

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

## Часть 3: 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

### 2.3. Препараты растительного происхождения

Для пациентов, не желающих принимать традиционные антидепрессанты, существует альтернатива в виде растительных препаратов. Во множестве контролируемых исследований указывается на то, что экстракт растения *Hypericum perforatum* (зверобой продырявленный) эффективнее плацебо при кратковременном лечении депрессивных расстройств легкой или умеренной степени (Cochrane Review: Linde et al., 2005, update 2008, Linde et al., 2008). В сравнении с трициклическими антидепрессантами и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) достоверных различий в эффективности терапии не отмечается (Linde et al., 2005, update 2008, Linde et al., 2008). Вместе с тем в результате плацебо-контролируемого мультицентрового исследования не было обнаружено преимуществ зверобоя перед плацебо при лечении пациентов с умеренной и тяжелой депрессией (Shelton et al., 2001a). Таким образом, на основании имеющихся данных зверобой не может быть рекомендован для лечения тяжелой депрессии (Werneke et al., 2004).

Стандартная доза зверобоя – 600–900 мг/день. Нежелательные побочные эффекты отмечаются реже, чем при употреблении трициклических антидепрессантов (Kim et al., 1999). При этом пока еще очень мало информации о средне- и долгосрочной эффективности и побочных эффектах этого растительного препарата (АНСРР, 1999; Linde and Mulrow, 2001). При назначении зверобоя необходимо учитывать данные о том, что он может взаимодействовать с рядом рецептурных препаратов (например, зверобой может снижать в крови уровни ТЦА и антиретровирусных препаратов, используемых в лечении ВИЧ-

инфицированных пациентов, Izzo, 2004). Помимо этого высказывается беспокойство по поводу чистоты и неодинаковой силы воздействия растительных препаратов.

Зверобой может назначаться пациентам с легкой депрессией, отдающим предпочтение альтернативной медицине, но при условии интенсивного просвещения о потенциальных побочных эффектах и взаимодействиях с другими препаратами, и с последующим мониторингом упомянутых возможных взаимодействий.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

### 2.4. Электросудорожная терапия

Электросудорожная терапия (ЭСТ) предполагает использование электрического стимула с целью вызывания в мозге терапевтического эпилептического припадка. Эффективность ЭСТ в лечении депрессивного расстройства убедительно подтверждена (Nobler and Sackeim, 2000; Fink, 2001). Серия рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировала преимущество ЭСТ перед плацебо, симуляцией ЭСТ и фармакотерапией антидепрессантами. ЭСТ ассоциируется с показателем ремиссии 60–80 %, причем максимальный эффект обычно достигается через 2–4 недели. Доказательная база включает в себя минимум два клинических исследования, три обзора со вторичным анализом данных (UK ECT Group, 2003; Husain et al., 2004; Pagnin et al., 2004; Prudic et al., 2004; Greenhalgh et al.,

\* Продолжение.

Часть 1 см. в выпуске 4 за 2015 г.

Часть 2 см. в выпуске 1 за 2016 г.

2005), одно клиническое исследование для психозов (Petrides et al., 2001), одно клиническое исследование при депрессии с чертами атипичной (Husain et al., 2008) и одно – при меланхолических депрессиях (Fink et al., 2007). ЭСТ остается наиболее эффективным методом лечения для пациентов, симптомы которых не отвечают на фармакотерапию адекватным образом (Prudic et al., 1996; Dombrowski et al., 2005; Rasmussen et al., 2007).

#### Рекомендация ВФОБП:

Среди показаний к применению ЭСТ в качестве терапии первого выбора выделяются следующие: тяжелая депрессия с психотическими чертами, тяжелая депрессия с психомоторной заторможенностью, «подлинная» терапевтически резистентная депрессия, отказ от приема пищи и другие особые ситуации, требующие быстрого облегчения депрессии (например, выраженная суицидальность), или когда фармакотерапия противопоказана (например, при беременности). ЭСТ как терапия первого выбора может быть также показана пациентам, которые ранее на нее хорошо отвечали, и пациентам, которые по какой-то причине предпочитают ЭСТ.

Уровень доказательности С

Категория доказательств общей эффективности – 4

С целью повышения эффективности в острой фазе расстройства ЭСТ все чаще сочетают с антидепрессантами, хотя данных в поддержку подобной практики пока очень немного (АПА, 2000). Недостаток ЭСТ заключается в том, что эффект этой терапии без последующей поддержки сохраняется всего несколько месяцев. Без продолжения лечения уровень рецидивов оценивается в диапазоне 50–95 % (Bourgon and Kellner, 2000), при этом большая часть рецидивов приходится на первые шесть месяцев после завершения терапии. В контролируемом исследовании фазы после ЭСТ с точки зрения профилактики рецидива пароксетин оказался действеннее имипрамина и плацебо (Lauritzen et al., 1996). В хорошо выполненном исследовании Sackeim et al. (2001) показано, что в профилактике раннего рецидива после успешной ЭСТ нортриптилин эффективнее плацебо, а сочетание нортриптилин + литий эффективнее монотерапии нортриптилином. Предикторами рецидива также являются резистентность к фармакотерапии и большая тяжесть депрессии до применения ЭСТ. Таким образом, препарат, неэффективный до ЭСТ, не может быть рекомендован с целью предотвращения рецидива после ЭСТ (Bourgon and Kellner, 2000; Nobler and Sackeim, 2000).

Другими недостатками ЭСТ являются преходящие постиктальные состояния спутанности и период антероградной и ретроградной амнезии, которая в большинстве случаев вскоре проходит (Nobler and Sackeim, 2000). В целом ЭСТ – это безопасная процедура, которая не имеет абсолютных противопоказаний, за исключением повышенного внутричерепного давления.

#### Рекомендация ВФОБП:

До начала применения ЭСТ необходимо тщательное медицинское обследование пациента в тесном сотрудничестве с анестезиологом. Необходимо проявлять осторожность у пациентов со свидетельствами повышенного внутричерепного давления или цереброваскулярной недостаточности, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, недавно перенесенным инфарктом миокарда, ишемией миокарда, застойной сердечной недостаточностью, аритмией или имеющими пейсмейкер, а также у пациентов с абдоминальной аневризмой и тяжелым остеопорозом<sup>1</sup>. ЭСТ может выполняться только психиатром, имеющим опыт работы с этой методикой.

Основание: клинический консенсус

<sup>1</sup> АПА (2000).

В целом ЭСТ хорошо переносится, и для нее частота развития нежелательных эффектов оценивается в 0,4 % (Kennedy et al., 2001). К наиболее распространенным побочным эффектам следует отнести объективные когнитивные нарушения (обычно это ретроградная амнезия, которая заметно редуцируется через несколько недель после окончания курса ЭСТ) и субъективные нарушения (автобиографической) памяти. ЭСТ также может вызывать преходящее усиление сердечного ритма, повышение кровяного и внутричерепного давления. Среди редких побочных эффектов следует отметить головные и мышечные боли, тошноту (Datto, 2000; Nobler and Sackeim, 2000). Всесторонний анализ данных литературы показал отсутствие достоверных данных, которые бы указывали на то, что ЭСТ вызывает структурные повреждения головного мозга (Devenand, 1995).

Обычно ЭСТ проводится в условиях стационара, но в последнее время расширяется практика применения ЭСТ в амбулаторных условиях, в значительной мере за счет учащения случаев применения этого метода в фазе продолженной и поддерживающей терапии. Процедура ЭСТ обычно проводится через день, 3 раза в неделю, а в некоторых странах – 2 раза в неделю. При меньшей частоте сеансов ЭСТ отмечается меньше когнитивных нарушений, но это достигается в результате снижения эффективности терапии. Унилатеральная ЭСТ вызывает меньше проблем с памятью по сравнению с билатеральной ЭСТ, но такое лечение у некоторых пациентов может оказаться менее эффективным (Sackeim et al., 1993; Sackeim et al., 2000). Унилатеральное наложение электродов требует в 6 раз больше энергии, чем необходимо для достижения судорожного порога (имеется в виду наименьшее количество энергии, вызывающей адекватный генерализованный судорожный припадок), чтобы достичь такой же эффективности, как при билатеральном наложении электродов (Sackeim et al., 1987, 2000). В оптимальном варианте целью курса лечения должно быть достижение ремиссии, такой курс обычно состоит из 6–12 сеансов. Курс лечения редко превышает 20 сеансов ЭСТ.

## 2.5. Психотерапия

До настоящего времени научным исследованием психотерапии препятствует отсутствие плацебо-психотерапии, поскольку, подобно плацебо-эффекту в клинической практике, любое взаимодействие между людьми (например, при психотерапии) неминуемо встроено в психосоциальный контекст, который имеет совершенно определенное значение и вызывает определенные ожидания у участников (пациент, психотерапевт) и, соответственно, по определению не может быть нейтральным. Помимо этого для психотерапии – в отличие от фармакотерапии – невозможен механизм слепого исследования. Следовательно, получение доказательств терапевтической эффективности по методологии, сопоставимой с фармакологическими интервенциями (двойные слепые плацебо-контролируемые исследования), не представляется возможным (Hegerl et al., 2012).

С учетом вышеупомянутого следует отметить, что психотерапия, не будучи основной темой данных рекомендаций, все-таки играет важную роль в работе с депрессивными пациентами. Психотерапия предполагает процесс обучения, в котором депрессивный пациент вместе со специалистом занимается освоением навыков, способствующих устранению симптомов депрессии.

Краткие структурированные сессии психотерапии показали свою эффективность в острой фазе лечения депрессии (Frank et al., 2000), а также в фазе продолжения лечения с целью предотвращения рецидива (Jarrett et al., 2001). Эти варианты психотерапии ограничены во времени (6–20 сессий) и фокусируются не столько на прошлом, сколько на текущих проблемах пациента. Они делают акцент на психообразовании о депрессии и предполагают активное сотрудничество между пациентом и психотерапевтом.

Наиболее изученные и эффективные при депрессии формы психотерапии – это когнитивно-поведенческая терапия (CBT; Rush et al., 1977; Beck et al., 1979; Dobson, 1989; Hollon et al., 1992; Gaffan et al., 1995; Blackburn and Moore, 1997; Gloaguen et al., 1998; DeRubeis et al., 1999; Petersen et al., 2004), поведенческая терапия (Rehm, 1979; Bellack et al., 1983; Lewinsohn and Clarke, 1984; Nezu, 1986; АНСРР, 1993; Jarret and Rush, 1994), межличностная (интерперсональная) терапия (IPT; Klerman et al., 1984; Elkin et al., 1989; Schulberg et al., 1996; Markowitz, 2003) и система когнитивно-поведенческого анализа психотерапии (Cognitive behavioural analysis system of psychotherapy – CBASP; McCullough, 2000; McCullough, 2003). Вместе с тем недавно выполненный мета-анализ (Jakobsen et al., 2012) когнитивной терапии показал, что ее эффективность по меньшей мере тяжести депрессии может быть пересмотрена в связи с предвзятостью и случайностью, и что в целом польза этой терапии с точки зрения ремиссии, суицидальности, неблагоприятных эффектов и качества жизни остается невыясненной.

Некоторые из упомянутых форм психотерапии также представляются эффективными у пожилых пациентов с депрессией (Hautzinger and Welz, 2004;

систематический обзор Hollon et al., 2005). Что касается других типов психотерапии (например, психодинамической психотерапии), то по ним меньше эмпирических свидетельств терапевтической эффективности, хотя это не означает, что они неэффективны, просто имеющиеся данные пока не позволяют их рекомендовать.

Проблеморазрешающая терапия (Problem solving treatment – PST) показала свою эффективность в лечении депрессивных расстройств в первичном звене помощи по сравнению с плацебо в одном исследовании (Mynors-Wallis et al., 1995), но этот результат не подтвердился в последующем исследовании (Mynors-Wallis et al., 2000). Проблеморазрешающая терапия (ПРТ) также является эффективным терапевтическим выбором в снижении депрессивных симптомов у пожилых (Alexopoulos et al., 2003). ПРТ может проводиться неспециалистами после соответствующего тренинга и поэтому может выступать в роли экономичной альтернативы формальной психотерапии.

*Фармакотерапия может сочетаться с психотерапией:* а) с самого начала лечения; б) когда депрессивный пациент не отвечает или частично отвечает на терапию антидепрессантом; в) когда депрессивный пациент не отвечает на изначальную психотерапию, которая использовалась как монотерапия (Paykel et al., 1999; Frank et al., 2000; Scott, 2000; Rush and Kupfer, 2001). Потенциальная польза от сочетания фармакотерапии с психотерапией может выражаться в повышении эффективности терапии, снижении частоты рецидивов, повышении качества жизни и улучшении комплаентности к фармакотерапии (Segal et al., 2001). Несмотря на широкое использование подобных сочетаний в клинической практике, свидетельства в поддержку данного подхода неоднозначны (de Jonghe et al., 2001, 2004; Burnand et al., 2002; Jundal and Thase, 2003; см. также Keller et al., 2000) по эффективности при хронической депрессии.

### Рекомендация ВФОБП:

Психотерапию следует рассматривать как изначальную терапевтическую модальность для пациентов с легкой депрессией. Психотерапия в сочетании с антидепрессантами рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой депрессией, а также пациентам, которые частично отвечают на применение антидепрессантов или испытывают трудности с соблюдением режима приема лекарств<sup>1</sup>. В ситуации выбора изначальной терапии между антидепрессантами и психотерапией следует принимать во внимание предпочтения пациента в пользу таблеток или психотерапии, а также возможность получения психотерапии на местах.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

<sup>1</sup> Rush and Thase (1999).

## 2.6. Светотерапия

Сезонные аффективные расстройства (САР) – это отдельный подтип рекуррентной депрессии, которая как паттерн проявляется в определенное время года (Rosenthal et al., 1984; APA, 1994). По существующим оценкам, сезонным расстройством поражено 5–10 % общей популяции, преимущественно женщины (Kasper et al., 1989; Rosen et al., 1990). Чаще всего встречается «зимняя» депрессия, при которой пациенты испытывают симптомы клинической депрессии осенью и зимой при полной ремиссии весной и летом.

Предпочтительным устройством для светотерапии является флуоресцентная световая панель, которая дает белый флуоресцентный свет без ультрафиолетового диапазона с интенсивностью освещенности более 2 500 лк. Изначальная «доза» светотерапии составляет 10 000 лк по 30–40 мин в день, каждое утро на протяжении 2–4 недель. При интенсивности 2 500 лк требуется 2 ч воздействия светового устройства в день (Lam and Levitt, 1999). Важное значение имеет правильное расположение тела по отношению к световой панели (расстояние до источника света должно быть не более 50–80 см, глаза открыты). Обычно улучшение достигается уже на первой неделе светотерапии, но для достижения полного эффекта может потребоваться до четырех недель. Если устройства для светотерапии в наличии нет, то пациентам с САР можно порекомендовать «терапию естественным светом» – ежедневную утреннюю часовую прогулку на протяжении двух или более недель (Wirz-Justice et al., 1996; Levitt et al., 2002).

Светотерапия не имеет абсолютных противопоказаний, и нет свидетельств повреждения глаз или сетчатки при ее применении. Вместе с тем пациентам с факторами риска глазных болезней рекомендуется предварительно проконсультироваться у офтальмолога. Наиболее распространенными побочными эффектами (со слов пациентов, участвовавших в клинических исследованиях) являются глазное напряжение или нарушения зрения, головная боль, возбуждение, тошнота, седация и (очень редко) гипомания или мания. Эти побочные эффекты обычно бывают легкими и преходящими, они исчезают со временем или со снижением дозы света (Lam and Levitt, 1999).

Что касается эффективности светотерапии, то в клинических рекомендациях британского института NICE по итогам обзора большого количества исследований констатируется, что исследования значительно варьируются по методологии. Во всех исследованиях различались параметры интенсивности и продолжительности воздействия света, времени дня, способа применения света и групп сравнения. Следует вывод о том, что несмотря на очевидную большую эффективность яркого света по сравнению с контрольной группой на листе ожидания неясно, выходит ли этот эффект за границы плацебо. Неоднозначные результаты дают исследования, в которых яркий свет сравнивали с другими способами лечения с недоказанной эффективностью. Подробности см. в клинических рекомендациях института NICE (NICE, 2009).

Сочетание светотерапии с приемом антидепрессанта может повысить эффективность лечения. Вместе с тем следует учитывать потенциальный фотосенсибилизирующий эффект нейролептиков-фенотиазинов (например, хлорпромазина), трициклических антидепрессантов и зверобоя, и пациенты, использующие оба вида терапии, должны быть предупреждены о необходимости соблюдения мер предосторожности.

Мета-анализ исследований, посвященных эффективности светотерапии при *несезонных* депрессиях, не обнаружил в целом статистически достоверных отличий в ответе на терапию по сравнению с контрольной терапией. Однако при отборе только высококачественных исследований, а также тех, в которых использовалась терапия, проводившаяся по утрам, обнаруживалось превосходство использования яркого света (Cochrane Review: Tuunainen et al., 2004). В недавно выполненном девятинедельном исследовании пациенты были рандомизированно отнесены в группу сочетания депривации сна, терапии ярким светом и стабилизации времени отхода ко сну или в группу физических тренировок – и то, и другое в комбинации с дулоксетином. Группа хронотерапии в результате показала усиление и сохранение антидепрессивного ответа и ремиссии по сравнению с пациентами, занимающимися только физическими упражнениями (Martiny et al., 2012).

### Рекомендация ВФОБП:

Светотерапия является терапией выбора при лечении САР в случае наличия возможностей ее выполнения и при четком следовании протоколу.  
Уровень доказательности В  
Категория доказательств общей эффективности – 3

## 2.7. Адьюнктивная терапия

Интервенции, призванные произвести дополнительный эффект, носят название адьюнктивной терапии (Thase et al., 1998). Для лечения депрессии предлагалась как фармакологическая, так и нефармакологическая адьюнктивная терапия (Marangell, 2000). Ниже предлагается обзор использования в этом качестве транквилизаторов / анксиолитиков, депривации сна и физических упражнений. Многие из этих интервенций могут облегчить симптомы тревоги и бессонницы в период, предшествующий полному выздоровлению.

### 2.7.1. Транквилизаторы / анксиолитики

Многие эксперты не считают, что бензодиазепины в целом значительно влияют на состояние настроения. Тем не менее в одном из обзоров сообщается, что в большинстве стран показатели совместного употребления антидепрессанта и транквилизатора у депрессивных пациентов составляют от 30 до 60 % (Furukawa et al., 2001; Valenstein et al., 2004). Наиболее вероятной причиной столь широкого применения подобных сочетаний является быстрое снижение у мно-

гих пациентов тревоги, возбуждения и инсомнии, что немаловажно с учетом высокой коморбидности тревоги и депрессии (по разным исследованиям, от 33 до 85 %). В систематическом обзоре Furukawa et al. (2001) показано, что пациенты, принимающие комбинированную терапию антидепрессантом и анксиолитиком, чаще давали ответ на 1-й и 4-й неделях лечения по сравнению с пациентами на монотерапии антидепрессантами (хотя на уровне 6–8 недель различия становились недостоверными). Пользу от добавления анксиолитиков следует рассматривать взвешенно, с учетом рисков развития зависимости и склонности к несчастным случаям.

#### Рекомендация ВФОБП:

Для каждого отдельного пациента потенциальная польза от адъюнктивной терапии бензодиазепинами должна тщательно и взвешенно рассматриваться с учетом возможного вреда (включая седацию, психомоторные и когнитивные нарушения, усиление действия других депрессантов ЦНС, развитие зависимости и синдрома отмены). В целом бензодиазепины не следует назначать пациентам, злоупотреблявшим ранее или злоупотребляющим в настоящее время алкоголем или наркотиками, либо страдавшим или страдающим соответствующей зависимостью. Также рекомендуется ограничивать максимальную продолжительность применения бензодиазепинов у депрессивных пациентов примерно 4–6 неделями – до начала проявления эффекта антидепрессанта.

Основание: клинический консенсус

#### 2.7.2. Депривация сна

Полная или частичная депривация сна (ДС), возможно, является единственной, за исключением кетамин, антидепрессивной интервенцией, заметный благотворный эффект которой проявляется в тот же день, облегчая депрессию примерно у 60 % пациентов (Kuhs and Tolle, 1991; Wirz-Justice and van den Hoofdakker, 1999; Giedke et al., 2003). ДС в чистом виде (предпочтительнее в полном варианте) используется для лечения депрессивных пациентов, не получающих фармакотерапии, или же начинается параллельно с антидепрессивной фармакотерапией в целях ускорения ответа на лекарственный препарат. ДС также может быть добавлена к текущей антидепрессивной фармакотерапии для усиления ее эффекта (van den Hoofdakker, 1994; Kuhs et al., 1996). Ответ на ДС особенно выражен у пациентов со стойкими каждодневными перепадами настроения (Wirz-Justice and van den Hoofdakker, 1999). ДС очень привлекательна в качестве адъюнктивной терапии при депрессии по причине ее быстрого эффекта; кроме того, она неинвазивна, недорогога и хорошо переносится большинством пациентов. Однако большинство пациентов, отвечающих на это воздействие, впоследствии – после ночи сна – дают рецидив (Wu and Bunney, 1990; Giedke and Schwarzler, 2002). Обычно антидепрессивный эффект можно воспроизвести заново повторением полной ДС (Wiegand et al., 2001) или через сочетание ДС со сдвигом вперед следу-

ющего периода сна (Riemann et al., 1999). Терапия ярким светом стабилизирует антидепрессивный эффект частичной ДС (Neumeister et al., 1996). Прочие стратегии поддержания депрессивного эффекта включают в себя сочетание ДС с литием, пиндололом или тиреоидным гормоном (Wirz-Justice and van den Hoofdakker, 1999).

Как упоминалось ранее, в недавно выполненном девятинедельном исследовании пациенты были рандомизированно отнесены в группу сочетания депривации сна, терапии ярким светом и стабилизации времени отхода ко сну или в группу физических тренировок – и то, и другое в комбинации с дулоксетином. Группа хронотерапии в результате показала усиление и сохранение антидепрессивного ответа и ремиссии по сравнению с пациентами, занимающимися только физическими упражнениями (Martiny et al., 2012).

#### Рекомендация ВФОБП:

ДС как монотерапия – предпочтительнее полная ДС – может применяться для лечения депрессивных пациентов, не получающих фармакотерапию, или же начинается параллельно с антидепрессивной фармакотерапией с целью ускорения ответа на лекарственный препарат. ДС также может быть добавлена к текущей антидепрессивной фармакотерапии с целью усиления эффекта.

Уровень доказательности С1

Категория доказательств общей эффективности – 4

#### 2.7.3. Физический тренинг

Исследования на материале здоровых людей показывают, что физическая активность может положительно сказываться на настроении. Открытые исследования краткосрочного эффекта адъюнктивной программы ежедневных занятий аэробикой указывают на сравнительно быстрое (после 14 дней) улучшение настроения у пациентов с депрессией (Dimeo et al., 2001). Потенциальный механизм действия физических упражнений обсуждается в критическом обзоре данной интервенции (Brosse et al., 2002). В одном из ранних мета-анализов авторы сочли невозможным рассматривать эффективность стратегии усиления физической активности по причине отсутствия качественных исследований на эту тему (Lawlor and Hopker, 2001). Впоследствии в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Knubben et al. (2007) показали достоверный антидепрессивный эффект силовой ходьбы у 38 пациентов с депрессией. В новом кохрановском мета-анализе авторы делают следующий вывод: «Складывается впечатление, что физические упражнения облегчают депрессивные симптомы у людей с диагнозом депрессии при сравнении с ситуацией отсутствия лечения или с контрольной интервенцией, но анализ методологически «крепких» исследований показывает значительно меньший эффект физических упражнений, так что при интерпретации подобных фактов требуется некоторая осторожность» (Mead et al., 2008).

**Рекомендация ВФОБП:**

Физические упражнения могут быть использованы как дополнение к медикаментозной терапии у пациентов с легкой и умеренной депрессией.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

**2.8. Другие возможности выбора терапии**

**2.8.1. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС)**

ТМС предполагает воздействие путем неинвазивной стимуляции нейронов коры головного мозга краткими магнитными импульсами с использованием высокочастотного магнитного поля (Pascual-Leone et al., 1996; George et al., 1999; McNamara et al., 2001). Исследования, оценивающие эффективность повторяющейся ТМС (rTMS), очень разнообразны по частоте стимуляции и зон воздействия и дают противоречивые результаты. Мета-анализ показал небольшой положительный эффект сразу после двухнедельного исследования данной терапии в сравнении с «псевдо-ТМС» (Martin et al., 2003).

Побочные эффекты и долгосрочные изменения в функционировании мозга, потенциально связываемые с повторяющейся ТМС, пока остаются в значительной мере недоисследованными. Сообщения об открытых исследованиях поддерживающей терапии с использованием повторяющейся ТМС указывают на долгосрочную безопасность методики (CANMAT, 2009). В редких случаях описывались спровоцированные ТМС эпилептические судороги (Loo et al., 2008).

Растет массив свидетельств того, что коморбидное использование повторяющейся ТМС с антидепрессивной фармакотерапией ускоряет ответ по сравнению с псевдо-ТМС, хотя изначальный положительный эффект не всегда сохраняется. Добавление в рамках открытого исследования миртазапина тоже усиливает ответ на монотерапию повторяющейся ТМС. Данные о комбинированной терапии основываются на исследованиях Bretlau et al. (2008), Rossini et al. (2005a, 2005b); Rumi et al. (2005); Poulet et al. (2004) и Schule et al. (2003).

**Рекомендация ВФОБП:**

Имеющиеся на настоящий момент доказательные данные о клинической эффективности ТМС недостаточны для того, чтобы рекомендовать ее в качестве стандартного метода клинической терапии. Необходимы дальнейшие исследования.

Уровень доказательности D

Категория доказательств общей эффективности – 5

**2.8.2. Стимуляция блуждающего нерва (Vagus nerve stimulation), или VNS-терапия**

Данная терапия предполагает непрямую стимуляцию мозга через блуждающий нерв (X черепной нерв). Генератор размером с карманные часы имплантируется подкожно под левой ключицей и соединяется с двумя электродами, прилежащими к левому блуждающему нерву в шее. Теоретически активация блуждающего нерва может улучшить настроение посредством воздействия на восходящие проекции к миндалине и другим лимбическим структурам, влияющим на эмоции и настроение (George et al., 2000). Данные исследований с контролем в виде псевдовоздействия по сути не показывают различий в эффективности после 10 недель применения, но показывают усиление показателя ответа на VNS через год; при этом показатели усиления ответа на протяжении этих 12 месяцев оказались без контрольной группы (George et al., 2005; Rush et al., 2005). Общая доказательная база представлена максимум 1855 пациентами из одного систематического обзора (Daban et al., 2008), двух рандомизированных контролируемых исследований (Nahas et al., 2007; Nierenberg et al., 2008), одного нерандомизированного контролируемого исследования (Sperling et al., 2009) и трех серий описаний случаев (Sackeim et al., 2007; Franzini et al., 2008; Schlaepfer et al., 2008).

**Рекомендация ВФОБП:**

Стимуляция блуждающего нерва может быть терапией выбора для пациентов с депрессией, которые недостаточно отвечают на применение фармакотерапии.

Уровень доказательности D

Категория доказательств общей эффективности – 5

**2.9. Терапевтически резистентная депрессия (ТРД)**

Порядка 50 % лиц, не отвечающих на первую антидепрессивную терапию, также не отвечают на следующий, иной курс терапии. Эта резидуальная группа пациентов остается в депрессии и не достигает адекватного облегчения состояния, равно как и удовлетворительного уровня функционирования даже после двух или более курсов терапии.

Общепринятого определения терапевтической резистентности не существует. В систематическом обзоре Ruhe et al. (2012) критически обсуждают пять моделей стадий терапевтической резистентности: это Antidepressant Treatment History Form (ATHF; Sackeim et al. 1990; Oquendo et al. 2003), the Thase and Rush Model (TRM; Thase and Rush, 1997), the European Staging Model (ESM; Souery et al., 1999), the Massachusetts General Hospital Staging Model (MGH-s; Fava, 2003) и Maudsley Staging Model (MSM; Fekadu et al., 2009b). Модель стадий Модсли (MCM/ MSM) сводит подлинную стадию ТРД в единый показатель, который может варьироваться в диапазоне от 3 до 15. Он включает в себя продолжительность и тяжесть эпизода депрессивного расстройства. Разделение на стадии ТРД может быть представлено тремя простыми категориями: легкая (3–6 баллов), умеренная

(7–10 баллов) и тяжелая (11–15 баллов). Эта модель показала самую высокую предиктивную ценность – она правильно предсказала терапевтическую резистентность в 85,5 % случаев (Fekadu et al., 2009b). Повышенный показатель MCM также прогнозировал стойкость депрессивного эпизода в ходе последующего наблюдения с медианной продолжительностью 30 месяцев (Fekadu et al., 2009b). Несмотря на это Ruhe et al. (2009, 2012) настаивают на необходимости дальнейшего исследования надежности и предиктивной ценности моделей стадий ТРД и дополнительных характеристик болезни.

Регулирующие службы определяют ТРД как депрессию, которая не показала клинически значимого улучшения после лечения минимум двумя различными антидепрессивными препаратами, назначенными в адекватных дозах в течение адекватного периода времени и при адекватно подтвержденном соблюдении режима приема лекарств (EMA, 2011).

Многие из пациентов, не отвечающих на первичную фармакотерапию, могут показать улучшение при использовании вышеизложенных терапевтических стратегий, но есть и такие, у которых болезнь принимает хроническое течение (Scott, 1988; Thase and Rush, 1995).

Высказано предположение, что неблагоприятному исходу терапии могут способствовать неадекватно выполненная фармакотерапия и несистематические планы лечения. В клинической практике терапевтическая резистентность нередко является результатом некорректной дозы и неадекватной продолжительности лечения антидепрессантами или недостаточного использования имеющегося терапевтического репертуара в случае неполного ответа (Nierenberg and Amsterdam, 1990; Guscott and Grof, 1991; Montgomery, 1991; Bauer and Helmchen, 2000). Некоторые исследования говорят о том, что лишь малая часть пациентов, обозначенных как «терапевтически резистентные», являются «абсолютно» резистентными; большинству «относительно» резистентных можно помочь, следуя строгим терапевтическим подходам, включающим курс электросудорожной терапии (ЭСТ). Пациенты, которые в прошлом положительно отвечали на ЭСТ, могут рассматриваться как кандидаты на немедленное применение ЭСТ при необходимости лечения в новом эпизоде болезни.

Неоднократное неадекватное пробное применение лекарств может нанести вред пациенту и способствовать негативному исходу депрессии. Есть некоторые свидетельства того, что неоднократные попытки попробовать другой препарат сами по себе сопряжены с терапевтически резистентной депрессией (Amsterdam and Hornig-Rohan, 1996). Согласно имеющимся данным, вероятность ответа на антидепрессант снижается примерно на 15–20 % с каждой неудачной фармакотерапией (Amsterdam et al., 1994). Как уже упоминалось ранее, в основе развития систематических лечебных подходов (алгоритмов) лежит предположение, что уменьшение разброса и увеличение адекватных лечебных стратегий приведут в результате к улучшению исходов у пациентов и помогут избежать формирования резистентности (Amsterdam and Hornig-Rohan, 1996; Gilbert et al., 1998; Rush et al.,

1998; Rysh, 1999). Алгоритмы лечения являются главными инструментами, нацеленными на улучшение соблюдения режима приема антидепрессантов и оптимизацию терапии с точки зрения эффективности и экономичности лечения.

Еще одной причиной терапевтической резистентности может быть «скрытая биполярность» (Dudek et al., 2010).

### 3. Фаза продолжения лечения депрессивного расстройства

Целью продолжения лечения является снижение вероятности рецидива в уязвимый для пациента период сразу после исчезновения симптомов депрессии (т.е. профилактика возвращения текущего эпизода депрессии) (АНСРР, 1993). Фазой продолжения лечения обычно считается шестимесячный период сразу после достижения полной ремиссии. В то же время некоторые авторы рекомендуют продолжать лечение на протяжении до 9 месяцев (Reimherr et al., 1998; Hirschfeld, 2001; Rush and Kupfer, 2001). В целом пациенты с историей продолжительных предшествующих эпизодов являются кандидатами на продолжение терапии длительностью более 9 месяцев (Rush and Kupfer, 2001). Учитывая, что присутствие резидуальных симптомов (частичная ремиссия) является значимым предиктором последующего раннего рецидива, рекомендуется продолжать лечение до исчезновения подобных симптомов (Paykel et al., 1995). Если фармакотерапия не в состоянии облегчить резидуальные депрессивные симптомы, то к продолжающемуся медикаментозному лечению можно добавить психотерапию (Fava et al., 1998; Rush

Параметры модели стадий резистентности Модсли и предлагаемая балльная оценка

| Параметр  | Значение параметра              | Баллы |
|---|---------------------------------|-------|
| Продолжительность                                     | Острое состояние (≤ 12 месяцев) | 1     |
|   | Подострое (13–24 месяца)        | 2     |
|   | Хроническое (< 24 месяцев)      | 3     |
| Тяжесть симптомов (базовый уровень)                   | Субсиндромальный                | 1     |
|   | Синдромальный                   |       |
|   | – легкие симптомы               | 2     |
|   | – умеренные                     | 3     |
|   | – тяжелые без психоза           | 4     |
|   | – тяжелые с психозом            | 5     |
| Неудачи фармакотерапии (антидепрессанты) <sup>1</sup> | Уровень 1: 1–2 препарата        | 1     |
|   | Уровень 2: 3–4 препарата        | 2     |
|   | Уровень 3: 5–6 препаратов       | 3     |
|   | Уровень 4: 7–10 препаратов      | 4     |
|   | Уровень 5: > 10 препаратов      | 5     |
| Аугментация   | Не использовалась               | 0     |
|   | Использовалась                  | 1     |
| Электросудорожная терапия                             | Не использовалась               | 0     |
|   | Использовалась                  | 1     |
| Всего   |                                 | 3–15  |

<sup>1</sup> Учитываются только испытания, в которых антидепрессанты давались в адекватных дозах на протяжении ≥ 6 недель.

and Kupfer, 2001). Для психотической депрессии фаза продолженной терапии должна быть длительнее, чем при лечении непсихотической депрессии (REF).

**Рекомендация ВФОБП:**

Фаза продолженной терапии занимает минимум 6 месяцев после купирования острой симптоматики. У пациентов с историей длительных предшествующих эпизодов, а также при психотической депрессии, лечение следует продлить до 9 месяцев или даже дольше: в случаях сохранения резидуальной симптоматики – до ее исчезновения.  
Основание: клинический консенсус

В плацебо-контролируемых исследованиях продолженной терапии – большей частью с ТЦА – показатели рецидивов варьировались от 31 до 80 % у пациентов, получавших плацебо, в сравнении с 0–31 % у пациентов, получавших активную медикаментозную терапию (Prien and Kupfer, 1986; Prien, 1990; Geddes et al., 2003). Похожие результаты показали и более поздние исследования фазы продолженной терапии с применением СИОЗС, аминептина, нефазодона и ребоксетина (Hirschfeld, 2001). В этих последних исследованиях рецидив дали 33–51 % пациентов, не продолжавших активную фармакотерапию после стабилизации состояния (например, они переходили на плацебо), тогда как среди продолжавших активную терапию рецидив отмечен лишь у 7–26 % (Hirschfeld, 2001).

**Рекомендация ВФОБП:**

В продолженной фазе рекомендуется использовать тот же антидепрессант, который ранее был успешно применен для достижения эффекта / ремиссии в фазе острого лечения, и использовать его в той же дозе<sup>1</sup>. При отсутствии в ходе продолженной терапии рецидива, в случае первого эпизода рекомендуется постепенно снижать антидепрессивную терапию до полного прекращения<sup>2</sup>. Сразу после прекращения фармакотерапии следует установить тщательный мониторинг состояния пациента с целью обеспечения стабильности ремиссии<sup>3</sup>. Если на фоне постепенного снижения дозы отмечается возвращение симптомов, то прием препарат следует возобновить в изначальной дозе в течение последующих минимум 6 месяцев, а потом вновь предпринять попытку прекратить прием лекарства.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

<sup>1</sup> Thase (1999), Rush and Kupfer (2001).

<sup>2</sup> Rosenbaum et al. (1998).

<sup>3</sup> APA (2000).

Существует ограниченное количество контролируемых исследований применения стратегий аугментации или дополнительной терапии в виде ЭСТ в фазе продолженной терапии. Эти немногочисленные исследования показывают, что ЭСТ в дополнение к антидепрессантам более эффективна, чем использование одной только фармакотерапии (Gagne et al., 2000).

После успешного курса аугментации литием в острой фазе лечения применение антидепрессанта и лития в фазе продолженной терапии дает лучший результат, чем сочетание антидепрессанта и плацебо (Bauet et al., 2000; Bschor et al., 2002). В другом исследовании, посвященном продолженной в фазе терапии, сочетание нортриптилин + литий после ЭСТ показало заметное преимущество в отношении периода времени до рецидива по сравнению как с плацебо, так и с монотерапией нортриптилином (Sackeim et al., 2001).

## 4. Лечение в специальных обстоятельствах

Существуют особые обстоятельства, в которых терапия депрессии требует модификации. К таким обстоятельствам относятся сочетание депрессии с другими психиатрическими состояниями (тревожными расстройствами, злоупотреблением психоактивными веществами (ПАВ) или зависимостью), депрессия у пожилых, депрессия как следствие общего медицинского состояния и депрессия во время беременности и грудного вскармливания.

### 4.1. Коморбидность депрессии с другими психиатрическими расстройствами

#### 4.1.1. Коморбидные тревожные расстройства

У многих пациентов с депрессией присутствуют симптомы тревоги (тревожная депрессия) (Wiethoff et al., 2010), и до 30 % страдают тревожными расстройствами, включая паническое расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD; Wittchen et al., 1999).

Эффективное лечение коморбидной депрессии и тревоги требует использования лекарственных препаратов, которые показали себя эффективными при обоих состояниях (Bakish, 1999; Schatzberg, 2000).

**Рекомендация ВФОБП:**

Депрессивных пациентов с выраженными симптомами тревоги или коморбидными тревожными расстройствами, например, паническим расстройством, генерализованным тревожным расстройством или ПТСР, можно эффективно лечить с помощью СИОЗС или венлафаксина<sup>1</sup>, или ТЦА, или ингибиторов МАО, но начинать терапию следует с низких доз (например, 5 мг флуоксетина или 10 мг пароксетина) и медленно повышать их до достижения полной терапевтической дозы. Быстрая титрация может привести к транзиторному обострению симптомов тревоги до того, как тревога и депрессия начнут отвечать на данную интервенцию.

Уровень доказательности С1

Категория доказательств общей эффективности – 4

<sup>1</sup> Faecett and Barkin (1998), Rudolph et al. (1998), Schneier et al. (2003), Brady and Clary (2003).



**Рекомендация ВФОБП:**

Когнитивная поведенческая терапия (КПТ) и межличностная психотерапия тоже показали свою эффективность в лечении коморбидных симптомов тревоги<sup>1</sup>.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

<sup>1</sup> APA (2009), Ninan et al. (2002).

В некоторых случаях сильную тревогу в первые недели лечения помогают снизить такие бензодиазепины как диазепам, лоразепам или клоназепам.

**Рекомендация ВФОБП:**

В первые недели лечения в случае присутствия при депрессии симптомов тревоги или коморбидных тревожных расстройств, полезным может оказаться применение бензодиазепинов.

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 1

**Рекомендация ВФОБП:**

При долгосрочном лечении депрессии с коморбидной тревогой использование бензодиазепинов не рекомендуется из-за рисков привыкания, когнитивных и моторных нарушений, а также развития психологической и физической зависимости.

Основание: клинический консенсус

**4.1.2. Коморбидные обсессивно-компульсивные симптомы или расстройства (ОКР)**

Обсессивно-компульсивные симптомы и расстройства тоже часто встречаются у пациентов с депрессивным расстройством (ДР). Эффективность в лечении ОКР и ДР продемонстрировали кломипрамин и СИОЗС, например, флуоксетин и пароксетин (Pigott and Seay, 1999; Schatzberg, 2000; Koran et al., 2007).

**Рекомендация ВФОБП:**

Для лечения депрессивных пациентов с обсессивно-компульсивными симптомами или коморбидным ОКР рекомендуются кломипрамин и СИОЗС.

Дозы СИОЗС при обсессивно-компульсивных симптомах и коморбидном ОКР обычно выше (в 2–3 раза) доз, используемых для лечения депрессии.

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 2

**4.1.3. Злоупотребление психоактивными веществами или зависимость**

Депрессивные расстройства и злоупотребление ПАВ сосуществуют. Научные исследования выявили высокую распространенность (30–60 %) коморбидных расстройств настроения и тревожных расстройств у пациентов, злоупотребляющих ПАВ или наркозависимых, причем их депрессия чаще оказывается вторичной, а не первичной (соответственно 12–51 % и 2–12 % среди пациентов с алкогольной зависимостью, Soyka and Lieb, 2004). Аналогичным образом минимум треть пациентов с аффективными расстройствами сообщают об истории злоупотребления / зависимости от ПАВ (Regier et al., 1993; Scott et al., 1998).

По причине клинической сложности нередко оказывается непросто отделить первичное расстройство настроения от вторичного, развившегося в результате злоупотребления / зависимости от ПАВ. При первичном расстройстве настроения депрессивная симптоматика предшествует увлечению ПАВ.

**4.1.3.1. Первичное расстройство настроения**

У пациентов с депрессией повышен риск использования алкоголя, запрещенных наркотиков и лекарственных препаратов рецептурного отпуска (Schuckit, 1994). Присутствие у пациентов с депрессией подобного злоупотребления ПАВ имеет значение для лечения депрессии. Злоупотребление ПАВ может угрожать приверженности пациента к антидепрессивной терапии и понижать эффективность лечения депрессии. Помимо этого обе болезни показывают ассоциацию с повышенным риском суицида.

Людям с депрессией, злоупотребляющим ПАВ, требуется одновременное устранение обеих проблем, потому что лечение одной только депрессии часто оказывается недостаточным.

Варианты выбора лечения при злоупотреблении ПАВ достаточно разнообразны. При этом важно учитывать дополнительные возможности терапевтического выбора на местах в форме групп самопомощи.

В случае значительного коморбидного активного злоупотребления ПАВ разумно сначала приступить к лечению наркологической проблемы, а потом уже принимать решение о назначении антидепрессанта, поскольку симптомы депрессии могут исчезнуть в результате успешного лечения злоупотребления ПАВ. Следует также уделять внимание возможным взаимодействиям назначаемых препаратов.

Основание: клинический консенсус

Фармакокинетические взаимодействия в результате одновременного употребления метадона и антидепрессантов (например, амитриптилина) могут привести к угнетению функции дыхания и седации. Согласно клиническим рекомендациям Американской психиатрической ассоциации, употребление ПАВ, а особенно наркотиков-стимуляторов, повышает риск вредных взаимодействий с ингибиторами

МАО, хотя таких сообщений и немного (Sands and Ciraulo, 1992). Бензодиазепины и прочие седативные гипнотики несут в себе потенциальный риск злоупотреблений или формирования зависимости, потому их не следует назначать пациентам с соответствующими наркологическими расстройствами, за исключением ситуации, когда они являются частью схемы краткой процедуры детоксикации. Фармакотерапию пациентов, страдающих алкоголизмом и иными наркологическими проблемами, нередко осложняют печеночная недостаточность и индукция печеночных ферментов. При подобных состояниях может потребоваться тщательный мониторинг уровней препаратов в крови, а также терапевтических и побочных эффектов с целью избежать двух противоположных рисков: интоксикации психотропным препаратом и недостаточности используемой дозы.

#### 4.1.3.2. Расстройства настроения, вызванные употреблением ПАВ

Классификация DSM-IV определяла расстройства настроения, вызванные ПАВ, как «выраженные и стойкие нарушения настроения, связанные с непосредственным физиологическим воздействием психоактивного вещества».

#### Рекомендация ВФОБП:

При том что антидепрессивная фармакотерапия может иметь значение для лечения тяжелых расстройств настроения, вызванных ПАВ, потенциальная польза от употребления этих препаратов должна взвешиваться с учетом повышенного риска побочных эффектов или нежелательных реакций у лиц, продолжающих употреблять ПАВ или имеющих медицинские осложнения вследствие употребления ПАВ. Эффективные психосоциальные подходы в значительной степени фокусируются на кратких, эмпирически подтвержденных формах терапии, например когнитивной терапии. Вместе с тем подобные подходы нуждаются в определенной адаптации, чтобы интервенции соответствовали индивидуальным потребностям пациентов, демонстрирующих употребление ПАВ и расстройства настроения<sup>1</sup>.

Основание: клинический консенсус

<sup>1</sup> Scott et al. (1998).

## 4.2. Лечение депрессии у пожилых

Депрессивное расстройство (ДР) в позднем возрасте распространено больше, чем ранее предполагалось. Нелеченное ДР в пожилом возрасте ассоциируется с плохим прогнозом (Cole et al., 1999; Katona, 2000; Steffens et al., 2000; Whyte et al., 2004). На пути эффективного и безопасного лечения пожилых людей с ДР существуют определенные трудности. Иной в пожилом возрасте может быть патофизиология (например, сосудистая депрессия); изменения в физиологии в связи с процессом старения сопряжены с клинически значимыми отличиями в метаболизме и фармакокинетики лекарственных препаратов у пожилых по сравнению с более молодыми пациентами

(Rabheru, 2004). Помимо этого пожилые люди чаще нуждаются в лекарствах в связи с коморбидными соматическими заболеваниями, а их использование повышает вероятность серьезных фармакодинамических и фармакокинетических лекарственных взаимодействий (Preskorn, 1993; Dunner, 2003).

Данных об использовании антидепрессантов у пожилых пациентов сравнительно немного, особенно если речь заходит о самой старшей группе (более 75 лет) и о пациентах с серьезной медицинской коморбидностью, деменцией или неврологическими проблемами (Flint, 1998; Roose and Suthers, 1998; Roose et al., 2004). В мета-анализе всех изученных антидепрессантов Tedeschini et al. (2011) обнаружили значительные расхождения между результатами исследований. Складывается впечатление, что у пациентов в возрасте 65 лет и старше антидепрессанты по эффективности незначительно превосходят плацебо, но они были эффективны в исследованиях, когда возрастной порог включения в исследование составлял 55 лет, особенно если оно охватывало пациентов в возрасте менее 65 лет. Авторы обсуждают возможные причины появления такого результата, в частности, влияние хронификации и использования пониженных доз препаратов. Показатели преждевременного выбывания из исследования не фиксировали статистических отличий от показателей выбывания на плацебо независимо от возраста (15 исследований с возрастом  $\geq 55$  лет, из них 6 исследований пациентов с возрастом  $\geq 65$  лет, причем из них лишь одно с возрастом пациентов  $\geq 75$  лет; при 59 исследованиях с возрастом пациентов  $< 65$  лет; Tedeschini et al., 2011).

В сравнении с молодыми взрослыми у пожилых ответ на антидепрессивную терапию может быть замедлен (по крайней мере, это касается «старых» антидепрессантов (Katona, 1994), тогда как в отношении «более новых» антидепрессантов данные довольно противоречивы (Sackeim et al., 2005; Nelson et al., 2008).

Пациенты более старшего возраста дают повышенный уровень рецидивов в фазе продолжения лечения (Reynolds et al., 1996). В систематическом обзоре и мета-анализе на материале данных восьми рандомизированных контролируемых исследований Kok et al. (2011) установили, что продолжение терапии антидепрессантами после ремиссии у пожилых было эффективнее плацебо (NNT 3,6 (95 % CI 2,8–4,8) на этапе профилактики рецидива или повторного эпизода. Не обнаружено достоверных отличий в эффективности ТЦА и СИОЗС (NNT 2,9 против 4,2). Интересно, что показатель прекращения терапии по причине побочных эффектов был низким (4,1 %) в сравнении с аналогичными показателями у более молодых взрослых (около 7 %) и в исследованиях остойрой терапии (18–24 %) (Kok et al., 2011).

Что касается нежелательных эффектов, то наибольшую обеспокоенность у пожилых пациентов вызывали сердечно-сосудистые побочные эффекты. В исследовании пароксетина в сравнении с нортриптином в лечении депрессивных пациентов с ишемической болезнью сердца, включая значительную часть пациентов в возрасте старше 60 лет, оба пре-

парата оказались в равной степени эффективны в лечении депрессии, но нортриптилин ассоциировался с достоверно повышенным показателем серьезных кардиологических побочных эффектов (Roose et al., 1998). Серьезной проблемой в пожилой популяции являются также антихолинергические побочные эффекты (например, когнитивные расстройства, запоры, задержка мочи).

В связи с отсутствием достоверных различий в терапевтической эффективности разных классов антидепрессантов выбор лекарственного препарата определяется главным образом путем сравнения профилей побочных эффектов. Интересно, что в популяционном когортном исследовании 54 038 пожилых пациентов с депрессией (в возрасте 65+), Coupland et al. (2011) обнаружили достоверные различия между разными классами антидепрессантов по показателям неблагоприятного исхода. У пациентов, получавших после постановки диагноза депрессии СИОЗС, уровень угроз для здоровья был выше, чем при применении ТЦА (в сопоставлении с отсутствием использования антидепрессанта), по параметрам смертности по всем причинам, инсультам / транзиторным ишемическим атакам (ТИА), переломам, судорожным припадкам и гипонатриемии. У пациентов, принимавших иные антидепрессанты (миртазапин, венлафаксин), уровень угроз по сравнению с ТЦА было выше по параметрам смертности по всем причинам, суицидальным попыткам, инсультам / ТИА, переломам и судорожным припадкам (но не по падениям и гипонатриемии). По большинству исходов наивысшие риски приходились на первые 4 недели в начале терапии и по ее окончании. Авторы обсуждают возможные объяснения, в том числе частое использование низких доз ТЦА (Coupland et al., 2011).

Данные о применении у пожилых пациентов новых антидепрессивных агентов (Katona et al., 2012) нуждаются в подкреплении.

#### Рекомендация ВФОБП:

Предположительно ДР в пожилом возрасте диагностируется и лечится в недостаточной степени; имеющиеся данные недостаточны, чтобы оценить терапевтическую эффективность антидепрессантов и пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Лечение пожилых пациентов в фазе продолженной терапии тоже оказалось эффективнее по сравнению с плацебо.

Уровень доказательности В  
Категория доказательств общей эффективности – 3

#### Рекомендация ВФОБП:

Несмотря на недостаточность данных о точной эффективности антидепрессантов у пожилых, пожилой возраст сам по себе не должен выступать в роли ограничителя для полноценного использования всего спектра антидепрессивной терапии.

Основание: клинический консенсус

#### Рекомендация ВФОБП:

Пожилые пациенты более склонны к ортостатической гипотензии и более чувствительны к другим нежелательным событиям, например сердечно-сосудистым и антихолинергическим эффектам. Следовательно, СИОЗС и другие более новые антидепрессанты в целом предпочтительнее ТЦА. Вместе с тем необходимо учитывать в практической работе недавно опубликованные свидетельства повышенного риска нежелательных исходов на этих более новых антидепрессантах<sup>1</sup>.

Пожилые пациенты обычно начинают терапию с более низких доз препаратов, чем молодые взрослые, но при этом может потребоваться титрация дозы для обеспечения эффективности. У пожилых людей по сравнению с более молодыми<sup>2</sup> при одинаковой дозе препарата его уровни в крови оказываются выше, что может потребовать адаптации дозы, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек и печени.

Основание: клинический консенсус

<sup>1</sup> Coupland et al. (2011);

<sup>2</sup> Anderson et al. (2000).

Cooper et al. (2011) выполнили систематический обзор данных, касающихся неадекватной терапии и терапевтически резистентных депрессий в пожилом возрасте. Они обнаружили лишь три рандомизированных исследования, в том числе одно плацебо-контролируемое (в частности, одно открытое, Kok et al., 2007: аугментация литием против фенелзина; одно слепое, Mazeh et al., 2007: венлафаксин против пароксетина; одно двойное слепое, Sunderland et al., 1994: селиджилин против плацебо) и десять открытых исследований без контроля. Аугментация литием была единственной стратегией, изученной в двух исследованиях. В целом половина пожилых пациентов ответили на добавление второго агента или на смену антидепрессанта (Cooper et al., 2011).

Клинические рекомендации по сопровождению депрессии у пациентов позднего возраста в условиях первичного звена помощи отражены у Baldwin et al. (2003).

#### 4.3. Депрессия как следствие общего медицинского состояния

Причиной депрессивных симптомов или депрессивного эпизода могут стать самые разнообразные непсихиатрические медицинские состояния. Согласно DSM-IV, о «расстройстве настроения (депрессии) вследствие общего медицинского состояния» можно говорить в случае доминирования у человека выраженного и стойкого нарушения настроения (подавленное настроение), и если из медицинской истории, результатов физического обследования или данных лабораторных исследований следует, что его/ее нарушение является прямым физиологическим последствием общего медицинского состояния человека. Это следующие состояния:

- дегенеративные неврологические болезни (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Гентингтона);

- цереброваскулярные болезни (например, инсульт);
- другие неврологические болезни (например, эпилепсия, опухоли мозга);
- эндокринологические болезни (гипо- и гипертиреоз, гипо- и гипернадпочечниковый синдром, гипо- и гиперпаратиреоз, сахарный диабет);
- метаболические состояния (например, дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты);
- системные аутоиммунные болезни (например, красная волчанка);
- вирусные и иные инфекции (например, ВИЧ, гепатиты);
- определенные виды онкологии (например, рак поджелудочной железы, рак легких).

Частота появления депрессий при различных других заболеваниях (например, инфаркте миокарда, раке, сахарном диабете) составляет около 25 %, и достигает уровня 40–50 % у пациентов с неврологическими расстройствами. Большая частота развития депрессий может отмечаться у пациентов с медицинскими состояниями, напрямую затрагивающими ЦНС (например, 60 % у пациентов с болезнью Кушинга). Депрессии нередко характеризуются неблагоприятным исходом, и у пациентов часто отмечаются повышенная болезненность и смертность. В клинической практике нередко встречается ошибочная диагностика и неадекватное лечение депрессивного расстройства у людей с соматическими болезнями (Perez-Stable et al., 1990; Üstün and Sartorius, 1995). Основная стратегия в таких случаях – сначала лечить медицинское состояние, так как депрессия может быть нежелательным непосредственным эффектом болезни или ее терапии (АНСРР, 1993). Если депрессия упорно сохраняется, то показано лечение антидепрессантами. Однако в случаях очень тяжелой депрессии иногда следует начинать использование антидепрессантов уже во время лечения соматической болезни. Для пациентов с «реактивными» депрессиями вполне уместны будут дополнительные психотерапевтические интервенции.

Обзор 18 рандомизированных исследований, касающихся широкого спектра физических болезней, показал, что лечение антидепрессантами достоверно вызывало облегчение депрессии, по сравнению с плацебо или отсутствием терапии (Gill and Hatcher, 2000). Недостаток высококачественных исследований не позволяет рекомендовать какой-то из препаратов исходя из данных о терапевтической эффективности лечения депрессивных пациентов с сопутствующей соматической патологией. При выборе антидепрессантов и их дозировок следует учитывать профили побочных эффектов и фармакологического действия конкретного препарата, возраст пациента, предшествующий ответ на конкретный антидепрессант и потенциальные межлекарственные взаимодействия (АНСРР, 1993).

С этой точки зрения наиболее изученной представляется постинсультная депрессия. В плацебо-контролируемых исследованиях нортриптилин показал свое преимущество перед плацебо (Lipsey and Robinson, 1984; Robinson et al., 2000) и флуоксетином в лечении постинсультной депрессии (Robinson et al.,

2000). В 6-недельном исследовании после перенесенного инсульта циталопрам оказался эффективнее плацебо (Andersen et al., 1994).

Депрессивные симптомы часто встречаются при болезни Альцгеймера, но тяжелые депрессии при этом случаются не столь часто. На материале пожилых людей с депрессией и болезнью Альцгеймера было выполнено четыре плацебо-контролируемых исследования. Три из них показали эффективность кломипрамина, циталопрама и сертралина (Nyth et al., 1992; Petracca et al., 1996; Lyketsos et al., 2000). Исследованию с имипрамином не удалось показать подобное отличие между активным препаратом и плацебо (Teri et al., 1991). В сравнительном исследовании пароксетина и имипрамина оба оказались эффективны в лечении депрессии у пожилых пациентов с сопутствующей деменцией при отсутствии достоверных различий между группами (Katona et al., 1998). Равная эффективность установлена также в сравнительном исследовании циталопрама с миансеринем (Karlsson et al., 2000) и в другом исследовании, сравнивавшем флуоксетин с амитриптилином (Taragano et al., 1997). В целом у депрессивных пациентов с сопутствующей деменцией показатель ответов на СИОЗС ниже, чем у депрессивных пациентов без деменции (обзор Enns et al., 2001).

Открытые исследования указывают на то, что антидепрессанты могут эффективно применяться в лечении депрессии при болезни Паркинсона (БП), и хотя в описаниях случаев была информация, что СИОЗС потенциально могут усугубить моторные симптомы БП, этот эффект не нашел подтверждения в небольшом количестве выполненных на настоящий момент открытых исследований (Zesiewicz et al., 1999). При БП с коморбидной депрессией в качестве первой линии терапии рекомендованы либо СИОЗС (сертралин, пароксетин), либо моклобемид (Allain et al., 2000). Вместе с тем сочетание СИОЗС с антипаркинсоником селеджилином повышает у пациентов риск развития серотонинового синдрома. Пожилым пациентам с БП не рекомендуются ТЦА, так как они могут вызвать бред и когнитивные расстройства (Allain et al., 2000).

В лечении депрессивных пациентов с коморбидными болезнями, принимающих непсихиатрические препараты, важно учитывать межлекарственные взаимодействия (табл. 6 оригинала, Kent, 2000).

Наиболее современный и подробный обзор и клинические рекомендации по депрессии в сочетании с хроническими проблемами психического здоровья разработаны британским Национальным институтом здоровья и клинического отличия (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2009).

#### 4.4. Лечение в период беременности и грудного вскармливания

Несмотря на значительную частоту депрессии у женщин детородного возраста (риск на протяжении жизни составляет 10–25 %) и у беременных женщин (около 9 %), рекомендаций для пациенток и врачей пока очень немного. Употребление лекарств во время беременности сопряжено с тремя основными

рисками: 1) тератогенностью; 2) перинатальными синдромами (неонатальной токсичностью); 3) постнатальными поведенческими последствиями.

База данных о применении ТЦА велика, и в ней нет указаний на тератогенность и повышенный риск пери- и постнатальных поведенческих последствий (Nulman et al., 1997; Simon et al., 2002; Kallen, 2004; Davis et al., 2007; Pearson et al., 2007). Вместе с тем может потребоваться интенсивная помощь в связи с трудностями постнатальной адаптации у новорожденного.

Что касается СИОЗС, то самые полные базы данных для циталопрама и сертралина не содержат указаний на повышенный риск аномалий развития, внутриутробной смерти плода или тяжелых врожденных дефектов. Вопрос о некотором тератогенном риске поднимался для флуоксетина и пароксетина (повышенный риск сосудистых и сердечных аномалий развития) и, соответственно, во время беременности прием этих препаратов начинать не следует. Примерно треть младенцев, рожденных женщинами, принимавшими СИОЗС, особенно в последнем триместре беременности, демонстрируют паттерн симптомов, который носит название плохой адаптации новорожденных (включая тремор, пониженный мышечный тонус, слабый крик или его отсутствие, респираторный дистресс при исключении иных причин, гипогликемию, низкий показатель по шкале Апгар и/или судороги; Koren et al., 2005).

Для препаратов СИОЗСин база данных очень невелика. Пока не было показано повышенного тератогенного риска, но при этом обсуждался вопрос о повышенном риске внутриутробной смерти плода (Tuccori et al., 2009; Nakhai-Pour et al., 2010). Похожая ситуация и с бупропионом: данных очень немного и свидетельств повышенной тератогенности пока не обнаружено.

По причине возможности развития гипертонического криза ингибиторы МАО во время беременности противопоказаны.

Использование антидепрессантов во время беременности оправдано во многих клинических ситуациях и должно основываться на тщательном взвешивании пренатальных рисков для ребенка, с одной стороны, и риска рецидива для матери в связи с прекращением приема лекарств, с другой стороны (т. е. речь идет о принятии решений исходя из рисков и пользы). В процесс принятия решений очень важно вовлекать партнера пациентки. В качестве альтернатив лечения следует рассматривать психотерапию и ЭСТ. Для пациентов с установленными рисками (например, плохой набор веса) рекомендован тщательный мониторинг и соответствующие интервенции.

После родов у многих женщин высок риск начала расстройства настроения или его нового эпизода. Преходящий 7–10-дневный депрессивный синдром, называемый «послеродовая хандра» (англ. postpartum blues), обычно не соответствует критериям депрессивного расстройства и не требует медикаментозного лечения (APA, 2000). Термин «послеродовая депрессия» относится к депрессивному эпизоду, который случается в первые четыре недели после родов. Исследования показывают устойчивую

заболеваемость депрессией в первые недели после родов у 10–15 % матерей (Hoffbrand et al., 2001). Для женщин с ДР в анамнезе риск послеродовой депрессии составляет 25–50 %. Поскольку многие женщины, нуждающиеся в антидепрессивной терапии, желают сами вскармливать своих младенцев, ряд исследований был направлен на выявление наиболее безопасных антидепрессантов для периода грудного вскармливания (Wisner et al., 1996; Burt et al., 2001; Hoffbrand et al., 2001). Чаще всего для этой цели применяли пароксетин, сертралин, флуоксетин, кломипрамин и норттриптилин (Stowe et al., 2000; Hendrick et al., 2001). Данные рандомизированного контролируемого исследования в общей практике (RESPOND) показывают, что вероятность улучшения через 4 недели после родов у женщин, принимавших антидепрессант (обычно СИОЗС), была в 2 раза выше, чем у женщин, получавших общую поддерживающую помощь (Sharp et al., 2010).

При использовании психотропного препарата мать должна ежедневно отслеживать изменения сна, паттернов кормления и поведения младенца. При наличии оснований для беспокойства мать должна поставить в известность врача.

В качестве стратегии первого выбора для беременных женщин, особенно в первом триместре беременности, следует рассматривать применение электросудорожной терапии (ЭСТ).

## 5. Подходы к персонализированной терапии

Систематическим недостатком существующих терапевтических рекомендаций является то, что они не учитывают индивидуальные различия в паттернах ответов пациентов на лечение. Индивидуализированная (персонализированная) терапия ориентирована на выбор среди различных вариантов такой терапии, которая была бы основана на индивидуальных предикторах ответа пациента. Несмотря на широкий спектр генетических исследований, посвященных описанию возможных предикторов ответа (особенно для антидепрессивной терапии), их результаты пока не могут быть в полной мере перенесены в клиническую практику. Чтобы назначить правильный препарат в правильной дозе, в правильный период времени и правильному пациенту, помимо регуляции генов необходимо учесть дополнительные вариации, обусловленные эпигенетическими механизмами, а также гено-средовыми взаимодействиями. В частности, в случаях отсутствия ответа или при частичном ответе на начальную антидепрессивную монотерапию выбор следующей стратегии основывается главным образом на крупномасштабных исследованиях гетерогенных выводов на базе биологических единиц и паттернов ответов. Прогностические и доказательно подкрепленные направления в клинических рекомендациях по лечению и в соответствующих алгоритмах выступают в роли ориентиров: они клинически значимы и помогают избежать неудачных для конкретного пациента попыток лечения. В настоящем разделе представлены некоторые примеры перспективных исходов в об-

ласти изучения предикторов, которые могут помочь в принятии индивидуальных решений, в зависимости от воспроизводимости результата и осуществимости в условиях практики.

В части прогнозирования эффекта специфических антидепрессантов исследования в основном сосредоточились на генах, связываемых с моноаминергической системой (Binder and Holsboer, 2006). Было показано, что отдельные генетические варианты, регулирующие сигнальную функцию серотонина, влияют на ответ на СИОЗС; генетические варианты, регулирующие сигнальную функцию норадреналина – на ответ на препараты ИОЗН, а генетические варианты гена, кодирующего глюкокортикоидный рецептор, ассоциированы с ответом на различные типы антидепрессантов (Uher et al., 2009). Однако это очень скромные эффекты, в дальнейшем модулированные эпигенетическими механизмами, а потому не пригодные на направляющую роль в принятии решения о выборе между различными антидепрессантами (Uher, 2011).

Аугментация литием вызывает ответ у 40–50 % пациентов с недостаточной эффективностью предшествующей терапии антидепрессантами. Вместе с тем поиски предикторов клинического ответа не привели в итоге ни к каким отчетливым результатам (Bschor et al., 2001). Лишь в одном исследовании показана ассоциация между полиморфизмом гена транспортера серотонина 5HTTLPR и ответом на аугментацию литием (Stamm et al., 2008). В этом исследовании у гомозиготных носителей короткого аллеля была достоверно повышена вероятность применения такой терапевтической стратегии по сравнению с носителями длинного аллеля. Поскольку короткий аллель также показывает ассоциацию со слабым ответом на СИОЗС, именно эта подгруппа могла бы получить ощутимую пользу от стратегии аугментации. Другой генетический полиморфизм, ассоциированный с ответом на аугментацию литием, – это – 50T/C SNP внутриклеточной серин-треонин-киназы гликоген синтаз киназы 3-бета (GSK3B; Adli et al., 2007). Было показано, что гетерозиготные и гомозиготные носители аллеля С в большей мере отвечают на аугментацию литием среди пациентов, не отвечавших на монотерапию антидепрессантами. GSK3B заметно экспрессируется во всех клеточных тканях и особенно в мозге (Woodgett, 1990). Литий прямым и опосредованным образом подавляет GSK3B; этот эффект в целом носит антиапоптотический (от термина «апоптоз») характер и ведет к активации факторов выживания-транскрипции клетки (например, CREB) (Gould et al., 2004; Chin et al., 2005; Yin et al., 2006).

Интересно, что биполярные пациенты с генотипом СС или СТ ранее показали более выраженный ответ на профилактику литием, чем гомозиготные носители генотипа ТТ (Benedetti et al., 2005).

Генетические полиморфизмы, ведущие к различным уровням ферментативной активности, известны для изоферментов 1A2, 3A4, 2C9, 2C19 и 2D6 цитох-

рома P450. Для CYP 2D6, который метаболизирует самые разные антидепрессанты, рекомендованы дифференцированные дозы, так как это связано с последующими различиями в скорости метаболических процессов (например, медленный, нормальный, усиленный, сверхбыстрый) (Kirchheiner et al., 2004). Атипичный метаболизм (медленный или сверхбыстрый) выявляется примерно у 10 % белого населения, и он требует индивидуальной адаптации дозы с учетом того, может ли вещество использовать параллельный механизм метаболизации и является ли сам метаболит активным веществом. Вместе с тем, несмотря на рекомендацию исследовать генотип CYP 2D6 у нереспондеров с уровнями препарата в плазме за пределами терапевтического диапазона, в повседневной клинической практике этого пока не делается.

Генетический полиморфизм FKBP5, регулирующий активность белка-шаперона hsp90, который, в свою очередь, регулирует активность глюкокортикоидного рецептора (особенно для rs 1360780), ассоциирован с ответом на антидепрессанты, причем независимо от их класса (Binder et al., 2004; Kirchheiner et al., 2008). Гомозиготные носители аллеля (риска) быстрее отвечают на антидепрессанты и у них также отмечаются более частые депрессивные эпизоды по сравнению с лицами с иным генотипом, которым до появления ответа на препарат требуется на 10 дней больше.

P-гликопротеин (P-gp) действует в гемато-энцефалическом барьере как молекула-транспортер с функцией эффлюксного насоса, защищая мозг от разных препаратов и стероидов, и кодируется геном ABCB1 множественной лекарственной устойчивости. Показано, что варианты этого гена связаны с различиями в ответе на антидепрессанты, которые являются субстратом P-gp и соответственно напрямую влияют на их проникновение и биодоступность в мозге (Uhr et al., 2008). Субстратом P-gp являются в том числе амитриптилин, пароксетин, циталопрам и венлафаксин (но не мirtазапин и не флуоксетин).

Можно ожидать, что результаты полногеномных исследований расширят наше знание и подкрепят валидность наших данных о генетических предикторах. Успешная интеграция в комбинированную модель генетических предикторов, наряду с новыми данными о биомаркерах и нейровизуализации, может открыть путь для эффективной и клинически применимой персонализированной терапии депрессии.

## **6. Инновационные фармакологические подходы**

Существует ряд новых подходов, которые в ближайшем будущем смогут пополнить существующий антидепрессивный арсенал, например, антагонисты NMDA-рецепторов (кетамин) (Mathews et al., 2012) или мультимодальные серотонинергические агенты (например, LUAA 21004, Adell, 2010).

*Список литературы размещен на сайте [www.psypharma.ru](http://www.psypharma.ru)*