторами, также показали, что пациенты с подобным улучшением в первые две недели применения антидепрессантов (раннее улучшение) также отличаются значительно большим уровнем ответа на терапию в конечной точке исследования. Мета-анализ в выборке из 2 848 пациентов с БДР подтвердил эти данные, показав, что у пациентов, продемонстрировавших раннее улучшение, значительно выше вероятность стать респондерами, чем у пациентов без такого улучшения (обобщенный OR = 9,25, 95 % – CI = 7,79–10,98). Szegedi et al. (2003) в РКИ изучили раннее улучшение при применении миртазапина и пароксетина

у пациентов с БДР. Улучшение (снижение показателя HAMD-17 ≥ 20 %) произошло у большинства пациентов в первые 2 недели лечения, и это улучшение было высокочувствительным предиктором последующего стабильного ответа (снижение в четвертую неделю и далее показателя HAMD-17 ≥ 50 %) и стабильной ремиссии (показатель HAMD-17 в четвертую неделю терапии и далее ≤ 7 баллов) для обоих препаратов. Менее 10 % пациентов, не показавших улучшения после первых двух недель терапии, стали стабильными респондерами или вышли в ремиссию после 6-недельного курса. Позднее Szegedi et al. (2009) провели анализ данных 41 РКИ, включавший в общей сложности 6 562 пациента с БДР, которые получали миртазапин, различные СИОЗС, ТЦА, венлафаксин или плацебо. И вновь раннее улучшение с высокой степенью чувствительности указывало на стабильный ответ и стабильную ремиссию (соответственно > 80 и 87 %). Среди пациентов, не показавших улучшения в первые две недели терапии, соответственно только 11 и 4,1 % стали стабильными респондерами или вышли в стабильную ремиссию. Недавно эти результаты, полученные при повторном анализе данных РКИ, были подтверждены в больших когортах натуралистических исследований (Henkel et al., 2009; Hennings et al., 2009), а также у пациентов с легкими эпизодами или малыми депрессиями (Tadic et al., 2010b). Согласно рекомендациям британского Национального института здоровья и клинического отличия (NICE), разумным периодом для пересмотра терапии является 3–4-я неделя при среднем периоде оценки 8 недель и при негативной предиктивной ценности менее 20 % улучшения, что прогнозирует отсутствие ответа через 8 недель терапии (NICE, 2009).

В связи с новыми данными о том, что раннее улучшение является высокосignимым предиктором последующего терапевтического исхода, появилась гипотеза о том, что эффективное лечение антидепрессантами запускает и поддерживает биологический механизм, необходимый для выздоровления (Stassen et al., 2007). Высказано предположение, что у пациентов с аффективными расстройствами есть некий биологический компонент, похожий на «жизнестойкость» (resilience), который в значительной мере контролирует выздоровление при депрессии. Складывается впечатление, что однажды запущенное выздоровление идет по стандартному пути, независимо от фармакологических различий между триггерами (антидепрессантами). Следовательно, у подавляющего большинства пациентов с благоприятным исходом депрессивной фазы признаки улучшения развиваются уже в первые 2 недели лечения. И наоборот, отсутствие улучшения после двух недель фармакотерапии предположительно говорит о том, что избранный врачом антидепрессант не запустил тот самый компонент «жизнестойкости», и маловероятно, что он это сделает. Исходя из результатов ретроспективного анализа, ведущие эксперты в данной области настоятельно рекомендуют проводить на ранней стадии лечения строгую оценку симптомов – это необходимо для принятия правильных клинических решений.

В открытом РКИ Nakajima et al. (2011) проспективно сравнивали исход 8-недельной терапии у пациентов, не показавших раннего улучшения и затем переключившихся на другой препарат, с пациентами, продолжавшими принимать изначально назначенный антидепрессант. При отсутствии улучшения на раннем этапе терапии (снижение по MADRS < 20 % во вторую неделю) сертралином в дозе 50 мг/сут их по случайному принципу разбили на две группы: одна продолжала принимать сертралин в дозе 50–100 мг/сут, а другая перешла на пароксетин в дозе 20–40 мг/сут. Из 132 пациентов раннего улучшения не показали 41 человек (31 %). Группа, переключившаяся на другой препарат ($n = 20$), показала достоверно более высокие уровни ответа и ремиссий, по сравнению с группой ($n = 21$), продолжавшей принимать тот же препарат (соответственно 75 против 19% и 60 против 14 %). Эти, пока предварительные, результаты могут указывать на то, что пациентам с БДР, не показывающим раннего улучшения на первый назначенный антидепрессант после двух недель его применения, идет на пользу немедленный переход на другой антидепрессант; это лучше продолжения приема изначально препарата, хотя при этом нельзя исключать плацебо-эффект. Чтобы сформулировать четкие рекомендации об изменениях в терапии уже после двух недель лечения, нужны дальнейшие проспективные исследования, посвященные стратегиям ранних изменений в лекарственной терапии. Пока же, за недостаточностью консолидированных данных, вопрос о прекращении применения антидепрессанта решается врачом совместно с пациентом. Слишком частые, как и слишком ранние изменения стратегии лечения могут привести к ложным заключениям, например, о неэффективности препарата, и понизить мотивацию пациента. Случается и противоположный негативный вариант: продолжение в течение длительного времени использования препарата без какого-либо эффекта может привести к ненужному затягиванию страданий пациента и продолжительности эпизода.

2.2.5. Повторная диагностическая оценка и оптимизация антидепрессивной терапии

Прежде чем рассматривать вопрос о смене стратегии лечения, следует повторно оценить диагноз и проверить соблюдение пациентом режима приема препаратов. Может потребоваться также принять во внимание фармакокинетические факторы, которые влияют на уровни антидепрессантов в плазме крови. При наличии соответствующей возможности, в оценке адекватности дозы и необходимости ее адаптации могут помочь уровни в плазме крови ТЦА и некоторых (но не всех) «более новых» антидепрессантов (см. ниже и табл. 2) (Hiemke et al., 2011). Физикальный осмотр больного и лабораторные исследования помогут не пропустить сопутствующие общие медицинские состояния, плохо контролируемую боль, непсихиатрическую фармакотерапию или скрытое злоупотребление психоактивными веществами, которые могут лежать в основе депрессивного эпизода или

быть связаны с ним. В качестве возможной причины отсутствия ответа на лечение необходимо учесть воздействие стойких психосоциальных стрессовых факторов. Рекомендуется также повторно проверить адекватность назначенной дозы препарата. Нередко терапию можно оптимизировать путем увеличения дозы антидепрессанта. Такая стратегия особенно полезна в отношении больных, получающих ТЦА или венлафаксин, но она менее очевидна для пациентов, принимающих СИОЗС (Baker et al., 2003; Adli et al., 2005). Исследования SPECT Ruhe et al. (2009) показали, что стандартная доза пароксетина 20 мг/сут вызывает блокаду 80 % белков-переносчиков серотонина и почти полное подавление механизма обратного захвата нейромедиатора. В контрольной группе высокие дозы пароксетина (в среднем 46,7 мг/сут) не приводили к увеличению блокады транспортера серотонина. Возможно, это объясняет, почему повышение дозы СИОЗС не является эффективным решением. Обзор на эту тему можно прочитать у Adli et al. (2005).

Рекомендация ВФОБП:

В случае неадекватного ответа при применении антидепрессанта рекомендуется вначале оценить степень соблюдения режима приема назначенной терапии.

Основание: клинический консенсус.

2.2.6. Мониторинг фармакотерапии

Мониторинг фармакотерапии или терапевтический мониторинг означает измерение концентрации препарата в плазме крови с целью проверить, находится ли концентрация выше, ниже или в пределах оптимального терапевтического диапазона. Другими показаниями для терапевтического мониторинга являются определение абсорбции препарата и проверка приверженности пациента к терапии, а также выявление пациентов с быстрым и медленным метаболизмом (см. ниже). Терапевтический мониторинг является важным инструментом оценки клинического ответа (особенно на некоторые ТЦА; терапевтический диапазон см. табл. 2; Perry et al., 1994; Niemeke et al., 2011), токсических эффектов и отслеживания нежелательных взаимодействий между лекарственными препаратами. Так, в частности, терапевтический мониторинг может выявить подгруппу пациентов с риском повышенных уровней ТЦА в плазме, что подразумевает потенциальную опасность токсичности для ЦНС и сердечно-сосудистой системы (Preskorn and Fast, 1991; Perry et al., 1994; Brosen, 1996).

В отличие от некоторых ТЦА для СИОЗС в целом нет четкой взаимосвязи между клинической эффективностью и концентрацией препарата в плазме, равно как нет порога токсической концентрации (см. также Adli et al., 2005). Данные последних лет по циталоопраму не показывают достоверного повышения его эффективности при депрессии при уровнях

в плазме минимум 50 мг/мл по сравнению с более низкими концентрациями препарата в крови. У пожилых пациентов мониторинг СИОЗС может влиять на изменение клинической дозы и таким образом способствовать снижению затрат на препараты (Lundmark et al., 2000). Помимо этого следует учитывать, что депрессия является значительным фактором риска для несоблюдения режима лечения прочих медицинских состояний (DiMatteo et al., 2000). Таким образом, терапевтический мониторинг может оказаться полезным при несоблюдении режима приема лекарств или в случаях отсутствия эффекта или токсических проявлений на фоне использования клинических доз (Rasmussen and Brosen, 2000).

2.2.7. Фармакокинетика и фармакогенетика антидепрессантов

У пациентов, получающих одинаковую дозу антидепрессантов, концентрация препарата в плазме крови может заметно различаться. Большинство антидепрессантов и антипсихотиков метаболизируются полиморфной цитохромной системой P450. Это большая группа близких изоферментов, расположенных главным образом в печени. Из обнаруженных в настоящее время более 50 изоферментов человека наиболее важными с точки зрения ускорения биотрансформации психотропных препаратов являются цитохром P4501A2 (CYP1A2), CYP2C, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. При этом CYP2D6 – основной фермент, обеспечивающий метаболизм более 30 препаратов, используемых в клинической практике, включая все ТЦА, некоторые нейролептики, опиаты, бета-блокаторы, антиаритмические средства и большинство СИОЗС (Brosen, 1998).

У людей с «замедленным» метаболизмом активность CYP450 ограничена или практически отсутствует в результате генетического полиморфизма (генетический полиморфизм определяется как наличие гена CYP450 с вариантом аллеля минимум в 1 % популяции). Люди с ускоренным метаболизмом – это те, у кого присутствует один или более изоферментов CYP450, обеспечивающих ускоренный метаболизм, в том числе в результате генетического полиморфизма. Примерно 7 % белого населения – это люди с замедленным метаболизмом, и у таких пациентов нежелательные побочные реакции могут развиваться при использовании рекомендуемых доз препарата (например, ТЦА). В отличие от них, людям со «сверхбыстрым» метаболизмом с несколькими генами CYP2D6 для оптимальной терапии могут потребоваться высокие дозы тех же препаратов (Bertillon et al., 1997; Kirchheiner et al., 2004). Вместе с тем лишь у 10–30 % лиц с фенотипом «сверхбыстрого» метаболизма диагностируются удвоенные наборы аллелей (Lovie et al., 2001). Нужны дальнейшие исследования, которые позволят установить характеристики большинства пациентов со «сверхбыстрым» метаболизмом. Интересно, что средний уровень активности CYP2D6 ниже в азиатских популяциях из-за общей мутации, которая вызывает пониженную активность фермента.

Рекомендация ВФОБП:

У некомплаентных пациентов (например, при низких уровнях препарата в плазме, несмотря на назначенные высокие дозы антидепрессанта) необходимую информацию могут дать сочетание терапевтического мониторинга и генотипирования. Такой анализ может помочь выявить лиц с замедленным или ускоренным метаболизмом определенных антидепрессантов⁴.

Основание: клинический консенсус.

Фармакокинетические взаимодействия между препаратами могут происходить, если они метаболизируются одним и тем же изоферментом CYP450. Один вариант взаимодействия – это когда изофермент CYP450 стимулируется агентами, которые влияют на метаболизм препаратов, метаболизируемых этим самым ферментом (индукция). Такое взаимодействие приводит к пониженным уровням препарата в плазме и к снижению клинического эффекта в целом. Другой тип взаимодействия – это когда два агента, метаболизируемых одним и тем же ферментом, конкурируют за процесс элиминации (ингибирование). Такое взаимодействие приводит к повышению уровней препарата в плазме и потенциальной возможности развития токсических эффектов (с информацией о потенциальных взаимодействиях между часто назначаемыми антидепрессантами и другими лекарственными препаратами можно ознакомиться в работах Michalets, 1998; Kent, 2000, Kennedy et al., 2001). Помимо индукции и ингибирования, на метаболизм препарата в печени влияют генетический полиморфизм, возраст, питание, наличие гепатита и эндогенные химические вещества (Michalets, 1998).

СИОЗС отличаются большим разнообразием качественных и количественных взаимодействий с изоферментами CYP450. Так, СИОЗС подавляют CYP2D6 (в порядке убывания величины ингибирования: пароксетин, норфлуоксетин и флуоксетин) (Hiemke and Hartter, 2000). А вот угнетающим воздействием на CYP2D6 сертралина, циталопрама и флувоксамина можно пренебречь – оно не имеет клинического значения (Baumann, 1996). По причине мощной способности ингибировать CYP2D6 сочетание с флуоксетином или пароксетином могут привести к повышению в плазме уровней ТЦА, как это показано для амитриптилина (Baumann, 1996; Kent, 2000). Флувоксамин является сильным ингибитором CYP1A2 и CYP2C19, что способствует метаболизму большинства третичных аминов (Chiba and Kobayashi, 2000). Основным метаболитом флуоксетина – норфлуоксетин, а также нефазодон являются ингибиторами CYP3A4 – другого фермента, участвующего в реакциях первой фазы у многих психотропных препаратов.

⁴ см. Bertilsson et al. (1997), Tanaka and Hisawa (1999), Steimer et al. (2001), Kirchheiner et al. 2004).

Рекомендация ВФОБП:

Если антидепрессанты-ингибиторы ферментов CYP применяются в сочетании с другими препаратами, метаболизируемыми теми же изоферментами CYP, то в ходе терапии следует осуществлять мониторинг уровней препаратов в плазме.

Основание: клинический консенсус.

При том, что «более новые» антидепрессанты (венлафаксин, мirtазапин, дулоксетин, агомелатин или ребоксетин) тоже метаболизируются через системы CYP450, они показывают более низкий уровень лекарственных взаимодействий по сравнению с СИОЗС (Kent, 2000).

2.2.8. Теоретические возможности терапии для пациентов, частично отвечающих на изначальное лечение или не отвечающих на него вообще

Независимо от изначального выбора антидепрессанта минимум 30 % депрессивных пациентов не реагируют в достаточной степени на примененную терапию (Thase and Rush, 1995; Tranter et al., 2002; Nelson, 2003). Для таких депрессий, не отвечающих на лечение или отвечающих частично, были предложены разнообразные альтернативные стратегии терапии (Amsterdam, 1991; Nolen et al., 1994; Marangell, 2001; Shelton, 2003; Pridmore and Turnier-Shea, 2004). Основными типами теоретических стратегий после проверки правильности диагноза, достаточности дозы препарата и соблюдения пациентом режима его приема являются следующие:

- 1) повышение дозы изначальное назначенного антидепрессанта до максимальной;
- 2) переключение на антидепрессант другого фармакологического класса (например, с СИОЗС на ТЦА или антидепрессант двойного действия);
- 3) переключение на другой антидепрессант того же фармакологического класса (например, с одного СИОЗС на другой СИОЗС);
- 4) сочетание двух антидепрессантов из разных классов (например, СИОЗС и антидепрессант двойного действия, например, мirtазапин);
- 5) усиление (аугментация) действия антидепрессанта другими агентами (например, литием, тиреоидным гормоном или атипичными антипсихотиками) для повышения антидепрессивной эффективности;
- 6) сочетание антидепрессанта с психотерапевтической интервенцией;
- 7) сочетание антидепрессанта с нефармакологическими биологическими методами терапии (например, депривация сна, светотерапия, ЭСТ).

Эти стратегии изучались с применением разнообразных агентов и в самых различных комбинациях, однако большинство исследований не соответствовали строгим стандартам научной методологии или выполнялись на малых группах пациентов. Помимо этого большинство использованных сочетаний тера-

пии применялись исходя из теоретических воззрений и без опоры на данные двойных слепых контролируемых исследований. Так, эмпирические данные относительно выбора соответствующей стратегии довольно ограничены, особенно данные о переключении на антидепрессант с иным нейрхимическим механизмом действия и применении сочетания нескольких антидепрессантов, хотя в клинической практике эти две стратегии нередко применяют как варианты второго выбора.

При анализе данных проекта STAR*D было показано, что процент пациентов с ремиссиями можно увеличить с 27 %, достигнутых при использовании изначальной терапии, до кумулятивного уровня 67 % – после всех четырех последующих шагов терапевтической последовательности. В то же время было установлено, что вероятность достижения ремиссии на первых двух шагах выше (20–30 %), чем на двух последних (10–20 %) (Gaynes et al., 2009).

В настоящее время нет четкого консенсуса о предпочтительности какой-либо из стратегий при лечении пациентов, не отвечающих на терапию (Crismon et al., 1999; Lam et al., 2004). Некоторые авторы высказываются в пользу стратегий аугментации, например добавления лития, потому что эти стратегии неоднократно изучались в плацебо-контролируемых исследованиях. Недавно выполненный ретроспективный анализ данных проекта STAR*D по пациентам, не отвечавшим на изначальную стратегию фармакотерапии, не позволил установить, какая следующая стратегия предпочтительнее: аугментация или переключение на другой антидепрессант (Sequenced treatment alternatives to relieve depression, Gaynes et al., 2012). Connolly and Thase в своем описательном обзоре (2011) приходят к выводу, что сначала следует попробовать аугментацию с применением арипипразола или кветиапина либо переключение на другой антидепрессант первого ряда. Также показано, что аугментация с применением лития или гормона ТЗ может повысить эффективность современных антидепрессантов, хотя высококачественных доказательных данных об этом очень немного и требуются дальнейшие исследования. Кроме того, авторы указывают на недостаточную изученность применения комбинаций антидепрессантов с традиционными стимуляторами, а также не рекомендуют использовать в целях аугментации пиндолол и бупирион.

Далее подробно рассмотрим стратегии с первой по пятую.

2.2.8.1. Стратегия 1: Повышение дозы изначального назначенного антидепрессанта до максимальной

В лечении терапевтически резистентных депрессий широко распространена стратегия эскалации дозы уже назначенного антидепрессанта, при этом имеющиеся доказательные данные по этому подходу, мягко говоря, не отличаются полнотой (Adli et al., 2005). Для три- и тетрациклических антидепрессантов есть позитивные результаты, полученные в ис-

следованиях, направленных на изучение эффекта различных дозировок и на основании мониторинга взаимосвязи дозы и эффективности терапии, которая может различаться в зависимости от исследуемого антидепрессанта (засисимость линейная, сигмоидальная или в форме U). То же касается венлафаксина, который представляется более эффективным в более высоких дозах (Thase et al., 2006). В отношении СИОЗС подобных свидетельств нет. Существующие данные указывают на то, что минимальная эффективная доза соответствует более чем 80 % загрузки транспортера серотонина, и этот процент невозможно увеличить путем эскалации дозы. В отношении необратимого ингибитора MAO транилципромина небольшие по объему исследования указывают на более высокую эффективность более высоких доз препарата (Amsterdam and Berwisch, 1989; Adli et al., 2008). Это может быть обусловлено дополнительным амфетаминергическим эффектом высоких доз транилципрамина, который объясняется структурным сходством транилципрамина и амфетаминов на молекулярном уровне.

2.2.8.2. Стратегия 2: Переключение на антидепрессант другого фармакологического класса

Потенциальное преимущество переключения на антидепрессанты другого класса заключается в минимизации полифармации, что позволяет предотвратить токсичность и негативные взаимодействия между препаратами, уменьшить количество или тяжесть побочных эффектов и, соответственно, улучшить комплаентность (Reynaert-Dupuis et al., 2002; Thase et al., 2002; Fava et al., 2003a).

Недостатками такого подхода являются возможность утраты того частичного эффекта, который был достигнут при лечении первоначально назначенным антидепрессантом, и сравнительно продолжительный период, необходимый для проявления полной антидепрессивной активности другого препарата (отложенное начало по сравнению с аугментацией или комбинированной терапией).

Вместе с тем переключение на другой антидепрессант (того же или другого класса) может оказаться не более эффективным, чем продолжение применения изначального назначенного антидепрессанта (Bschor and Baethge, 2010), поскольку данный обзор ограничивается переключением на ТЦА и СИОЗС. В недавно выполненном крупном открытом рандомизированном исследовании Souery et al. (2011) сравнили эффективность перехода с циталопрама на дезипрамин и наоборот с эффективностью продолжения первоначально назначенной терапии. Показатели ремиссии оказались ниже в группах смены препарата. Однако до сих пор еще не существует рандомизированных контролируемых исследований, в которых бы изучалась эффективность переключения на препараты, относящиеся к наиболее мощным антидепрессантам, например, эсциталопрам, венлафаксин (Cipriani et al., 2009) или транилципрамин (Frieling and Bleich, 2006).

Рекомендация ВФОБП:

Переход с СИОЗС на венлафаксин или трициклипирин представляется обоснованным.

Уровень доказательности С

Категория доказательств общей эффективности – 4

При продолжительном использовании большинства антидепрессантов не рекомендуется резкое прерывание приема препаратов, так как это может вызвать симптомы отмены; рекомендуется постепенное снижение дозы препарата до полной его отмены на протяжении 1–4 недель. Переход на новый антидепрессант в большинстве случаев возможен в форме наложения на предыдущий препарат. Следует проявлять осторожность при переключении на необратимый ингибитор МАО или при переключении с него: это рекомендуется делать с соблюдением двухнедельного периода вымывания (при переключении с флуоксетина требуется 5 недель).

Основание: клинический консенсус.

2.2.8.3. Стратегия 3: Переключение на другой антидепрессант того же фармакологического класса

Антидепрессанты одного класса вовсе не обязательно обладают одинаковым фармакологическим профилем или одинаковой химической конфигурацией. Так, антидепрессанты одного и того же класса могут вызывать разное действие, в том числе и разные побочные эффекты у одного и того же пациента. Это было особенно ярко продемонстрировано в серии открытых исследований, показавших, что у пациентов, не отвечающих на один препарат СИОЗС, вероятность ответа на другой препарат СИОЗС составляет 40–70 % (Thase and Rush, 1997). Другое исследование показало уровни ответов от 50 до 60 % при переключении с одного СИОЗС на другой (Howland and Thase, 1999). Вместе с тем следует отметить, что упомянутые исследования не имели методологически правильного контроля, и потому к интерпретации их результатов следует подходить крайне осторожно. Переключение с одного ТЦА на другой пока не изучено в достаточной степени, и имеющиеся на настоящий момент результаты не вызывают особого оптимизма (уровни ответов составляют от 9 до 27 %) (Nelson, 1998).

2.2.8.4. Стратегия 4: Сочетание двух антидепрессантов разных классов

Добавление к текущей антидепрессивной терапии другого антидепрессанта может вызвать иной эффект, чем при применении каждого из препаратов по отдельности. Рациональные сочетания антидепрессантов используют комбинаторные механизмы действия для достижения синергического положительного эффекта. Подобная комбинированная терапия позволяет не потерять частичный ответ от изначальной мо-

нотерапии. К негативным сторонам такой стратегии следует отнести повышенный риск взаимодействий между используемыми препаратами, усиление побочных эффектов и более высокие затраты на лекарства.

Несмотря на частое применение данной стратегии в клинической практике, существуют лишь единичные данные контролируемых исследований, свидетельствующих о ее пользе и эффективности (DeBattista et al., 2003). Добавление ТЦА к СИОЗС и СИОЗС к ТЦА, а также многие другие комбинации антидепрессантов использовались с разной степенью успеха (Nelson, 1998). В условиях доступности в настоящее время более новых препаратов это сочетание употребляется все реже. Более того, добавление СИОЗС к ТЦА может также привести к повышению в крови уровня трициклического антидепрессанта и замедлению его выведения из организма за счет взаимодействия на уровне CYP2D6. По меньшей мере в девяти рандомизированных двойных слепых контролируемых исследованиях показано, что сочетание ингибитора обратного захвата (например, СИОЗС) с ингибитором пресинаптических ауторецепторов эффективнее монотерапии с применением одного из таких антидепрессантов (например, Ferreri et al., 2001). Данная стратегия не поддерживается лишь в одном исследовании (Licht and Quitzau, 2002). В открытых исследованиях перспективные результаты продемонстрировала стратегия усиления действия различных СИОЗС мirtазапином (Carpenter et al., 1999).

По причине возможных фатальных взаимодействий (серотониновый синдром) следует избегать сочетания необратимых ингибиторов МАО с СИОЗС и другими антидепрессантами, воздействующими на серотониновую систему (например, кломипирин, венлафаксин). Аналогичным образом следует избегать сочетаний СИОЗС с L-триптофаном. Подробнее о сочетаниях препаратов см. систематический обзор Dodd et al. (2005).

В исследовании STAR*D добавление антидепрессанта второго поколения бупропиона или анксиолитика буспирона пациентам, не отвечающим в достаточной мере на монотерапию циталопрамом (СИОЗС), приводило к 30 %-ной ремиссии в обеих группах (Trivedi et al., 2006; подробности дизайна этого мультицентрового проспективного и последовательно рандомизированного исследования психиатрических амбулаторных больных депрессией см. Rush et al., 2004).

Сочетание венлафаксина с мirtазапином привело к повышению риска усиления нежелательных эффектов по сравнению с монотерапией эсциталопрамом (Rush et al., 2011).

Рекомендация ВФОБП:

Сочетание препарата СИОЗС с ингибитором пресинаптических ауторецепторов (например, мirtазапином) является доказательным выбором в случаях неудачи монотерапии. Сочетание венлафаксина с мirtазапином может сопровождаться усугублением побочных эффектов.

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 2

2.2.8.5. Стратегия 5: Усиление (аугментация) антидепрессанта другими препаратами

Этот вариант аугментации терапии предполагает добавление второго препарата, который не является антидепрессантом, в случае отсутствия эффекта или при частичной эффективности монотерапии антидепрессантом. К преимуществам аугментации следует отнести исключение периода перехода с одного антидепрессанта на другой и утраты первоначально достигнутого частичного эффекта. Соответственно, если такая стратегия срабатывает, то ее эффект может проявиться быстро. Кроме того, аугментация может быть полезна в случаях, когда пациенты с частичным эффектом терапии опасаются риска утраты достигнутого улучшения состояния.

2.2.8.5.1. Литий

Согласно имеющимся данным, литий усиливает терапевтический эффект многих антидепрессантов, включая ТЦА (Joffe et al., 1993; Katona et al., 1995) и СИОЗС (Katona et al., 1995; Baumann, 1996; Zullino and Baumann, 2001). Мета-анализ десяти проспективных исследований предоставил надежные доказательства того, что при униполярной большой депрессии аугментация литием эффективнее плацебо. Средние показатели эффективности составили 41,2 % в группе лития и 14,4 % в группе плацебо (Crossley and Bauer, 2007).

Рекомендация ВФОБП:

Добавление лития к продолжающейся терапии антидепрессантом рекомендуется при отсутствии эффекта изначальной монотерапии.

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 2

Аугментацию литием следует продолжать 2–4 недели, чтобы иметь возможность оценить ответ пациента. Рекомендуемые уровни лития в сыворотке – 0,6–0,8 ммоль/л⁵. В случае эффективности аугментацию литием нужно продолжать в течение минимум 12 месяцев⁶

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 2

2.2.8.5.2. Тиреоидные гормоны

Исследования, оценивающие эффективность тиреоидных гормонов при терапевтически резистентных депрессиях, в значительной мере концентрируются на использовании в качестве аугментации гормона Т3. Применение Т3 описано в многочисленных клинических случаях и изучено минимум в 13 проспективных исследованиях (девять открытых и четыре контролируемых двойных слепых). В большинстве исследований использовалась доза Т3 от 25

до 37,5 мг/день для повышения эффекта ТЦА у нон-респондеров (Joffe et al., 1993; Altshuler et al., 2001; Bauer and Whybrow, 2001). Вместе с тем не все контролируемые двойные слепые исследования дали достоверные результаты в пользу Т3. Выполненный впоследствии мета-анализ не дал однозначного результата в пользу аугментации с использованием Т3 (Aronson et al., 1996). Небольшое количество открытых исследований сообщают о примерно 50 %-ном ответе у пациентов с терапевтически резистентными депрессиями при использовании высоких супрафизиологических дозировок L-тироксина (Т4) (Bauer et al. 1998, 2002a). Физиологические дозы для Т4 см. у Lojko and Rybakowski (2007).

Результаты исследования STAR*D, в котором рандомизированно изучалась аугментация с применением Т3 или лития (у пациентов с недостаточной эффективностью или интолерантностью монотерапии циталопрамом и одним переключением на другой антидепрессант или аугментацией без применения Т3 или лития), показали недостоверные различия в эффективности, но при этом достоверно меньшее число нежелательных эффектов (и прерывания терапии по этой причине) при использовании Т3 (Nierenberg et al., 2006).

Рекомендация ВФОБП:

Аугментация антидепрессантов тиреоидными гормонами представляется обоснованной при отсутствии эффекта изначальной монотерапии.

Тиреоидные гормоны следует применять с осторожностью в связи с возможными нежелательными побочными эффектами.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

Имеются некоторые доказательства возможной эффективности сочетания СИОЗС с Т3 с целью усиления изначальной антидепрессивной терапии у пациентов с большим депрессивным расстройством (без предшествующей недостаточной эффективности другой терапии) (Cooper-Kazaz et al., 2007), однако эти данные требуют дополнительных обоснований.

2.2.8.5.3. Атипичные антипсихотики

Стратегия сочетания антидепрессантов с атипичным антипсихотиком ранее использовалась лишь при психотической депрессии.

В настоящее время имеются результаты нескольких двойных слепых контролируемых исследований аугментации с применением арипипразола, оланзапина, кветиапина и рисперидона. Так, аугментации с использованием этих препаратов посвящен Кохрановский обзор и мета-анализ (Komossa et al., 2010). Аугментация арипипразолом приводила к достоверному увеличению эффективности по сравнению с монотерапией антидепрессантом, однако вызвала больше нежелательных эффектов (увели-

⁵ Bschor et al. (2003).

⁶ Bauer et al. (2000); Bschor et al. (2002).

чение массы тела и экстрапирамидные моторные побочные эффекты) (в анализ включались исследования Berman et al., 2007, 2009; Marcus et al., 2008). Показатели эффективности аугментации оланзапином были менее убедительными, при этом наблюдалась большая частота побочных эффектов в виде увеличения массы тела и повышения уровня пролактина (включались исследования Shelton et al., 2001, 2005; Andersen et al., 2005; Corya et al., 2006; Berman et al., 2007; Doree et al., 2007; Mahmoud et al., 2007; McIntyre et al., 2007; Thase et al., 2007; Garakani et al., 2008; Keitner et al., 2009; Nelson and Papakostas, 2009). Аугментация кветиапином была более эффективна, чем монотерапия антидепрессантом, но, по данным этого метаанализа, чаще вызывала прибавку массы тела и седацию (включались исследования McIntyre et al., 2007; Bauer et al., 2009b; El-Khalili et al., 2010). Аугментация рисперидоном оказалась достоверно эффективнее исходной монотерапии, но польза от нее не распространялась на фазу поддерживающей терапии. Кроме того, она сопровождалась большей прибавкой массы тела и изменениями уровнем пролактина по сравнению с исходными показателями (включались исследования Rapaport et al., 2006; Mahmoud et al., 2007; Reeves et al., 2008; Keitner et al., 2009).

Анализ совмещенных данных двух из трех вышеупомянутых двойных-слепых рандомизированных контролируемых исследований (Bauer et al., 2009b; El-Khalili et al., 2010) подтверждает эффективность аугментации с применением кветиапина (Bauer et al., 2010). Недавно выполненное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование аугментации низкими дозами арипипразола (2 мг/день) показало хорошую переносимость такого сочетания,

но при этом лишь минимальную (и недостоверную) эффективность (5,6 %-ное различие в эффективности и 1,5 балла – различия по шкале MADRS) (Fava et al., 2012).

Рекомендация ВФОБП:

Аугментация антидепрессантов кветиапином или арипипразолом является альтернативой аугментации литием и рекомендуется при отсутствии эффекта исходной монотерапии. Потенциальные нежелательные эффекты: седация (кветиапин), набор веса (кветиапин и в меньшей степени арипипразол) и акатизия (арипипразол).

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 2

Согласно инструкции по применению препарата, рекомендуемой начальной дозой арипипразола, назначаемого в целях аугментации пациентам, уже принимающим антидепрессант, является 2–5 мг/день. Увеличение дозы выше 5 мг/день должно проводиться постепенно под контролем эффективности с интервалом не менее одной недели, с максимальной конечной дозой 15 мг/день.

Согласно инструкции по применению кветиапина замедленного высвобождения терапию следует начинать с одноразового вечернего приема 50 мг. На третий день дозу можно увеличить до 150 мг (одноразовый вечерний прием). В зависимости от ответа дозу можно далее увеличить до 300 мг/день. Дозы выше 300 мг/день по данным показаниям не изучались.



2.2.8.5.4. Прочие стратегии фармакологической аугментации

Сочетание СИОЗС с пиндололом (антагонист бета-адренорецептора 5-HT_{1A}) заметно повышает скорость антидепрессивного ответа у ранее нелеченных пациентов (Artigas et al., 1996; Portella et al., 2011). Менее изучена данная стратегия у пациентов с терапевтически резистентной депрессией, и результаты исследований оказались противоречивыми (Maes et al., 1996; Perez et al., 1998). Авторы одного из обзоров утверждают, что несмотря на способность ускорять ответ, пока нет высококачественных доказательств того, что пиндолол способен повышать эффективность лечения неадекватно отвечающих на терапию пациентов (Connolly and Thase, 2011).

Бупирон – частичный агонист рецепторов 5-HT_{1A}. Как ранее упоминалось, в исследовании

STAR*D бупропион или бупирон добавляли к СИОЗС циталопраму при его недостаточной предшествующей эффективности. В обеих группах показатели ремиссии составляли около 30 % (Trivedi et al., 2006). При вторичном анализе результатов исследования бупирон оказался статистически достоверно менее эффективен по сравнению с бупропионом. Этот результат основывался на различиях в показателях шкал оценки депрессивной симптоматики в один-два пункта (Bech et al., 2012).

Как уже упоминалось ранее, в своем описательном обзоре Connolly and Thase (2011) не рекомендуют использование пиндолола и бупирона для аугментации (Landen et al., 1998; Appelberg et al., 2001).

Пошаговая последовательность выбора терапии при частичном эффекте или отсутствии эффекта первоначально назначенного антидепрессанта представлена на рисунке.

Список литературы размещен на сайте www.psypharma.ru

Продолжение Рекомендаций будет опубликовано в следующем выпуске журнала

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: ekostukova@gmail.com					

