

Ю. В. БЫКОВ

# Резистентные к терапии депрессии

УДК 616.895.4:615

ББК 56.14-324

Б 95

**Быков Ю. В. Резистентные к терапии депрессии. – Ставрополь, 2009. - 77 с.**

В книге изложены современные взгляды на лечение терапевтически резистентных депрессивных состояний; рассмотрены возможные механизмы формирования терапевтической резистентности к антидепрессантам, приведены основные классификации и клинические характеристики резистентных состояний. Особое внимание уделено возможным терапевтическим подходам, направленным на преодоление терапевтической резистентности в практической деятельности врача. Описаны как лекарственные, так и немедикаментозные воздействия, обладающие определенным лечебным эффектом в борьбе с резистентными состояниями. Разобраны отдельные группы антидепрессантов, а также возможность их безопасного взаимодействия между собой.

**Автор:** канд. мед. наук, Быков Юрий Витальевич

**Рецензент:** доктор медицинских наук, профессор, Мазо Галина Элевна

© Быков Ю. В., 2009

# СОДЕРЖАНИЕ

<i>Рецензия на книгу</i> .....	5
<i>Список сокращений</i> .....	6
<i>Предисловие</i> .....	8
<b>РАЗДЕЛ I. Терапевтическая резистентность и депрессия</b> .....	9
Немного статистики.....	9
Понятие о терапевтической резистентности.....	10
От истории – к современным критериям терапевтической резистентности.....	11
Основные классификации депрессий, резистентных к терапии.....	12
Некоторые возможные механизмы развития терапевтической резистентности (почему организм не реагирует на антидепрессант?).....	17
Клиника и дифференциальная диагностика затяжных депрессивных состояний.....	21
<b>РАЗДЕЛ II. База лечебной тактики</b> .....	23
Основные задачи, стадии и подходы к терапии резистентных депрессий.....	23
Общая характеристика антидепрессантов.....	25
<b>РАЗДЕЛ III. Основные этапы (шаги) преодоления терапевтической резистентности</b> .....	33
Шаг первый: оптимизация проводимой терапии (что делать, если нет эффекта на первичный антидепрессант?).....	33
Шаг второй: меняем антидепрессант.....	38
Шаг третий: комбинируем антидепрессанты.....	40
Шаг четвертый: антидепрессант + «неантидепрессант» (аугментация).....	43
Шаг пятый: нефармакологические методы терапии.....	51
1. <b>Классические нефармакологические методики</b> .....	51
<i>Электросудорожная терапия</i> .....	51
<i>Атропинокоматозная терапия</i> .....	53
<i>Плазмаферез</i> .....	54
<i>Экстракорпоральная фармакотерапия</i> .....	56
<i>Внутривенное лазерное облучение крови</i> .....	56

<i>Депривация сна</i> .....	57
<i>Психотерапия</i> .....	58
<b>2. Недавно разработанные нефармакологические методы терапии</b> .....	58
<i>Магнитно-конвульсивная терапия</i> .....	59
<i>Транскраниальная магнитная стимуляция</i> .....	60
<i>Стимуляция блуждающего нерва</i> .....	60
<i>Глубокая стимуляция мозга</i> .....	61
<i>Светотерапия (фототерапия)</i> .....	62
<b>Сделаем выводы (вместо заключения)</b> .....	63
<b>Приложения</b> .....	65
<b>Основная литература</b> .....	68

## РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ

Выход книги, ориентированной на освещение вопросов терапевтически резистентных депрессивных состояний, очень своевременен и важен. Это связано не только с неуклонным ростом распространенности депрессий, но и с тем, что, несмотря на стремительное увеличение количества препаратов с тимоаналептической активностью на рынке антидепрессантов, проблема отсутствия эффекта при их использовании не приближается хотя бы к частичному разрешению.

Концепция терапевтически резистентных депрессий – одна из наиболее спорных и неразрешенных в современной психиатрии. На это указывает и отсутствие консенсуса в дефиниции этого понятия и множество авторских подходов к классификации. Действительно, выделение этого понятия не связано ни с клиническими характеристиками депрессивных состояний, ни с закономерностями их развития или течения. Выделение терапевтически резистентных депрессий основывается только на оценке ответа на терапию антидепрессантами. Именно поэтому терапевтически резистентные депрессии не являются ни диагностической, ни синдромальной характеристикой.

Важный аспект книги – это освещение терапевтических вопросов. В современной литературе предлагаются множество разнообразных методов преодоления терапевтической резистентности, доказательная база которых зачастую недостаточна. Кроме этого, в последние годы описывается большое количество нелекарственных методов преодоления терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве. В клинической реальности врач, столкнувшийся с отсутствием эффекта или недостаточным эффектом при использовании антидепрессанта, должен найти ответ на вопрос – какой шаг следующий? Предложенное подробное пошаговое изложение используемых рекомендуемых терапевтических подходов – несомненно, важное достоинство книги. Эта информация четко изложена, на языке понятном для практических врачей и, безусловно, создает необходимую основу для оптимизации ведения пациентов с депрессией, резистентной к терапии антидепрессантами.

*доктор медицинских наук, профессор, Мазо Галина Элевна*

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКТ* – атропинокоматозная терапия  
*АКТГ* – адренокортикотропный гормон  
*ВЛОК* – внутривенное лазерное облучение крови  
*ГСН* – глубокая стимуляция мозга  
*ГЦА* – гетероциклические антидепрессанты  
*ДАСТ* – дофаминостимулирующая терапия  
*ДС* – депривация сна  
*ИМАО* – ингибиторы моноаминоксидазы  
*МКТ* – магнитно-конвульсивная терапия  
*МЭИВНА* – методика экстренного изменения времени назначения антидепрессанта  
*НаССА* – норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты  
*ООА* – одномоментная отмена антидепрессантов  
*ПА* – плазмаферез  
*ПР* – психореаниматология  
*ПФТ* – психофармакотерапия  
*РКИ* – рандомизированные клинические исследования  
*СБН* – стимуляция блуждающего нерва  
*СИОЗН* – селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина  
*СИОЗС* – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина  
*СИОЗСиД* – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и дофамина  
*СИОЗСиН* – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина  
*ССА* – специфические серотонинергические антидепрессанты  
*Т3* – трийодтиронин  
*Т4* – тетраiodтиронин  
*ТМС* – транскраниальная магнитная стимуляция  
*ТРД* – терапевтическая резистентная депрессия  
*ТЦА* – трициклические антидепрессанты  
*УФОК* – ультрафиолетовое облучение крови  
*ЦНС* – центральная нервная система  
*ЭСТ* – электросудорожная терапия  
*ЭФТ* – экстракорпоральная фармакотерапия

*Посвящается моим учителям –  
Александру Ильичу Нельсону  
и Владимиру Александровичу Батурину*

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Поднимать вопрос о депрессиях, резистентных к терапии, весьма интересно, но далеко не просто. С одной стороны, актуальность этой проблемы давно не вызывает сомнений: согласно многочисленным литературным источникам (как отечественным, так и зарубежным), частота терапевтически резистентных депрессий (ТРД) на практике увеличивается год от года, что вызывает все больший интерес исследователей. С другой же стороны, несмотря на накопленный опыт борьбы с резистентными депрессиями, границы этой проблемы весьма размыты. Так, возможные механизмы развития ТРД еще далеки от своего разрешения, а критерии диагностики этого непростого состояния находят больше вопросов, чем ответов. Не всегда успешные попытки справиться с ТРД породили не один десяток противорезистентных методик, многие из которых уже стали историей, а те методы, что остались и зарождаются вновь, зачастую вынуждены считаться с современными канонами доказательной медицины. Акцент этой книги сделан именно на резистентности, как на причине хронофикации депрессий. Описание же классики самого депрессивного эпизода (классификация, клиника, диагностика) осталось за пределами данного материала, т.к. этому на сегодняшний день посвящено огромное количество литературы. Исключение составили лишь вопросы фармакологии и фармакокинетики современных антидепрессантов, что вполне объясняется тем, что знания в этой области дают приличную фору на этапе выбора тактики борьбы с ТРД. Мы не ставили своей задачей написание данной монографии в виде полноценного практического руководства. В связи с нерешенностью многих вопросов, связанных с ТРД (причинность, клинические критерии, терапевтическая тактика), данная книга несет больше рекомендательный характер и представляет собой микст из обзора литературы и собственного практического опыта автора.

Автор выражает глубокую признательность и благодарность врачу-психиатру, кандидату медицинских наук Алексею Комиссарову (республика Татарстан) и Роману Беккеру (Израиль) за ценные советы и рекомендации по ходу подготовки этой книги. Автор будет признателен за любые критические замечания по данной книге и надеется, что эта публикация принесет определенную пользу врачам при лечении пациентов с резистентными депрессиями.



## РАЗДЕЛ I ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ДЕПРЕССИЯ

### **НЕМНОГО СТАТИСТИКИ**

То, что рост депрессивных состояний во всем мире очевиден, хорошо известный факт. Статистика, подтверждающая это, приведена во многих литературных источниках и, дабы не повторяться, не будем переписывать цифры по столь нерадужной динамике депрессий в общей популяции, а более подробно остановимся на «нашей» проблеме – резистентных состояниях. Вот данные, интересные именно для нас. Согласно многочисленным литературным источникам, сегодня наибольшая проблема, связанная с депрессивными расстройствами заключается в том, что, несмотря на появление большого количества новых антидепрессантов и значительный прогресс в области понимания биологических механизмов развития депрессии, в среднем около 30–60% больных с патологией, относящейся к расстройствам депрессивного спектра, *оказываются резистентны к проводимой тимоаналептической (то есть антидепрессивной) терапии* (В. В. Бондарь, 1992; Е. Б. Любов 2006; О. Д. Пуговкина, 2006). Неудивительно, что базирующаяся на этих цифрах прогрессия затяжных и резистентных к терапии депрессий уже давно представляет серьезную клиническую проблему как у нас, так и за рубежом. Сегодня около 60–75% пациентов с депрессивными расстройствами после лечения имеют остаточные признаки депрессивной симптоматики (С. Ballas, 2002), а 5–10% таких пациентов, несмотря на многократные попытки пролечиться антидепрессантами, эффекта не имеют совсем (М. Е. Thase, 1987; А. А. Nierenberg, 1990). Часто используемый термин «хронические депрессии» (понятие, во многом пересекающееся с резистентностью) встречается уже примерно у 4% всей популяции (О. Д. Пуговкина, 2006), а за период с 1945 по 2000 год общее количество затяжных депрессий продолжительностью до двух лет увеличилось с 20 до 45% (Cross-national..., 1999). Бесспорно, что рост терапевтически резистентных состояний вызывает значительные социально-экономические трудности не только у пациентов, но и у общества в

целом. По данным зарубежных авторов, значительно увеличившиеся расходы при лечении депрессии происходят в основном за счет роста на практике именно резистентных к терапии форм (J. M. Russell, 2004). К тому же безуспешное использование антидепрессантов (да и других противорезистентных методик) при депрессиях создают ситуации, тяжело переносимые не только пациентами, но и самими врачами. Кстати, среди факторов самоубийства пациентов, страдающих затяжной депрессией, не последнюю роль занимает именно неэффективность проводимого им лечения.

### ***ПОНЯТИЕ О ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ***

Для начала, вспомним понятие резистентности с позиций общей патофизиологии. Считается, что резистентность есть фундаментальная биологическая характеристика живого организма. Резистентность понимается как степень устойчивости организма к тому или иному патогенному или условно-патогенному фактору, другими словами это индивидуальный защитно-приспособительный ответ биосистемы. С резистентностью тесно связано понятие толерантности, которая проявляется индукцией определенных ферментов, а также снижением плотности рецепторов, вследствие введения в организм лекарственных веществ.

Говорить о терапевтической резистентности к лекарственным препаратам всегда сложно, так как проблема до сих пор далека от разрешения не только в психиатрии, но и во многих других областях современной медицины. Однако среди всего разнообразия нечувствительности к лекарствам резистентность к ПФТ обсуждается наиболее часто в силу фармакологических особенностей психотропных препаратов. Но, несмотря на это, общепризнанных определений терапевтической резистентности в психиатрии еще нет ни в нашей стране, ни за рубежом. Именно поэтому принятие решения о нечувствительности к психотропным препаратам по сей день несет в себе весомую долю неопределенности. Виной тому, по видимому, являются слишком размытые границы интерпретации этого состояния, а также большой арсенал качественных характеристик самого понятия терапевтической резистентности в психиатрической практике.

Среди многочисленных попыток охарактеризовать это состояние наиболее распространенным мнением в нашей стране (Р. Я. Вовин, 1975; С. Н. Мосолов, 2004) является следующее:

*терапевтически резистентные больные психиатрического профиля* – это те пациенты, у которых не возникает ожидаемых (прогнозируемых) позитивных сдвигов в клинической картине при достаточно активной (адекватной) ПФТ. В свою очередь под *адекватной* ПФТ принято понимать назначение лечения в соответствии с существующими клиническими показаниями, то есть когда имеется дифференцированный подход на основе правильной диагностики с применением эффективной дозировки назначаемых психотропных средств.

### **ОТ ИСТОРИИ – К СОВРЕМЕННЫМ КРИТЕРИЯМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Непосредственно определить ТРД как явление, попытки предпринимались давно. Уже к началу 70-х годов прошлого века (на основании двадцатилетнего применения антидепрессантов в психиатрической практике) был накоплен обширный клинический материал об устойчивости части эндогенных депрессивных состояний к антидепрессивному лечению. К концу 70-х годов в литературе все чаще попадает термин «резистентная к терапии депрессия». Приблизительно в то же время была выделена группа так называемых «затяжных депрессивных состояний», куда были отнесены пациенты у которых, несмотря на применение всех известных методов лечения, депрессивные проявления не исчезали совсем. Существовали и другие определения ТРД (в понимании того времени): «протрагированные депрессии», «хронические депрессии», «необратимые депрессии», «неизлечимые депрессии». В то время депрессия признавалась терапевтически резистентной, если ее клинические проявления продолжались больше года. Однако уже тогда считалось, что понятия «резистентность» и «затяжное течение» (относительно депрессивных расстройств) — это не тождественные, а различные биологические процессы (об этом мы поговорим ниже, потому что современные взгляды разделяют эту точку зрения). В 1986 году ВОЗ охарактеризовало ТРД как «состояние, лечение которого в течение не менее двух месяцев, двумя последовательными курсами антидепрессантной терапии, адекватными состоянию, не принесло искомого результата».

Согласно современным общепринятым критериям (С. Н. Мосолов, 1995; Ф. Яничак, 1999; Г. Э. Мазо, 2005; М. Н. Trivedi, 2003), *депрессия считается резистентной*, если в течение двух

последовательных курсов (по 3–4 недели) адекватной монотерапии фармакологически различными препаратами, отмечается отсутствие или недостаточность клинического эффекта (редукция симптоматики по шкале Гамильтона или Монтгомери составляет менее 50%). И все же, несмотря на приведенное определение, термин «терапевтически резистентные депрессии», или «депрессии резистентные к терапии», в отдельную нозологическую единицу во всем мире пока еще не выделен. Само понятие «резистентная депрессия» во многом эмпирическое и сводится пока к определению длительности лечения депрессии (В. В. Бондарь, 1992). До сих пор ученые всего мира никак не могут договориться, с чем же именно мы имеем дело, говоря о резистентной депрессии? Высказывается мнение, что ТРД, возможно, является субпопуляцией депрессии, которая отражает некоторые врожденные аспекты депрессивной симптоматики или воздействия факторов старения, но все это остается лишь на уровне гипотезы и официального подтверждения пока не получило.

### ***ОСНОВНЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ ДЕПРЕССИЙ, РЕЗИСТЕНТНЫХ К ТЕРАПИИ***

Начнем с общей классификации резистентных состояний при психических заболеваниях, предложенной нашими отечественными психиатрами в конце прошлого века (А. А. Недува, 1988). В то время были описаны четыре основные группы резистентности к ПФТ:

1. Обусловленная клиническими факторами (прогнозируется плохая курабельность).
2. Обусловленная как клиническими, так и терапевтическими факторами.
3. Обусловленная только терапевтическими факторами.
4. Идиопатическая резистентность с невыявленными факторами.

Остановимся на перечисленных группах подробнее. В первой группе, прогнозируемая плохая курабельность является изначальной, *то есть наблюдается с самого начала болезни*. Эффективность лечения (несмотря на все наши меры интенсивной терапии) здесь составляет всего 3%. Чаще встречается резистентность второй группы (около 16%), в этом случае резистентность формируется уже на поздних этапах заболевания, когда достигнут определенный предел возможностей биологической терапии. Данный вид резистентности формируется при недостаточности «социореабилитационного

воздействия». Третья группа резистентности, обусловленная терапевтическими факторами, возникает при длительном применении психотропных препаратов, в результате чего возникает адаптация к ПФТ и отсутствие терапевтического эффекта (в 13%). В 42% случаев регистрируется состояние псевдорезистентности, порожаемое неадекватностью или недостаточной интенсивностью прежней терапии.

Фундаментальные попытки классифицировать непосредственно ТРД появились еще в 70-80-х годах прошлого века (к тому времени был уже накоплен достаточный клинический материал). В то время выделяли понятия *абсолютной* и *относительной* резистентности к антидепрессантам (Р. Я. Вовин, 1989). Под абсолютной ТРД понималось такое депрессивное состояние, когда в клинической картине не происходило никаких изменений (даже при самом интенсивном вмешательстве). Под относительной резистентностью понималось состояние, когда под воздействием терапии существовала хоть какая-нибудь небольшая положительная динамика (менялось «хоть что-то» – тяжесть или структура депрессивного синдрома).

Другая классификация того времени подразделяла затяжные депрессивные состояния следующим образом (И. О. Аксенова, 1975):

- 1) депрессивные состояния, изначально имеющие затяжное течение (согласно данному подразделению, к этой группе и относят ТРД);
- 2) депрессивные состояния, приобретающие более длительное и затяжное течение по невыясненным причинам;
- 3) депрессия с «частичным выходом» (то есть после лечения которой остаются отдельные резидуальные симптомы).

Современный подход к классификации ТРД куда более обширен. Рассмотрим наиболее известные отечественные и зарубежные работы, посвященные классификациям резистентных состояний.

Согласно отечественным авторам (С. Н. Мосолов, 2004; А. Б. Смудевич, 2007; Г. Э. Мазо, 2008) ТРД принято разделять на следующие виды:

- *первичная (истинная) терапевтическая резистентность*.

Считается, что такая резистентность связана с прогнозируемой плохой курабельностью состояния пациента и неблагоприятным течением

заболевания, а также зависит от других биологических (в том числе и генетических факторов) когда больные не реагируют на группы психотропных препаратов в силу пониженной чувствительности определенных нейрорецепторов. Первичная резистентность – это феномен, обусловленный генетическими причинами, который может иметь отношение как к фармакокинетике (нарушение метаболизма, ферментопатии), так и к фармакодинамике (измененные мишени) препарата. Другими словами, первичная резистентность является индивидуальной чувствительностью пациента к лечению и одновременно предметом изучения такой отрасли, как фармакогенетика. По данным А. М. Балашова (2009) видно, что до настоящего времени не получено значимых доказательств, указывающих на связь механизмов первичной резистентности и патогенеза заболевания. Первичная резистентность может являться более гетерогенным заболеванием, нежели собственная конкретная патология. Считается, что такой вид резистентности на практике встречается крайне редко.

- *вторичная терапевтическая резистентность (относительная резистентность)*. Данная резистентность связана с развитием так называемого феномена адаптации к ПФТ, то есть является вызванным синдромом, сформировавшимся вследствие употребления лекарственного препарата. Как известно, психофармакологические средства (за редким исключением, например, антидепрессанты из группы ИМАО) в качестве терапевтической мишени используют рецепторы к определенным нейромедиаторам, при этом зачастую таких мишеней имеется несколько. Когда пациент получает лекарственный препарат, такая рецепторная мишень может адаптироваться к его действию. Одной же из причин количественных различий в формировании вторичной резистентности может служить различие в числе рецепторов-мишеней, то есть чем больше функционально сопряженных мишеней у препарата, тем медленнее идет процесс формирования вторичной резистентности.

В случае вторичной резистентности терапевтический ответ развивается гораздо медленнее ожидаемого, а также редукции подвергаются только отдельные элементы психопатологической симптоматики. За рубежом об относительной резистентности говорят, когда депрессивный пациент не в состоянии ответить на типично

адекватную дозу имипрамина (200 мг/день) или его эквивалента в течение, по крайней мере, 4-х недель.

- *псевдорезистентность*. Данный вид, как правило, всегда связан с неадекватной антидепрессивной терапией (считается, что это 50–60% всех ТРД).

- *отрицательная терапевтическая резистентность (или интолерантность)*. В этом случае речь идет о повышенной чувствительности к развитию побочных эффектов (экстрапирамидные, соматические, нейроинтоксикационные расстройства и другие). Выраженность этих побочных эффектов, как правило, превышает основное психотропное действие назначаемых препаратов, и как результат – невозможность применения адекватных доз и неспособность добиться желательного терапевтического эффекта.

Показано, что все вышеуказанные формы ТРД могут взаимодействовать между собой (Г. Э. Мазо, 2008). Например, когда у больного с первичной или истинной резистентной депрессией удалось добиться терапевтического эффекта, в будущем результаты лечения могут оказаться неэффективными вследствие присоединения явлений адаптации к препарату или интолерантности вследствие алергизации организма.

Другой обширной классификацией ТРД является разделение резистентности по В. С. Подкорытову (2002), который выделяет следующие ее формы:

*I Резистентность, связанная с процессом терапевтического вмешательства*

- Абсолютная, генетически детерминированная резистентность ко всем медикаментозным и немедикаментозным методам терапии. Встречается у 10–18% больных.

- Генетически детерминированная толерантность к определённым антидепрессантам вследствие индивидуальных особенностей метаболизма. Встречается у 15–17% больных.

- Конкурентное взаимодействие антидепрессантов с другими веществами, снижающее терапевтический эффект: кортикостероиды, антагонисты Ca<sup>2+</sup>-каналов, барбитураты, нестероидные анальгетики, препараты наперстянки.

- Неадекватное назначение антидепрессантов, несоблюдение пациентами режима терапии. По данным на 1996 г., встречается не менее чем у 50% больных.

## *II Резистентность, связанная с патопластическими факторами*

- Наличие сосудистых, эндокринных, других интеркуррентных заболеваний, психогенных расстройств, органического церебрального фона и инволюционного периода.

- Нециклоидная конституция: шизоидные, истерические, сензитивные, ипохондрические, ананкастные, паранойяльные черты личности и гетерогенная наследственная отягощённость, что, по-видимому, и составляет так называемый дефект темперамента при «периодических дегенеративных психозах» у «старых» авторов.

- Наличие неблагоприятной социальной ситуации.

## *III Резистентность, связанная с самим болезненным процессом*

- Формирование негативной симптоматики: неспецифическое снижение энергетического потенциала, негативная аффектация, резидуальные астенические состояния, нажитая реактивная лабильность, психопатоподобные или депрессивные изменения личности.

- Затяжной или хронический тип течения депрессивного синдрома с циркулярностью в ремиссиях и медленно нарастающей прогрессивностью с формированием «депрессивного стиля жизни».

- Устойчивость гетерономных симптомов: обсессивного, ипохондрического, деперсонализационного.

## *IV Резистентность, связанная с популяционными закономерностями*

- Связанная с глобальной фазностью психической патологии.

- Резистентность, связанная с культуральными факторами.

Помимо этого в теоретическом плане, по С. Н. Мосолову (1995), депрессия может быть резистентной:

- только к одному антидепрессанту;

- к двум и более антидепрессантам;

- к дополнительным средствам, повышающим эффективность антидепрессантов (литий, триодтиронин, карбамазепин);

- к сочетанию антидепрессантов с нелекарственными методами (ПА, ЭСТ, лазер);

- исключительно к ЭСТ;

- ко всем видам терапии.

Д. И. Малин (1998), в свою очередь, разделяет резистентные депрессии по преобладанию ведущего клинического



симптомокомплекса на меланхолическую, тревожную, деперсонализационную, ипохондрическую и анергическую.

Зарубежные авторы (М. Е. Thase и А. J. Rush, 1997) в основу своей классификации положили стадийность развития терапевтической резистентности.

*Первая стадия* — неэффективно адекватное лечение одним антидепрессантом любой фармакологической группы (эффект отсутствует у 35–40% больных).

*Вторая стадия* — неэффективно адекватное лечение двумя антидепрессантами различных фармакологических групп (эффект отсутствует в 35–50% случаев).

*Третья стадия* — неэффективно адекватное лечение антидепрессантом в комбинации с литием или другим нормотимиком (эффект отсутствует в 52–72%).

*Четвёртая стадия* — неэффективно лечение гетероциклическим антидепрессантом и тимоаналептиком — обратимым ингибитором МАО или литием и ИМАО (эффект отсутствует в 40% случаев).

*Пятая стадия* — отсутствие эффекта при проведении курса ЭСТ (эффективность — 50–84%), что фактически является критерием ограничения истинной и псевдорезистентности.

Однако такая классификация имеет определенные недостатки – отсутствие указаний на дозы и длительность терапии, а также более высокий уровень резистентности при замене антидепрессанта на антидепрессант из другого класса, чем при замене на антидепрессант из того же класса (Г. Э. Мазо, 2008).

### ***НЕКОТОРЫЕ ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ (ПОЧЕМУ ОРГАНИЗМ НЕ РЕАГИРУЕТ НА АНТИДЕПРЕССАНТ?)***

Теперь поговорим о возможных механизмах (предпосылках) приобретения нечувствительности к антидепрессантам на практике.

*Предпосылка первая: псевдорезистентность.* Рассматривая вопрос о причинах нечувствительности к антидепрессантам, первое, что нам необходимо сделать, это *исключить явления псевдорезистентности.* Большинство современных авторов считают, что наиболее значимыми причинами развития терапевтической резистентности (и резистентности ли?) при лечении депрессивных

состояний являются именно типичные проявления псевдорезистентности, такие как: *неадекватность проводимой терапии, недооценка факторов, способствующих хронофикации состояния, недостаточность контроля за соблюдением режима терапии*. Вследствие гиподиагностики депрессивных состояний только 1 из 10 пациентов получает необходимую специализированную помощь (А. Б. Смулевич, 2006). Нерешительное и непоследовательное назначение антидепрессантов, игнорирование рациональных схем их применения, преувеличение побочных явлений и осложнений – все это, как правило, и приводит к «неэффективности антидепрессивной терапии». Результат столь длительного шаблонного и неэффективного лечения (когда уже заведомо сформировалась адаптация к антидепрессанту) хорошо известен: последующее увеличение дозировки препаратов могут уже не приводить к удовлетворительным результатам.

По данным Р. Я. Вовина (1989) несвоевременное и неадекватное лечение антидепрессантами может проследиваться в следующих случаях:

1. Депрессивные симптомы на всем протяжении заболевания имеют редуцированную клинику, поэтому депрессия зачастую диагностируется неправильно (например как «затяжной невроз») и терапия назначается в соответствии с другим диагнозом.

2. Депрессивные симптомы настолько слабо выражены, что больные совсем не обращаются к врачу, или обращаются к врачам других специальностей.

3. Острое начало депрессивной фазы с недостаточно эффективной интенсивной терапией, в результате которого не наступает полного выхода в ремиссию. При повторном обострении депрессии ранее эффективные антидепрессанты уже не дают положительного терапевтического эффекта.

4. Колебания депрессивной симптоматики с включением так называемых «светлых промежутков» (мнимое выздоровление), что приводит к нерегулярной терапии антидепрессантами.

По мнению В. Л. Минутко (2006), причиной «устойчивости» депрессии к проводимой терапии в 20–30% может являться скрытое сопротивление пациента к назначенному лечению (так называемая «выгода от болезни»). Кроме этого к «резистентности» приводят: попытки самостоятельно снижать или увеличивать дозы антидепрессантов, самостоятельная отмена препарата после

наступления временного улучшения состояния, то есть *несоблюдение лекарственного режима*. Показано, что 70 % рецидивов депрессий за два года и 80 % – за три, объясняется нарушением приема прописанной схемы антидепрессантов (Е. Б. Любов, 2006). Есть данные, что около 60 % амбулаторных больных нарушают режим лечения так сильно, что это существенным образом отражается на его эффективности (И. И. Пучков, 2005). Проведение антидепрессивного лечения в дозировках, которые являются слишком низкими, а длительность лечения очень короткая – распространенная причина, при которой депрессия считается «резистентной», и за рубежом.

*Предпосылка вторая: биохимические сдвиги (нарушения метаболизма).*

Известно, что есть пациенты, у которых в силу генетических или приобретенных особенностей обмена изменены обычные пути метаболизма антидепрессантов (то есть из-за различной активности некоторых ферментов изменяется скорость метаболизма препарата). В результате этого при приеме стандартных доз не возникает необходимой концентрации антидепрессанта в плазме крови, что и приводит к отсутствию ожидаемого терапевтического эффекта. К тому же показано, что терапевтическое действие антидепрессантов зависит еще и от того, какая часть находящегося в крови препарата проникает в те структуры мозга, в которых реализуется его действие, а также существует зависимость от чувствительности рецепторов и плотности мест связывания в области нервных окончаний. Есть данные, что часть больных с ТРД – это пациенты с особенной биохимической основой заболевания (например они полностью могут являться «серотониннезависимыми»), это может рассматриваться как результат абсолютной резистентности.

*Предпосылка третья: генетический фон (наследственная предрасположенность).*

Исследованиями было установлено, что избирательная чувствительность к той или иной группе антидепрессантов имеет генетическую обусловленность и передается по наследству, например, одинаковые депрессивные симптомы могут обнаруживать избирательную активность либо на ТЦА, либо на ИМАО.

*Предпосылка четвертая: десинхроноз (нарушение биоритмов).*

Весьма любопытен генез ТРД с позиций хронофармакологии. Известно, что любая форма адаптации (а в нашем случае это

толерантность к терапевтическим воздействиям) имеет ритмическую природу (Э. Б. Арушанян, 2005). Поэтому, чем надежнее ритмика (пусть даже патологическая), тем устойчивее она к любому внешнему воздействию. С этих позиций причиной первичной фармакорезистентности (отсутствие эффекта на вводимый антидепрессант) может быть *хорошо стабилизированная структура патологического процесса*, основанная на поломке циркадианных биологических ритмов. Доказано, что депрессивные расстройства демонстрируют самую очевидную хронобиологическую природу и это тесно связано с патогенезом депрессии. Об этом свидетельствует цикличность проявлений психопатологии и возможность терапии депрессий нефармакологическими агентами. Выдвинуто предположение, что в механизме развития затяжных депрессий существенное значение имеют функциональные состояния нейросекреторных ядер гипоталамуса, регулирующих циркадианные ритмы (Г. Т. Сонник, 1990). У 90% больных с депрессией имеют место нарушения сна, а это, как известно, классическая форма нарушения циркадианных ритмов, или десинхроноза. Расстройства сна при депрессии не просто сопровождают заболевание, а являются доказательством патогенетической значимости реорганизации биоритмов. Это доказано эффективным применением немедикаментозных хронобиологических методов в лечении ТРД (метод депривации парадоксальной формы сна, который мы рассмотрим ниже).

*Предпосылка пятая: коморбидность с иными психическими расстройствами.* Отягощенность резистентной депрессивной картины иными психопатологическими расстройствами хорошо известна. Так, 50–80% пациентов с депрессивными расстройствами имеют симптомы тревоги, а 47 % больных страдают расстройствами личности (Е. Б. Любов, 2006). Среди пациентов с ТРД зачастую встречаются больные с семейной отягощенной психической патологией.

*Предпосылка шестая: коморбидность с соматической и неврологической патологией.* Резистентность к антидепрессантам могут вызывать сопутствующие интеркуррентные соматические и неврологические заболевания (болезнь Паркинсона, карцинома поджелудочной железы, синдром Кушинга), инфекционные заболевания (риновирусная инфекция, мононуклеоз, СПИД, туберкулез, сифилис). Интересно, что 95% пациентов с резистентной

депрессией сообщили по крайней мере об одном имеющемся у них соматическом симптоме.

*Предпосылка седьмая: неблагоприятный социальный фон (жизненные события, семейное положение, частые стрессовые воздействия).* Известно, что среди больных с депрессией дающих резистентность к проводимой терапии преобладают одинокие и утратившие социальную активность пациенты, часто имеющие неразрешенные конфликтные ситуации.

Вышеуказанные причины могут влиять на резистентность как в отдельности, так и сообща, тесно переплетаясь друг с другом. Не зря еще с конца прошлого века принято считать, что в формировании ТРД могут выступать в единстве как биологические (биохимические, генетические, эндокринные, сосудистые и другие нарушения) так и социально–психологические факторы.

### **КЛИНИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАТЯЖНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ**

Говорить о клинике ТРД весьма непросто, потому, что таким депрессиям свойственна большая структурная сложность. Общепринятых клинических критериев диагностики этого состояния до сих пор еще не выработано. Согласно С. Н. Мосолову (2005), становление клинической картины ТРД происходит по своеобразному стереотипу. В первые месяцы антидепрессивной терапии напряженные аффекты тревоги или тоски могут купироваться достаточно быстро, в последующем же темп редукции депрессивной симптоматики замедляется и на первый план выступает инертная симптоматика, такая как: анергия, апатия, ипохондрия, обсессивно-фобические нарушения. Состояние таких больных приобретает черты монотонности, ригидности, симптоматика становится застывшей и достаточно трудно поддается терапии. Дальнейшая динамика состояния идет в сторону обеднения психопатологической симптоматики («потеря яркости» клинической картины), заметно нарастают апато-абулические нарушения, появляется монотонность и ригидность, то есть клиника ТРД приобретает черты *атипичности*. Помимо этого, на практике в клинике ТРД может встречаться массивность и разнообразие таких дополнительных симптомов как: навязчивые расстройства, идеи осуждения, значительная выраженность психической анестезии.

Р. Я. Вовин (1989) описывает следующие клинические варианты затяжных депрессивных состояний:

1. Затяжные депрессивные состояния с меланхолическим синдромом.

2. Затяжные депрессивные состояния с тревожно-депрессивным синдромом.

3. Затяжные депрессивные состояния с депрессивно-деперсонализационным синдромом.

4. Затяжные депрессивные состояния с депрессивно – ипохондрическим синдромом.

5. Затяжные депрессивные состояния с депрессивно – обсессивным синдромом.

6. Затяжные депрессивные состояния с депрессивно – анергическим синдромом.

В. В. Бондарь (1992) в свою очередь выделяет три основных клинических варианта ТРД:

*Реактивно–невротическая депрессия.* Главные клинические признаки – реактивная лабильность, определяющая характер и структуру всех психопатологических проявлений депрессии. Этот вид депрессии обычно возникает после психогенной или соматогенной провокации, для нее характерно преобладание тревожных расстройств.

*Эндоморфно–витальная депрессия.* Здесь характерно преобладание витального аффекта, суточные колебания настроения с улучшением во второй половине дня, вегетативные проявления.

*Гетерогенная депрессия.* Характеризуется глубоким уровнем поражения психической деятельности, характерно аутохтомное возникновение, обильные гетерогенные включения, преобладание астенодинамических расстройств, отсутствуют классические витальные и соматовегетативные проявления депрессии.

По О. П. Вертоградской (2005), описаны три группы ТРД с ведущим клиническим симптомом: аффект тревоги, тоска и апатия.

*Есть ли разница между тяжелыми, хроническими и резистентными депрессиями?*

Именно между этими тремя вариантами длительного течения депрессивного эпизода наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику. Напомним, что *резистентность* относится к реактивности организма и является частным случаем и понимается как степень устойчивости к тому или иному патогенному

фактору. *Хроническая (длящаяся более двух лет) депрессия* представляется хроническим заболеванием (то есть отражает тип самого болезненного процесса) и сопоставима с такими хроническими заболеваниями, как бронхиальная астма, сахарный диабет или гипертония. *Тяжелая депрессия* в первую очередь обусловлена выраженностью клинической симптоматики.

Таблица 1.

**Дифференциальная диагностика длительных вариантов течения депрессивного эпизода**

<b>Вид депрессии</b> <b>Признак</b>	<b>Резистентная депрессия</b>	<b>Тяжелая депрессия</b>	<b>Хроническая депрессия</b>
<i>Ремиссия</i>	Может быть достигнута на первом и втором году терапии	Может быть достигнута на первом и втором году терапии	Не достигается в течение 2-х лет и более
<i>Интенсивность симптоматики</i>	-легкая -средняя -тяжелая	-тяжелая	-легкая -средняя -тяжелая
<i>Ответ на адекватную терапию антидепрессантами</i>	Не достигается после двух или более последовательных курсов адекватной монотерапии антидепрессантам и	Есть	Есть, но не всегда

**РАЗДЕЛ II**  
**БАЗА ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ**

***ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ, СТАДИИ И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЙ***

С момента выявления резистентных депрессий на практике, врачи зачастую стремились преодолеть это достаточно непростое клиническое состояние. С годами присутствие этой проблемы в клинике породило не один десяток лекарственных и немедикаментозных методик, при которых авторы описывали

положительные результаты. Так, с 70-х годов прошлого столетия рекомендуется уже до 35 методов изменения реактивности организма, и около 15 вариантов сочетанной терапии антидепрессантами различных химических групп с другими препаратами (то есть суммарно более 50 различных способов лечения). Наибольшего доверия, на наш взгляд, заслуживают методики, подтвержденные строгими критериями доказательной медицины, увы, но сегодня таких доказанных методов при лечении резистентных состояний еще не достаточно много. Но даже несмотря на это, *на сегодняшний день в мировой практике пока не существует научных данных по специфической, эффективной и общепринятой стратегии лечения ТРД*. Такая стратегия пока еще находится в стадии научной разработки.

Прежде чем переходить к лечебным воздействиям при ТРД, вспомним основные задачи лечения депрессивных расстройств (то есть то, к чему мы должны стремиться, преодолевая терапевтическую резистентность). И так, основные наши задачи таковы:

- а) уменьшение и дальнейшее полное купирование депрессивной симптоматики;
- б) восстановление социально-психологических и производственных функций больного на доболезненном уровне;
- в) сведение до минимума риска вероятного обострения и повторного приступа.

При целостном подходе к лечению депрессии как к хроническому резистентному состоянию выделяют 3 основных стадии терапии (по С. Н. Мосолову, 1995):

- 1) *купирующая терапия*, направленная на быстрое купирование депрессивной симптоматики, с целью уменьшения страданий пациента и предотвращения суицида. Начинается с момента начала лечения и заканчивается установлением клинической ремиссии (лечение в среднем должно составлять 6–12 недель).
- 2) *стабилизирующая (или долечивающая) терапия*, заключающаяся в приеме эффективного антидепрессанта с момента начала ремиссии и до предполагаемого спонтанного окончания фазы. При униполярном течении депрессии этот срок составляет 5–9 месяцев, при биполярном – 3–4 месяца.
- 3) *профилактическая (поддерживающая) терапия*, направленная на профилактику развития новых депрессивных эпизодов. Такая терапия может проводиться неопределенно долго, но не



менее одного года. Отметим, что больные с тяжелыми и частыми депрессивными эпизодами лечатся не менее 5 лет, а в некоторых случаях и пожизненно.

Теперь непосредственно о терапевтических подходах к ТРД.

Начнем с того, что резистентная к терапии депрессия является *показанием для стационарного лечения*, предпочтительно в условиях специализированной клиники. Это связано с трудностями подбора терапии, необходимостью применения более высоких, чем допустимо в амбулаторных условиях доз препаратов и повышенном риске суицида. Отсюда вытекает следующее правило – основной тактикой для больных с ТРД – является *интенсивная терапия*: чем глубже и тяжелее депрессия, тем дольше должно быть лечение, больше исходные дозы антидепрессантов и выше темп их наращивания. Привязанность к стационару объясняет еще и тот факт, что такие высокоэффективные противорезистентные методики, как ЭСТ, ПА, АКТ проводятся исключительно на базе специализированного (как правило психиатрического) стационара, а оптимально – в условиях отделения психореанимации или другого больничного подразделения, функционирующего в режиме интенсивной терапии. Как известно, в конце прошлого века на стыке психиатрии и анестезиологии – реаниматологии, в нашей стране сформировалась новая медицинская специальность – психореаниматология (ПР), получившая научное обоснование к внедрению в практику (А. И. Нельсон, 1999). Отделения ПР, развернутые в условиях психиатрических стационаров, являются эталонными структурами для проведения психореаниматологических методик.

Среди всего многообразия существующих на сегодняшний день терапевтических воздействий основная тактика при терапии ТРД, применяемая как у нас, так и за рубежом, – *это этапность лечебных воздействий* (суммарные отечественная и зарубежная тактика приведены в приложении 2 и 3). Но прежде чем перейти к разговору о этапности преодоления ТРД, напомним общую характеристику антидепрессантов, а также современную классификацию, дабы подкрепить наши знания на первых шагах борьбы с ТРД.

### ***ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ***

Основными лекарственными средствами для лечения депрессии, как известно, являются антидепрессанты. У депрессивного больного они улучшают настроение, уменьшают или снимают тоску,

вялость, апатию, тревогу и эмоциональное напряжение, повышают психическую активность, нормализуют фазовую структуру и продолжительность сна, улучшают аппетит.

Общим для всех известных современных антидепрессантов является то, что все они тем или иным способом — либо, блокируя обратный захват моноаминов, либо блокируя их разрушение моноаминоксидазой — повышают содержание одного или нескольких медиаторных моноаминов (норадреналина, серотонина, дофамина, фенилэтиламина и других) в синаптической щели и усиливают моноаминергическую (опосредуемую моноаминами) передачу нервных импульсов (нейротрансмиссию).

Считается, что большинство фармакологических эффектов антидепрессантов происходят на уровне синаптической нейротрансмиссии. Если объединить многочисленные теории, то фармакологическое действие антидепрессантов обусловлено следующими механизмами: нарушение захвата и задержка восстановления серотонина, норадреналина и дофамина; натриевоантагонистические эффекты, блокада ацетилхолиновых, гистаминовых (H1), альфа-1, серотонина-2 (5-HT2) и допаминовых рецепторов.

Согласно современным представлениям<sup>1</sup>, классификация антидепрессантов выглядит следующим образом:

- Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО, англ. MAOI)
- Трициклические антидепрессанты (ТЦА, англ. TCA)
- Гетероциклические антидепрессанты (ГЦА, англ. HCA)
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС, англ. SSRI)
- Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН, англ. NARI)
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН, англ. SNRI)
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и дофамина (СИОЗСиД, англ. SDRI)
- Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НаССА, англ. NaSSA)

---

<sup>1</sup> Материал из Википедии — свободной энциклопедии, с сокращениями.

- Специфические серотонинергические антидепрессанты (ССА, англ. SSA)

Ниже дано краткое описание каждой из групп антидепрессантов:

### **Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО, англ. MAOI)**

Неселективные и необратимые ингибиторы моноаминоксидазы — антидепрессанты первого поколения. К ним относятся производные гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК), или так называемые «гидразиновые» ИМАО — ипрониазид (ипразид), изокарбксазид, ниаламид, а также производные амфетамина — транилципромин, паргилин. Большинство средств из этой группы не сочетается с рядом других лекарственных средств и требует соблюдения специальной диеты для предупреждения развития тираминового («сырного») синдрома.

Более новые средства этого класса — селективные ингибиторы MAO-A (моклобемид, пирлиндол, метралиндол, бефол) либо MAO-B (селегилин) применяются шире, так как дают значительно меньшие побочные эффекты, лучше переносятся и не требуют соблюдения специальной диеты, а также совместимы со многими лекарствами, с которыми несовместимы неселективные ИМАО. Однако селективные ИМАО-A и селективные ИМАО-B обладают значительно более слабой антидепрессивной активностью по сравнению с неселективными ИМАО, а также более слабы по сравнению с трициклическими антидепрессантами.

### **Трициклические антидепрессанты (ТЦА, англ. TCA)**

Трициклические антидепрессанты, или трициклики, — группа высокоэффективных антидепрессантов с гораздо меньшими по сравнению с ИМАО побочными эффектами, не требующих соблюдения специальной диеты и не налагающих больших ограничений на применяемые одновременно лекарственные препараты. Трицикликами их называют за то, что у них всех есть общая особенность химического строения — три соединённых вместе (конденсированных) кольца в молекуле. Хотя структура этих колец и присоединённые к ним радикалы могут быть очень разными.

Внутри класса трицикликов выделяют два подкласса, различающиеся особенностями химического строения — трициклики, являющиеся третичными аминами (tertiary amine tricyclics), и

трициклики, являющиеся вторичными аминами (secondary amine tricyclics). Многие из трицикликов подгруппы вторичных аминов являются активными метаболитами трицикликов — третичных аминов, образующимися из них в организме. Например, дезипрамин является одним из активных метаболитов имипрамина, нортриптилин является одним из активных метаболитов amitриптилина.

Трициклики — третичные амины, как правило, отличаются более сильной седативной и противотревожной активностью, но более выраженными побочными эффектами (М-холинолитическими, антигистаминными, альфа-адреноблокирующими), более сильной антидепрессивной активностью и более сбалансированным влиянием на обратный захват как норадреналина, так и серотонина. Типичными представителями третичных аминов являются amitриптилин, кломипрамин (анафранил), имипрамин (мелипрамин, тофранил), тримипрамин (герфонал), доксепин, дотиепин (досулепин).

Трициклики — вторичные амины (дезипрамин, нортриптилин, протриптилин), как правило, отличаются более выраженной стимулирующей активностью, но меньшим седативным и противотревожным эффектом, лучше переносятся и дают меньше М-холиноблокирующих, антигистаминных и альфа-адреноблокирующих побочных эффектов, но зато обладают и меньшей антидепрессивной активностью и несбалансированностью (в большей степени ингибируют обратный захват норадреналина, почти не влияя на обратный захват серотонина).

Выделяют также особую подгруппу так называемых атипичных трицикликов. Атипичными трицикликами называют препараты, обладающие трициклическим строением (имеющие три соединённых кольца в молекуле), но для которых антидепрессивное действие либо не является основным или главным в спектре их фармакологической активности, либо имеет другой механизм, чем влияние на обратный захват моноаминов, характерное для классических трицикликов.

К атипичным трицикликам относятся:

1. транквилизатор альпразолам (ксанакс);
2. антипаркинсонический препарат амантадин (мидантан);
3. противосудорожный препарат карбамазепин (финлепсин);
4. целый ряд так называемых антидепрессивных нейролептиков трициклического строения, в частности производных фенотиазина — тиоридазин (сонапакс), левомепромазин

(тизерцин), алимемазин (терален), френолон; производных тиоксантена — хлорпротиксен, флупентиксол (флюанксол); производных дибензодиазепина — клозапин (азалептин, лепонекс);

5. препарат тианептин (коаксил);
6. препарат аминептин (сюрвектор).

### **Гетероциклические антидепрессанты (ГЦА, англ. НСА)**

Гетероциклические антидепрессанты — группа антидепрессантов, имеющих тетрациклическое строение и сходство по механизму действия (влияние на обратный захват моноаминов) с трициклическими антидепрессантами. То есть «как бы трициклики» по механизму действия, но не трициклики по химическому строению. К этой группе относят мапротилин (лудиомил). Условно в неё же можно отнести пирлиндол, метралиндол, миртазапин (ремерон) и миансерин (леривон), так как эти препараты также имеют 4-циклическое строение и в качестве одного из механизмов действия (но не главного) имеют влияние на обратный захват моноаминов, но не обладают всеми характерными и для трицикликов, и для мапротилина побочными эффектами.

### **Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС, англ. SSRI)**

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — современная группа антидепрессантов с минимальными побочными эффектами. Сегодня назначаются чаще всего. При лёгких и средних депрессиях СИОЗС сравнимы по эффективности с ТЦА, *но при тяжёлых депрессиях проявляют значительно меньшую эффективность по сравнению с ТЦА*. Известные представители — флуоксетин (прозак, портал, продеп, фонтекс, серомекс, серонил, сарафем), пароксетин (паксил, рексетин, паксет, сероксат, аропакс), циталопрам (целекса, ципрамил, эмокаль, сепрам), эсциталопрам (лексапро, ципралекс), сертралин (золофт, люстрал, стимулотон), флувоксамин (феварин, лювокс, фавоксил, фаверин).

К наиболее распространённым побочным эффектам СИОЗС относятся: бессонница, акатизия (беспокойная непоседливость), экстрапирамидные явления (усиление паркинсонизма или его появление, гипертонус мышц, тризм челюстей, острые дискинезии), головная боль, головокружение, тошнота и рвота, отсутствие либо

снижение аппетита, астения (физическая слабость), повышенная утомляемость, сонливость, тремор (дрожание), потливость, ослабление либидо или потенции, торможение (замедление) эякуляции либо аноргазмия, фригидность, обострение тревоги.

### **Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН, англ. NARI)**

Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина — современная группа антидепрессантов с минимальными побочными эффектами и хорошей переносимостью. Характерным свойством этой группы являются выраженное стимулирующее действие при отсутствии или малой выраженности седативного действия. Известные представители этой группы — ребоксетин (эдронакс), атомоксетин (стратера). *По данным некоторых РКИ, СИОЗН превосходят по эффективности СИОЗС, по крайней мере в подгруппе тяжёлых депрессий.* Однако пока остаётся неясным вопрос о том, можно ли считать СИОЗН эквивалентными по силе трициклическим антидепрессантам и антидепрессантам «двойного действия» (СИОЗСиН), или же СИОЗН все же слабее ТЦА и СИОЗСиН.

### **Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН, англ. SNRI)**

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, или антидепрессанты «двойного действия» (double-action antidepressants), — современная группа антидепрессантов с малыми или минимальными побочными эффектами и хорошей переносимостью. Препараты этой группы являются мощными антидепрессантами, превосходящими по антидепрессивной активности СИОЗС, и приближаются по силе к трициклическим антидепрессантам (ТЦА). Особенно сильно их превосходство над СИОЗС проявляется при лечении тяжёлых депрессий. Известные представители этой группы — венлафаксин (эффексор), дулоксетин, милнаципран (иксел).

### **Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и дофамина (СИОЗСиД, англ. SDRI)**

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и дофамина — современная группа антидепрессантов с минимальными

побочными эффектами и хорошей переносимостью. Единственным известным сегодня представителем этого класса антидепрессантов является бупропион (велбутрин, зибан). Отличительными особенностями бупропиона является малая вероятность инверсии знака фазы в манию или гипоманию и малая вероятность провокации «быстрого цикла» — меньшая, чем у СИОЗС, и гораздо меньшая, чем у ТЦА или ИМАО и других мощных антидепрессантов. В связи с этим бупропион особенно рекомендуется больным с биполярной депрессией, склонным к инверсии фазы или развитию «быстрого цикла» при лечении различными антидепрессантами. Также бупропион обладает способностью уменьшать потребность в никотине и тягу к нему, а также физические и психические проявления никотиновой абстиненции, в связи с чем под названием «Зибан» бупропион специально предложен для облегчения отвыкания от табака. Важными особенностями бупропиона являются также выраженное общее стимулирующее и психоэнергизирующее действие (настолько выраженное, что рядом специалистов он ранее классифицировался не как антидепрессант, а как психостимулятор, несмотря на отсутствие наркотических свойств), а также растормаживающее действие на либидо, сексуальную активность и качество оргазма. В связи с растормаживающим действием на либидо бупропион часто применяется как корректор сексуальных побочных эффектов ТЦА, СИОЗС или СИОЗСиН.

### **Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (NaCCA, англ. NaSSA)**

Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты — современная группа антидепрессантов с минимальными побочными эффектами и хорошей переносимостью. Специфическими серотонинергическими они называются за то, что, блокируя «тормозные» пресинаптические альфа-2 адренорецепторы и увеличивая содержание норадреналина и серотонина в синапсах, препараты этой группы одновременно сильно блокируют постсинаптические серотониновые 5-НТ2 и 5-НТ3 рецепторы, ответственные за проявление ряда «серотонинергических» побочных эффектов препаратов группы СИОЗС. В частности, чрезмерную стимуляцию 5-НТ2 рецепторов связывают с понижением либидо, аноргазмией, фригидностью у женщин и с торможением эякуляции у мужчин, а также с бессонницей, тревогой и нервозностью.

Чрезмерную стимуляцию 5-НТ3 рецепторов связывают с тошнотой и рвотой, понижением аппетита и анорексией.

Поскольку препараты группы НаССА блокируют «плохие» в серотониновые рецепторы подтипов 5-НТ2 и 5-НТ3 и специфически увеличивают серотонинергическую нейротрансмиссию лишь через нужные для реализации антидепрессивного эффекта рецепторы типа 5-НТ1, они не дают характерных для СИОЗС побочных эффектов типа понижения либидо, усиления тревожности, бессонницы, снижения аппетита или тошноты. Более того, препараты группы НаССА нередко применяются как корректоры этих побочных эффектов при терапии СИОЗС (помимо суммирования и потенцирования антидепрессивного эффекта получается ослабление ряда побочных эффектов СИОЗС).

Известными представителями группы НаССА являются сходные по строению препараты миансерин (леривон, бонсерин) и мirtазапин (ремерон).

### **Специфические серотонинергические антидепрессанты (ССА, англ. SSA)**

Специфические серотонинергические антидепрессанты - группа антидепрессантов со сравнительно малыми побочными эффектами и хорошей переносимостью. Наряду с блокированием обратного захвата серотонина и повышением серотонинергической нейротрансмиссии препараты этой группы сильно блокируют «плохие» серотониновые рецепторы подтипа 5-НТ2, чем объясняется малая вероятность сексуальных побочных эффектов (снижения либидо, аноргазмии, фригидности или торможения эякуляции), а также малая вероятность обострения тревоги, бессонницы и нервозности по сравнению с СИОЗС. Часто наблюдается, напротив, повышение либидо и сексуальное растормаживание, улучшение качества и яркости оргазма, в связи с чем ССА иногда применяются как корректоры сексуальных побочных эффектов СИОЗС.

К препаратам этой группы относятся тразодон (трипто) и его новое производное нефазодон (серзон).

Антидепрессивная активность ССА оценивается как умеренная. *При тяжёлых депрессиях ССА неэффективны или недостаточно эффективны.*

Специфической особенностью ССА, особенно тразодона, является сильное нормализующее влияние на фазовую структуру сна



и способность подавлять кошмары за счёт уменьшения доли REM-сна, увеличенной при депрессиях и тревожных состояниях. Это влияние реализуется даже в малых дозах, не оказывающих заметного антидепрессивного влияния. Поэтому trazodon получил широкое распространение и особую любовь психиатров в странах Запада в качестве снотворного и седативного препарата при бессоннице (не только депрессивного происхождения), а также как корректор бессонницы и кошмаров при терапии СИОЗС или ТЦА.

### **РАЗДЕЛ III ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ (ШАГИ) ПРЕОДОЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ**

#### ***ШАГ ПЕРВЫЙ: ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ (ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ НЕТ ЭФФЕКТА НА ПЕРВИЧНЫЙ АНТИДЕПРЕССАНТ?)***

В случае отсутствия удовлетворительной эффективности от проводимого антидепрессивного лечения, первое, что необходимо сделать – это провести полную переоценку ранее проводимой тимоаналептической терапии. Напомним, что наиболее распространенными причинами терапевтической «резистентности» в начале тимоаналептической терапии являются: *неадекватность проводимой терапии (доза и длительность приема антидепрессанта); недооценка факторов, способствующих хронофикации состояния; недостаточность контроля за соблюдением режима терапии.*

Рассмотрим некоторые факторы в отдельности.

#### *Оценка длительности антидепрессивной терапии*

Давно известно, что нейрохимические механизмы, на которые воздействуют антидепрессанты, обладают определенной инертностью, в связи с этим тимоаналептический эффект и развивается постепенно. Обычно клинический эффект антидепрессантов следует ожидать через 2–3 недели после начала их применения в адекватных дозах. Поэтому делать выводы о терапевтической эффективности антидепрессантов в первые дни после начала терапии никак нельзя. Известно, что лишь через определенный срок (а это одна-три недели) от начала терапии, в плазме крови устанавливается относительно постоянная для больного

концентрация антидепрессанта и начинает проявляться лечебный эффект. Согласно современным представлениям считается, что необходимо около 6 недель для проведения адекватной антидепрессивной терапии (С. Н. Мосолов, 1995; В. Л. Минутко, 2006). Есть данные, что при тяжелых эндогенных депрессиях клинический эффект СИОЗС в сравнении с ТЦА развивается несколько медленнее (к 4-й неделе терапии), но к концу 2-го месяца лечения они все же выравниваются по выраженности эффекта. Поэтому существует рекомендация, что отменять препарат группы СИОЗС через несколько недель от начала терапии ввиду отсутствия эффекта нецелесообразно, ибо эффект должен наступить несколько позднее.

За отведенный временной отрезок (около 6 недель терапии) под действием наших усилий депрессивная симптоматика должна либо регрессировать (или хотя бы должна появиться небольшая положительная динамика), либо диагностируется полное отсутствие терапевтического эффекта. При отечественном подходе (С. Н. Мосолов, 2005) считается, что при отсутствии какого бы ни было терапевтического эффекта в течение 3–4 недель необходимо переходить к другому антидепрессанту, желательно иной химической структуры (смотрим шаг второй). Зарубежная же стратегия при неэффективности к антидепрессантам предусматривает увеличение длительности лечения тем же препаратом еще на 2–4 недели (М. Е. Thase, 1987). Суммарная зарубежная тактика представлена в приложении 1.

В том случае, если пациент показывает частичный терапевтический ответ, то лечение продлевают еще на 4–6 недель, то есть в общей сложности на курс лечения может потребоваться около 10–12 недель для полной антидепрессивной терапии. К тому же есть исследования описывающие группы пациентов более медленно отвечающих на лечение антидепрессантами, например, такие больные требовали около 10–16 недель для лечения депрессии (Е. Frank, 1990).

#### *Оцениваем дозу антидепрессанта*

Подбор адекватной дозы антидепрессанта является творческой задачей врача и в большинстве случаев решается индивидуально. И все же, согласно практическим рекомендациям (М. А. Морозова, 2000), антидепрессивную терапию целесообразно начинать со средних доз, а увеличивать дозу препарата следует лишь в случаях отсутствия эффекта спустя только 2–4 недели. Согласно другим источникам (В.

С. Подкорытов, 2002), адекватной дозой антидепрессанта считается доза, эквивалентная 200 мг имипрамина или 200–300 мг амитриптилина. Для более полного понимания влияния дозы антидепрессанта на клиническую симптоматику, вспомним некоторые аспекты клинической фармакологии.

Известно, что при назначении одного и того же антидепрессанта в одной и той же дозе при сходных формах депрессии наблюдается различный терапевтический эффект. Попробуем объяснить этот феномен. Считается, что для достижения терапевтического эффекта необходимо, чтобы в крови постоянно поддерживалась концентрация антидепрессанта, превышающая определенный минимальный уровень. Для этого количество препарата, поступающего в организм, должно полностью восполнять его убыль. Однако концентрация антидепрессанта в плазме крови при одной и той же дозе может резко отличаться у разных больных (до 40 вариантов). Например, эффективная концентрация препаратов группы ТЦА в плазме крови у отдельных пациентов могут отклоняться в 300 (!) раз (Дж. Арана, 2004). Поэтому в большинстве случаев лечебный эффект больше коррелирует с концентрацией препарата в плазме, чем с дозой препарата (период полувыведения некоторых антидепрессантов в плазме крови указаны в таблице 2). Хотя показано, что уровень СИОЗС в плазме крови не обнаруживает корреляции с клинической эффективностью (для СИОЗС, как известно, не действуют правила так называемого «терапевтического окна», препараты этой группы назначаются в стандартных, фиксированных на весь срок терапии дозах).

Вспомним, что между концентрацией и лечебным эффектом существует 2 типа зависимости. «Линейная» зависимость – когда эффект прямо пропорционален концентрации препарата, и «криволинейная» – оптимальный эффект наблюдается при ограниченном значении концентрации препарата в плазме, то есть малые и высокие дозы антидепрессанта будут неэффективны, а лечебный эффект обеспечивают только средние дозы антидепрессанта (это и есть «терапевтическое окно»). Доза же антидепрессанта является лишь косвенным отражением практически неизвестной величины – того количества препарата, которое оказывает влияние на рецепторы в точках приложения его действия. Размеры этой величины зависят от многих факторов: генетической обусловленности

метаболизма принимаемых антидепрессантов, количество препарата в плазме.

Таблица 2.

**Период полувыведения некоторых антидепрессантов из  
плазмы крови  
(по С. Н. Мосолову 2005, с сокращениями)**

<i>Генерическое название</i>	<i>Торговое название</i>	<i>Период полувыведения в часах, включая активные метаболиты (в скобках среднее значение)</i>
Амитриптиллин	Триптизол, элавил, дамилен, пароксил, саротен, адеприл, эливел, эндеп, теперин	16-46 (24)
Дезипрамин	Дезметилимипрамин, пертофран, петилил, сертофрен, норпоан, норпрамин	12-51 (18)
Доксепин	Синэксван, новоксапин, адапин, доксал, апонал, докседин, квитаксон	10-47 (17)
Имипрамин	Имизин, мелипрамин, тофранил, депсонил, прилойган, депринол, зупрамин, динаприн, сульприкс	12-34 (22)
Кломипрамин	Хлоримипрамин, анафранил, гидифен, клофранил	17-28 (24)
Нортриптилин	Авентил, памелор, нортрилен, аллегрон, примокс, психостил, норитрен	18-88 (26)
Тримипрамин	Сюрмонтил, герфонал, сапилент	8-30 (12)
Мапротилин	Людюмил, ретинил, мапролу	20-58 (43)
Миансерин	Миансан, леривон, болвидон, норвал, толвон, атимил	17-48 (32)
Пароксетин	Дероксат, аропакс, сероксат, паксил	3-15 (24)
Сертралин	Золофт, люстрал	10-109 (24)
Флувоксамин	Флюксифрал, феварин, фаверин, думирокс, авоксин, мироксим	15-22 (20)
Флуоксетин	Прозак, фонтекс, продеп	60-360 (168)
Циталопрам	Ципрамил, ципрам	33
Моклобемид	Аурурикс, манерикс	1-2 (1)

В таблице 3 для удобства нами приведены минимальные, средние и максимальные суточные дозы антидепрессантов. Данная

таблица полезна тем, что в большинстве случаев дозировки указаны для парентерального введения, что немаловажно именно при лечении ТРД, потому как основной путь введения антидепрессантов при лечении резистентных состояний – это преимущественно внутривенные и/или внутримышечные инъекции, а дозы, как правило, колеблются в пределах «средние – максимальные».

Таблица 3.

**Минимальные, средние и максимальные суточные дозы наиболее распространенных антидепрессантов (по В. Б. Михайлову, 2003)**

Генерическое название	Минимальные дозы, мг	Средние дозы, мг	Максимальные дозы, мг
<i><b>Трициклические антидепрессанты</b></i>			
Пипофезин	25–100	125–200	225–400
Амитриптилин	25–100 в/м + в/в 25–50	125–200 в/м + в/в 75–100	225–400 в/м + в/в 125–150
Доксепин	25–50 в/м + в/в 25–50	50–75 в/м + в/в 50–75	75–100 в/м + в/в 75–100
Имипрамин	25–75 в/м + в/в 25–50	100–250 в/м + в/в 75–100	250–400 в/м + в/в 125–150
Тианептин	12,5–25	37,5	50
Тримипрамин	25–125 в/м + в/в 25–50	150–250 в/м + в/в 75–125	275–400 в/м + в/в 150–200
<i><b>Тетрациклические антидепрессанты</b></i>			
Мапротилин	25–75 в/м + в/в 25	100–175 в/м + в/в 50– 75	200–250 в/м + в/в 100
Миансерин	15–30	30–90	120
<i><b>Антидепрессанты другой химической структуры</b></i>			
Тразодон	75–150	225–450	525–600
<i><b>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</b></i>			
Пароксетин	10	20	40–80
Сертралин	50	50–100	150–200
Флувоксамин	50	100–200	250–400
Флуоксетин	20	20	40–80
Циталопрам	20	40	40–60
<i><b>Необратимые ингибиторы MAO</b></i>			
Ниаламид	50–75 в/м + в/в	100–400 в/м + в/в	450–800 в/м + в/в
<i><b>Обратимые ингибиторы MAO</b></i>			
Моклобемид	150	150–300	300–600
Пирлиндол	25–75 в/м + в/в 25–50	100–225 в/м + в/в 75–100	250–500 в/м + в/в 125–200

Здесь уместно отметить, что уже давно существует специальная методика внутривенного введения антидепрессанта с целью преодоления терапевтической резистентности. Сущность метода достаточно проста и заключается в том, что выбранная доза антидепрессанта разводится в 400 мл р-ра 0,9%-ного р-ра натрия хлорида или 5%-ного р-ра глюкозы и вводится внутривенно капельно в течение 1,5–2 часов. Курс вливаний варьирует в широких пределах 10–70 процедур. По мнению С. Н. Мосолова (1995), такие вливания антидепрессантов желательно проводить однократно утром, в момент наиболее тяжелых витальных переживаний.

#### *Оцениваем коморбидный фон*

В случае же применения адекватных доз, длительности терапии, но отсутствии необходимого терапевтического эффекта далее необходимо исключить состояния, которые могут дополнительно способствовать хронофикации депрессивного процесса, о которых мы говорили выше (смотрим коморбидность как предпосылка развития резистентности). Также следует исключить другие органические заболевания ЦНС, наркоманию, алкоголизм, заболевания щитовидных желез. Важно выяснить наличие маниакального состояния у пациента, т.к. известно, что биполярное аффективное расстройство нередко отмечается именно у пациентов с ТРД.

### **ШАГ ВТОРОЙ: МЕНЯЕМ АНТИДЕПРЕССАНТ**

В отдельных случаях ни адекватная доза, ни длительность проводимой терапии, ни исключение коморбидного фона могут не дать удовлетворительной эффективности от применения определенного антидепрессанта. Возникает вопрос: на какой антидепрессант переводить пациента при неэффективном лечении – того же или другого класса? Хорошо известно, что некоторые депрессивные состояния хуже реагируют на терапию антидепрессантами одних групп при хорошем терапевтическом ответе на представители других групп. Поэтому логичное решение – заменить один антидепрессант на другой – напрашивается само собой, к тому же клинически доказано, что замена антидепрессанта одной группы на другую при ТРД может приносить пользу почти в 50% случаев (Г. Э. Мазо, 2004; P. J Cowen, 1998).

Попробуем разобраться, что нам может дать замена антидепрессанта и как это сделать наиболее рационально (не будем забывать, что очередная ошибочная тактика приведет к затягиванию депрессивного эпизода и впоследствии может свести все наши терапевтические воздействия к нулю). Отталкиваемся от того, какой группы изначально был назначен антидепрессант в борьбе с депрессивным эпизодом? Получаем всего несколько схем.

*Если изначально были назначены ТЦА*

Согласно отечественному алгоритму лечения ТРД (С. Н. Мосолов, 2005), препаратом выбора в лечении ТРД должны быть именно ТЦА широкого спектра действия (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) (смотрим приложение 2). Хотя, согласно другим источникам (Э. Б. Дубницкая, 1998) клиническая эффективность «эталонных» ТЦА далеко не абсолютна, в связи с тем, что около 1/3 пациентов обнаруживает явление терапевтической резистентности к препаратам этой группы уже после первого назначения. Но, так или иначе, если изначально были назначены антидепрессанты из группы ТЦА, то меняют их, как правило, на тимоаналептики из группы СИОЗС. Клинически показано (С. Н. Мосолов, 2005; М. Е. Thase, 1995; С. В. Nemeroff, 1996), что замена ТЦА на СИОЗС дает улучшение в 30–50% случаев (считается, что структура СИОЗС более разнообразна). Кроме того, антидепрессанты, относящиеся к группе СИОЗС, в силу различия своей структуры в отношении нейротрансмиттерных систем могут быть взаимозаменяемы, то есть после неудачной терапии одного из препаратов СИОЗС не исключена попытка использования другого препарата из этой же группы.

*Если изначально были назначены СИОЗС*

В этом случае наша тактика выглядит ровно наоборот. Данные метаанализа проведенного в США свидетельствуют о том, что у пациентов с тяжелой депрессивной симптоматикой лекарственные препараты, вызывающие мощное потенцирование как серотонина, так и норадреналина (амитриптилин, кломипрамин и венлафаксин), могут быть эффективнее ранее назначенных СИОЗС.

*Переход к ИМАО*

В данном варианте, если и ТЦА, и СИОЗС первоначально оказались неэффективными, то можно перейти на терапию ИМАО. Показана эффективность препаратов этой группы при ТРД в различных возрастных группах в случае безуспешных попыток пролечить депрессию другими антидепрессантами (В. Н. Guze, 1987;

J. D Amsterdam, 1989). Подробнее о сочетании ИМАО с ТЦА и СИОЗС мы поговорим в следующем разделе.

Какие же сложности могут возникать при тактике смены антидепрессантов? Замена одного депрессанта на другой зачастую может приводить к определенным трудностям, что негативно может отразиться на общем состоянии больного. Например, заменить первый (изначальный) антидепрессант бывает не так просто в связи с тем, что у больного на фоне ранее проводимой терапии частичная депрессивная симптоматика могла и редуцироваться, (предположим, нормализовался сон), а в результате отмены терапии накопленные лечебные эффекты могут быть утрачены. В случае быстрой отмены антидепрессанта возможно развитие абстинентного состояния, при постепенном же снижении дозы антидепрессанта весь процесс замены может занять слишком много времени. Исходя из сказанного Р. J. Cowen (1998) рекомендует уже в самом начале терапии к первому антидепрессанту добавить еще одно лекарственное средство в надежде добиться дополнительного или даже синергического действия.

### ***ШАГ ТРЕТИЙ: КОМБИНИРУЕМ АНТИДЕПРЕССАНТЫ***

Несмотря на все наши попытки, для определенной части пациентов в остром периоде депрессии не наступает терапевтический эффект с применением только одной антидепрессивной монотерапии. Есть данные, что на лечение одним антидепрессантом не реагируют примерно 20–30% больных (Р. J Cowen, 2005).

Терапия комбинации антидепрессантов подразумевает дополнительное назначение второго антидепрессанта по ходу терапии. Такая тактика (одновременное назначение ряда антидепрессантов) именуется в психиатрии *политимолепсия*. Основная цель использования комбинации антидепрессантов — усилить действие неэффективного или частично эффективного препарата «работой» другого антидепрессанта. Фармакологическое обоснование лечения с использованием комбинации антидепрессантов состоит в том, что применение двух препаратов может вызвать более широкий спектр активности моноаминовых проводящих путей, чем каждый из них в отдельности. По мнению С. Н. Мосолова (2005), для проведения любой комбинированной терапии лучше использовать антидепрессанты с коротким периодом полувыведения (смотрим



таблицу 2). Отметим для себя, что одновременное применение двух антидепрессантов разной химической структуры возможно только после проведения накануне по крайней мере двух полноценных курсов монотерапии (В. Н. Краснов, 2002).

#### Комбинирование ТЦА и ИМАО

Данная комбинация известна в практике еще с 60-х годов прошлого века. Надо отметить, что этот подход недостаточно изучен контролируруемыми исследованиями, но есть достаточно много наблюдений на практике об эффективности именно этой комбинации при ТРД. Есть сообщения, согласно которым была получена терапевтическая эффективность лечения резистентных состояний при сочетанном применении ТЦА+ИМАО, хотя отдельное применение этих препаратов до этого было неэффективным. По одним данным, нежелательные эффекты комбинации этих препаратов не более тяжелые, чем при назначении любого из двух препаратов в отдельности, по другим (Д. И. Малин, 2000) — ИМАО сочетать с ТЦА нельзя из-за риска развития гипертонического криза. Считается, что если после применения ИМАО планируется переход на ТЦА, то требуется 2-3х недельный перерыв, *но при ТРД допускается более быстрое присоединение ТЦА после терапии ИМАО при соблюдении определенных правил, а именно:*

- осторожно добавлять ИМАО к ТЦА (а не наоборот!);
- следует избегать назначения имипрамина и кломипрамина;
- исключить прием психостимулирующих препаратов, желательнее избегать назначения нейрорептиков;
- комбинирование ТЦА + ИМАО редко эффективно после назначения «Ньюкаслского» или «серотонинового» коктейля (о нем мы поговорим чуть ниже);
- ИМАО обычно назначают в два приема (утром и днем), ТЦА – однократно на ночь.

#### Комбинирование ТЦА и СИОЗС

Мнение о совместном применении ТЦА и СИОЗС неоднозначное. Есть данные о том, что комбинированное лечение резистентной депрессии ТЦА и СИОЗС может быть эффективным (J. В. Weilburg, 1989; М. Fava, 1995). С другой стороны – есть сообщения, описывающие случаи нежелательных реакций такой совместной терапии с агитацией и эпилептическими припадками, что, по мнению авторов, связано с повышением концентрации ТЦА в плазме крови, так как СИОЗС являются мощными ингибиторами системы цитохрома

450, метаболизирующей ТЦА. Поэтому при сочетании ТЦА + СИОЗС, во избежание развития побочных эффектов, ТЦА назначаются только в низких дозах (например 50 мг/сутки амитриптилина или мелипрамина).

#### Комбинирование СИОЗС и ИМАО

Данная комбинация к применению в практике не рекомендуется по причине развития «серотонинового синдрома», который проявляется тревогой, желудочно-кишечными расстройствами, мышечным гипертонусом, тахикардией, гипертонзией (Д. И. Малин, 2000).

Комбинирование двух или более антидепрессантов способно улучшить переносимость в связи с клинической эффективностью меньших дозировок. В то же время разнообразие возможных фармакокинетических взаимодействий способно увеличить риск серьезных побочных эффектов. Это заслуживает особого внимания, поскольку мониторинг этих препаратов не так широко распространен. Кроме того, риск этот увеличивается и в случае коморбидных соматических заболеваний, которые требуют дополнительной фармакотерапии.

После описания возможных комбинаций антидепрессантов вспомним некоторые альтернативные методики борьбы с резистентными состояниями о которых в силу их фармакологичности будет уместно напомнить именно на этом шаге терапии. Речь пойдет о «контрастной терапии».

Сущность «контрастной терапии» заключается в резкой смене антидепрессантов и их дозировок по ходу терапевтического процесса (Р. Я. Вовин, 1989). Показана целесообразность применения резкого повышения доз антидепрессантов (мегадозы) и последующего резкого снижения (методика «зигзага») или методика полной отмены антидепрессантов при лечении ТРД.

#### *Метод одномоментной отмены антидепрессантов (ООА)*

Методика ООА показана для обрыва затяжных резистентных состояний, когда в процессе терапии появляются признаки адаптации к ПФТ. Согласно сообщениям некоторых авторов (Г. Я. Авруцкий, 1988; С. Н. Мосолов, 1995), эта методика является достаточно мощным средством преодоления терапевтической резистентности и у половины больных приводит к резкому обрыву депрессивной симптоматики. Сущность методики заключается в том, что в течение 10–14 дней проводят этап «насыщения», который включает в себя

наращивание доз ТЦА с холинолитическим действием до максимально допустимых (появление побочных эффектов). Затем всю терапию резко отменяют (для усиления эффекта, проводят инфузионную терапию, назначают диуретики). Редукция депрессивной симптоматики наступает на 5–10 день отмены. На эффективность ООА существенное влияние оказывает точный подбор времени проведения методики. Оптимальным отрезком является период начавшегося послабления симптоматики, не рекомендуется откладывать проведение ООА на более отдаленные этапы, так как это может понизить клиническую эффективность метода.

*Методика экстренного изменения времени назначения антидепрессанта (МЭИВНА)*

Данный подход к лечению ТРД основан на хронобиологических подходах к пониманию депрессивных расстройств. В основе метода лежит преодоление терапевтической резистентности за счет воздействия на десинхронизацию биологических суточных ритмов, который, как известно, сопровождает практически любое депрессивное расстройство (В. Б. Яровицкий 1993). Суть МЭИВНА заключается в том, что вся суточная доза антидепрессанта вводится однократно утром или вечером, после того как проведенная накануне трех-четырёх недельная терапия антидепрессантами (назначаемыми трехкратно в течение суток) не дала положительных результатов. Данная методика проста в применении, к тому же лечебный эффект достигается без повышения суточной дозы антидепрессанта.

### **ШАГ ЧЕТВЕРТЫЙ: АНТИДЕПРЕССАНТ + «НЕАНТИДЕПРЕССАНТ» (АУГМЕНТАЦИЯ)**

Еще в 70-х годах прошлого века при лечении резистентных состояний стали применяться лекарства, не использующиеся в качестве специфических препаратов при лечении депрессии, но способные усиливать ответ на принимаемый антидепрессант. На практике такая тактика получила название «аугментация» (от английского augmentation – увеличение, прирост). Препаратов, способных усиливать антидепрессивное действие тимоаналептиков существует достаточно много, но не все они получили широкое применение на практике. Поэтому ниже будут рассмотрены отдельные фармакологические группы, представляющие особый

интерес для практической деятельности и имеющие доказательную базу своей терапевтической эффективности.

## ***Нормотимики***

### ***1. Литий***

Доказано, что препараты данной группы сглаживают проявления аффективных нарушений. Хотя применение лития наиболее эффективно при маниакальных состояниях, депрессивный компонент тоже поддается значительной редукции. Считается, что литий оказывает как быстрые, так и долговременные эффекты на высвобождение серотонина и норадреналина нервными окончаниями. Выявлено существенное влияние лития на гипоталамо – гипофизарно–адренортикальную систему, заключающееся в увеличении продукции кортизола и АКТГ.

В международных руководствах лечение ТРД с помощью дополнительного назначения лития, считают *стратегией первой линии*, приблизительно 30–65 % пациентов с ТРД отвечают на назначение лития в течение 2–6 недель терапии (М. Fava, 1995; М. Bauer, 2003). Эффективность потенцирования литием различных групп антидепрессантов подтверждена многочисленными плацебо-контролируемыми исследованиями. Например, результаты метаанализа (М. Bauer, 1999) показали, что после добавления лития к антидепрессанту шанс появления терапевтической реакции повышался в три раза по сравнению с плацебо. В некоторых случаях клинические улучшения у резистентных пациентов были отмечены уже в течение 48 часов после начала терапии (С. de Montigny, 1994). Есть данные (Дж. Арана, 2004), что стратегия потенцирования СИОЗС литием не столь распространена, а вот стратегия литий + ТЦА имеет более выраженный эффект.

Концентрация лития в плазме крови, необходимая для получения антидепрессивного эффекта у пациентов с ТРД точно пока не установлена, но, как правило, адекватными считаются концентрации 0,5–0,8 ммоль/л. Рекомендации относительно терапевтических доз лития при ТРД различны. Так, Р. J. Cowen (1998) предлагает начинать терапию с низких доз, например, 200–400 мг в сутки, особенно если пациенты принимают серотонинергические антидепрессанты, к примеру СИООЗ и ИМАО, а в дальнейшем дозу лития следует повышать на 200 мг в неделю. Дж. Арана (2004) рекомендует начинать лечение литием в более высоких дозах: с 300

мг 2–3 раза в день. Проводить терапию комбинации антидепрессантов с солями лития нужно осторожно, так как повышение дозировки может привести к развитию таких нейротоксических реакций, как атаксия, ажитация и миоклонические мышечные подергивания.

Иногда к комбинации «литий + антидепрессант» (с целью дополнительной стимуляции антидепрессивного эффекта) добавляют предшественник серотонина L-триптофан. Данная комбинация получила название «Ньюкаслский», или «серотониновый», коктейль.

## *2. Противосудорожные средства*

Показана эффективность дополнительного назначения других представителей группы нормотимиков – противосудорожных средств, таких как карбамазепин и вальпроат натрия. В ряде сообщений отмечен положительный результат (в 20–40% случаев) при присоединении к антидепрессантам карбамазепина (D. Kahn, 1990; M. Cullen, 1991). Рекомендуемая доза карбамазепина 400–2000 мг/сутки, длительность терапии 3–4 недели.

## *Гормоны щитовидной железы*

Еще в 70-х годах прошлого века было известно, что повышение уровня тиреоидных гормонов в крови приводит к увеличению чувствительности нервной ткани к антидепрессантам. Механизм такого действия объясняется тем, что тиреоидные гормоны мешают связыванию антидепрессантов с белками крови и повышают их свободную фракцию в крови. Есть предположение, что эффект тиреоидных гормонов может быть обусловлен потенцированием скрытого гипотиреоза. Имеются данные, подтвержденные экспериментами на животных, что применение гормонов щитовидной железы приводит к увеличению высвобождения серотонина в корковых структурах. Существует гипотеза, согласно которой трийодтиронин может выступать как сотрансмиттер норадреналина в адренергических структурах нервной системы (Г. Э. Мазо, 2008).

Считается, что гормональный трийодтиронин щитовидной железы (Т3), более эффективное средство дополнительной антидепрессивной терапии, чем тетраидтиронин (Т4) (R. T Joffe, 1990). Клинические исследования показали, что добавление Т3 в суточной дозе 20–40 мг/сутки к неэффективному ТЦА, может дать хороший результат в 50–60 % случаях (R. T Joffe, 1996; P. J. Cowen, 1998). По одним данным (M. E. Thase, 1995), Т3 может

использоваться, чтобы увеличить реакцию других групп антидепрессантов (ИМАО и СИОЗС). По другим данным (Р. J. Cowen, 1998), у больных с ТРД, ТЗ в качестве дополнительного препарата является полезным средством, повышающим эффективность *только* ТЦА, и в настоящее время нет никаких сравнительных данных, которые бы продемонстрировали, что ТЗ может усиливать действие антидепрессантов других групп.

### ***L- триптофан***

L-триптофан обладает антидепрессивным эффектом при некоторых формах депрессии. Препарат является предшественником серотонина, применяется в дозе 4–7 г/сутки, курс терапии составляет 3–4 недели. Рекомендуется одновременно назначать никотинамид (1–4 г/сутки), который препятствует периферическому разрушению триптофана (С. Н. Мосолов, 1995). Имеются данные контролируемых испытаний о том, что добавление L-триптофана может усиливать терапевтический эффект ИМАО (Р. J. Cowen, 1998). Напомним, что назначение L-триптофана рекомендуется для дополнительного потенцирования серотонинергических эффектов комбинаций «литий + ИМАО» и «литий + кломипрамин» («серотониновый коктейль»).

### ***Дофаминостимуляторы (L-дофа и другие)***

Применение дофаминостимулирующих препаратов в терапии ТРД известно с 70-х годов прошлого века и основано на дофаминергической гипотезе аффективных нарушений. Известно, что антидепрессанты оказывают прямое воздействие на дофаминергическую систему. Есть предположение, что при длительном применении антидепрессантов чувствительность дофаминовых рецепторов постепенно снижается (С. Н. Мосолов, 1995). Тактика медикаментозного стимулирования дофаминовой системы с целью антидепрессивного эффекта получила название дофаминостимулирующей терапии (ДАСТ). Положительный клинический эффект дофаминовых антидепрессантов (бупропион, аминептин) и другой дофаминергической терапии (L-дофа, бромкроиптин) выявляется при резистентных состояниях к ТЦА и СИОЗС. Действие ДАСТ развивается достаточно быстро в течение нескольких недель и преимущественно у больных с заторможенными формами резистентных депрессий. L-дофа является предшественником дофамина, применяется в дозе до 3,5–4 г/сутки,

курс терапии длится около месяца. Могут отмечаться побочные эффекты в виде тошноты, снижения артериального давления, головной боли и бессонницы.

### ***Нейролептики***

Определенным антидепрессивным эффектом обладают многие нейролептики: хлорпротиксен (труксал), сульпирид (эглонил), флупентиксол (флюанксол), левомепромазин (тизерцин), рисполепт (рисперидон), оланзапин (зипрекса). Несмотря на это, лечение нейролептиками резистентных депрессий имеют небольшую эффективность – в среднем около 20–30% (М. М. Robertson, 1982), к тому же эмпирических данных, подтверждающих эффективность нейролептиков в лечении ТРД, очень мало. Поэтому применение типичных нейролептиков при терапии депрессии, сегодня ограничивается случаями с выраженными психотическими синдромами. Кроме того, после присоединения нейролептиков есть риски развития экстрапирамидных расстройств и поздней дискинезии. Эти обстоятельства послужили толчком к внедрению в практику лечения ТРД атипичных нейролептиков. Антидепрессивная активность атипичных нейролептиков была обнаружена при лечении больных шизофренией, и сейчас внимание уделяется сочетанному применению атипичных нейролептиков и СИОЗС (Г. Э. Мазо, 2007; 2008). Есть предположение, что эффективность такого сочетанного вида терапии может быть объяснима противоположными фармакологическими эффектами препаратов этих классов на норадренергическую активность.

Сегодня проявляется интерес к таким атипичным антипсихотикам как рисперидон и клозапин особенно при затяжных депрессивных психозах. Об этом свидетельствует появление ряда сообщений, отражающих позитивные результаты лечения этими препаратами (Р. J. Cowen 1998; 2005). Клиническими исследованиями также оценивается эффективность таких атипичных нейролептиков, как сероквель, зипросидон, арипипразол, что может внести существенный вклад в терапию ТРД.

### ***Психостимуляторы***

Психостимуляторы могут увеличивать уровень антидепрессанта в плазме крови, кроме этого, возможное улучшение у больных может быть связано с усилением дофаминергической и

норадренергической нейротрансмиссии (Дж. Арана, 2004). Известно, что психостимуляторы (сиднофен, сиднокарб) повышают надежность отдельных ТЦА при лечении ТРД, протекающих с ипохондрией и двигательной заторможенностью (Э. Б. Арушанян, 2002). Использование психостимуляторов из группы амфетаминов показали эффективность и в сочетании с ИМАО при резистентных состояниях, однако, по мнению зарубежных авторов (J. Fawcett, 1991; R. Fontaine, 1991) возможность развития зависимости от этих препаратов мешает широкому внедрению психостимуляторов в лечении ТРД.

***Полифармакотерапевтический подход к лечению  
резистентных депрессивных состояний  
(по М. В. Иванову, Г. Э. Мазо, 2007)***

Интересной, на наш взгляд, является новая усовершенствованная технология, апробированная на практике в отделении биологической терапии психически больных НИПНИ им. В. М. Бехтерева. Суть данного полифармакотерапевтического подхода заключается в нескольких последовательных этапах, представляющих собой алгоритм преодоления ТРД путем монотерапии антидепрессантами из группы СИОЗС.

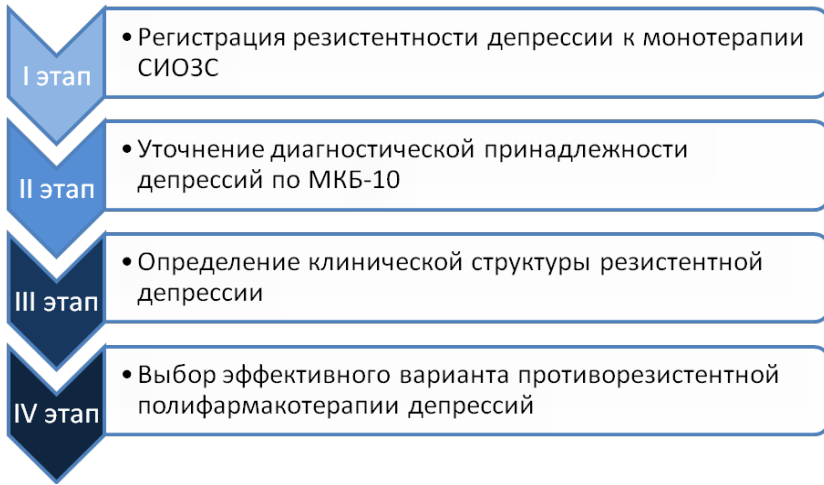
Указанные этапы в общих чертах уже были описаны нами в первом шаге преодоления терапевтической резистентности, но рассмотрим их более подробно относительно резистентности к монотерапии СИОЗС.

**Регистрация резистентности депрессии к монотерапии СИОЗС**

Признаки ТРД регистрируются при отсутствии адекватного ответа на полноценный по длительности курс монотерапии СИОЗС, с использованием достаточных доз антидепрессанта, включая субмаксимальные и максимальные, индивидуальные для каждого из них. При этом длительность лечения составляла достаточно продолжительное время (не менее 4-х недель) и исключала явления псевдорезистентности.



**Этапы преодоления терапевтической резистентности с использованием полифармакотерапевтического подхода**



Уточнение диагностической принадлежности депрессий по МКБ-10

Верификация диагноза депрессивного расстройства проводилась с использованием диагностических рубрик МКБ-10. Из когорты пациентов исключались случаи, соответствующие критериям биполярного аффективного расстройства, невротических депрессий, шизоаффективного расстройства и постприступной депрессии.

Определение клинической структуры резистентной депрессии

На этом этапе традиционно выделяется ведущая структурная триада депрессивного аффекта: меланхолическая, тревожная и апатическая. Однако на этом этапе авторы предлагают более дифференцированно оценить состояние больного, с выделением психопатологических нарушений наиболее четко контурируемых в психическом статусе.

Выбор эффективного варианта противорезистентной полифармакотерапии депрессий

Как уже указывалось ранее, данная методика разработана преимущественно с ориентацией на СИОЗС, благодаря доступности этой группы антидепрессантов для больных и их широкого применения на практике. Базируясь на группе СИОЗС, описанная авторами модель включает два вида полипрогмазии, из которых второй делится на варианты с использованием атипичного и традиционного нейрелептика.

- Комбинированная терапия антидепрессантами: СИОЗС и ТЦА (амитриптилин)

- Тактика аугментации: СИОЗС и атипичный нейрелептик (кветиапин и респеридон) СИЗС и типичный нейрелептик (трифтазин)

Данная технология была апробирована на 174 пациентах с признаками терапевтической резистентности к СИОЗС. Дозы для группы антидепрессантов СИОЗС составляли: флюоксетин 20–60 мг/сутки, сертралин 50–150 мг/сутки, флювоксамин 100–200 мг/сутки, пароксетин 50–200 мг/сутки. Аугментация осуществлялась: амитриптилином в дозе 50–300 мг/сутки, трифтазином 2,5–30 мг/сутки, респеридоном 1–6 мг/сутки, кветиапином 100–300 мг/сутки.

Как следует из проведенного авторами исследования, при лечении резистентных к терапии проявлений *меланхолии и идеомоторной заторможенности* наиболее эффективным является использование комбинации СИОЗС и амитриптилина.

Полифармакологическое лечение ТРД с преобладанием *тревожных расстройств* целесообразно проводить с использованием аугментации СИОЗС с назначением трифтазина или респеридона.

При диагностике в структуре депрессии *коморбидных расстройств (ипохондрических, обсессивных)* трудно подающихся монотерапии СИОЗС, показан переход к аугментации атипичными нейрелептками (кветиапином или респелептом). Менее предпочтительной является комбинация СИОЗС и трифтазина.

*Инсомнические нарушения* при ТРД хорошо поддаются терапии СИОЗС с наложением типичных нейрелептиков (трифтазина), менее эффективно с применением атипичных антипсихотиков (кветиапина и респеридона).

В течение 4-х недель противорезистентной полифармакотерапевтической терапии была показана редукция психопатологической симптоматики свыше 50 % по шкале Гамильтона более чем у половины пролеченных пациентов. При

использовании данной технологии тяжелых осложнений, связанных с отменой лечения, зарегистрировано не было. Частота побочных эффектов, при аугментации СИОЗС и атипичных нейролептиков в большинстве случаев не превышала 10–20%.

В целом приведенные данные позволяют рассматривать комбинированную терапию и тактику аугментации как эффективный метод оптимизации терапии больных с ТРД.

## **ШАГ ПЯТЫЙ:**

### **НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ**

Какой бы мощный ни был антидепрессивный эффект у лекарственных препаратов, на практике бывает так, что, несмотря на все наши терапевтические усилия (доза и длительность терапии, различные комбинации препаратов), в отдельных случаях нам все равно не удается достичь положительного результата. Это заставляет нас обращаться к другим, теперь уже альтернативным (но не менее патогенетически обоснованным), методам лечения ТРД. Методики, которые мы опишем в этом разделе, хорошо известны в психиатрии уже не одно десятилетие, их эффективность (а в большинстве случаев и безопасность) проверены временем и сегодня уже все меньше вызывают дискуссий и разногласий среди врачей. Заметим, что применение классических немедикаментозных методов для борьбы с резистентностью особо популярно в российской психиатрической школе, чего нельзя сказать о западных взглядах, например, единственный биологический метод, который прописывается в алгоритме терапии ТРД за рубежом, это ЭСТ (смотрим приложение 3).

## **1. КЛАССИЧЕСКИЕ НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ**

### ***Электросудорожная терапия (ЭСТ)***

Мы не случайно начали данный раздел с описания именно этой методики. То, что ЭСТ *абсолютна показана* при ТРД, сегодня уже мало у кого вызывает сомнения. Ведь не зря ЭСТ называют «золотым стандартом» при лечении ТРД, потому что эта методика остается самой эффективной и быстродействующей терапией резистентных депрессий.

Напомним общие современные характеристики ЭСТ (по А. И. Нельсону, 2005). Суть метода заключается в лечебном

электровоздействию на головной мозг человека, в результате которого развивается эпилептический припадок. Сегодня стандартом безопасности является проведение ЭСТ под кратковременным внутривенным наркозом с применением миорелаксантов и искусственной вентиляции легких, что полностью устраняет мышечный компонент эпилептического припадка, не снижая лечебного эффекта метода. Механизмов, пытающихся объяснить терапевтическую эффективность ЭСТ, существует достаточно много. Известно, что ЭСТ оказывает влияние на деятельность различных синаптических систем головного мозга (ацетилхолиновых, дофаминовых и других), что проявляется в изменении концентрации медиаторов, чувствительности и плотности рецепторов. ЭСТ воздействует на диэнцефальные структуры мозга, что приводит к существенным гормональным сдвигам за счет влияния на гипоталамо-гипофизарную систему. По ходу курса ЭСТ происходит изменение электрофизиологической активности головного мозга. Показано, что ЭСТ обладает нейрометаболическим действием.

Электровоздействие на головной мозг производят с помощью специального медицинского прибора – электроконвульсатора. В нашей стране и на постсоветском пространстве для проведения ЭСТ используется конвульсатор «Эликон-01», выпуск которого давно прекращен, а конструирование и выпуск нового отечественного прибора пока что является несбыточной мечтой многих практиков-эстологов в нашей стране (на момент написания этой книги).

По современным канонам ЭСТ уже не имеет абсолютных противопоказаний, а единственным относительным противопоказанием является наличие нестабильной внутричерепной опухоли с высоким риском вклинения ствола в большое затылочное отверстие.

Четких рекомендаций о частоте проведения сеансов ЭСТ и длительности курса терапии не существует. Эти параметры подбираются *индивидуально*, в зависимости от клинического состояния больного. Если говорить о ТРД, то в нашей практике ЭСТ назначалась в рамках «ежедневно» – «1 раз в два дня» в течение первой недели терапии, с последующим «растягиванием» промежутков между сеансами и переходом на этап *поддерживающей* ЭСТ. Абсолютно правильной, на наш взгляд, является точка зрения, выдвинутая в зарубежном алгоритме терапии ТРД (Р. J. Cowen, 2005), а именно: *ЭСТ можно применять в любой стадии лечения*

*резистентной депрессии, в зависимости от клинической картины и от необходимости получения быстрого эффекта.* К сожалению, не все разделяют это мнение. Так если посмотреть на отечественный алгоритм терапии ТРД (смотрим приложение 2), то можно заметить, что столь необходимый и результативный метод с патологическим упорством почему-то оказывается на одном из самом последнем, заключительном месте. Показано, что отсутствие положительных результатов после 2– 4 недель безуспешной терапии трех- или четырехциклическими антидепрессантами – уже достаточное основание для назначения ЭСТ (А. И. Нельсон, 2005). К клиническим признакам, которые стимулируют более раннее применение этого метода лечения, относятся следующие: тяжелая депрессия с очень высоким риском совершения самоубийства, депрессивный психоз и выраженные нарушения психомоторных функций.

Согласно статистике, эффективность при переходе с ПФТ на ЭСТ при резистентных состояниях наблюдается в 50–80 % случаев (О. Д. Пуговкина, 2006; P. J. Cowen, 2005). После применения ЭСТ эффективность с констатацией «значительное улучшение» отмечается не меньше, чем в половине случаев, а «полной ремиссии» удавалось достигать в 27% случаев (А. И. Нельсон, 2005).

### ***Атропинокоматозная терапия (АКТ)***

Методика АКТ основана на парентеральном введении в организм пациента высоких и сверхвысоких доз концентрированного раствора атропина сульфата, в результате чего возникает делириозное (реже) или коматозное (чаще) состояние, обладающее лечебным терапевтическим эффектом. Точный механизм терапевтического эффекта АКТ при лечении психических заболеваний на сегодняшний день остается неизвестным (Ю. В. Быков, 2005). Основными механизмами лечебного действия считаются вегетативная защитная мобилизация и диффузное, массивное и продолжительное состояние защитного торможения.

Процедуры АКТ обычно проводят в утренние часы через день, 3 раза в неделю; на курс 15–25 сеансов. Начальная коматозная доза атропина составляет от 75 до 125 мг. Каждую последующую дозу атропина повышают на 12,5–25 мг, достигая таким образом к концу курса максимальных доз (275–300 мг).

К проведению АКТ приступают, как правило, на фоне ранее проведенного безуспешного медикаментозного лечения психических

расстройств или при резистентности пациентов к психотропным препаратам. Что касается непосредственно ТРД, то эффективность применения АКТ при данной патологии была показана как при применении делириозных, так и коматозных доз атропина. Так по данным В. А. Буйкова (2000) у половины пожилых больных с резистентной депрессивно-деперсонализационной симптоматикой удавалось с помощью АКТ достигнуть долгожданной ремиссии.

Методика АКТ, несмотря на имеющиеся научные публикации и значительный практический опыт ее применения, в настоящее время используется крайне ограниченно, что необоснованно обедняет терапевтический арсенал психиатрии. Виной тому, по видимому, является определенный страх перед этой процедурой (основанный на якобы большом количестве осложнений от этой методики, «запрете» применения метода в нашей стране), хотя нет никаких научных оснований считать АКТ методом, вызывающим тяжелые и/или стойкие негативные последствия, к тому же на сегодняшний день в Российской Федерации не существует никаких официальных документов, запрещающих применение АКТ в психиатрической и наркологической практике.

### *Плазмаферез (ПА)*

Плазмаферез (ПА) – метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на замене плазмы крови больного компонентными препаратами крови и (или) кровезаменителями. Основанием для проведения ПА в психиатрической практике послужили результаты многолетних мультидисциплинарных исследований, проводимых как в нашей стране, так и за рубежом. Резистентность к ПФТ у больных эндогенными психозами (адаптация к психотропным препаратам на фоне длительного приема) является основным показанием для проведения ПА в психиатрии. Доказанный эффект ПА в отношении ТРД проявляется в 65% случаев (Д. И. Малин, 1998). Обоснованием применения ПА при ТРД являются следующие факты. Считается, что в развитии ТРД важную роль играет развитие эндотоксикоза, нарушение процессов перекисного окисления липидов и изменение иммунобиологической реактивности организма. Как известно, ПА обладает выраженным детоксикационным и иммунокорректирующим действием. Удаление токсического субстрата приводит к деблокированию клеточных мембран и восстановлению функциональных свойств рецепторов, тем

самым восстанавливается взаимодействие рецептора с лекарственным препаратом. Нельзя не учитывать эффекта общего «стресс-воздействия» связанного с удалением и замещением большого объема плазмы крови.

Проведение обменного ПА состоит из трех этапов: сепарация плазмы с помощью центрифуги, возвращение форменных элементов крови в организм пациента и переливание больному плазмозамещающих растворов. За одну процедуру ПА удаляется от 800 до 1600 мл плазмы, курс терапии состоит из 1–3 процедур. На общее количество операций ПА влияет выраженность и динамика психопатологических проявлений и физическое состояние больного. Считается, что при удалении менее 1200 мл плазмы плазмозамещение может осуществляться только кристаллоидными растворами, при удалении больших объемов должны применяться коллоидные растворы (5–20% альбумин, свежезамороженная плазма).

Противопоказаниями для проведения ПА у психических больных являются (по Д. И. Малину, 1997):

- все виды кровотечений;
- нарушения свертывающей системы крови;
- гиповолемия и гипопроteinемия;
- нарушения гемодинамики;
- гнойно-септические осложнения;
- сердечно-легочная недостаточность;
- тяжелые нарушения функции почек.

Наибольшей редукции в процессе проведения ПА (свыше 70%) подвергаются такие депрессивные симптомы, как: двигательная заторможенность, циркадность, астения и апатия. В 50 % – тоска, суицидные мысли и деперсонализация. Менее 50 % – тревога и сенестопатия. У больных с ТРД, ПА начинают в сочетании с адекватной ПФТ, так как в процессе проведения терапии, восстанавливается чувствительность нервных рецепторов к ПФТ, что приводит к возобновлению лечебного эффекта при применении психотропных препаратов.

Нельзя не упомянуть о сочетанном применении ПА и ЭСТ. Как показывает наша собственная практика данное сочетание этих лечебных воздействий по эффективности может превосходить каждую методику в отдельности.

### *Экстракорпоральная фармакотерапия (ЭФТ)*

Экстракорпоральная фармакотерапия (ЭФТ) – процедура реинфузии клеток крови после их инкубации с определенными лекарственными средствами с целью изменения свойств клеток и/или направленного транспорта препаратов к органам-мишеням. Клетки, используемые для направленного транспорта лекарственного препарата, получили название «фармаоциты». При ЭФТ клетки либо просто инкубируются с лекарственным средством (в нашем случае с антидепрессантами), либо используются дополнительные возможности для усиления проникновения препарата внутрь клеток (добавление АТФ). Положительный терапевтический эффект применения ЭФТ был получен при различных заболеваниях, в том числе и в неврологической практике при лечении эпилепсии и рассеянного склероза. Наша собственная практика показывает, что введение антидепрессанта экстракорпорально имеет существенное терапевтическое преимущество, по сравнению с классическим парентеральным введением, что может рассматриваться как способ борьбы с терапевтической резистентностью и рекомендовано к практическому применению.

### ***Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК)***

ВЛОК – достаточно известный метод физического воздействия на кровь при помощи гелий-неонового лазера. Действие лазерного света низкой интенсивности основано на фотоэффекте регуляции адаптогенных биологических реакций организма, что проявляется в мембранно-протекторном и мембранно-стабилизирующем эффекте. Под влиянием гелий-неонового облучения значительно усиливается неспецифическая реактивность организма, происходит стимуляция иммунной системы. Показано, что ВЛОК ведет к благоприятному исходу патологического процесса и более всего эффективно при затяжном, хроническом течении заболевания, когда стандартные средства оказываются малоэффективными.

Эффективность лазерной терапии при ТРД (на фоне назначения ПФТ) составляет около 60% (Д. И. Малин, 1998). Считается, что особенно чувствительны к ВЛОК пациенты с проявлениями тоски и апатии, менее отчетливый эффект наблюдается при явлениях деперсонализации, навязчивых состояниях и ипохондрии. Как правило, ВЛОК малоэффективно при тревожно-депрессивных состояниях (Н. С. Шпилея, 1994). Известно, что



эффект от лазерной терапии может быть отсроченным и проявляться спустя какое то время после завершения курса терапии.

По одной из технологий ВЛОК проводится на низкоинтенсивном гелий-неоновом аппарате ФАЛМ-1 (В. Л. Минутко, 2006). Длина волны при лазерном облучении – 0,63 мкм, мощность излучения на выходе световода – 8 мВт. Длительность сеанса составляет около 15 минут, на курс терапии требуется от 8 до 12 сеансов. ВЛОК обычно не вызывает осложнений и побочных эффектов.

### *Депривация сна (ДС)*

ДС достаточно часто настоятельно рекомендуется для лечения устойчивой к ПФТ депрессии. В 1966 г. W. Schulte ввел эту методику в психиатрическую практику. Известно, что у больных с депрессией нарушения сна имеются в 83–99% и являются критерием диагностики самой депрессии. В основе методики ДС лежит механизм купирования депрессивной симптоматики за счет инверсии цикла «сон – бодрствование». ДС изменяя структуру сна, удлиняет латентный период и уменьшает продолжительность фазы быстрого сна (так называемая REM-стадия).

Существует три клинических варианта ДС (В. Л. Минутко, 2006): тотальная, частичная и избирательная. Тотальная ДС подразумевает лишение сна на протяжении 36–40 часов. Частичная ДС выглядит так. Сон с 17 часов до 24 часа ночи, в последующем бодрствование до следующего вечера или сон с 21 часа до 1 часа 30 минут, затем бодрствование до следующего вечера. Преимущественно ДС проводится через два дня на третий, курс терапии в среднем включает в себя 5 сеансов. Лишение сна прекращается, если состояние больного не меняется или ухудшается после двух сеансов. В случае улучшения состояния рекомендуется проводить по две ДС в месяц.

Считается, что терапия ДС показана при любой депрессии, которая не сопровождается психомоторным возбуждением. Улучшение настроения происходит постепенно, это выражается в чувстве общего облегчения, уменьшении вялости и апатии, исчезновении душевной боли и горечи. ДС сама не только оказывает положительное действие путем уменьшения депрессии, но и значительно повышает эффект от лечения антидепрессантами, что позволяет существенно уменьшить дозу фармакологических препаратов. Наилучших результатов, как правило, удается достичь при сочетанной терапии: ДС в сочетании с антидепрессантами. Результаты терапевтической эффективности ДС

еще не были подтверждены клиническими рандомизированными исследованиями.

### *Психотерапия*

Согласно распространенному мнению, психотерапия должна быть направлена на редукцию симптомов депрессии, усиление эффектов ПФТ, повышение уровня профессионального и семейного благополучия, замедление темпов формирования депрессии и профилактику ее рецидивов. Психотерапия дает возможность пациентам приспособиться к реальной жизни при сохраняющихся нарушениях аффективной сферы, мышления и установок. Существует большое количество экспериментальных данных, подтверждающих значение социальных и психологических факторов в формировании терапевтической устойчивой депрессии к лекарственным препаратам (В. Л. Минутко, 2006). *Антидепрессант всегда оказывается значительно эффективнее при сочетании с адекватными методами активной психотерапии.* Самый минимальный ее уровень заключается в проявлении искренней заинтересованности в результате лечения, внимательное и доброжелательно отношение к жалобам, просьбам и проблемам больного.

## **2. НЕДАВНО РАЗРАБОТАННЫЕ НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

В этом разделе кратко рассмотрим альтернативные немедикаментозные методики преодоления терапевтической резистентности, которые вошли в практическую медицину не так давно (и в основном за рубежом), но уже имеют определенный доказанный терапевтический потенциал. Речь пойдет о транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), магнитно-конвульсивной терапии (МКТ), стимуляции блуждающего нерва (СБН) и глубокой стимуляции мозга (ГСМ). Эти методики принято объединять, так как их терапевтическое действие направлено на те области мозга, которые имеют непосредственное отношение к патопсихологии депрессивного эпизода. Данные методы разрабатываются в соответствии с гипотезой, основанной на распространенном взгляде на депрессию как на церебральное

расстройство, которое влияет на проводящие пути, соединяющие кортикальные, субкортикальные и лимбические отделы.

Указанные методики – это новые перспективные направления для исследований и сейчас они находятся на этапе включения в диагностический и лечебный арсенал в психиатрии.

### ***Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС)***

ТМС была предложена для терапии депрессии в 1985 г., как методика альтернативная ЭСТ, стимулы которой не достигают судорожного порога и оказывают более локальное воздействие на мозг. ТМС предполагает помещение на скальп электромагнитной катушки, в которой быстро включается и выключается ток большой мощности за счет разрядов конденсаторов. В результате этого на период от 100 до 200 микросекунд возникает магнитное поле, которое проходит сквозь кожу, мягкие ткани и кости черепа, что вызывает электрический ток в нейронах и приводит к их деполяризации, а в дальнейшем и к двигательным эффектам.

Предполагается, что в качестве антидепрессивной мишени для ТМС служит дорсолатеральная префронтальная кора (M. S. George, 2003). Из возможных клинических применений ТМС на практике наибольшее внимание исследователей привлекает терапия депрессивных расстройств, в частности при лечении ТРД. Мнения об эффективности ТМС при резистентных депрессиях противоречивы. Есть исследования (M. S. George et al., 1995; A. Conca et al., 1996), показывающие эффективность ТМС у больных с тяжелыми резистентными депрессиями как в качестве монотерапии, так и в комбинации с антидепрессантами. Однако в большинстве исследований ТМС используется в качестве метода противорезистентной терапии применительно к небольшим и однородным группам больных, что значительно снижает их ценность. В недавно проведенном отечественном рандомизированном исследовании (С. А. Ильин, 2008) показана сопоставимость по глобальной клинической эффективности ТМС и ЭСТ при затяжных, резистентных к ПФТ депрессиях. По другим данным (А. И. Нельсон, 2005), усредненная терапевтическая эффективность ТМС при депрессиях едва достигает 60 %. В связи с этим ТМС рекомендуется при мягких и стертых депрессиях, в то время как при резистентных формах основная роль по-прежнему отводится ЭСТ.

Классически ТМС проводят по унилатеральной методике на проекцию левой, дорсолатеральной префронтальной области, реже стимуляция осуществляется на правой области. Согласно В. Л. Минутко (2006), курс ТМС при лечении депрессий составляет в среднем 10 сеансов, продолжительность около 30 минут. Сеансы проводят через день, параметры стимуляции – 1,6\1Гц. ТМС обычно выполняется в виде амбулаторных сеансов и в отличие от ЭСТ не требует анестезиологического обеспечения. Больные обычно не отмечают никаких побочных эффектов кроме возникающей в отдельных случаях легкой головной боли и дискомфорта в месте стимуляции.

### ***Магнитно-конвульсивная терапия (МКТ)***

МКТ – представляет собой вариант повторяющейся ТМС, но эта методика использует более сильные параметры для стимуляции головного мозга. МКТ имеет на 40% более сильную мощность по сравнению с ТМС, более высокую частоту и пролонгированный импульс около 0,4 мс (для вызывания эпилептического припадка в терапевтических целях). Предполагается, что МКТ может стать разновидностью ЭСТ, сохранившей ее терапевтическую эффективность с параллельным снижением побочных эффектов. Эффект МКТ объясняется развитием вторичного эпилептического припадка, имеющего локальное воздействие в определенных областях головного мозга. Сообщения об антидепрессивном эффекте МКТ пока единичны (S. H., Lisanby, 2001; T. D. Moscrip, 2005), что требует дальнейших клинических исследований в этой области.

### ***Стимуляция блуждающего нерва (СБН)***

СБН как метод лечения депрессивных расстройств был предложен относительно недавно, в 1994 году. Точного механизма воздействия СБН на мозг, в результате которого возникает антидепрессивный эффект, пока еще не известно. Начало для использования этой методики в практике депрессивных расстройств было положено после получения результатов научных исследований, показавших изменение настроения у пациентов с эпилепсией получавших терапию СБН (M. S. George et al., 2003). Есть предположение, что СБН включает в систему центростремительной афференции к вагусным ядрам в стволе мозга, которые связаны с мозговыми структурами, вовлеченными в регуляцию настроения (гиппокамп и голубое пятно). Также имеются

данные, что после СБН отмечается увеличение содержания биогенных аминов в лимбической области мозга (В. Л. Минутко, 2006).

Методика СБН выглядит следующим образом. Небольшой генератор (размером примерно с сердечный пейсмейкер) имплантируется в верхний отдел груди и соединяется электродами с левым блуждающим нервом на шее, по которому импульсы передаются в мозг. Аппарат запрограммирован на генерацию электрического тока каждые 5 минут. Благодаря чрескожному неинвазивному программированию имеется возможность настраивать параметры стимуляции с учетом изменения клинического состояния пациента. Считается, что побочные эффекты при проведении СБН минимальны (во время сеанса некоторые пациенты могут испытывать пощипывание, охриплость голоса или желание покашлять).

Приводятся интересные данные, согласно которым пациенты, страдавшие депрессией в среднем около 10 лет и безуспешно пролеченные различными схемами терапии (от антидепрессантов до ЭСТ), получили долгожданный терапевтический эффект после проведения СБН. Так, из 60 пациентов включенных в исследование, у 30% было отмечено 50%-ное улучшение в отношении симптомов депрессии и качества жизни в целом на отрезке в 10 недель после имплантации прибора. В дальнейшем было выявлено, что улучшение сохраняется или даже нарастает спустя год после терапии: так, состояние 46% пациентов существенно улучшилось или симптомы депрессии у них купировались вообще.

### *Глубокая стимуляция мозга (ГСМ)*

ГСМ – самая молодая из новых альтернативных методик, которая в будущем может быть применена для борьбы с ТРД. ГСМ занимает промежуточное положение между нейрохирургическими и неинвазивными методиками лечения заболеваний головного мозга. Физиологическое обоснование метода следующее (А. И. Нельсон, 2005). Считается, что в основе ряда психических болезней лежит патологическая циркуляция электрических импульсов в замкнутых нейронных цепях. Предполагается, что разрыв таких цепей с помощью ГСМ может привести к купированию проявлений болезни.

Для осуществления ГСМ специальный микроэлектрод вводится в глубину мозга, в точно заданное место, с помощью стереотаксической операции. В дальнейшем миниатюрный электрод (около 1 мм) присоединяется к имплантируемому подкожно

электростимулятору, после чего пациент длительно живет с данной имплантированной системой. Осложнения после стимуляции крайне редки: описаны парестезии, нарушения равновесия, ухудшения настроения и памяти.

Сегодня ГСМ показала свою терапевтическую эффективность в основном при лечении болезни Паркинсона и при других двигательных расстройствах. Сообщения об антидепрессивном эффекте ГСМ пока что единичны и описывают испытания на небольшой по количеству группе депрессивных больных (В. Н. Kopell, 2004).

### ***Светотерапия (фототерапия)***

Среди применяемых в последнее время немедикаментозных методов лечения депрессии активно используется терапия ярким белым светом (к сожалению, в большинстве случаев не у нас, а за рубежом). В основе метода лежит нормализация измененных болезнью биологических ритмов (десинхроноз). В основном данная методика применяется при лечении сезонных аффективных расстройств. Показано, что с удлинением темной фазы суток в осенний период у пациентов с сезонными аффективными расстройствами прогрессирует депрессивная симптоматика, а с нарастанием светлой фазы суток выраженность симптомов уменьшается. Секрет такой периодичности разгадан давно, в основе данных изменений лежит выработка гормона пинеальной железы – мелатонина. В 80-х годах прошлого века было показано, что яркий белый свет приводит к блокаде выработки мелатонина, после чего светотерапия начала широко использоваться при лечении сезонных и несезонных аффективных расстройств, инсомнии. В поле внимания ученых попали и резистентные депрессии, оказавшиеся чувствительными к воздействию фототерапии. Терапия ярким белым светом основана на воздействии света через сетчатку глаза на пинеалоциты шишковидной железы. В результате этого выработка мелатонина снижается, а выработка серотонина и дофамина увеличивается (это и есть возможный механизм купирования депрессивной симптоматики).

Фототерапия проводится по методике, которая заключается в том, что больной ежедневно (желательно в утренние часы) принимает сеансы света. При этом пациент либо находится в ярко освещенном помещении или же рядом со специальным интенсивным источником

света, снабженным фильтрами для защиты глаз (профилактика катаракты глаза из-за возможного поражения сетчатки) (В. Л. Минутко, 2006). В настоящее время для терапии депрессивных расстройств с помощью светотерапии разработаны настольные и стационарные приборы. В качестве источников света используют лампы накаливания, расположенные на потолке на высоте около 2,5 метров, при этом используются около 30 ламп накаливания по 200 Вт. По другим рекомендациям (А. Д. Соловьева, 2000) колпак лампы устанавливается под углом 45 градусов по отношению прямой, проведенной мысленно от центра глазного яблока до горизонтальной оси лампы. Пациент находится от лампы на расстоянии 60 см; сеанс длится 60 минут, за сеанс больной получает около 3500–4000 lux. Общее количество сеансов светотерапии варьирует в пределах 15, хотя это цифра весьма условна, так как общее количество процедур будет определять индивидуальная картина течения депрессии у пациента.

Терапевтический эффект возможен уже как во время проведения первого сеанса светотерапии, так и через несколько дней после его завершения. Среди побочных эффектов может отмечаться повышение артериального давления, легкая сонливость или бессонница, раздражительность, головные боли.

## **СДЕЛАЕМ ВЫВОДЫ (вместо заключения)**

В завершении хотелось бы подчеркнуть ключевые моменты, связанные с общей проблематикой ТРД, а именно:

1. ТРД является серьезной клинической проблемой, с которой приходится сталкиваться врачам-практикам уже не одно десятилетие. Статистика показывает на неуклонный рост *истинных* ТРД среди общего спектра депрессивных расстройств.

2. В большинстве случаев явления псевдорезистентности (нарушения дозы и длительности назначения антидепрессантов, коморбидная отягощенность) заставляют ошибочно выносить вердикт о «нечувствительности» к антидепрессантам, приводя к ложным статистическим завышениям процента ТРД на практике.

3. Несмотря на актуальность данной темы, ТРД до сих пор еще не выделены в отдельную нозологическую единицу, тем самым, находясь среди «тяжелых», «хронических» и «рекуррентных» депрессивных состояний.

4. Клинические критерии ТРД весьма размыты и трудно применимы в качестве диагностического теста на практике.

5. Несмотря на существующие пошаговые алгоритмы борьбы с резистентными состояниями, данные тактики имеют более рекомендательный характер, нежели столь необходимые разработанные и утвержденные стандарты оказания помощи больным с ТРД.

6. Из множества методик, предложенных за время существования и лечения ТРД, только единичные методы имеют необходимую доказательную базу, а новые, нефармакологические и альтернативные, методы борьбы с ТРД еще находятся на стадии включения в лечебный арсенал психиатрии.

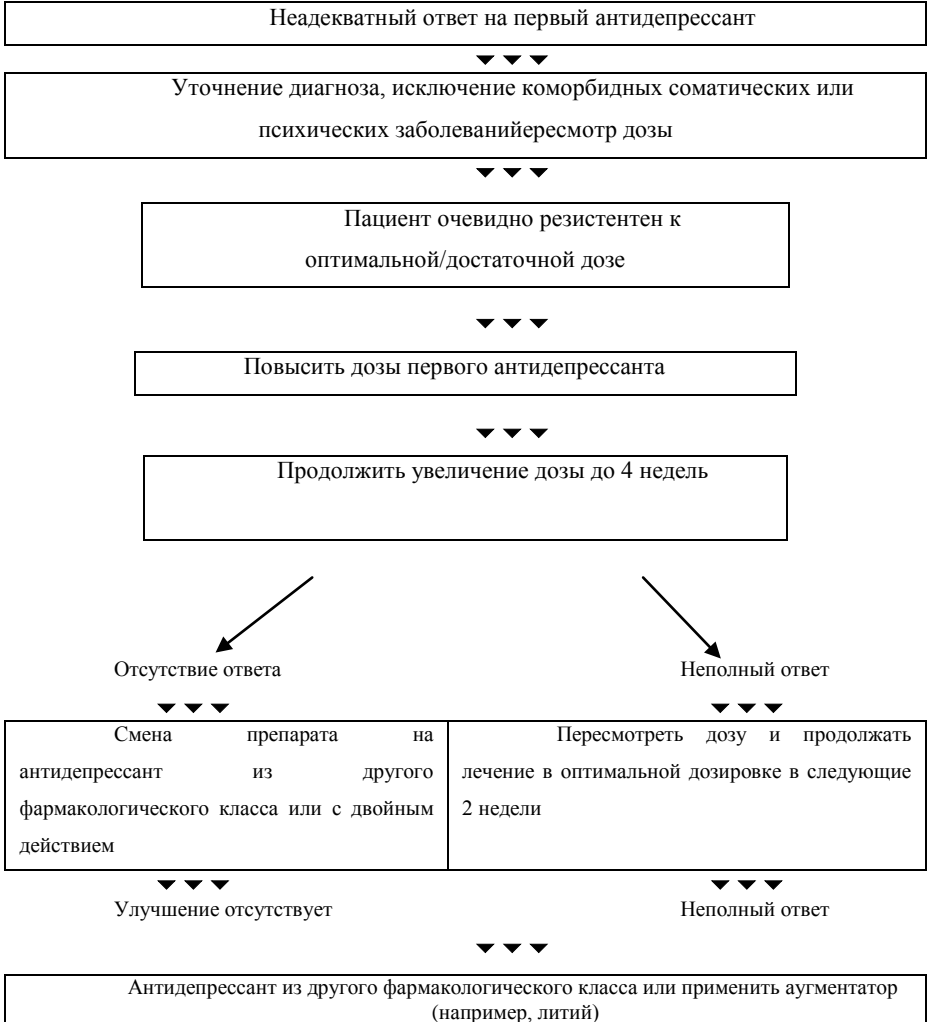
7. Более серьезный подход к проблеме ТРД, в виде разработки диагностических критериев этого состояния и четких алгоритмов противорезистентной терапии повысит качество оказания помощи этому контингенту больных и возможно, приостановит статистический рост ТРД.



# ПРИЛОЖЕНИЯ

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

### Тактика в отношении пациентов с неадекватным ответом на терапию антидепрессантом (Hirschfeld et al., 2002)



**Этапы (алгоритм) лечения терапевтически резистентной депрессии по С. Н. Мосолову 1995, с изменениями**

**1й этап**

Трициклический антидепрессант с широким профилем биохимического действия и мощным тимоаналептическим эффектом  
(амитриптилин, имипрамин, кломипрамин)  
Если клинический эффект недостаточен, то:



Есть основания предположить, что больному свойственна псевдорезистентность, и перейти к проведению 2-го этапа терапии



**2й этап**

Антидепрессант избирательного действия: - норадренергический (дезипрамин, мапротилин, дибензепин и другие) - серотонинергический (Флуоксетин, Сертралин, Флувоксамин и другие) - дофаминергический (бупропион, аминептин)  
Если клинический эффект недостаточен, то:



Следует уточнить диагностику и выявить возможные причины, препятствующие достижению положительного результата. Отсутствие таких причин позволяет считать, что больному свойственна **ОТНОСИТЕЛЬНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ**, и перейти к 3му этапу терапии



**3-й этап**

**СОЧЕТАННАЯ ТЕРАПИЯ\***: - серотонинергический антидепрессант или ингибитор МАО + карбонат лития  
- «ньюкаслский коктейль» (то же + триптофан) - то же + карбамазепин - трициклический антидепрессант + ингибитор МАО - миансерин\*\* + трициклический антидепрессант или ингибитор МАО или серотонинергический антидепрессант  
**ОДНОМОМЕНТНАЯ ОТМЕНА:**

- с диуретиками
- с терапией «прикрытия»

**СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОРЕЗИСТЕНТНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ:**

**лекарственные \*\*\***

- трийодтиронин
  - L – триптофан
  - метилфенидат
  - L –дофа и другие дофамин-стимуляторы
  - иммуномодуляторы
  - токоферол
  - фолиевая кислота
- немедикаментозные**
- депривация сна
  - фототерапия
  - плазмаферез
  - нормобарическая оксигенация
  - лазеротерапия
  - рефлексотерапия
  - разгрузочно-диетическая терапия

**Монотерапия ингибиторами МАО**

Если клинический эффект недостаточен, то:



В случае неэффективности одного или двух методов третьего этапа терапии следует

переходит к 4му этапу терапии

▼▼▼  
4й этап

Электросудорожная терапия (моноталеральная, реже униталеральная) в случае необходимости после курса можно применить антидепрессант (лучше не использовавшийся ранее)

Если клинический эффект недостаточен, то:

▼▼▼  
Следует думать о наличии у данного больного  
**абсолютной резистентности**

▼▼▼  
5й этап

- длительные курсы тимоаналептической терапии
- новые варианты сочетанной терапии (см. 3й этап)
- новые специальные противорезистентные мероприятия (см. 3й этап)

\*- **Последовательность перечисления значения не имеет**

\*\* - **Блокатор пресинаптических альфа2-адренорецепторов**

\*\*\* - **Обычно присоединение к трициклическому антидепрессанту**

### ПРИЛОЖЕНИЕ 3

#### **Суммарная тактика терапии резистентной депрессии по Р. J. Cowen 1998**

а) В процессе лечения довести величину дозы лекарственного препарата до максимальной в зависимости от переносимости (при депрессивном психозе добавить нейролептик);

б) замена антидепрессанта (например, ТЦА на СИОЗС, и наоборот);

в) добавление лития;

г) добавление триодтиронина;

д) подключение ИМАО (можно продолжать вместе с литием);

е) другие комбинации (например, ИМАО + ТЦА, литий + ИМАО + L-триптофан, литий + кломипрамин + L-триптофан).

*ЭСТ можно применять в любой стадии лечения в зависимости от клинической картины и от необходимости получения быстрого эффекта.*

## Основная литература

1. Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психических больных: Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: «Медицина», 1988. – 528 с.
2. Аксенова И. О. Затяжные и терапевтически резистентные депрессивные состояния (по материалам литературы). В кн.: Терапевтическая резистентность при шизофрении и аффективных психозах. – Л, 1975. – с.75–88.
3. Арана Дж., Розенбаум Дж. Фармакотерапия психических расстройств / Пер. с англ. – М.: Издательство БИНОМ, 2004. – 416 с.
4. Арушанян Э. Б. Антидепрессанты (в вопросах и ответах). – Ставрополь: Изд-во. СГМА, 2002. – 336 с.
5. Арушанян Э. Б. Хронофармакология на рубеже веков. Ставрополь: Изд-во. СГМА, 2005. – 576 с.
6. Балашов А. М. К вопросу о резистентности к фармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. – 2009, 1(109). – С. 90–91.
7. Бондарь В. В. Терапевтически резистентные эндогенные депрессии (клиника, типология, вопросы патогенеза и лечения). Дис. ... канд. мед. наук. – М.: 1992.
8. Буйков В. А. Биологические методы в преодолении терапевтической резистентности у депрессивных больных пожилого возраста. XIII съезд психиатров России (материалы съезда). М.: Медпрактика, 2000. – С. 153–154.
9. Быков Ю. В., Нельсон А. И. Атропинокоматозная терапия: взгляд на проблему (Обзор литературы). Опубликовано на вэб сайте «Российский психореаниматологический ресурс» <http://www.psychoreanimatology.org> 15.05.2005 г.
10. Вертоградова О. П., Петухов В. В. Затяжные депрессии (закономерности формирования, прогноз, терапия). Социальная и клиническая психиатрия. – 2005; 4(15). – С.18–23.
11. Вовин Р. Я. О некоторых клинико-психопатологических характеристиках терапевтической резистентности при шизофрении. В кн.: Терапевтическая резистентность при шизофрении. Л.: 1975. – С. 5–13.
12. Вовин Р. Я., Аксенова И. О. Затяжные депрессивные состояния. Л.: Медицина, 1982. – 192 с.

13. Вовин Р. Я., Аксенова Л. И., Кюне Г. Е. Проблема хронизации психозов и преодоление терапевтической резистентности (на модели депрессивных состояний). Фармакотерапевтические основы реабилитации психически больных. — М.: Медицина, 1989. - с. 151–181.
14. Дубницкая Э. Б. Новое поколение антидепрессантов – ингибиторов моноаминооксидазы. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1998, 10(98). С. 63– 67.
15. Иванов М. В., Мазо Г. Э. Полифармакотерапевтический подход к лечению резистентных депрессивных состояний (усовершенствованная медицинская технология). СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского психоневрологического института им В. М. Бехтерева, 2007. - 28 с.
16. Ильин С. А., Цукарзи Э. Э., Мосолов С. Н. Сравнительная эффективность и переносимость циклической транскраниальной магнитной стимуляции и электросудорожной терапии при затяжных, терапевтически резистентных депрессиях. Социальная и клиническая психиатрия. – 2008, 2. - С. 73–80.
17. Краснов В. Н. Современные подходы к терапии депрессий. Русский медицинский журнал. – 2002, 12-13(10). С. 553–555.
18. Любов Е. Б., Саркисян Г. Р. Депрессивные расстройства: фармакоэпидемические и клинико-экономические аспекты. Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006, 2(16). - С. 93–100.
19. Мазо Г. Э. Терапевтически резистентные депрессии: подходы к терапии. Социальная и клиническая психиатрия. -2004, 4(14). С. 59–65.
20. Мазо Г. Э., Горбачев С. Э., Петрова Н. Н. Терапевтически резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению. Вестник Санкт-Петербургского университета. - 2008; вып. 2,сер 11.- С.87–96.
21. Малин Д. И. Плазмаферез в психиатрии и наркологии. – М., 1997. - 143 с.
22. Малин Д. И. Побочное действие психотропных средств. – М.: Вузовская книга, 2000 - 208 с.
23. Малин Д. И. Современные подходы к проблеме интолерантности и психофармакотерапии у больных эндогенными психозами. Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003, 1(5). С. 38–40.
24. Малин Д. И., Недува А. А., Цуркази Э. Э. и др. Плазмаферез как средство преодоления резистентности к психотропным средствам у

- больных с обсессивно-компульсивными расстройствами. Тревога и обсессии. М.: РАМН НЦПЗ, 1998. - С. 229–232.
25. Минутко В. Л. Депрессия. М.: ГОТАР-Медиа, 2006. - 320 с.
26. Михайлов Б. В. Проблема депрессий в общесоматической практике. Международный медицинский журнал. – 2003, 3(9). –С. 22–27.
27. Морозова М. А. Относительная лекарственная резистентность как следствие ошибочного подхода к лечению больного. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2000, 12(100). - С. 68–72.
28. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. - 568 с.
29. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. Русский медицинский журнал. – 2005, 12(13). – С. 852–857.
30. Мосолов С. Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления. Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004, 2. – С.128-132.
31. Мосолов С. Н., Миссионжник Э. Ю., Шаров А. И. и др. Применение дофаминстимулирующей терапии у больных эндогенными депрессиями. Социальная и клиническая психиатрия. – 1995, 4(3). - С. 76–81.
32. Нельсон А. И. 1999 г. Клинико-организационная модель подразделений интенсивной терапии и реанимации в структуре психиатрических больниц. Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999.
33. Нельсон А. И. Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии. М.; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. - 368 с.
34. Подкорытов В. С., Чайка Ю. Ю. Депрессия и резистентность. Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2002, 1. - С. 118–124.
35. Пуговкина О. Д., Холмогорова А. Б., Цукарзи Э. Э. и др. Динамика когнитивных функций у пациентов с резистентными депрессиями при применении электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции. Социальная и клиническая психиатрия. – 2006, 2(16). – С. 47–51.

36. Пучков И. И. Отказы от психофармакотерапии у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами. Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. – М., 2005.
37. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. - 432 с.
38. Смулевич А. Б. Депрессия как общемедицинская проблема: вопросы клиники и терапии. Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006, 3(8). - С. 4–10.
39. Соловьева А. Д. Нелекарственные методы лечения депрессии. Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000, 1. - С. 18–20.
40. Сонник Г. Т., Шульга А. И., Иващенко Г. Е., Ковачев В. И. Механизмы возникновения терапевтической резистентности при затяжных депрессивных состояниях (морфологические исследования гипоталамуса). Журнал невропатологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 1990, 10(90). - С.71-73.
41. Шпилея Н. С., Перстнев С. В., Власенко В. И. Применение внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении резистентных к терапии психозов. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева 1994, 1. – С.118-120.
42. Яничак Ф. Дж., Дэвис Д. М., Айд Ф. Дж. Принципы и практика психофармакотерапии / Пер. с англ. — Киев: Ника-Центр, 1999. - 694 с.
43. Яровицкий В. Б. Хронофармакологический вариант лечения антидепрессантами терапевтически резистентных депрессивных состояний. Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. – Спб., 1993.
44. Amsterdam J. D., Berwisch N. J. High dose tranylcypromine therapy for resistant depression. Pharmacopsychiatry. – 1989, 22. – P. 21–25.
45. Ballas C., Staab J. P, Evans D. L. Strategies for treatment-resistant depression. Psychopharmacol Bull. – 2002, 36(4). – P. 39-62.
46. Bauer M., Adli M., Baethge C. et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. Can J Psychiatry. – 2003, 48(7). – P. 440-448.
47. Bauer M., Dypfmer, S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. Journal of Clinical Psychopharmacology. – 1999, 19. – P. 427–434.
48. Conca A., Koppi S., Konig P. et al. Transcranial magnetic stimulation: a novel antidepressive strategy? Neuropsychobiology. – 1996, 34. - P. 204-207.

49. Cowen P. J. Pharmacological management of treatment-resistant depression. *Advances in Psychiatric Treatment*. – 1998, 4. – P. 320–327.
50. Cowen P. J. New drugs, old problems. *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2005, 11. – P. 19–27.
51. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. *Bull. WHO*. – 2000, 78. – P. 413–426.
52. Cullen M., Mitchell P., Brodaty H. et al. Carbamazepine for treatment-resistant melancholia. *J Clin Psychiatry*. – 1991, 52. P. 472–476.
53. de Montigny C. Lithium addition in treatment-resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol*. – 1994, 9 (Suppl 2). P. 31–35.
54. Fava M., Rappe S. M., Pava J. A. et al. Relapse in patients on long-term fluoxetine treatment. *J Clin Psychiatry*. – 1995, 56. – P. 52–55.
55. Fawcett J., Kravitz H. M., Zajecka J. M., Schaff M. R. CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. *J Clin Psychopharmacology*. – 1991, 11. P. 127–132.
56. Fontaine R., Ontiveros A., Elie R., Vézina M. Lithium carbonate augmentation of desipramine and fluoxetine in refractory depression. *Biol Psychiatry*. – 1991, 29. – P. 946–948.
57. Frank E., Kupfer D. J. Axis II personality disorders and personality features in treatment-resistant and refractory depression. In: Roose S. P., Glassman A. H., eds. *Treatment strategies for refractory depression*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1990. - P. 205–221.
58. George M. S., Wassermann E. M., Williams W. A. et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*. – 1995, 6. – P. 1853–1856.
59. George M. S., Rush A. J., Sackeim H. A., Marangell L. B. Vagus nerve stimulation (VNS): utility in neuropsychiatric disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. – 2003, 6. – P. 73–83.
60. Guze B. H., Baxter L. R., Rego J. Refractory depression treated with high doses of a monoamine oxidase inhibitor. *J Clin Psychiatry*. – 1987, 48. – P. 31–32.
61. Hirschfeld R. M., Montgomery S. A., Aguglia E. et al. Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options. *J Clin Psychiatry*. – 2002, 63. – P. 826–837.
62. Joffe R. T., Levitt A. J. Antidepressant failure: augmentation or substitution? *J Psychiatry Neurosci*. – 1995, 20. – P. 7–9.
63. Joffe R. T., Levitt A. J., Sokolov S. T. Augmentation strategies. *J Clin Psychiatry*. – 1996, 57 (Suppl 7). – P. 25–31.



64. Joffe R. T., Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res.* – 1990, 32. – P. 241-245.
65. Kahn D. Carbamazepine and other antiepileptic drugs in refractory depression. In: Roose S. P., Glassman A. H., eds. *Treatment strategies for refractory depression.* Washington, DC: American Psychiatric Press; 1990. – P. 75–107.
66. Keller M. B. Course outcome and impact on the community. *Acta Psychiat. Scand.* – 1994, 89. – P. 24–34.
67. Kopell B. H., Greenberg B., Rezai A. R. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *J Clin. Neurophysiol.* – 2004, 21. – P.51-67.
68. Lisanby S. H., Morales O., Payne N. et al. New developments in electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy. *CNS. – Spectr.* 8. - P. 529-536.
69. Lisanby S. H., Schlaepfer T. E., Fisch H. U., Sackeim H. A. Magnetic seizure therapy of major depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001, 58. – P. 303-305.
70. Moscrip T. D., Terrace H. S., Sackeim H. A., Lisanby S. H. Randomized controlled trial of the cognitive side-effects of magnetic seizure therapy (MST) and electroconvulsive shock (ECS). *Int. J Neuropsychopharmacol.* – 2005, 1. P. 1-11.
71. Nemeroff C. B. Augmentation strategies in patients with refractory depression. *Depress Anxiety.* - 1996-97, 4. - 169-181.
72. Nierenberg A. A., White K. What next? A review of pharmacologic strategies for treatment resistant depression. *Psychopharm Bull.* – 1990, 26. – P. 429–460.
73. Russell J. M., Hawkins K., Ozminkowski R. J. et al. The cost consequences of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* – 2004, 65(3). – P. 341-347.
74. Thase M. E., Kupfer D. J. Characteristics of treatment-resistant depression. In: Zohar J., Belmaker R. H., eds. *Treating resistant depression.* New York: PMA Publishing, 1987. - P. 23–45.
75. Thase M. E., Rush A. J. When at first you don't succeed, sequential strategies for antidepressants non-responders. *Journal of Clinical Psychiatry.* – 1997, 58. - P. 23–29.
76. Thase M. E., Rush J. A. Treatment-resistant depression. In: Bloom F. E., Kupfer D. J., eds. *Psychopharmacology.* New York: Raven, 1995. – P. 1081-1097.

77. Trivedi M. H. Treatment-resistant depression: new therapies on the horizon. *Ann Clin Psychiatry*. – 2003, 15(1). – P. 59-70.
78. Weilburg, J. B., Rosenbaum, J. F., Biderman, J., et al. Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts non-responders to responders: a preliminary report. *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1989, 50. P. 447-449.

**Быков Юрий Витальевич**

## **РЕЗИСТЕНТНЫЕ К ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ**

Подписано в печать 12.10.2009 г.

Формат 60x84 1/16

Бумага офсетная

Усл. печ. л. 5,23

Уч. –изд.л. 5,12

Заказ 211

Тираж 500 экз.

Отпечатано в ООО «Идея +»

© Быков Ю. В., 2009