

УДК 616.89-008.454:616-085

*Г. Э. Мазо, С. Е. Горбачев, Н. Н. Петрова***ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНЫЕ ДЕПРЕССИИ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ**

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

Проблема терапевтически резистентной депрессии (ТРД) остается актуальной со времени появления первого антидепрессанта и до настоящего времени на всех уровнях оказания психиатрической помощи. Резистентная депрессия встречается во врачебной практике чаще, чем демонстрируют данные клинических исследований, согласно которым лимит эффективности антидепрессивной монотерапии ограничен и не превышает 70 %. 20–30 % больных большой депрессией не поддаются лечению одним антидепрессантом, назначенным в адекватной дозе на период, достаточный для получения лечебного эффекта [1]. Примерно у половины таких пациентов возможна благоприятная реакция на другой антидепрессант. По иным данным, только от 40 до 50 % депрессивных пациентов, получающих антидепрессанты, остаются на этой терапии и чувствительны к ней спустя 4–6 недель лечения [2]. Кроме того, в некоторых работах утверждается, что до 60 % пациентов не достигают полной редукции депрессивной симптоматики в течение антидепрессивной терапии, а у 20 % больных депрессивные симптомы сохраняются спустя 2 года приема терапии [3]. 30–60 % больных с патологией, относящейся к расстройствам депрессивного спектра, оказываются резистентны к тимоаналептической терапии.

Различия в оценке регистрации терапевтической резистентности вероятнее всего связаны с отсутствием единого подхода для диагностики этого состояния.

Дефиниция терапевтически резистентной депрессии. Определение терапевтической резистентности изменялось вместе с развитием средств лечения депрессивных состояний. Только в период с 1973 по 1983 г. было предложено 15 различных дефиниций ТРД, что вероятнее всего было связано с различными методическими подходами к этому клиническому явлению. Так, в 1970-е гг. терапевтически резистентные депрессии определяли как депрессивные состояния, длительность которых не удается сократить всеми известными способами [4], или как депрессивные состояния, неопределенная длительность которых не дает эффекта даже при «достаточно активной терапии». Основными этапами развития представлений о терапевтической резистентности были: выделение первичной (генетической) и вторичной (возникшей под воздействием различных факторов) резистентности; разделение терапевтически резистентной и хронической депрессии; выделение абсолютной и относительной резистентности [5]; определение псевдорезистентности как ответ на недостаточно интенсивное лечение или неадекватное назначение терапии; выделение отрицательной резистентности — невозможности назначения адекватных доз препаратов из-за побочных эффектов.

© Г. Э. Мазо, С. Е. Горбачев, Н. Н. Петрова, 2008

Современная систематика терапевтической резистентности



Приведенная на схеме современная систематика терапевтической резистентности позволяет подразделить отсутствие клинического эффекта психофармакотерапии на первичную (истинную) резистентность, вторичную резистентность, псевдорезистентность и отрицательную резистентность.

Первичная резистентность связана прежде всего с прогнозируемой плохой курабельностью состояния или неблагоприятным течением заболевания. К этой же категории можно отнести и отсутствие эффекта, обусловленного другими биологическими, в том числе и генетически детерминированными, факторами, когда больные не реагируют на те или иные группы психотропных средств вследствие пониженной чувствительности определенных нейрорецепторов.

Вторичная резистентность не является собственно резистентностью, а представляет собой отсутствие эффекта от применяемого лечения, которое развивается по мере увеличения его длительности и связано с феноменом адаптации к психофармакотерапии, особенно при ее шаблонном применении.

Псевдорезистентность, к которой относится большинство случаев резистентности, связана с неадекватностью терапии. По данным С.Н. Мосолова, доля больных, у которых неэффективность лечения определяется псевдорезистентностью, достигает 50–60 %. В этих случаях отсутствие эффекта можно объяснить не только неточностью выбора препарата, недостаточностью его дозировки или несоблюдением длительности курса терапии, но и другими факторами (соматогенным, фармакокинетическим и пр.). В таких случаях, например, при заболевании желудка, когда нарушается процесс всасывания препарата, для того чтобы добиться положительного ответа на лечение, достаточно простой смены перорального на парентеральный путь введения.

При отрицательной резистентности, или интолерантности, к терапии речь идет о повышенной чувствительности к развитию побочных эффектов (экстрапирамидных, соматических, нейроинтоксикационных), выраженность которых превышает основное психотропное

действие препарата. Следствием является невозможность применения адекватных доз и вытекающая отсюда невозможность добиться желаемого терапевтического эффекта.

Все формы резистентности взаимодействуют. Так, в ситуации, когда у больных с первичной, или истинной, резистентностью все же удалось добиться определенного положительного эффекта, результаты лечения могут оказаться неудовлетворительными вследствие присоединения явлений адаптации к препарату или интолерантности из-за развития признаков аллергизации организма.

Эволюция клинического понимания терапевтически резистентных депрессий позволила определить основные ключевые понятия, которые необходимо учитывать при регистрации терапевтически резистентных депрессивных состояний. В первую очередь это адекватное назначение антидепрессантов, которое должно основываться на фармакологических различиях современных тимоаналептических препаратов. Кроме этого необходимо тщательно анализировать полноценность терапевтического курса и проводить оценку эффективности антидепрессивной терапии. Согласно современным представлениям [6], 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 %). Оценка эффективности антидепрессивной терапии предполагает следующие критерии: уменьшение степени выраженности депрессивной симптоматики по шкале Монтгомери на 50 % соответствует достаточному эффекту, на 21–40 % — умеренному эффекту и менее 21 % — незначительному эффекту. Адекватной дозой антидепрессанта считается доза, эквивалентная 200 мг имипрамина или 200–300 мг амитриптилина [1, 6].

Современные классификации также предусматривают выделение стадий терапевтической резистентности в зависимости от того, какие именно лечебные воздействия оказались неэффективными. Впервые такой подход предложил Rusch (1997), разработав свою классификацию ТРД по стадиям.

Выделение стадий терапевтической резистентности имеет важное не только теоретическое, но и практическое значение, так как позволяет при неэффективности определенных методов терапии ориентировать врачей на последующие терапевтические воздействия. Однако в научной литературе имеются критические замечания в адрес такого подхода к рассмотрению терапевтической резистентности [3]. Это связано прежде всего с отсутствием указаний на необходимые дозы и длительность терапии при каждой стадии резистентности. Кроме того, подобный подход декларирует более высокий уровень резистентности при замене антидепрессанта на антидепрессант из другого класса, чем при замене на антидепрессант из того же класса. Автор аргументирует сомнительность такой оценки и ссылается на репрезентативные исследования Thase et al. (2001), демонстрирующие отсутствие различий в противорезистентной эффективности этих подходов [7]. Кроме того, критические замечания вызывает и традиционная оценка ингибиторов МАО как препаратов с более

Стадия 1	Неэффективность по меньшей мере однократного адекватного лечения антидепрессантом одной основной группы
Стадия 2	Стадия 1 плюс неэффективность адекватного лечения антидепрессантом другой группы
Стадия 3	Стадия 2 плюс неэффективность лечения при добавлении лития
Стадия 4	Стадия 3 плюс неэффективность лечения ингибитором моноаминоксидазы
Стадия 5	Стадия 4 плюс неэффективность электросудорожной терапии

выраженным противорезистентным эффектом, что не подтверждается ни результатами метаанализа, ни контролируемым рандомизированным исследованием [7]. Таким образом, уровневый подход к оценке терапевтической резистентности не дает возможности ответить на вопрос: какой пациент является более резистентным.

Критически оценивая уровневый подход к оценке резистентности, М. Fava в 2003 г. совместно с группой ученых из Massachusetts General Hospital (MGH) предложил еще один подход к классификации ТРД, который основывается на выставлении балльной оценки каждому пациенту, при этом отсутствие ответа на адекватный курс к каждому антидепрессанту оценивается в 1 балл, оптимизация терапии (наращивание дозы, увеличение продолжительности курса, использование комбинированных стратегий терапии) увеличивает общий балл на 5 пунктов, а применение электросудорожной терапии (ЭСТ) повышает общий балл на 3 пункта. Такой подход позволяет оценивать все адекватные противорезистентные мероприятия при минимизации не всегда обоснованных с точки зрения доказательной медицины представлений о различной противорезистентной активности тех или иных антидепрессантов.

Целесообразно разделять терапевтическую резистентность и затяжное течение расстройства. Так, резистентность относится к реактивности организма. Это фундаментальная биологическая характеристика живого организма, под которой понимается совокупность всех возможных, присущих организму способов реагирования на изменения условий внешней или внутренней среды. Резистентность является частным случаем реактивности организма и понимается как степень устойчивости организма к тому или иному патогенному (условно-патогенному) фактору. Она отражает индивидуальный выбор того или иного пути адаптивных реакций, конкретный защитно-приспособительный ответ организма, в то время как затяжное течение отражает тип течения самого болезненного процесса.

Предикторы терапевтически резистентных депрессий. Неоднократно предпринимались попытки выявления предикторов терапевтической резистентности. Так, по мнению разных авторов, неблагоприятными прогностическими факторами являются: меланхолическая депрессия, психотическая депрессия, коморбидные психические нарушения в структуре депрессии, коморбидные соматические заболевания, атипичная структура депрессии. Большинство исследований по выделению предикторов терапевтической резистентности базируется на оценке ответа на первый назначаемый антидепрессант, и только очень небольшое количество исследований пытаются выделить предикторы резистентности к дальнейшему лечению у пациентов, уже оцененных как резистентные по предыдущим курсам терапии. Вместе с тем понятно скептическое отношение к выделению предикторов терапевтической резистентности при депрессии, поскольку депрессивное состояние любой структуры может оказаться терапевтически резистентным.

Терапевтические стратегии при терапевтической резистентности. За время изучения проблемы резистентности было предложено большое число различных стратегий при возникновении терапевтической резистентности, что вероятнее всего связано с патогенетической неоднородностью терапевтически резистентных депрессий. Сообщения об эффективности большинства методов основываются на результатах небольших по выборке исследований или на описаниях отдельных клинических случаев и не подтверждены с современных позиций доказательной медицины.

Основными стратегиями преодоления терапевтической резистентности фармакологическими средствами являются: замена оказавшегося неэффективным антидепрессанта на другой антидепрессант, комбинированная терапия, под которой понимается одновременное применение двух антидепрессантов, и стратегии аугментации, т. е. присоединения

к терапии антидепрессантом дополнительного лекарственного агента, не относящегося к классу антидепрессантов. Необходимо отметить, что в русскоязычной научной литературе термин «аугментация» не распространен и в основном используются понятия «потенцирования действия антидепрессантов» или «тактики наслоения».

Замена антидепрессанта. Стратегия замены неэффективного антидепрессанта на другой является наиболее часто применяемой как в клинике, так и на амбулаторном уровне. Основной вопрос: на какой антидепрессант переводить пациента при неэффективности лечения — того же или другого класса? В большинстве рекомендаций говорится о необходимости в назначении антидепрессанта другого класса, например, о замене ТЦА на СИОЗС. Замена антидепрессанта одной группы антидепрессантом другой группы может приносить пользу почти 50 % пациентов, не поддающихся лечению первым препаратом.

Однако имеются данные, что эффективной может быть и замена на антидепрессант из того же класса, что подтверждено для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [7]. Успешность подобной замены объясняется тем, что помимо основного действия современные СИОЗС обладают целым спектром различных фармакологических эффектов, характерных для отдельных представителей. Кроме того, подобный подход целесообразен прежде всего при регистрации отрицательной резистентности (невозможность назначения адекватных терапевтических доз из-за непереносимости), поскольку дополнительные фармакологические эффекты в первую очередь определяют спектр побочных эффектов.

Наиболее доказана эффективность замены на препараты, вызывающие более мощное потенцирование как серотонина, так и норадреналина, такие как амитриптилин, клонипрамин, венлафаксин [8].

Преимущество тактики замены антидепрессантов обосновывается тем, что использование одного препарата исключает риск лекарственного взаимодействия и связанные с ним побочные эффекты.

Комбинированная терапия. Под комбинированной терапией понимается сочетанное применение двух антидепрессантов. Подобная стратегия является обычной клинической практикой. Примерно 25 % выписанных из клиники пациентов, страдающих депрессией, получают более одного антидепрессанта.

Фармакологическое обоснование лечения с использованием комбинации препаратов состоит в том, что применение двух препаратов вызывает более широкий спектр активности моноаминовых проводящих путей, чем каждый из них в отдельности. Поэтому наиболее частым терапевтическим подходом является комбинирование антидепрессантов с преимущественно серотонинергической и норадренергической активностью.

Необходимо помнить, что в случае назначения двух антидепрессантов обычно увеличивается риск развития побочных эффектов, возможны нежелательные лекарственные взаимодействия — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина флуоксетин, флувоксамин и пароксетин могут повышать концентрацию других психотропных препаратов путем подавления системы печеночного цитохрома P450, поэтому их применение в комбинации с кардиотоксичными трициклическими антидепрессантами требует особой осторожности. По этим причинам второй антидепрессант необходимо добавлять осторожно, в низкой дозе, постепенно повышая ее в зависимости от толерантности.

Отдельно следует отметить возможность использования в комбинированной терапии ингибиторов MAO. Комбинация трициклических антидепрессантов и ингибиторов MAO применяется с 1960-х гг., когда William Sargent убедительно показал эффективность этого метода, в дальнейшем подтвержденную и другими исследователями. Лучше всего

начинать лечение с одновременного назначения ингибитора МАО и трициклического антидепрессанта в низкой дозе или осторожно добавлять первый препарат к уже достигнутой адекватной дозе второго [8]. Вместе с тем в клинической практике такая комбинация назначается весьма редко из-за высокого риска побочных эффектов.

Стратегии аугментации. Под аугментацией понимается добавление другого вещества, которое само по себе не используется в качестве специфического препарата для лечения депрессии, но способно усилить ответ на принимаемый антидепрессант. В качестве аугментационных агентов предлагалось использовать разнообразные препараты различных классов, но только немногие получили распространение в клинической практике.

Аугментация литием. Применение лития при монополярной депрессии впервые было описано de Montigny в 1981 г. В настоящий момент аугментация литием является наиболее часто применяемым методом и имеет наиболее широкое научное обоснование [9, 10]. Эффекты лития в сочетании с антидепрессантами подробно изучены в экспериментах на животных и в ходе клинических исследований. Установлено, что присоединение лития значительно повышает серотонинергическую нейротрансмиссию. Кроме того, выявлено существенное влияние лития на гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальную систему, заключающееся в увеличении продукции кортизола и АКТГ. В последнее время много изучаются тонкие механизмы подобных эффектов. Предполагается, что литий воздействует на нейротрансмиттерную передачу на различных уровнях, в частности, действует на рецепторном уровне, на уровне системы вторичных посредников, через систему протеинкиназы С, а также непосредственно на экспрессию генов. Одна из последних находок — выраженное увеличение под воздействием лития уровня нейротрофического фактора, обуславливающее защиту нейронов от проапоптотических стимулов.

Эффективность аугментации литием была обнаружена при применении широкого спектра антидепрессантов, включая ТЦА [9] и СИОЗС [11, 12].

Авторы неконтролируемых испытаний сообщали о том, что у довольно большого количества лиц (60–70 %) после добавления лития быстро проявлялось антидепрессивное действие (в пределах 48 ч). Данные двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний подтверждают эффективность лития, но примерно у 40–50 % больных депрессией начало его действия более постепенное, на протяжении 2–3 недель [1].

Концентрация лития в плазме крови, необходимая для получения антидепрессивного эффекта у терапевтически резистентных пациентов, точно не установлена, но, как правило, адекватными считаются концентрации 0,5–0,8 ммоль/л. Обычно лечение литием лучше всего начинать с низкой дозы, например 200–400 мг в сутки, особенно если пациенты принимают серотонинергические антидепрессанты, например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы МАО.

Основные проблемы аугментации литием связаны с его побочными эффектами, которые могут ограничивать применение этого метода противорезистентной терапии.

Аугментация тиреоидными гормонами. Второй основной метод аугментации — это добавление к антидепрессанту одного из тиреоидных гормонов — Т3 или Т4.

Потенциальный механизм действия тиреоидных гормонов при резистентной депрессии остается не до конца изученным. Имеются данные, подтвержденные в экспериментах на животных [13], что применение гормонов щитовидной железы способствует снижению активности аутоингибиторных 5-HT_{1A}-рецепторов, а следовательно, увеличению высвобождения серотонина в корковых структурах. Кроме того, гормоны щитовидной железы по-видимому выполняют важную роль в регулировании деятельности центральной норадренергической системы, и ее влияние на эту систему также может усиливать

эффект ускорения реакции на лечение антидепрессантами. Предполагается также, что трийодтиронин может действовать как сотрансмиттер норадреналина в адренергических структурах нервной системы [14].

Результаты первого исследования эффективности трийодтиронина были опубликованы Prange еще в 1969 г. С тех пор получены многочисленные сообщения об эффективности трийодтиронина при добавлении его к трициклическим антидепрессантам. Имеются данные 13 проспективных исследований (9 открытых и 4 контролируемых двойных-слепых исследований), подтверждающие эффективность трийодтиронина (Т3) в дозировках 25–35,5 мкг/сут. Убедительных данных об эффективности Т3 в комбинации с новыми антидепрессантами пока нет.

Результаты применения Т4 менее однозначны. В большей части сообщений отмечено, что при применении Т4 в дозе 100 мкг/сут, т. е. в дозе, эквивалентной 25–35 мкг/сут Т3, не получено существенного эффекта. Описано использование и более высоких дозировок Т4: так, по информации Bauer (1998), применение высоких доз Т4 (средняя доза Т4 составляла 482 мкг/сут) дало выраженный лечебный эффект по сравнению с плацебо, однако такой подход вызывает опасение за безопасность. В целом, использование Т4 изучено значительно меньше и представляется менее перспективным, чем использование Т3.

При анализе публикаций по аугментации тиреоидных гормонов остается спорным, положительный эффект данной аугментации связан именно с потенцированием действия антидепрессантов или с компенсацией скрытого гипотиреоза. Кроме того, в литературе уделено недостаточно внимания тому, на протяжении какого времени пациенты нуждаются в приеме антидепрессантов и тиреоидных гормонов.

Аугментация антипсихотиками. Применение типичных нейролептиков при лечении депрессии в настоящий момент в основном ограничивается случаями с выраженными психотическими симптомами, хотя имеются данные, свидетельствующие, что присоединение нейролептика к трициклическим антидепрессантам может значительно усилить их эффект.

Значительно больший оптимизм вызывает идея использовать для преодоления резистентности атипичные антипсихотики. В настоящий момент основное внимание уделяется сочетанному применению атипичных антипсихотиков и селективных серотонинергических антидепрессантов.

Фармакологические механизмы действия атипичных антипсихотиков у пациентов, резистентных к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, требуют дальнейшего исследования. Предполагается, что эффективность атипичных антипсихотиков в сочетании с СИОЗС может быть обусловлена противоположным фармакологическим воздействием препаратов этих классов на норадренергическую активность. Основная роль отводится влиянию атипичных антипсихотиков на 5-HT_{2A/2C}-рецепторы. Доказано, что СИОЗС могут значительно увеличивать серотонинергическую передачу в области голубого пятна (locus ceruleus), тем самым подавляя норадренергическую активность в этой области. В свою очередь антипсихотики, воздействуя на 5-HT_{2A/2C}-рецепторы, стимулируют высвобождение норадреналина, устраняя тем самым дефицит норадреналина, с которым связывают развитие резистентности [15]. Подобный механизм действия был подтвержден в экспериментальной работе на крысах с использованием эсциталопрама и рisperидона.

В случае применения атипичных антипсихотиков для усиления действия СИОЗС эффективными могут быть более низкие дозы, чем назначаемые обычно при лечении шизофрении, поскольку эффективная блокада 5-HT_{2A/2C}-рецепторов происходит при более низких дозах, чем блокада дофаминовых D₂-рецепторов.

Убедительные данные к настоящему моменту получены для комбинации оланзапина и флуоксетина и сочетания рисперидона с рядом СИОЗС [16].

Перспективными в отношении эффективности при терапевтически резистентной депрессии являются такие препараты, как сероквель, зипрасидон и арипипразол, обладающие наибольшим среди атипичных антипсихотиков серотонинергическим и норадренергическим действиями. Клинические исследования эффективности применения этих препаратов при резистентных депрессиях проводятся в настоящее время.

При всей перспективности применения атипичных антипсихотиков для аугментации требуют изучения вопросы, связанные со специфическим влиянием этих препаратов на метаболические нарушения (гиперпролактинемия, сексуальные нарушения, метаболический синдром).

Другие средства, применяемые для аугментации. В качестве возможных агентов аугментации предлагаются такие средства, как буспирон, пиндолол, омега-3 жирная кислота, модафинил, психостимуляторы (methylphenidate), бензодиазепины, перголид, ламотриджин, S-adenosyl-methionine (SAMe), цинк, мелатонин, инозитол и многие другие.

Так, пиндолол, антагонист b-адренергических рецепторов, имеет свойства антагониста 5-HT_{1A}-рецепторов. Гипотеза его действия заключается в том, что он усиливает действие СИОЗС путем блокирования ингибиторного действия HT_{1A}-ауторецепторов в ядре шва головного мозга. Доза пиндолола (7,5 мг в сутки), обычно используемая в исследованиях эффективности добавления какого-либо препарата, вероятно, слишком низкая для того, чтобы обеспечить эффективную блокаду HT_{1A}-рецепторов (Rabiner et al., 2001). В настоящее время не установлено, могут ли более высокие дозы быть более эффективными.

Нелекарственная аугментация. К методам нелекарственной аугментации относят ЭСТ (в 50–65 % случаев), плазмаферез (в 65 % случаев), транскраниальную магнитную стимуляцию (TMS), вагусную стимуляцию (VNS), частичную депривацию сна, гипобарическую оксигенацию, внутрисосудистое лазерное облучение крови, иглорефлексотерапию и др.

Наиболее распространенный метод — ЭСТ — рекомендуется применять при неэффективности всех прочих методов преодоления резистентности или в случае тяжелых депрессивных состояний, психотического уровня, с суицидальными тенденциями. Анамнестические сведения о резистентности к лекарственной терапии могут служить прогностическим признаком низкой терапевтической реакции на ЭСТ.

Адекватное фармакологическое лечение (прием ТЦА в дозе минимум 200 мг в день в течение не менее четырех недель) до ЭСТ (64 %) — предиктор 50 % частоты терапевтической реакции на ЭСТ. Если пациенты не получали адекватной лекарственной терапии, частота терапевтической реакции на ЭСТ достигает 86 %.

Актуальна разработка соответствующей фармакологической непрерывной терапии после ЭСТ, так как типичная клиническая практика продолжения той же лекарственной терапии, которая проводилась пациенту до ЭСТ, как правило, оказывается неэффективной.

Обсуждение. В настоящее время не существует стандартного алгоритма действий при выявлении резистентной депрессии. Основной сложностью при составлении подобных алгоритмов является отсутствие достоверных данных о сравнительной эффективности того или другого метода. Кроме того, необходимо еще раз акцентировать внимание на сложность поставленной задачи, поскольку терапевтически резистентные депрессии — это гетерогенная группа, объединенная только на основании ответа на терапию и включающая в себя клинически и патогенетически неоднородные состояния.

В предложенных алгоритмах (Thase, Triverdi, Мосолов, Kennedy) в основном рекомендуется последовательное применение различных стратегий повышения эффективности антидепрессивной терапии, начиная от оптимизации текущего лечения и заканчивая применением наиболее мощных методов общебиологического воздействия [17, 18]. Интерес представляют алгоритмы, предлагающие дифференцированный подход к лечению в зависимости от характера ответа на антидепрессант. В случае полной неэффективности отдается предпочтение замене антидепрессанта, если имеется частичный ответ на терапию — целесообразнее применить комбинацию антидепрессантов или один из методов аугментации. В качестве первого шага аугментации большинство авторов рассматривают применение лития.

Необходимы дальнейшие исследования эффективности методов и средств преодоления ТРД, такие, например, как проходящие в настоящий момент испытания по изучению эффективности последовательного применения методов лечения депрессии (STAR*D; Rush et al., 2004), финансируемые Национальным институтом психического здоровья (США). Результатом данных исследований могла бы стать разработка более дифференцированного алгоритма действий при терапевтической депрессии, учитывающего как особенности ответа на те или другие терапевтические воздействия, так и психопатологические характеристики депрессивных состояний.

Summary

Mazo G. E., Gorbachev S. E., Petrova N. N. Modern strategies of diagnostic and management for antidepressant nonresponse.

This article reviews treatment options (augmentation, etc) for depressed patients with suboptimal clinical responses to an antidepressant. Approximately one third of depressed patients treated with antidepressants exhibit suboptimal or delayed clinical response to these medications. In such cases, alternative options include switching to another antidepressant or adding a second antidepressant. Augmentation strategies include addition of lithium carbonate, atypical antipsychotics, psychostimulants, thyroid hormone (triiodothyronine), pindolol, or buspirone. In approximately half of all antidepressant-resistant cases of major depressive disorder, controlled clinical trials have indicated that augmentation with lithium or thyroid hormone is effective. Pindolol therapy has been shown to accelerate clinical response in some but not all studies.

Key words: depression, clinical strategies for antidepressant nonresponse.

Литература

1. Cowen P.J. Pharmacological management of treatment-resistant depression // *Advances in Psychiatric Treatment*. 1998. Vol. 4.
2. Thase M.E., Rush A.J. When at first you don't succeed, sequential strategies for antidepressants non-responders // *J. Clin. Psychiatry*. 1997. Vol. 58.
3. Fava M., Davidson K.G. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression // *Psychiatr. Clin. of New Amer*. 1996. Vol. 19. N 2.
4. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. Л., 1988.
5. 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., 1989.
6. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб., 1995.
7. Thase M.E. Therapeutic alternative to difficult-to-treat depression: A narrative review of the state of the evidence // *CNS Spectr*. 2004. N 9.
8. Cowen P.J. New drugs, old problems. Revisiting... Pharmacological management of treatment-resistant depression // *Advances in Psychiatric Treatment*. 2005. Vol. 11.
9. Bauer M., Forsthoef A., Baethge C. et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression: Clinical evidence and neurobiological mechanisms // *Can. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 48. N 7.

10. *Bauer M., Dopmer S.* Lithium augmentation in treatment-resistant depression: Meta-analysis of placebo-controlled studies // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999. Vol. 19. N 5.
11. *Joffe R., Singer W.* A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants // *Psychiatry Res.* 1990. Vol. 32.
12. *Joffe R.T.* The use of thyroid supplements to augment antidepressant medication // *J. Clin. Psychiatry.* 1998. Vol. 59. Suppl. 5.
13. *Sandrini M., Vitale G., Vergoni A.V. et al.* Effect of acute and chronic treatment with triiodothyronine on serotonin levels and serotonergic receptor subtypes in the rat brain // *Life Sci.* 1996. Vol. 58. P. 1551–1559.
14. *Gordon J.T., Kaminski D.M., Rozanov C.B., Dratman M.B.* Evidence that 3,3,5-triiodothyronine is concentrated in and delivered from the locus coeruleus to its noradrenergic targets via anterograde axonal transport // *Neuroscience.* 1999. Vol. 93. P. 943–954.
15. *Blier P., Szabo S.T.* Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety // *J. Clin. Psychiatry.* 2005. Vol. 66. Suppl. 8.
16. *Barbee J., Conrad E.J., Jamhour N.J.* The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder // *Ibid.* 2004. Vol. 65. N 7.
17. *Trivedi M.H., Fava M., Wisniewski S.R. et al.* Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression // *New Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. N 12.
18. *Trivedi M.H.* Treatment-resistant depression: New therapies on the horizon // *Ann. Clin. Psychiatry.* 2003. Vol. 15. N 1.

Статья принята к печати 16 апреля 2008 г.