

СОВРЕМЕННЫЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ, ИХ РОЛЬ И МЕСТО В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ И ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

© А. Т. Давыдов ¹, Н. Н. Петрова ¹, С. В. Литвинцев ²,
Д. Ю. Бутко ³, А. А. Стрельников ³

¹Государственный университет, Санкт-Петербург;

²Городской психоневрологический диспансер с дневным стационаром № 7, Санкт-Петербург;

³Международная клиника «Медем», Санкт-Петербург

Ключевые слова:

психические расстройства, депрессия, психиатрическая и общемедицинская практика, антидепрессанты, терапевтическая резистентность, депрессивные расстройства

В обзоре с современных позиций излагаются роль и место современных антидепрессантов в психиатрической и общемедицинской практике. Представлены основные классы антидепрессантов, их классификации, спектр их клинической эффективности. Показано, что несмотря на проблему фармакорезистентности с помощью современных антидепрессантов возможно успешное лечение депрессий широкого круга. Библ. 56 назв.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕПРЕССИЙ

Депрессия (от латинского — подавление, угнетение) — психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением (гипотимией) с негативной, пессимистической оценкой самого себя, своего положения в окружающей действительности и своего будущего. Депрессивное изменение настроения наряду с искажением когнитивных процессов сопровождается моторным торможением, снижением побуждений к деятельности, соматовегетативными дисфункциями. Депрессивная симптоматика негативно влияет на социальную адаптацию и качество жизни [12, 13, 16, 17, 18, 29, 30].

Диагностические трудности для врача общей практики представляют так называемые маскированные («скрытые», «ларвированные», «алекситимические», «депрессивные эквиваленты») депрессии.

Они характеризуются следующими признаками: начало заболевания, как правило, не связано с влиянием психогенных, соматогенных и экзогенно-органических факторов; преобладание общесоматических и вегетативных жалоб, не укладывающихся в клинику соматических заболеваний; витальный оттенок сниженного настроения («тяжесть на душе») с явлениями идеаторной и двигательной заторможенности, а также стойкими расстройствами сна, анорексией, снижением либидо, ощущением общего «упадка сил»; наличие суицидальной готовности; фазное течение, с суточными колебаниями настроения и самочувствия; наследственная отягощенность аффективными расстройствами; положительный эффект при лечении антидепрессантами [1, 2, 4, 5]. Маскированные депрессии протекают в форме таких психопатологических расстройств, как тревожно-фобические, обсессивно-компульсивные (навязчивости), ипохондрические, неврастенические [3, 7, 9, 10]. Они могут протекать в форме нарушения биологического ритма в виде бессонницы или гиперсомнии. В форме вегетативных, соматизированных и эндокринных расстройств маскированные депрессии протекают с синдромом вегетососудистой дистонии, головокружением, функциональными нарушениями внутренних органов; нейродермита, кожного зуда, булимии, импотенции, нарушениями менструального цикла. Такие депрессии в форме алгий характеризуются наличием цефалгии, кардиалгии, абдоминалгии, фибромиалгии, невралгии (тройничного, лицевого нервов, межреберной невралгии, пояснично-крестцового радикулита), спондилоалгии, псевдоревматические арталгии. В форме психопатологических расстройств — скрытые депрессии характеризуются расстройствами влечений (дипсомания, наркомания, токсикомания), антисоциальным поведением (импульсивность, конфликтность, вспышки агрессии), истерическими

реакциями с обидчивостью, плаксивостью, склонностью к драматизации ситуации, стремлением привлечь внимание к своим недомоганиям, принятием роли больного [6, 7, 10, 24, 25].

В МКБ-10 основное значение в систематике депрессий придается вариантам течения: единственный депрессивный эпизод; рекуррентная (повторяющаяся) депрессия; биполярное расстройство (смена депрессивных и маниакальных фаз); циклотимия и дистимия — как хроническое расстройство настроения. По степени тяжести депрессии делятся на легкую, умеренную и тяжелую (с суицидными попытками, ступором). Ряд авторов выделяют отдельные нозологические формы депрессий, коморбидных соматическим заболеваниям [31, 32, 33]. Так, к соматизированным депрессиям относятся депрессии (эндогенные, дистимические, реактивные) с функциональными нарушениями внутренних органов, имитирующими соматическое заболевание. Нозологически самостоятельные депрессии являются депрессиями (эндогенные, реактивные, дистимии), сочетающимися с соматическим заболеванием и возникающие вне связи с соматическим заболеванием. К нозогенным депрессиям относят депрессии, обусловленные семантикой диагноза соматического заболевания, тяжестью проявлений и течением соматического заболевания и структурой личности. К соматогенным депрессиям относятся симптоматические (органические) депрессии — соматогении, обусловленные соматическим заболеванием [30, 38, 41, 42].

Проблема депрессий становится одной из центральных проблем в психиатрической и общей медицинской практике. При этом она оказывает существенное влияние на социально-психологические и экономические аспекты жизни общества. Так, согласно ВОЗ, депрессией страдают более 120 млн. человек во всем мире. Сообщается, что примерно каждый третий человек хотя бы раз в жизни перенес депрессивный эпизод. Депрессия диагностируется врачами общей медицинской практики только у 40 % из пациентов, страдающих этим расстройством. Из них лишь 10-15 % назначается терапия антидепрессантами. В настоящее время ключевая роль в оптимизации медицинской помощи больным депрессиям принадлежит врачам общей медицинской практики [14, 18, 19, 20]. Распространенность депрессий в популяции людей в мире колеблется от 2 до 10 %, при этом сообщается, что мы вступили в век «меланхолии» [33, 34]. Риск развития депрессии в течение жизни у женщин составляет 40 %, у мужчин — 25 %. По прогнозу ВОЗ, к 2020 году депрессия будет занимать 2 место после ИБС среди заболеваний, приводящих к инвалидности. У большинства больных происходит снижение качества жизни [39]. На осно-

вании мета-анализа 31 исследования была определена усредненная доля депрессий, которая составила: в населении 10,7 %, в соматическом стационаре 27,1 % и в психиатрическом стационаре 43,0 % [33, 34]. При этом распространенность большой депрессии в населении составляет 4 %, среди амбулаторных пациентов в общей медицинской практике около 8 % и у пациентов общесоматических стационаров около 13 %. По данным литературы, частота депрессивных состояний в соматических стационарах составляет от 5 до 57 % [33]. В среднем принято считать, что депрессивными расстройствами страдают 25,5 % больных общесоматического стационара, то есть каждый 5 пациент. Причем в структуре депрессивных расстройств преобладают нозогенные психогенные депрессии (45,5 %) и реактивные психогенные депрессии (21,2 %), а также депрессии с дистимией (14,3 %), эндогенные депрессии (13,8 %) и сосудистые депрессии (5,8 %) [28, 33].

Рядом авторов отмечается тесная связь депрессий с соматическими заболеваниями [10, 23]. Так, депрессия провоцирует соматическое заболевание (ИБС, артериальную гипертензию, диабет, псориаз, экзему); усугубляет течение соматического заболевания (амплификация соматических, болевых, астенических, вегетативных симптомокомплексов, нарушения сна, диспноэ); осложняет лечение соматического заболевания; снижает уровень участия пациента в лечебном процессе и реабилитационных программах; увеличивает длительность пребывания в соматическом стационаре; негативно влияет на степень трудоспособности; повышает уровень смертности; повышает риск самоубийств. Депрессия всегда опасна, так как часто заканчивается суицидными попытками или завершённым суицидом [15, 26, 27].

Суицидальный риск очень высок при депрессиях у соматически больных. Так, 42,85 % больных пожилого возраста (инвалиды по соматическому заболеванию) совершают самоубийство. Суицидальный риск у больных СПИДом в 20 раз превышает таковой в общей популяции. Сообщается, что 86 % самоубийств у больных раком приходится на терминальные стадии заболевания. Многими авторами отмечается негативное влияние депрессии на работоспособность. Так, доля больных многопрофильного стационара со второй группой инвалидности от числа всех пациентов с депрессией составляет 32,3 %, а от числа всех пациентов стационара 20,4 %. Кроме того, происходит достоверное снижение качества жизни у больных с депрессией по сравнению с контрольной группой. По качеству жизни больные депрессией занимают третье место после больных, перенесших инсульт и страдающих сахарным диабетом. У больных сахарным диабетом, исходно страдающих депрессией,

за период 10 лет частота коронарной патологии в 3 раза выше, чем у пациентов без депрессии. По данным проспективного исследования детей с сахарным диабетом 1 типа, риск развития ретинопатии связан с длительностью сахарного диабета, общей длительностью периодов неудовлетворительного контроля над глюкозой крови и общей длительностью большой депрессии. Кроме того, показатели смертности у больных с депрессией, перенесших острый инфаркт миокарда в 3 раза выше, чем у больных без депрессии [7, 10, 45].

Психофармакотерапия депрессий — одно из более динамичных исследовательских направлений в рамках психиатрической науки, что связано с интенсивным синтезом новых антидепрессантов и прогрессом в изучении клиники и патогенеза аффективных расстройств. Рациональная терапия депрессий в общесоматической сети заключается в принципе, что «не существует психотропных средств, «идеальных» для всех случаев жизни». Важными условиями и факторами, влияющими на назначение психофармакологических препаратов в общесоматической сети при лечении депрессии являются: диагностика врачами-интернистами невротического или циклотимического уровня депрессии; коморбидность соматическим заболеваниям; осуществлении терапии врачами общей практики при консультации психиатра [6, 8, 9, 21, 37].

В настоящее время считается, что увеличение числа антидепрессантов (АД) обусловлено следующими факторами: до сих пор сохраняется сложность достижения терапевтического результата при примерно равной эффективности АД; расширяются возможности выбора АД, адекватного клиническим особенностям депрессии [8, 22, 47].

Антидепрессанты (АД) — группа психотропных препаратов, применяемых для терапии депрессий различного генеза. АД появились в конце 50-х годов 20 века, первый из них ипрониазид, синтезированный в 1957 году — родоначальник ингибиторов моноаминоксидазы (МАО). АД представляют собой разнородную группу соединений с общими терапевтическими свойствами, наиболее важным из которых является лечение большого депрессивного расстройства. Под большим депрессивным расстройством в американской литературе традиционно понимают рекуррентную (униполярную) депрессию.

Современным принципом терапии антидепрессантами является приоритет безопасности с минимизацией побочных эффектов и осложнений. Известно, что трициклические антидепрессанты плохо переносятся больными при длительном приеме в связи с побочными эффектами. В настоящее время считается перспективным назначение антидепрес-

сантов длительными курсами до 12 месяцев и более. Кратковременная интенсивная терапия в условиях стационара показана при эндогенной и (или) эндогенноморфной депрессии. Выбор адекватного АД определяется главным образом структурными особенностями депрессии: соотношением тревоги и тоски, преобладанием заторможенности или моторного беспокойства. При легких депрессивных состояниях (ситуационная, соматогенная депрессия) наиболее эффективна краткосрочная антидепрессивная терапия. Предпочитается щадящая тактика терапии с предпочтением средств с наименее выраженными побочными эффектами. Поддерживающая терапия, как правило, должна проводиться при высоком риске рецидива депрессии. При этом осуществляется многомесячная терапия антидепрессантами с сохранением возможности социального функционирования больного [14, 20, 23, 43, 46].

Количество лекарств, относящихся к классу антидепрессантов, включает сотни препаратов. В зависимости от химического строения и механизма действия различают несколько групп или «поколений» антидепрессантов [19, 44].

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ И ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

АД различаются предпочтительным спектром терапевтической активности или степенью выраженности отдельных компонентов и темпом развития клинического эффекта:

- собственно тимоаналептического (повышающего настроение);
- анксиолитического (противотревожного);
- активирующего (повышающего витальный тонус: нормализация вегетососудистой регуляции, улучшение сна, анальгетическое действие, влияние на обменные процессы) действия.

Классификации современных антидепрессантов:

По химической структуре антидепрессанты делятся на:

- трициклические (амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, тримипрамин);
- четырехциклические или атипичные (мапротилин, миансерин).

По механизму действия антидепрессанты делятся на две большие группы: средства, потенцирующие действие на ЦНС моноаминов, и ингибиторы МАО. Выделяют:

- серотонинергические антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серо-

тонина (сертралин, флуоксетин, флувоксамин), селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (тианептин);

- дофаминергические антидепрессанты (аминептин, бупропион);
- обратимые ингибиторы МАО-А (маклобемид, пиразидол);
- необратимые ингибиторы МАО (фенилзин, ниламид, транилципромин).

В зависимости от преимущественного влияния на превращения в синаптических структурах того или иного моноамина предложена классификация гетероциклических антидепрессантов, основанная на их нейробиохимической активности. Выделяют антидепрессанты:

- со специфическим адренергическим действием (миансерин, аилоксазин, метапрамин);
- с преобладающим норадренергическим действием (дезипрамин, нортриптилин, мапротилин, амоксапин);
- со специфическим серотонинергическим действием (флувоксамин, флуоксетин, тразодон);
- с преобладающим серотонинергическим действием (кломипрамин);
- с преобладающим дофаминергическим действием (аминептин).

Кроме влияния на обратный захват норадреналина и серотонина, гетероциклические антидепрессанты обладают центральным М-холинолитическим действием и многие из них являются антагонистами гистаминовых рецепторов.

По поколениям выделяют:

1. *Антидепрессанты первого поколения (неселективные), влияющие на механизм:*
 - смешанные ингибиторы обратного захвата НА/5-НТ (амитриптилин);
 - ингибиторы обратного захвата преимущественно 5-НТ (кломипрамин);
 - ингибиторы обратного захвата преимущественно НА (мапротилин, дезипрамин).
2. *Антидепрессанты первого поколения (неселективные), влияющие на механизм и субстрат:*
 - ингибиторы обратного захвата 5-НТ/блокаторы рецепторов (тразодон, нефазодон).
3. *Антидепрессанты первого поколения (неселективные) и влияющие на субстрат:*
 - антагонисты рецепторов (миансерин);
 - необратимые ИМАО (ипрониазид).
4. *Тимолептики второго поколения (селективные/специфические) и влияющие на механизм:*
 - селективные ингибиторы обратного захвата 5-НТ (флуоксетин, сертралин);
 - селективные стимуляторы обратного захвата 5-НТ (тианептин);

- селективные ингибиторы обратного захвата ДА (бупропион);
- селективные ингибиторы обратного захвата 5-НТ-НА (венлафаксин);
- селективные ингибиторы обратного захвата НА (ребоксетин).

5. *Тимолептики второго поколения (селективные/специфические), влияющие на механизм и субстрат:*

- НА/специфические 5-НТ (миртазапин).

6. *Тимолептики второго поколения (селективные/специфические), влияющие на субстрат:*

- обратимые ИМАО (маклобемид).

7. *Антидепрессанты третьего поколения, влияющие на механизм:*

- селективные ингибиторы обратного захвата 5-НТ-НА (венлафаксин).

8. *Антидепрессанты третьего поколения, влияющие на механизм и субстрат:*

- НА/специфические 5-НТ (миртазапин).

Все антидепрессанты классифицируют по клиническому действию:

1. На основе психопатологической концепции Р. Kielholz (1965) препараты дифференцируются в зависимости от преимущественного седативного или стимулирующего действия, по направленности на три симптома-мишени — тоски, тревоги, идеаторной и моторной заторможенности.
2. На основе психопатологической модели депрессии, разработанной в НЦПЗ РАМН (А. Б. Смулевич и соавт., 1996, 1997), когда выбор препарата, учитывающий нейробиохимический механизм действия, определяется соотношением между феноменами собственно гипотимии («позитивная аффективность») и отчуждения («негативная аффективность»).

Авторы выделяют три наиболее типичных варианта соотношения позитивной и негативной аффективности в аспекте терапевтического ответа антидепрессантов с различными нейробиохимическими механизмами действия [44, 48]. В зависимости от ведущего клинического варианта депрессии предположительно можно рекомендовать определенный антидепрессант. Исходя из клинического опыта, рекомендуемые антидепрессанты в зависимости от ведущего варианта депрессии представлены в таблице 1.

В настоящее время можно выделить четыре поколения антидепрессантов.

Первым антидепрессантом по праву является ипрониазид (R. Bloch, 1954). Прототипы ипрониазидов составили первое поколение антидепрессантов — ингибиторов МАО, таких как фенилзин, ниламид, транилципромин.

Вторым поколением по линии ипрониазидов (ингибитора МАО) явились: обратимые ингибиторы

■ Таблица 1. Рекомендуемый антидепрессант в зависимости от ведущего варианта депрессии

Клинический вариант депрессии	Рекомендуемый антидепрессант
Изолированные явления позитивной или негативной аффективности (дисбаланс всех нейротрансмиттерных систем)	Мощное неизбирательное действие для гармонизации нейрохимических функций: трициклические антидепрессанты, блокирующие холинергические рецепторы, влияющие на серотонинергический и норадренергический обмен (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) в сочетании с небольшими дозами нейролептиков (воздействие на дофаминергические структуры)
Перекрытие аффективности, полиморфная симптоматика (депрессии динамичные в нейрохимическом смысле, избирательно чувствительные к препаратам)	Селективные антидепрессанты
Преобладает позитивная симптоматика (тоска с чувством душевной боли, тревогой; идеи вины, малоценности, соматизированные расстройства)	Антидепрессанты: с равным норадренергическим и серотонинергическим действием – трициклические антидепрессанты, обратимые ингибиторы MAO (маклобемид); норадренергические антидепрессанты (миансерин, мапротилин)
Преобладает негативная симптоматика (ангедония, апатия)	Серотонинергические антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин)
Протекает на субсиндромальном уровне (стертые, ларвированные, маскированные депрессии)	Минимальная выраженность побочных эффектов, т.е. сочетание мягкого тимолептического эффекта с хорошей переносимостью (иразидол, адеметионин, тианептин)

MAO с избирательным действием MAO A (пиразидол, моклобемид); неизбирательные ингибиторы MAO A и B (кораксазон, инказан). На втором поколении ингибиторов MAO синтез новых современных антидепрессантов этого типа завершился.

Синтез имипрамина (R. Kuhn, 1957) послужил созданию первого поколения трициклических антидепрессантов: кломипрамина, амитриптилина, дезипрамина. На основе амитриптилина были созданы нортриптилин, тримипрамин, доксефин, азафен. Второе поколение трициклических антидепрессантов было синтезировано, используя химические структуры кломипрамина (тразодон) и аналогов амитриптилина (миансерин, мапротилин). Оно получило название тетрациклических и других атипичных антидепрессантов.

Третье поколение современных антидепрессантов получило название селективных ингибиторов пресинаптического захвата серотонина (флуоксетин, сертралин); дофамина (номифензин, аминептин); норадреналина (томоксетин, пизоксетин).

Самое современное четвертое поколение антидепрессантов предполагает направленность и повышение терапевтического спектра на усиление селективности ингибиторов обратного захвата серотонина (стимуляция C 1a серотониновых рецепторов) такими препаратами, как инсапирон, флезиноксан. Перспективным представляются реаптейки без влияния на рецепторы, такие как венлафаксин, нефазодон. К препаратам четвертого поколения относятся антидепрессанты немонаминового механизма действия, такие как алпрозолам, адиназол [49, 50, 51].

Клинический эффект антидепрессантов классифицируется преимущественно на седативный, сти-

мулирующий и сбалансированный. К антидепрессантам с преимущественно седативным действием относятся: фторацизин, тримипрамин (герфонал), амитриптилин, миансерин, миртазапин, азафен, алпрозолам (ксанакс), оксипидин, тразодон. При этом наибольший седативный эффект отмечается у фторацизина, наименьший — у тразодона [52].

К антидепрессантам с преимущественно стимулирующим действием относятся: виллоксазин (эмовит), S-аденозилметионин (гептрал), иприндол, имипрамин (мелипрамин), минаприн, нортриптилин, флуоксетин (прозак), моклобемид (аурорикс), индопан, ипрониазид, фенелзин (нардил). При этом нардил обладает наибольшим стимулирующим действием по сравнению с наименьшим у эмовита. Препараты приведены по мере возрастания стимулирующего эффекта. К антидепрессантам с преимущественно сбалансированным действием относятся: триптофан, мапротилин, ноксиптилин, дибензепин (дипрекс), тианептин (коаксил), пропизепин (вагран), сертралин (золофт), пароксетин (паксил), пиразидол, кломипрамин (анафранил). Основные фармакологические свойства антидепрессантов представлены в таблице 2.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ И ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

В отечественной психиатрии основными показаниями для назначения антидепрессантов

■ Таблица 2. Основные фармакологические свойства антидепрессантов

Фармакологические свойства	Клинические проявления
Блокада обратного захвата норадреналина нервными окончаниями	Уменьшение заторможенности и подавленности, уменьшение тревоги Тремор Тахикардия Нарушение половой функции
Блокада обратного захвата серотонина нервными окончаниями	Ослабление ангедонии, подавленности Ослабление обсессивно-фобической симптоматики Усиление контроля за импульсивно-компульсивными действиями Подавление агрессии и аутоагрессии Ослабление токсикоманических тенденций Ослабление боли Нарушение половой функции Дозо-зависимое усиление тревоги Диспепсия Головные боли Экстрапирамидная симптоматика
Блокада обратного захвата дофамина нервными окончаниями	Психомоторная активация Антипаркинсоническое действие Усиление галлюцинаторно-бредовой симптоматики Снижение эффективности нейролептиков
Ингибирование MAO типа А (дезаминирование серотонина, норадреналина и дофамина)	Стимулирующее и антидепрессивное действие Усиление тревоги и бессонницы Головная боль Нейротоксические расстройства
Ингибирование MAO типа В (дезаминирование бета-фенил-этиламина, бензиламина и дофамина)	Расстройства гемодинамики Нарушение функции печени Гипотензивное действие Антипаркинсоническое действие
Блокада D2-дофаминовых рецепторов	Антипсихотическое действие Экстрапирамидные двигательные расстройства Нарушение эндокринной функции (усиление выработки пролактина) Нарушение половой функции
Блокада C2-серотониновых рецепторов	Анксиолитическое действие Антидефицитарное и частично антипсихотическое (шизофрения) Антидепрессивное действие Улучшение сна и аппетита Уменьшение агрессивности Гипотензия Нарушение эякуляции Уменьшение мигрени
Блокада C3-серотониновых рецепторов	Анксиолитическое действие Антипсихотическое действие Улучшение когнитивных функций при деменции Уменьшение тошноты и рвоты

преимущественно в комплексной психофармакотерапии психических расстройств по нозологическому принципу являются следующие:

1. Депрессии различного генеза;
2. Шизоаффективный психоз и шизофрения;
3. Невротические расстройства различного генеза;
4. Алкоголизм и алкогольные психозы;
5. Наркомании и токсикомании;
6. Психосоматические расстройства в общесоматической практике.

В американской литературе принято считать, что основным показанием для назначения антидепрессантов является большое депрессивное расстройство [53, 54]. Однако большинство из АД являются эффективными также при лечении панического расстройства и других тревожных расстройств, а некоторые при-

меняются при лечении обсессивно-компульсивного расстройства и различных других состояний. Показания к применению антидепрессантов представлены в таблице 3.

Особенностями применения антидепрессантов являются следующие:

1. Антидепрессивный эффект проявляется на 8–14 дни от начала приема препарата;
2. Терапевтический эффект развивается постепенно, чаще всего через 4–6 (12) недель;
3. Терапия продолжается в течение 4–6 месяцев после редукции фазовой симптоматики;
4. Проводится длительная профилактическая терапия (антидепрессантами при униполярном течении, нормотимиками — при биполярном течении аффективного психоза), которая в течение 3 лет предотвращает развитие повторного эпизода у 80 % больных.

Из литературных источников известно, что депрессивный синдром может встречаться как у больных людей, так и у здорового человека. Наиболее частыми причинами возникновения депрессий у здорового человека являются следующие: переутомление; психотравмы; информационная перегруженность; монотонная работа без достаточной мотивации; отсутствие сочетания физических и психических нагрузок. При этом важную роль играют следующие конституциональные факторы: тип акцентуации; пре-

морбидные дефекты; личностные расстройства; генетически детерминированные метаболические и сосудистые расстройства в головном мозге [44, 45]. У больных людей депрессивный синдром чаще всего диагностируется: у больных с психическими расстройствами эндогенного генеза; у пациентов с психогенными расстройствами; у больных с психосоматическими заболеваниями; при некоторых инфекционных заболеваниях; токсико-метаболических заболеваниях; у пациентов с органическими заболеваниями нервной системы [36]. У пациентов с психическими расстройствами эндогенного генеза депрессивный синдром чаще всего наблюдается при шизофрении, органической депрессии и в депрессивную фазу маниакально-депрессивного психоза. У больных с психогенными расстройствами депрессивный синдром чаще всего наблюдается при невротической депрессии; тревоге; астеническом неврозе; панических расстройствах.

У больных с психосоматическими расстройствами депрессивный синдром характерен при инфаркте миокарда, у онкологических больных, при легочной патологии, анемии и других заболеваниях крови. Депрессии также часто возникают после перенесенных нейроинфекций и вследствие формирования инфекционного иммунодефицита [55].

Депрессивный синдром часто возникает у больных с такими токсико-метаболическими заболе-

■ **Таблица 3.** Показания к применению антидепрессантов

Эффективны при:
Большой (рекуррентной) депрессии; биполярной депрессии
Профилактика рецидивов большой (рекуррентной) депрессии
Паническое расстройство; социальная фобия
Депрессии с психотическими симптомами в комбинации с антипсихотическими препаратами
Булимия; нейропатическая боль (трициклические антидепрессанты)
Энурез (лучше всех изучен эффект имипрамина)
Обсессивно-компульсивное расстройство (кломипрамин и СИОЗС)
Атипичной депрессии (СИОЗС или ингибиторы MAO)
Вероятно эффективны при:
Нарушении активности внимания (как дефиците, так и гиперактивности)
Каталепсия вследствие нарколепсии
Дистимия (хроническая депрессия)
Генерализованное тревожное расстройство
Органические расстройства настроения
Посттравматическом стрессовом расстройстве
Псевдобульбарный аффект (патологический смех и плач)
Возможно эффективны при:
Школьная фобия и тревожное расстройство, вызванное разлукой
Расстройство личности

ваниями, как: профессиональные интоксикации; эндокринные заболевания; гипоксии; почечная недостаточность у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе [15].

Депрессивно-параноидная шизофрения. Характеризуется приступообразно-прогредиентным типом, тоской, тревогой, страхом. Оптимальной схемой терапии является сочетанное использование амитриптилина и феназепама в среднетерапевтических дозировках, а на ночь предлагается тизерцин в малых дозировках.

Депрессивно-параноидная шизофрения с психическими автоматизмами, бредом воздействия, инсценировки, Котара, кататонической симптоматикой и непрерывным типом течения. Оптимальной схемой лечения является комбинированное использование амитриптилина в сочетании со стелазинем в средних и больших суточных дозировках с дополнительным назначением тизерцина в малых дозах на ночь.

Исходя из накопленного опыта, основными клиническими показаниями для назначения антидепрессантов в комплексной терапии психических расстройств депрессивного спектра являются:

1. Простая гипотимическая депрессия. Предлагаются «малые», селективные, серотонинергические антидепрессанты; обратимые ингибиторы MAO. «Большие» антидепрессанты применяются редко, в малых дозах — 75–150 мг/сут. При преобладании тоски и заторможенности у таких больных используются средства с преимущественно стимулирующим и тимоаналептическими свойствами (имипрамин, дезипрамин, флуоксетин, мапротилин, пиразидол). В случаях преобладания тревожного аффекта и психомоторной ажитации рекомендуется применение антидепрессантов с преимущественно седативным действием (амитриптилин, тримипрамин, доксепин, миансерин, азафен, тразодон). Смешанный тревожно-тоскливый аффект предполагает использование антидепрессантов широкого спектра или сбалансированного действия (пиразидол, мапротилин, дибензипин, досулепин, сертралин, кароксазон).
2. Астеническая депрессия предполагает применение антидепрессантов стимулирующего действия: ингибиторы MAO (ниаламид, моклобемид, бефол, сиднофен, пиразидол, индопан); дофаминергические антидепрессанты (аминептин, бупропион); серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин, циталопрам); минаприн, гептрал (имеют антиастенический компонент действия).
3. Апатическая депрессия. Чаще используются и предлагаются стимулирующие трициклические антидепрессанты (имипрамин, кломипрамин, дезипрамин); необратимые ингибиторы MAO (ниаламид).
4. Тревожная депрессия. В случаях, когда тревога сцеплена с депрессивным аффектом, то целесообразно использовать тимоаналептическое и седативное действие амитриптилина, доксепина. Если наряду с тревогой имеется выраженный депрессивный компонент рекомендуется кломипрамин (анафранил). При тревоге с невыраженными расстройствами чаще всего используется доксепин, миансерин, азафен, тразодон. При тяжелой тревожной депрессии длительно применяются серотонинергические антидепрессанты такие, как флувоксамин, сертралин, пароксетин. Тревожная депрессия с интенсивными фобическими и депрессивно-дереализационными расстройствами требует назначения мощных седативных транквилизаторов и нейролептики перорально, а в дальнейшем амитриптилин. У больных с тревожной депрессией и навязчивостями целесообразно использовать кломипрамин, мапротилин, ингибиторы MAO (ниаламид, пиразидол), амитриптилин, доксепин; серотонинергические препараты (прозак, флувоксамин, сертралин).
5. Анестетическая депрессия. Рекомендуется кломипрамин (внутривенно, капельно), мапротилин.
6. Диссомническая депрессия. Препаратами выбора являются доксепин, миансерин, тразодон, лудиомил, кломипрамин, амитриптилин.
7. Ипохондрическая депрессия. Чаще всего предлагаются кломипрамин, доксепин; серотонинергические препараты и ингибиторы MAO, возможно, в сочетании с нейролептиками или транквилизаторами.
8. Атипичные депрессии. Препаратами выбора являются ингибиторы MAO (особенно необратимые, ниаламид) в комбинации с трициклическими или серотонинергическими (булимические расстройства) препаратами. Для коррекции реакций «измененной почвы» чаще применяют финлепсин. Если в структуре депрессивного расстройства преобладает гетерономная бредовая или органическая симптоматика, то целесообразно применять комбинацию антидепрессантов с небольшими дозами нейролептиков (терален, тиоридазин) или транквилизаторами (алпразолам, феназепам, лоразепам, диазепам), ноотропы.
9. «Зимняя» депрессия. Сообщается о хорошей клинической эффективности дофаминергического антидепрессанта бупропиона (велбутрила).
10. Дистимия. Чаще всего используют обратимые ингибиторы MAO типа А (моклобемид, пирази-

дол, бефол), селективные серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин, сертралин).

11. Социальные фобии. В практике применяются ингибиторы МАО, серотонинергические антидепрессанты, триазоловые бензодиазепины.
12. Простые фобии. Чаще используют амитриптилин, кломипрамин.
13. Обсессивно-компульсивные расстройства. Чаще всего препаратами выбора являются ингибиторы МАО, трициклические и селективные серотонинергические антидепрессанты.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОСНОВНЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ И ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. Трициклические антидепрессанты.

Механизм действия связан с влиянием на обмен в головном мозге нейротрансмиттеров — веществ, ответственных за передачу нервного импульса в местах соединения нервных волокон.

Основные представители группы — классические антидепрессанты (амитриптилин, триптизол, имипрамин, мелипрамин, кломипрамин, анафранил) оказывают влияние на метаболизм практически всех нейротрансмиттеров. Характер воздействия носит преимущественно тимоаналептический (собственно антидепрессивный) эффект. У больных с преобладанием тоскливо-апатического аффекта с заторможенностью наибольшую клиническую эффективность оказывают кломипрамин и имипрамин, обладающие выраженным стимулирующим действием. Так, у больных с наличием тревоги, беспокойства, чувства психической напряженности целесообразно назначать амитриптилин, мапротилин, миансерин, обладающих преимущественно седативным эффектом [37, 40, 56].

Основные побочные действия трициклических антидепрессантов следующие: сонливость, сухость слизистой полости рта, задержка мочеиспускания (пожилые мужчины), вялость, разбитость, повышение аппетита, прибавка веса.

Основные противопоказания к назначению трициклических антидепрессантов: глаукома, аденома простаты, болезни крови, диабет, эпилепсия.

Особенности назначения трициклических антидепрессантов. При этом необходим подбор дозы препарата, а именно:

- эффективная доза препарата является строго индивидуальной;

- необходимо постепенное наращивание дозы, начиная с минимальной;
- дробный прием;
- длительность терапии не 4 месяцев;
- назначается поддерживающая терапия пациентам с тяжелыми и рекуррентными симптомами.

Основные трициклические антидепрессанты [4].

Азафен (Azaphenum) — антидепрессант с седативным эффектом. Показан при астено-депрессивных и тревожно-депрессивных состояниях. Возможные *побочные явления*: в редких случаях головокружение, тошнота, рвота. *Противопоказано* назначение с ингибиторами МАО. *Форма выпуска*: таблетки по 0,025.

Амитриптилин (Amitriptylinum) — по действию близок к мелипрамину, но в отличие от него, с седативным эффектом, обладает выраженным антигистаминным и холинолитическим эффектом. Показан при депрессиях различной этиологии. Возможные *побочные явления* те же, что и у мелипрамина, за исключением возбуждения и бессонницы. *Противопоказания* те же, что и у мелипрамина. *Форма выпуска*: таблетки по 0,025; ампулы по 2 мл 1 % раствора. Синонимы: *триптизол*.

Анафранил (Anaphranil) — высокоактивный антидепрессант. Показан при депрессиях различной этиологии, навязчивых состояниях, фобиях. Возможные *побочные явления и противопоказания* те же, что и у мелипрамина. *Форма выпуска*: драже по 0,025; ампулы по 2 мл (0,025 г препарата).

Мелипрамин (Melipramin) — антидепрессант со стимулирующим действием. Показан при депрессиях различной этиологии, особенно с явлениями заторможенности. Возможные *побочные явления*: головокружение, потливость, сердцебиение, сухость во рту, нарушение аккомодации, эозинофилия, лейкоцитоз, при передозировке — бессонница, возбуждение. *Противопоказан* при заболеваниях печени, почек, кровеносных органов, сахарном диабете, глаукоме, атеросклерозе, беременности. Не следует назначать с ингибиторами МАО. *Форма выпуска*: таблетки по 0,025; ампулы по 2 мл 1,25% раствора. Синонимы: *имизин, имипрамин*.

Нортиптилин (Nortriptylin) — по действию близок к амитриптилину, но с менее выраженным седативным и холинолитическим эффектом. Показан при депрессиях различной этиологии. Возможные *побочные явления*: редко аллергические реакции. *Противопоказано* назначение с ингибиторами МАО. *Форма выпуска*: таблетки по 0,025. Синонимы: *сенсиван*.

Фторацизин (Phthoracizinum) — антидепрессант с седативным эффектом, обладает выраженным холинолитическим действием. Показан при депрес-

сиях различной этиологии, может использоваться как корректор экстрапирамидных расстройств. Возможные *побочные явления*: сухость во рту, нарушение аккомодации, задержка мочеиспускания, тошнота, боль в мышцах. *Противопоказан* при глаукоме, аденоме предстательной железы, атонии мочевого пузыря. *Форма выпуска*: таблетки по 0,025; ампулы по 1 мл 1,25 % раствора.

Б. Четырехциклические антидепрессанты.

Инказан (Incazanum) — антидепрессант со стимулирующим эффектом. Показан при депрессиях с заторможенностью, ипохондрической симптоматикой. Возможные *побочные явления и противопоказания* те же, что и у пиразидола. *Форма выпуска*: таблетки по 0,025 г. Синонимы: метралиндол.

Лудиомил (Ludiomil) — по действию близок к амитриптилину, но с менее выраженными *побочными явлениями*. *Форма выпуска*: драже по 0,01; 0,025 и 0,05; ампулы по 2 мл 1,25 % раствора. Синонимы: мапротилин.

Миансерин гидрохлорид (Mianserin) — антидепрессант с широким спектром действия. Показан при соматогенных, эндогенных и психогенных депрессиях (в том числе лицам пожилого возраста). Возможные *побочные явления*: редко сонливость и слабость. Противопоказан прием с ингибиторами МАО и средствами, угнетающими ЦНС (в том числе алкоголем). *Противопоказан* при тяжелых нарушениях функции печени, лечение ингибиторами МАО не ранее, чем через две недели после окончания курса ИМАО, острые инфекционные заболевания. *Форма выпуска*: таблетки по 0,03 г. Синонимы: миансан, леривон. *Особенности применения*: применяется в комплексной терапии соматических заболеваний в сочетании с антибиотиками, антикоагулянтами, анальгетиками, противоопухолевыми препаратами, антагонистами кальция, бета-блокаторами; хорошо переносится; возможна дневная сонливость в первые дни приема, не зависящая от дозы; эффект в виде улучшения сна и нивелирования тревоги через 5 дней применения; тимоаналептический эффект — через 6–8 дней терапии; вегетостабилизирующее действие. *Побочные эффекты (редко)*: нарушение гомеопоза, судороги, гипотензия, артралгии, нарушение функции печени, гиперкинезии, экзантема.

Пиразидол (Pirazidolum) — антидепрессант с широким спектром действия. Показан при депрессиях различного генеза, обладает как седативным (при тревожных депрессиях), так и стимулирующим (при заторможенных депрессиях) эффектом. Возможные *побочные явления*: тошнота, головокружение, тремор рук. *Противопоказан* при заболеваниях печени и кроветворных органов, нельзя назначать с ингибиторами МАО. *Форма выпуска*: таблетки по 0,025 и 0,05 г.

В. Производные гидразина (ингибиторы МАО) и антидепрессанты из разных химических групп.

Бефол (Bephol) — селективный, обратимый ингибитор МАО типа А. Показан при депрессиях различной этиологии, используют в наркологической практике. Возможные *побочные явления*: гипотензия, головная боль. *Противопоказан* при заболеваниях печени, почек, в периоде острой абстиненции, нарушениях мозгового кровообращения. Нельзя сочетать с приемом средств, угнетающих ЦНС. *Форма выпуска*: таблетки по 0,01; ампулы по 2 мл 0,25 % раствора.

Герфонал (Gerphonal) — антидепрессант с широким спектром действия. Показан при депрессиях различной этиологии, в том числе в климактерическом периоде. Эффективен при реактивных депрессиях с психомоторным возбуждением. Не имеет выраженных *побочных явлений*. *Форма выпуска*: драже по 0,025 г.

Ниаламид (Nialamidum) — ингибитор МАО смешанного действия (типа А и Б). Показан при депрессиях с явлениями заторможенности. Возможные *побочные явления*: сухость во рту, диспепсические расстройства. *Противопоказан* при заболеваниях печени, почек, декомпенсации сердечной деятельности, нарушениях мозгового кровообращения. Нельзя сочетать с трехциклическими и некоторыми четырехциклическими антидепрессантами, с приемом продуктов, содержащих тиамин (сыр, творог и др.). *Форма выпуска*: таблетки по 0,025 г. Синонимы: ну-редал.

Тразодон (Trazodon) — мягкий антидепрессант широкого спектра. Показан при депрессиях различной этиологии, в том числе у лиц пожилого возраста. Не имеет выраженных *побочных явлений*. *Форма выпуска*: капсулы по 0,025; 0,05 и 0,1; ампулы по 5 мл 1 %-го раствора.

Цефедрин (Cephedrin) — по действию близок к мелипрамину, имеет те же показания и *противопоказания*. *Форма выпуска*: таблетки по 0,025 г.

Иксел является селективным ингибитором обратного захвата моноаминов. Он обладает следующими преимуществами: не обладает сродством к М-холинорецепторам; не связывается с альфа-адренорецепторами; не обладает сродством к Н1-гистаминовым рецепторам; не тропен к D1- и D2-рецепторам; не вызывает изменения чувствительности рецепторных образований к норадреналину и дофамину; не имеет сродства к бензодиазепиновым и опиоидным рецепторам. Рядом авторов выявлена относительно высокая эффективность при лечении депрессивных состояний различного генеза; меньшее количество и тяжесть побочных эффектов; улучшение качества жизни пациентов; высокая эффективность при назначении в терапев-

тических дозах; возможность использования в амбулаторной практике.

Тианептин (коаксил) — представитель группы третичных аминов, оригинальный трициклический антидепрессант сложной химической структуры. Особенности действия: обладает анксиолитическим действием в сочетании с антидепрессивным и релаксационным. «Точка приложения» — соматизированные расстройства, алкоголизм. Эффективен в резистентных случаях, при хронических депрессиях, у пожилых больных. Эффект нерезкий, усиливающийся в ходе дальнейшего лечения. Нет седативного эффекта. Механизм действия: на нейробиохимическом уровне оказывает влияние на обмен серотонина по передаче нервных импульсов между нейронами в коре головного мозга, в гиппокампе, ответственном за регуляцию настроения, памяти и адаптации к стрессу. Действует на уровне взаимодействия секреции глюкокортикоидов, функции гиппокампа и познавательной способности. Не оказывает влияния на рецепторы других нейротрансмиттерных систем (специфичность действия), меньше побочных эффектов, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы. Отмечается стабильная фармакокинетика, короткий период полувыведения: период накопления 0,7 часа; период выведения 2,5 часа. Противопоказаниями к назначению являются: одновременное применение ингибиторов MAO и детский возраст (до 15 лет).

Г. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Механизм действия заключается в избирательном действии на обмен серотонина: они ингибируют обратный захват серотонина в нейронах; обладают избирательным серотонинергическим действием. Особенностью применения является: высокая эффективность, сравнимая с классическими трициклическими антидепрессантами; незначительное число побочных эффектов, отсутствием седации, малая токсичность; отсутствие необходимости подбора оптимальной дозы; являются препаратами выбора при лечении больных депрессией, страдающих сердечно-сосудистой патологией, пожилых, при интолерантности к трициклическим антидепрессантам; удобство применения, при этом возможен прием лекарственного средства один раз в день.

Золофт (сертралин). Особенностью терапевтического действия является быстрое наступление эффекта (значительный эффект — третья неделя применения). Обладает тимоаналептическим и антитревожным эффектом, оказывает активирующее действие без гиперстимуляции. Чаще используется для поддерживающей терапии, профилактике обострений и рецидивов депрессии. Терапевти-

ческий эффект достигается при приеме 1 таблетки (50–100 мг) в день.

Пароксетин (паксил). Паксил эффективен и хорошо переносится у пациентов с социальной фобией, обсессивно-компульсивными расстройствами, генерализованными тревожными расстройствами, посттравматическим стрессовым расстройством. В дозах 20–60 мг можно рекомендовать препарат как средство выбора у больных с данной патологией (M.B. Stein et al, 1998). Паксил снижает интенсивность или полностью купирует головные боли напряжения, нормализует расстройства сна, нарушения аппетита, устраняет изменения общей активности и депрессивные нарушения. Оказывает мягкий, сбалансированный характер действия на все составляющие депрессивного расстройства (тревогу, тоску, апатию), обладает активирующим компонентом. Может применяться при эндогенных и невротических депрессиях, в тяжелых случаях. Редукция тревоги происходит параллельно тимоаналептическому эффекту (10–14 день применения). Побочные эффекты редки, наблюдаются при лечении дозами выше 20 мг/сут.

Прозак (флуоксетин). Особенностью действия является устранение дисфории, напряжения, страха. Не оказывает седативного действия. Фармакокинетическая биодоступность при пероральном применении составляет 60 %. Связывание с белками плазмы крови — более 90 %. Метаболизируется в печени. Период полувыведения флуоксетина 4–6 суток, основного активного метаболита до 16 суток. Выводится почками. Показания к применению: применяется при нервной булимии, обсессивно-компульсивных расстройствах. Побочные эффекты: диспепсия (тошнота, диарея, снижение аппетита), потливость, аллергические реакции, нарушения со стороны половой сферы. Противопоказания: одновременное назначение ингибиторов MAO; беременность, лактация.

Д. Обратимые ингибиторы MAO типа А.

Маклобемид (аурорикс). Особенности действия: эффективен при дистимии в сочетании с «большой» депрессией (70 % больных). Показания к применению: «точка приложения» — соматовегетативные расстройства. Фармакокинетика: эффект быстрый — первая неделя применения; гибкий режим дозирования; хорошая совместимость с психотропными препаратами (исключение — кломипрамин). Побочные эффекты: холинолитический эффект не выражен, редко — тошнота, сухость во рту, головные боли. Не действует угнетающе на уровень бодрствования, сексуальные функции и внимание. Переносимость сравнима с плацебо и лучше, чем у трициклических антидепрессантов: нет антихолинергических реакций, нет кардиотоксичности, не способствует

увеличению веса. В целом отмечается низкая частота возникновения побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важно помнить, что пациенты с депрессией в 3 раза чаще, чем больные без депрессии, нарушают предписанный режим. Так, 65 % больных с выписанными рецептами не доходят до аптек и не принимают назначенную терапию или принимают ее по своему усмотрению. Вследствие этого происходит негативное влияние на ожидания пациента в отношении пользы и эффективности лечения. У таких пациентов происходит нарастание отгороженности от окружающих и, как следствие, социальная изоляция. У пациентов с нарушением режима терапии происходит снижение когнитивных функций, памяти, энергии, физической активности, препятствующих участию пациента в лечебных и реабилитационных программах (безразличие к соблюдению диеты, отказ от физических упражнений, от измерения уровня глюкозы в крови, нерегулярный прием аспирина больными ИБС, возобновление курения, других вредных привычек и т. д.).

В настоящее время многие исследователи выделяют целый ряд состояний, резистентных к терапии антидепрессантами. В том числе, выделяют и предрасполагающие факторы к развитию резистентных депрессий. К ним относятся: поздний возраст; женский пол; психотравмирующие обстоятельства; интеркуррентные соматические заболевания; коморбидные психические расстройства (психопатия, шизофрения, эпилепсия, алкоголизм, наркомания и т. п.); употребление определенных лекарственных веществ (контрацептивы, кортикостероиды, барбитураты, некоторые гипотензивные препараты); ятрогенные факторы (госпитализм, неадекватность терапии); отягощенность анамнеза частыми или тяжелыми депрессиями; преморбидные особенности в виде невротических, шизоидных, истерических черт; униполярное течение; органически или эндокринно неполноценная «почва»; снижение физиологической толерантности (раннее возникновение побочных явлений); нарушение лечебного режима; генетически детерминированная невосприимчивость к антидепрессанту.

Выделяют следующие клинические варианты резистентных депрессий: атипичные депрессии, истероидные дисфории, двойные депрессии.

Кроме того, существуют синдромологические варианты резистентных депрессий, такие как: циркулярные депрессии с преобладанием анестетической, обсессивно-фобической и сенесто-ипохондрической симптоматики.

Врачу общей практики и врачу-психиатру следует выполнять следующий принцип терапии высоко-резистентных депрессий: целесообразно назначать трициклические и селективные серотонинергические антидепрессанты, ингибиторы МАО обратимого и необратимого действия в сочетании с мощными бензодиазепинами преимущественно триазоловой структуры (алпрозолам, адиназолам, клоназепам).

Антидепрессанты в лечении депрессивных расстройств, как правило, применяются в сочетании с транквилизаторами для курсового лечения и для купирования тревожных состояний. Однако могут возникать побочные эффекты при применении транквилизаторов: усугубление чувства усталости, затруднение когнитивных процессов (внимание, память). Как правило, нейролептики (сонапакс, этаперазин) в комплексной терапии депрессивных расстройств дают мягкий седативный и вегетостабилизирующий эффект, дополняющий антидепрессивный эффект антидепрессантов.

При назначении антидепрессантов врачом-психиатром или врачами общесоматической практики, семейными врачами или участковыми терапевтами должны соблюдаться основные принципы назначения и проводимой терапии. Чаще всего к ним относятся следующие:

1. Безопасность применения антидепрессанта должна быть с минимизацией побочных эффектов и осложнений;
2. Прием антидепрессанта не должен быть длительным и не превышать 3 месяцев;
3. Антидепрессант целесообразно назначать комплексно с другими психофармакологическими препаратами.

В ряде случаев оправдана длительная терапия антидепрессантами. Так, например, в США принято назначать антидепрессанты свыше 1 года (в среднем 2–3 года) до полного купирования депрессивной симптоматики.

У больных с депрессией и коморбидными психотическими симптомами врачу следует придерживаться следующего алгоритма комплексной терапии:

1. Первоначально предлагается использовать наиболее эффективную комбинацию антидепрессанта в комбинации с нейролептиком. При этом достигается 70–80 % терапевтического эффекта, а при использовании монотерапии одним лишь антидепрессантом улучшение наблюдается лишь у 30–40 % пациентов.
2. Оптимальной комплексной схемой лечения депрессии с психотическими симптомами является комбинация атипичного нейролептика с антидепрессантом селективной ингибиции обратного захвата серотонина или трициклическим антидепрессантом.

3. Если проводимая комплексная психофармакотерапия (не менее трех курсов различными схемами комплексной терапии) неэффективна, то состояние пациента оценивается как фармако-резистентное. Для преодоления высокой терапевтической резистентности и купирования симптомов депрессии предлагается использовать курс эфферентной терапии за счет проведения операций экстракорпоральной гемокоррекции методом использования плазмафереза в комплексе с лазерным облучением крови в количестве от трех до пяти процедур. Если после проведения эфферентной терапии симптомы депрессии сохраняются, то в таких случаях обычно предлагают использовать электросудорожную терапию (среди других методов выбора) для преодоления терапевтической резистентности и купирования симптомов тяжелой депрессии при четком определении показаний и противопоказаний к ее назначению.

Литература

1. Авруцкий Г. Я. Неотложная помощь в психиатрии. — М.: Медицина, 1979. — 191 с.
2. Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психически больных: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1988. — 528 с.
3. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: «Зевс»; Ростов-на-Дону, «Феникс», 1997. — 576 с.
4. Бажин А. А. Применение психотропных препаратов в психиатрии и наркологии. 2-е изд., испр. и доп. — СПб.: Знание, ИВЭСЭП, 2004. — 64 с.
5. Белоусов Ю. В., Моисеев В. С., Лепахин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М., 1997.
6. Биологическая терапия психических заболеваний /Под ред. Авруцкого Г. Я., Вовина Р. Я., Личко А. Е. и Смугевича А. Б. — М.: Медицина, 1976. — 312 с.
7. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина: Кратк. учебн. /Пер. с нем. Г. А. Обухова, А. В. Бруенка; Предисл. В. Г. Остроглазова. — М.: ГЭОТАР, Медицина, 1999. — 376 с.
8. Бурназян Г. А. Психофармакотерапия. — Ереван: Айастан, 1985. — 344 с.
9. Военная психиатрия /Под ред. С. В. Литвинцева, В. К. Шамрея. — СПб.: ВМедА, ЭЛБИ-СПб., 2001. — 396 с.
10. Губачев Ю. М., Дорничев В. М., Ковалев О. А. Психогенные расстройства кровообращения. — СПб.: «Политехника», 1993. — 248 с.
11. Джордж Арана, Джеральд Розенбаум. Фармакотерапия психических расстройств. Пер. с англ. — М.: Издательство «Бином», 2004. — 416 с., ил.
12. Каплан Г. И., Сэдок Б. Дж. Клиническая психиатрия. В 2 т. Т. 1. Пер. с англ. — М.: Медицина, 1994. — 672 с.
13. Карвасарский Б. Д. Неврозы: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1980. — 448 с.
14. Карвасарский Б. Д., Ташлыков В. А., Федоров А. П. Соотношение психотерапии и фармакотерапии при лечении неврозов // Профилактическая и противорецидивная терапия психических заболеваний: Сб. науч. тр. Изд. Лен. психоневрол. НИИ им. В. М. Бехтерева. — Л., 1986. — С. 117–122.
15. Кекелидзе З. И., Чехонин В. П. Критические состояния в психиатрии: Клинические и иммунохимические аспекты. М.: Медицина, 1997. — 362 с.
16. Клиническая психиатрия / Под ред. Г. Груле, Р. Юнга, В. Майер-Гросса, М. Мюллера. — М.: Медицина, 1967. — 832 с.
17. Коркина М. В., Лакосина Н. Д., Личко А. Е. Психиатрия: Учебник. — М.: Медицина, 1995. — 608 с.
18. Личко А. Е. Шизофрения у подростков. — Л.: Медицина, 1989. — 216 с.
19. Мосолов С. Н. Основы психофармакотерапии. — М.: Восток, 1996. — 288 с.
20. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. — М.: Восток, 1998. — 268 с.
21. Недува А. А. Терапия больных шизофренией комбинациями психотропных средств. — М.: 1973. — 76 с.
22. Нечипоренко В. В., Литвинцев С. В., Давыдов А. Т. Современные подходы в терапии больных шизофренией // Новости фармакотерапии. — 1997. — № 3–4. — С. 127–132.
23. Нитруца М. И., Нагнибеда А. Н. Скорая психиатрическая помощь на госпитальном этапе: Руководство. 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: Спец. Лит., 2000. — 208 с.
24. Оксфордское руководство по психиатрии / Под ред. М. Гельдер, Д. Гэт, Р. Мейо. — Нью-Йорк: 1998. — Т. 1. — 300 с.; Т. 2. — 436 с.
25. Петрова Н. Н., Незнамов Н. Г. Психофармакология: Учеб. пособие. — СПб., 2003. — 44 с.
26. Попов М. Ю. Современные подходы к терапии острых бредовых состояний. Пособие для врачей. — СПб.: Изд-во СПб. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, 2000. — 36 с.
27. Попов Ю. В. Современные подходы к фармакотерапии острых психозов //Обзор психиатрии и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. — 2000. — № 1. — С. 54–58.
28. Ранняя диагностика психических заболеваний / Под ред. В. М. Блейхера. — Киев: Здоровье, 1989. — 288 с.
29. Руководство по психиатрии / Под ред. А. В. Снежневского. — М.: Медицина, 1983. — Т. 1. — 480 с.; Т. 2. — 544 с.
30. Руководство по психиатрии / Под ред. Г. В. Морозова. — М.: Медицина, 1988. — Т. 2. — 640 с.
31. Свядощ А. М. Неврозы (руководство для врачей). — СПб.: «Питер Паблишинг», 1997. — 448 с.
32. Сметанников П. Г. Психиатрия. Руководство для врачей. Изд. 5-е, перераб. и доп. — М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2002. — 708 с.
33. Смугевич А. Б. Депрессии в общемедицинской практике. — М.: Восток, 1997. — 288 с.
34. Смугевич А. Б. Основные принципы лечения депрессий. — М.: Восток, 1998. — 168 с.
35. Спивак Л. И., Райский В. А., Виленский Б. С. Осложнения психофармакологической терапии. — Л.: Медицина, 1988. — 168 с.
36. Справочник по психиатрии / Под ред. А. В. Снежневского. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1985. — 416 с.
37. Стандарты оказания скорой и неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе / Под ред. А. Г. Мирошниченко и В. А. Михайловича. — СПб.: СПб-МАПО, 1998. — 200 с.
38. Ушаков Г. К. Пограничные нервно-психические расстройства. — М.: Медицина, 1978. — 400 с.

39. Фуллер Тори Э. Шизофрения: книга в помощь врачам, пациентам и членам их семей. — СПб.: Питер Пресс, 1996. — 448 с.
40. Хвиливицкий Т. Я., Малахов Б. Б. Трудовая терапия и фармакологическое лечение больных шизофренией в амбулаторных условиях. — Л.: Медицина, 1975. — 136 с.
41. Шамрей В. К., Рустанович А. В. Атлас военной психиатрии. — СПб.: ВМедА, 2003. — 350 с.
42. Шизофрения. Клиника и патогенез / Под ред. А. В. Снежневского. — М.: Медицина, 1969. — 464 с.
43. Fontaine R., Ontiveros H., Elie R. et al. A double-blind comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in major depression // J. Clin. Psychiatry. — 1994. — Vol. 55. P. 234.
44. Hyman S. E., Nestler E. J. The molecular foundations of psychiatry. — Washington, DC: American Psychiatric Press, 1993.
45. Hyman S. E., Nestler E. J. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action // Amer. J. Psychiatry. — 1996. — Vol. 153. — P. 15.
46. Joffe R. T., Singer W., Levitt A. J. et al. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression // Arch. Gen. Psychiatry. — 1993. — Vol. 50. — P. 387.
47. Kinon B., Kane J., Johns C. et al. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse // Psychopharmacol. Bull. — 1993. — Vol. 29. — P. 309–315.
48. Kupfer D. J., Frank E., Perel J. M. et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // Arch. Gen. Psychiatry. — 1992. — Vol. 49. — P. 769.
49. McEvoy J. P., Weiden P. J., Smith T. E. et al. The expert consensus guideline series: treatment of schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. — 1996. — Vol. 57. — Suppl. 12B.
50. Quitkin F. M., Rabkin J. G., Ross D. et al. Identification of true drug response to antidepressants // Arch. Gen. Psychiatry. — 1984. — Vol. 41. — P. 782.
51. Quitkin F. M., Stewart J. W., McGrath P. J. et al. Loss of drug effects during continuation therapy // Amer. J. Psychiatry. — 1993. — Vol. 150. — P. 562.
52. Renaud J., Axelson D., Birmaher B. A risk-benefit assessment of pharmacotherapies for clinical depression in children and adolescents // Drug Safety. — 1999. — Vol. 20. — P. 59.
53. Schooler N. R. Maintenance medication for schizophrenia: strategies for dose reduction // Schizophr. Bull. — 1991. — Vol. 17. — P. 311–324.
54. Tamminga C. A. Principles of the pharmacotherapy of schizophrenia // Neurobiology of mental illness / Ed. by D. S. Charney, E. J. Nestler, B. S. Bunney. — New York: Oxford Univ. Press, 1999. — P. 274.
55. Task Force on the Use of Laboratory Tests in Psychiatry, American Psychiatric Association. Tricyclic antidepressants: blood level measurements and clinical outcome // Amer. J. Psychiatry. — 1985. — Vol. 142. — P. 155.
56. Weiden P. J., Aquila R., Dalheim L. et al. Switching antipsychotic medication // J. Clin. Psychiatry. — 1997. — Vol. 58, Suppl. 10. — P. 63–72.