

УДК 616.895.4–085:615.214(048.8)

АРИПИПРАЗОЛ КАК СРЕДСТВО АУГМЕНТАЦИИ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ У БОЛЬНЫХ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Е. Г. Костюкова

*Отдел терапии психических заболеваний
ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»*

Подходы к терапии депрессивных состояний в последние десятилетия являются одной из наиболее обсуждаемых и изучаемых проблем в психиатрии. Это связано как с высокой распространенностью депрессии и значительным ущербом, который она наносит самому заболевшему и обществу в целом, так и с наличием значительного числа случаев, когда имеющиеся методы терапии оказываются неэффективными. Распространенность депрессии в популяции оценивается от 3 до 6%, причем около 1% случаев ежегодно диагностируется впервые. Риск заболевания в течение жизни составляет около 20% [6]. По данным ВОЗ и Национального института психического здоровья США [7] до 25% женщин и 7–12% мужчин хотя бы раз в жизни перенесли отчетливый депрессивный эпизод. У 70% больных наблюдаются рецидивы заболевания. По данным Всемирной Организации Здравоохранения депрессия стоит на первом месте среди других хронических заболеваний по связанному с ней числу лет нетрудоспособности [17].

Смертность среди больных депрессией мало уступает смертности от сердечно-сосудистых заболеваний: 15% больных депрессией совершают суицид. Депрессия наносит также огромный материальный ущерб обществу в целом, занимая четвертое место среди других заболеваний по бремени расходов, которое несет общество. При этом большая часть материальных затрат связана с нетрудоспособностью больных и лишь 3% – с расходами на антидепрессанты, применяющиеся в процессе терапии.

Показатели нетрудоспособности и смертности при депрессии поражают неадекватно высоким уровнем, если принять во внимание, что речь идет не о прогрессирующей несовместимой с жизнью соматической патологии, а о заболевании, имеющем рецидивирующий характер с наличием интермиссий, характеризующихся состоянием полного выздоровления. Депрессия является одним из наи-

более распространенных заболеваний среди тех, с которыми сталкиваются врачи общей практики [25]. Учитывая сказанное, неудивительно, что вопросы терапии депрессии переросли из психиатрической в общемедицинскую проблему и в последние годы привлекают к себе внимание все более широких кругов специалистов, работающих в области медицины.

В настоящее время основной целью терапии депрессивных состояний является достижение полной ремиссии, которая является основным условием для полноценной социальной реабилитации пациента. В арсенале врача за последние годы появилось значительное число новых высокоэффективных антидепрессантов, имеющих различные механизмы действия и затрагивающие различные звенья патогенетической цепи депрессии. Несомненно, они позволили существенно повысить безопасность проводимой терапии. Однако по-прежнему не существует такого лекарственного препарата, который надежно и гарантированно обеспечивал бы полную редукцию симптоматики после проведенного курса адекватной терапии. Приблизительно 60% больных после первого такого курса терапии антидепрессантами не удовлетворяют принятым критериям ремиссии [9], у значительного числа наблюдается частичный эффект терапии (25–49% редукция симптоматики) или сохраняются резидуальные симптомы [10], которые препятствуют восстановлению преморбидного уровня социальной активности.

В настоящее время для таких пациентов используются различные подходы: и смена антидепрессанта на препарат этой же группы, но с другим механизмом действия, и комбинированная терапия, и аугментация, то есть присоединение к антидепрессанту препаратов других фармакологических групп. Проблема заключается в том, что исследования эффективности этих подходов крайне малочисленны. В частности, в одном из таких исследова-

ний показано, что стратегия смены антидепрессанта при неэффективности первого курса в трети случаев не приводила к формированию ремиссии, а после второго неэффективного курса показатели ремиссии существенно ухудшались [26].

В клинической практике в последние годы при неэффективности антидепрессантов все чаще используется присоединение атипичных антипсихотиков для оптимизации терапии. Открытые исследования различных антипсихотиков показали их эффективность в качестве адъювантной терапии депрессий [2, 11, 18, 23]. В то же время в рандомизированных контролируемых исследованиях оланзапина в комбинации с флуоксетином [28, 31] или рисперидона с циталопрамом [24] были получены неоднозначные результаты. В других рандомизированных контролируемых исследованиях попытки продемонстрировать воспроизводимый позитивный результат такой терапии или показать преимущества одного из препаратов перед другим до последнего времени оставались безуспешными [20, 24, 28].

Проведенные в последние годы исследования, доказавшие эффективность присоединения арипипразола к антидепрессантам при их неэффективности, открывают новые перспективы в решении проблемы лечения резистентных к терапии депрессий. В настоящий момент арипипразол разрешен к медицинскому применению в качестве дополнения к антидепрессантам в терапии большого депрессивного расстройства.

Особенности фармакологического профиля арипипразола обеспечивают теоретическое обоснование его антидепрессивного эффекта. Как известно, по механизму действия арипипразол отличается от других антипсихотиков. Он является мощным частичным агонистом D2 и D3 рецепторов, частичным агонистом серотониновых рецепторов 1A типа (5-HT_{1A}) и антагонистом 5HT₂ рецепторов. Последнее может рассматриваться как дополнительный потенциал антидепрессивного действия [3, 12–14, 27], если принять во внимание известную эффективность бупропиона (частичного агониста 5-HT_{1A} рецепторов) и прамипексола (агониста D3 рецепторов) в качестве адъювантных средств при терапевтически резистентных депрессиях [8].

Первоначально эффективность арипипразола при купировании депрессивных симптомов была отмечена у больных шизофренией [15] и биполярным расстройством [32]. В последующем открытые исследования [1, 19, 21, 22, 30] и анализ клинических историй болезни [33] продемонстрировали, что добавление арипипразола в схему терапии при неэффективности антидепрессанта или при резистентной депрессии дает положительный результат.

Так, в 9-недельном исследовании [1] было обследовано 10 пациентов с диагнозом униполярной депрессии или дистимии и/или ГТР, панического или фобического расстройства, получавших серотонинергические антидепрессанты с недостаточным эффектом. На момент включения в исследова-

ние у этих пациентов наблюдалась выраженная тревога, которая оценивалась по Шкале Гамильтона для оценки тревоги не менее чем в 16 баллов. Арипипразол добавлялся в схему терапии в дозе 5 мг/сут с дальнейшим ее повышением до максимальной – 20 мг/сут к 4-й неделе. В результате исследования была достигнута значительная редукция симптоматики. Средние значения шкалы Монгомери-Асберга для оценки депрессивной симптоматики (MADRS) статистически достоверно ($p < 0,001$) снизились относительно исходных значений (в начале – $28,9 \pm 7,3$; в конце – $6,5 \pm 8,7$). Также уменьшились значения показателей по шкале нетрудоспособности Шихана (SDS) с 18,4 на исходном уровне до 6,7 к концу исследования. Суммарный балл по Госпитальной шкале оценки депрессии и тревоги (HAD) также уменьшился с 22,8 до 9,3. При проведении оценки состояния на этапе последующего наблюдения через 2 недели после отмены арипипразола было выявлено некоторое усиление симптоматики.

В другом ретроспективном, открытом пилотном исследовании [33] было показано усиление терапевтического эффекта СИОЗС при присоединении арипипразола (7,5–30 мг/сут, средняя доза 17 мг/сут) у 17 пациентов с терапевтически резистентной или терапевтически интолерантной депрессией или тревогой. У 71% больных этой группы ранее для оптимизации терапии уже назначались другие атипичные антипсихотики, оказавшиеся неэффективными. К концу исследования отмечалось статистически достоверное улучшение показателей Шкалы Глобального Клинического Впечатления ($p < 0,001$). Терапевтический эффект, определяемый по пункту CGI «Улучшение» (CGI – I) как «очень выраженное улучшение» или «выраженное улучшение», был отмечен в 59% случаев (10/17).

Также положительными оказались результаты 6-недельного исследования 20 пациентов с большим депрессивным расстройством, у которых имела место недостаточная эффективность терапии СИОЗС или СИОЗН [29]. Арипипразол был присоединен к текущей антидепрессивной терапии в дозировке 5 мг/сут с последующей ее титрацией до 30 мг/сут под контролем эффективности и переносимости. К 7 дню терапии редукция показателей эффективности по шкале Гамильтона для оценки депрессивной симптоматики (HAM-D) и по шкале CGI достигала статистической значимости, а выраженность депрессивной симптоматики уменьшилась, в среднем, на 52%.

В 8-недельном исследовании [21] эффективности присоединения арипипразола к терапии СИОЗС у 12 пациентов с БДР и недостаточной эффективностью предшествующей терапии пропорция пациентов, достигших ремиссии, составила 33,3%.

Еще одно открытое исследование [30] длительностью 8 недель включало 15 пациентов с отсутствием или частичным эффектом монотерапии

антидепрессантами (СИОЗС и СИОЗН). После назначения арипипразола 40% пациентов достигли ремиссии к концу 1 недели (значение по HAM-D менее 7). В течение двух недель достижение ремиссии было отмечено у 60% пациентов.

Данные, полученные в этих открытых исследованиях, дали веские основания полагать, что арипипразол в сочетании со стандартной терапией антидепрессантами позволяет существенно повысить эффективность терапии депрессии при большом депрессивном расстройстве. В последующем эти предварительные результаты были подтверждены в широкомасштабных исследованиях. На сегодняшний день арипипразол является единственным антипсихотиком, для которого в трех последовательных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях со строгим дизайном [4, 5, 16] показаны преимущества его присоединения к антидепрессанту по сравнению с монотерапией антидепрессантами у больных большим депрессивным расстройством с неэффективностью первого курса терапии текущего эпизода и еще хотя бы одного эпизода депрессии на протяжении жизни. Следует отметить, что воспроизводимость результатов, продемонстрированная в этих исследованиях, существенно повышает их доказательность.

Все три исследования были проведены по идентичному строгому дизайну, позволяющему максимально исключить плацебо-эффект. Исследования включали 3 фазы. После фазы скрининга пациенты, удовлетворявшие критериям большого депрессивного эпизода, у которых суммарный балл по Шкале Гамильтона для оценки депрессивной симптоматики (17 пунктов) (HAM-D-17) был не менее 18, включались во вторую фазу 8-недельной проспективной оценки терапевтического эффекта антидепрессанта. Целью этой фазы было выявление больных с недостаточной эффективностью стандартного курса антидепрессивной терапии. Во всех трех исследованиях использовались эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин или венлафаксин в стандартных терапевтических дозировках с возможностью коррекции доз в зависимости от эффективности и переносимости препарата. Эта фаза проводилась по одиночному слепому методу, то есть врач (но не пациент) знал о том, какой антидепрессант назначен. В дополнение к антидепрессанту все больные получали плацебо, что позволяло исключить фактор психологической реакции пациента на смену терапии при последующей рандомизации в группу арипипразола или плацебо на третьей фазе исследований. Эффект терапии антидепрессантами оценивался как положительный при редукции суммарного балла по HAM-D-17 не менее чем на 50%, а также если он составлял менее 14 или балл по шкале Глобального Клинического Впечатления (пункт «улучшение») был менее 3.

По завершении второй фазы исследования (проспективной оценки терапевтического эффекта антидепрессантов) пациенты, у которых не достигался

положительный эффект терапии по установленным в исследовании критериям, включались в третью двойную-слепую фазу. Они рандомизировались в две группы, в одной из которых к неизменным дозировкам назначенного ранее антидепрессанта добавлялся арипипразол, в другой – плацебо. Арипипразол назначался в дозе 5 мг/сут, которая в случае плохой переносимости впоследствии могла быть снижена до 2 мг/сут. В случае хорошей переносимости доза повышалась до 10 мг/сут. Исследователи имели также возможность в первые 4 недели постепенно увеличить дозу арипипразола, добавляя по 5 мг/сут еженедельно, до максимальной – 20 мг/сут (15 мг/сут для больных, принимавших флуоксетин или пароксетин, учитывая взаимное ингибирование P450 D6).

Средняя доза арипипразола в последнюю неделю терапии была сопоставима во всех трех исследованиях и варьировала от 10,7 до 11,8 мг/сут. Она не имела значимых различий в группах больных, принимавших разные антидепрессанты. Дозы антидепрессантов также не отличались существенно в разных группах.

Все три проведенных исследования включали значительное число больных, равномерно распределенных в разные терапевтические группы. Суммарно было обследовано 550 больных, которым в качестве дополнительной терапии назначался арипипразол, и 538 больных, которым к антидепрессанту добавляли плацебо (т.е., фактически, получавших монотерапию антидепрессантами).

Результаты каждого из исследований продемонстрировали отчетливые преимущества в показателях эффективности терапии при использовании арипипразола в качестве дополнительного средства по сравнению с добавлением плацебо (т.е. с монотерапией антидепрессантом). К концу наблюдения среднее изменение суммарного балла шкалы Монгомери-Асберг для оценки выраженности депрессивной симптоматики (MADRS) было значительно больше в группе больных, получавших дополнительно арипипразол, в сравнении с группой плацебо ($p < 0,001$). Терапевтические группы статистически различались по показателю редукции суммарного балла шкалы MADRS в одном исследовании к концу второй недели терапии [4], в двух других – уже к концу первой [5, 16] (рис. 1).

В группе арипипразола в сравнении с группой плацебо отмечались более высокие показатели ответа на терапию и большее число больных, достигших ремиссии. Эти различия наблюдались, начиная со 2–3-й недели терапии и на протяжении всего исследования. В целом показатели ремиссии к концу исследования в группе сочетанной терапии антидепрессантом и арипипразолом были вдвое выше чем в группе, где к антидепрессантам добавлялось плацебо (рис. 2).

Переносимость является важным фактором, когда речь идет об оптимизации терапии депрессивных состояний. Настоящие исследования пока-

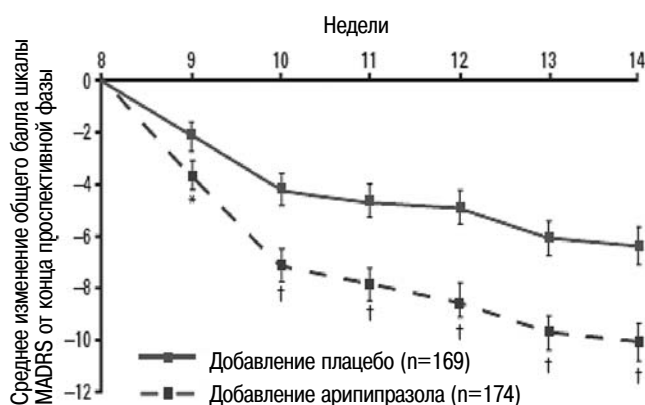


Рис. 1. Изменение среднего общего балла MADRS ($\pm CO$) на протяжении рандомизированной двойной слепой фазы лечения (LOCF) [5]

Примечания: * – $p < 0,05$ в сравнении с плацебо; † – $p < 0,001$ в сравнении с плацебо; CO – стандартное отклонение; MADRS – шкала депрессии Монгмери-Асберг; LOCF – применяемый в статистике метод переноса последнего наблюдения вперед.

зали, что частота преждевременной отмены терапии в связи с нежелательными явлениями была невысокой и практически не различалась в группах арипипразола (2,2%) и плацебо (1,7%). Присоединение арипипразола к антидепрессантам в целом хорошо переносилось больными. Сравнительные данные по частоте и спектру нежелательных явлений, встречавшихся не менее чем в 5% случаев в группах арипипразола или плацебо в период двойной-слепой фазы, приведены в таблице.

Как видно из таблицы, акатизия была наиболее частым нежелательным явлением адъювантной терапии арипипразолом. Однако в большинстве случаев ее выраженность оценивалась как незначительная или умеренная. В общей сложности из 550 больных, получавших арипипразол в трех исследо-

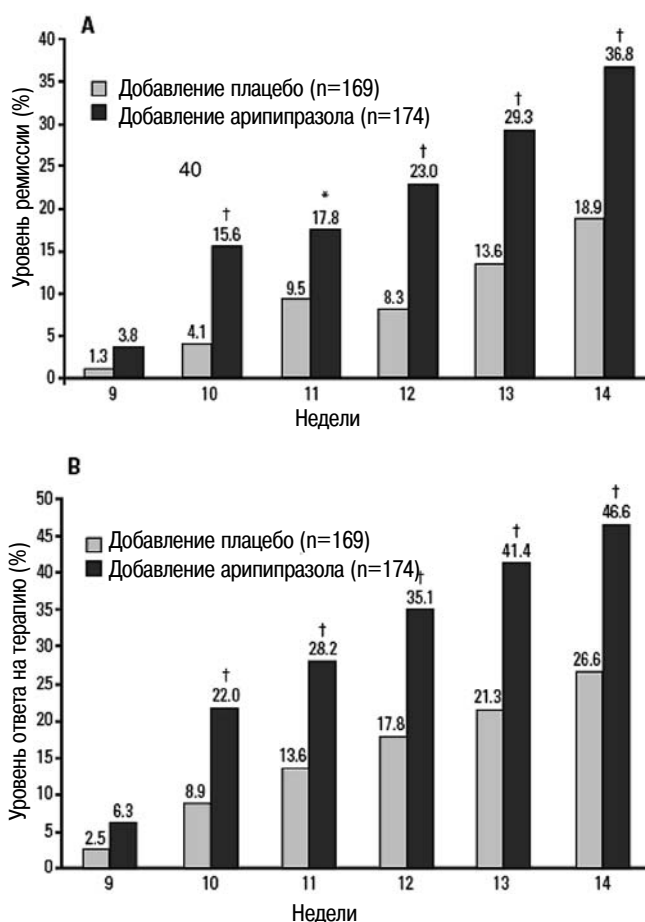


Рис. 2. Уровни ремиссии (А) и ответа на терапию (В) на протяжении рандомизированной двойной слепой фазы лечения (LOCF) [5]

Примечания: * – $p < 0,05$ в сравнении с плацебо; † – $p < 0,001$ в сравнении с плацебо; CO – стандартное отклонение; MADRS – шкала депрессии Монгмери-Асберг; ремиссия – общий балл по MADRS ≤ 10 и $\geq 50\%$ снижение общего балла по MADRS от конца фазы проспективного лечения; LOCF – применяемый в статистике метод переноса последнего наблюдения вперед.

Сравнительная частота нежелательных явлений, наблюдавшихся в группах с добавлением арипипразола или плацебо в период двойной-слепой фазы во всех исследованиях [4, 5, 16]

Нежелательное явление	Число больных (%) в разных исследованиях					
	Антидепрессант+плацебо			Антидепрессант+арипипразол		
	2007 г.* (n=176)	2008 г.** (n=190)	2009 г.*** (n=172)	2007 г.* (n=182)	2008 г.** (n=189)	2009 г.*** (n=176)
Акатизия	8 (4,5)	8 (4,2)	6 (3,5)	42 (23,1)	49 (25,9)	32 (18,2)
Головная боль	19 (10,8)	20 (10,5)	14 (8,1)	11 (6,0)	17 (9,0)	15 (8,5)
Сонливость	-	7 (3,7)	1 (0,6)	-	13 (6,9)	10 (5,7)
Головокружение	-	-	5 (2,9)	-	-	9 (5,1)
Беспокойство	6 (3,4)	1 (0,5)	6 (3,5)	26 (14,3)	18 (9,5)	22 (12,5)
Бессонница	4 (2,3)	3 (1,6)	9 (5,2)	14 (7,7)	14 (7,4)	15 (8,5)
Запор	-	5 (2,6)	6 (3,5)	-	10 (5,3)	10 (5,7)
Диарея	10 (5,7)	-	13 (7,6)	6 (3,3)	-	10 (5,7)
Тошнота	9 (5,1)	8 (4,2)	10 (5,8)	5 (2,7)	10 (5,3)	7 (4,0)
Инфекция верхних дыхательных путей	7 (4,0)	-	13 (7,6)	15 (8,2)	-	13 (7,4)
Утомляемость	6 (3,4)	7 (3,7)	8 (4,7)	11 (6,0)	19 (10,1)	16 (9,1)
Нарушения зрения	3 (1,7)	-	3 (1,7)	12 (6,6)	-	13 (7,4)
Сухость во рту	11 (6,3)	-	-	6 (3,3)	-	-
Тремор	-	5 (2,6)	-	-	12 (6,3)	-

Примечания: * – Berman R.M., 2007; ** – Marcus R.N., 2008; *** – Berman R.M., 2009.

ваниях, только у 5 лечение было прервано в связи с развитием акатизии.

Известно, что прибавка массы тела является достаточно частым нежелательным явлением при использовании атипичных антипсихотиков. В описываемых исследованиях ее частота не достигала 5-процентного барьера. Однако в двух [4, 5, 16] исследованиях она встречалась статистически значимо чаще в группе арипипразола по сравнению с плацебо. В то же время, число больных с клинически значимой прибавкой веса ($\geq 7\%$) было незначительным и составляло в исследовании R.M.Berman и соавт., проведенном в 2007 году [4], в группе арипипразола 7,1%, а в группе плацебо 1,2% ($p=0,08$). В исследовании R.N.Marcus и соавт. [16] таких больных в группе арипипразола было всего 3%, а в исследовании R.M.Berman и соавт., проведенном в 2009 году [5], не наблюдалось статистически достоверных различий по этому показателю между группами. При всех обстоятельствах, частота прибавки массы тела в описываемых исследованиях была сопоставима или ниже, чем в исследованиях аугментации оланзапина или рисперидона [23–25].

Аугментация арипипразолом не оказывала влияние на уровень пролактина в плазме крови больных и не вызывала изменений метаболических показателей, таких как уровень холестерина, триглицеридов, глюкозы и пр. Добавление арипипразола к антидепрессантам приводило к существенному по сравнению с плацебо улучшению сексуальной функции.

Таким образом, результаты описанных исследований, несомненно, свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости арипипразола для аугментации недостаточно эффективной терапии антидепрессантами. Более полное и быстрое устранение симптомов депрессии и достижение ремиссии при использовании арипипразола в качестве средства дополнительной терапии является важным шагом на пути преодоления резистентности к антидепрессантам.

В то же время, очевидно, что проблема терапии большого депрессивного расстройства требует дальнейшего изучения. Представляется важным проведение контролируемых исследований у более тяжелого контингента больных с истинной резистентностью к терапии, которая определяется неэффективностью трех адекватных курсов антидепрессантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adson D.E., Kushner M.G., Fahnhorst T.A. Treatment of residual anxiety symptoms with adjunctive aripiprazole in depressed patients taking selective serotonin reuptake inhibitors // *J. Affect. Disord.* 2005. Vol. 86. P. 99–104.
2. Barbee J.G., Conrad E.J., Jamhour N.J. Aripiprazole augmentation in treatment-resistant depression // *Ann. Clin. Psychiatry.* 2004. Vol. 16. P. 189–194.
3. Burris K.D., Molski T.F., Xu C. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 302. P. 381–389.
4. Berman R.M., Marcus R.N., Swanink R. et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychiatry.* 2007. Vol. 68. P. 843–853.
5. Berman R.M., Fava M., Thase M.E. et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: A double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants // *CNS Spectr.* 2009. Vol. 14, N 4. P. 197–226.
6. Costa e Silva J.A. Facing depression. Editorial // *WPA Teaching Bulletin on Depression.* 1993. Vol. 1, N 1. P. 1.
7. Depression Guideline Panel, 1993.
8. Fava M. Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression // *J. Clin. Psychiatry.* 2001. Vol. 62, Suppl. 18. P. 4–11.
9. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression // *Biol. Psychiatry.* 2003. Vol. 53. P. 649–659.
10. Fava M., Rush A.J. Current status of augmentation and combination treatments for major depressive disorder: A literature review and a proposal for a novel approach to improve practice // *Psychother. Psychosom.* 2006. Vol. 75. P. 139–153.
11. Hirose S., Ashby C.R. J.R. An open pilot study combining risperidone and a selective serotonin reuptake inhibitor as initial antidepressant therapy // *J. Clin. Psychiatry.* 2002. Vol. 63. P. 733–736.
12. Hirose T., Uwahodo Y., Yamada S. et al. Mechanism of action of aripiprazole predicts clinical efficacy and favorable side-effect profile // *J. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 18. P. 375–383.
13. Jordan S., Koprivica V., Chen R. et al. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT(1A) receptor // *Eur. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 441. P. 137–140.
14. Jordan S., Koprivica V., Dunn R. et al. In vitro effects of aripiprazole on cortical and striatal dopaminergic and serotonergic function // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 483. P. 45–53.
15. Kasper S., Lerman M.N., McQuade R.D. et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2003. Vol. 6, N 4. P. 325–337.
16. Marcus R.N., McQuade R.D., Carson W.H. et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 28. P. 156–165.
17. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study // *Lancet.* 1997. Vol. 349. P. 1498–1504.
18. Ostroff R.B., Nelson J.C. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression // *J. Clin. Psychiatry.* 1999. Vol. 60. P. 256–259.
19. Pae C.U., Patkar A.A., Jun T.Y. et al. Aripiprazole augmentation for treatment of patients with inadequate antidepressant response // *Depress. Anxiety.* 2007. Vol. 24. P. 522–526.
20. Papakostas G.I., Petersen T.J., Nierenberg A.A. et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry.* 2004. Vol. 65. P. 217–221.
21. Papakostas G.I., Petersen T.J., Kinrys G. et al. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry.* 2005. Vol. 66. P. 1326–1330.
22. Patkar A.A., Peindl K., Mago R. et al. An open-label, rater-blinded, augmentation study of aripiprazole in treatment-resistant depression // *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry.* 2006. Vol. 8. P. 82–87.
23. Pichot W., Ansseau M. Addition of olanzapine for treatment-resistant depression // *Am. J. Psychiatry.* 2001. Vol. 158. P. 1737–1738.
24. Rapaport M.H., Gharabawi G.M., Canuso C.M. et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation // *Neuropsychopharmacol.* 2006. Vol. 31. P. 2505–2513.
25. Regier D.A., Narrow W.E., Rae D.S. et al. The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1993. Vol. 50. P. 85–94.
26. Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report // *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163. P. 1905–1917.
27. Shapiro D.A., Renock S., Arrington E. et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology // *Neuropsychopharmacol.* 2003. Vol. 28. P. 1400–1411.
28. Shelton R.C., Williamson D.J., Corya S.A. et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance // *J. Clin. Psychiatry.* 2005. Vol. 66. P. 1289–1297.

29. Schwartz T.L. et al. Aripiprazole augmentation of selective serotonin or serotonin norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder // *Primary Psychiatry*. 2007. Vol. 14, N 1. P. 67–69.

30. Simon J.S., Nemeroff C.B. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2005. Vol. 66. P. 1216–1220.

31. Thase M.E., Corya S.A., Osuntokun O. et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine,

and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 224–236.

32. Vieta E., Bourin M., Sanchez R. et al. Effectiveness of aripiprazole vs haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised comparative 12-week trial // *Br. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 187. P. 235–242.

33. Worthington J.J. 3rd, Kinrys G., Wygant L.E. et al. Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 20. P. 9–11.

АРИПИПРАЗОЛ КАК СРЕДСТВО АУГМЕНТАЦИИ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ У БОЛЬНЫХ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Е. Г. Костюкова

Внедрение в клиническую практику новых высокоэффективных антидепрессантов несомненно позволило решить проблему безопасности терапии депрессий. Однако, достижение полной ремиссии, которая является основным условием для полноценной социальной реабилитации пациента, по-прежнему остается труднодостижимой задачей. Известно, что у значительного числа больных антидепрессанты оказываются недостаточно эффективными. В связи с этим в последние годы активно исследуются методы повышения эффективности терапии депрессивных состояний.

В настоящем обзоре приводятся данные исследований аripипразола как средства аугментации при неэффективности терапии антидепрессантами. Наряду с предварительными результатами открытых исследований, суммируются данные трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, которые явились основанием для разрешения к медицинскому применению аripипразола в качестве дополнения к антидепрессантам в терапии большого депрессивного расстройства.

Ключевые слова: депрессия, антидепрессанты, атипичные антипсихотики, аripипразол, эффективность, клинические исследования.

ARIPIRAZOLE AS AN AUGMENTATION AGENT IN INEFFECTIVE ANTIDEPRESSANT MEDICATION OF PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

E. G. Kostyukova

The introduction into clinical practice of new and highly effective antidepressants has certainly helped to resolve the problem of safe treatment of depression. However, achieving a complete remission, which happens to be the key condition for patient's full social rehabilitation, remains a difficult task. It is known that a significant number of patients do not respond to antidepressants. In this connection, special attention has been paid in recent years towards investigation of methods that could improve the treatment effectiveness in depressive states.

This review describes the results of clinical trials of aripiprazole as an adjunctive therapy in cases with previous ineffective use of antidepressants. Along with the preliminary results of open studies, the article contains summarized data from three randomized placebo-controlled trials, which have led to authorization of aripiprazole medical use as an adjunct to antidepressants in the treatment of major depressive disorder.

Key words: depression, antidepressants, atypical antipsychotics, aripiprazole, effectiveness, clinical trials.

Костюкова Елена Григорьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела терапии психических заболеваний ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»; e-mail: ekostukova@gmail.com