

ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ ОБЩЕСТВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПСИХИАТРИИ.



Руководство по биологической терапии монополярных депрессивных расстройств.

Часть I: Лечение большого депрессивного расстройства в острой и продленной фазе.

*Michael Bauer, Peter C. Whybrow, Jules Angst, Marcio Verciani, Hans-Jurgen Moller,
WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders*

Англо-русский перевод: Смирнов Павел Викторович, www.pavelsmirnoff.narod.ru

Содержание

Предисловие переводчика

Рекомендации.

Общие рекомендации.

Специфические лечебные рекомендации.

РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ МОНОПОЛЯРНЫХ ДЕПРЕССИЙ. ЧАСТЬ I.

1.1 Введение.

1.2 Цели и аудитория WFSBP руководств.

1.3 Методы обзора литературы и отбора данных.

1.4 Классификация рекомендаций по достоверности.

1.5 Эпидемиология и течение большого депрессивного расстройства (БДР).

1.6 Показания и цели лечения БДР.

2. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ФАЗЫ ТЯЖЕЛОГО (УМЕРЕННОГО) ДЕПРЕССИВНОГО ЭПИЗОДА.

2.1.1 Классификация и эффективность.

2.1.2 Сравнение эффективности и переносимости.

2.1.3 Клинические особенности, влияющие на план лечения.

2.1.4 Оценка эффективности лечения острого периода.

2.1.5 Когда следует признать неудачу лечения острой фазы.

2.1.6 Переоценка диагноза и оптимизация лечения антидепрессантами.

2.1.7 Мониторинг терапевтических концентраций лекарств.

2.1.8 Фармакокинетика и фармакогенетика антидепрессантов.

2.1.9 Возможности лечения пациентов с частичным ответом на терапию и без него.

2.1.10 Возможности лечения пациентов с частичным ответом на терапию и без него.

2.2. Травы.

2.3 Электросудорожная терапия.

2.4. Психотерапия.

2.4.1 Комбинирование психотерапии с лечением антидепрессантами.

2.5 Лечение светом (фототерапия).

2.6 Дополнительная терапия.

2.7 Новые терапевтические подходы.

3. ПРОДЛЕННАЯ (СТАБИЛИЗИРУЮЩАЯ) ФАЗА ЛЕЧЕНИЯ БДР.

4. Лечение при дополнительных обстоятельствах.

4.1 Депрессия, протекающая вместе с другими психическими расстройствами.

4.1.1 Тревожные расстройства.

4.1.2 Злоупотребление/зависимость от психоактивных веществ.

4.2 Лечение депрессии у детей и юношей.

4.2.1 Эпидемиология, клиническая характеристика и течение.

4.2.2 Лечение острой фазы БДР у детей и юношей (инициальная фаза лечения).

4.2.3 Продленная фаза лечения БДР у детей и юношей.

4.3 Лечение депрессии у пожилых пациентов.

4.3.1 Резистентная к терапии депрессия у пожилых пациентов.

4.4 Депрессия вследствие тяжелого соматического заболевания.

4.5 Лечение депрессии в период беременности и лактации.

Disclosure statement.

Таблица 1.

Таблица 2

Таблица 3

Таблица 4

Таблица 5

Рисунок 1

Предисловие переводчика.

Дорогие коллеги! Я представляю Вам перевод руководства по лечению монополярных депрессий, написанный выдающимися психиатрами. Понятийный аппарат этого руководства не сложен, однако, хочу предварить Ваше чтение рядом замечаний.

Все лечение депрессии в этом руководстве разделено на три фазы. Названия фаз еще не устоялись не только в русском, но и в английском языках. Так первая фаза, первый курс лечения, длительностью 6-8 недель, в тексте называется "инициальным" или "терапией острой фазы". В русских переводах я встречался и с вариантом: "купирующая фаза лечения". Максимальная цель этого краткосрочного этапа лечения - добиться ремиссии. Критерии ремиссии должны включать, по крайней мере, два положения: должен быть достигнут асимптомный период (пациент не отвечает ни одному из критериев диагноза депрессивного расстройства), а резидуальная симптоматика, если остается, то минимальна и достигнут прогресс в восстановлении социально-психологических функций. Для достижения этих целей в острой фазе курсы лечения могут повторяться.

Вторая фаза лечения, которая в тексте называется "продленной" или "стабилизирующей" направлена на достижение среднесрочных целей терапии, а именно, в долечивании резидуальной симптоматики и в восстановлении социально-психологической деятельности пациентов в полном объеме, в предотвращении обострений. Длительность этой второй, "продленной" фазы лечения растягивается на месяцы.

Первые две фазы лечения описаны в первой части руководства. Вторая часть посвящена фазе поддерживающей терапии. Целью этой последней, третьей фазы лечения является профилактика новых эпизодов депрессии (АНСР 1993; American Psychiatric Association 2000; Bauer and Helmchen 2000).

Понятие "Большого Депрессивного Расстройства" (БДР) из DSM-IV, соответствует по диагностическим критериям МКБ-10 не только тяжелому депрессивному эпизоду, но и эпизоду средней степени тяжести. Соответственно англоязычные авторы шире понимают дистимию, которая включает и легкие эпизоды рекуррентной депрессии по МКБ-10.

Определенные трудности представлял и перевод названий методов исследования, применявшихся для обоснования положений этого руководства. Эта терминология определяется официальными документами американской федеральной комиссии по лекарствам и пищевым продуктам (FDA). Перевод методов исследований дан дословно, чтобы читатель мог, с одной стороны, составить общее представление о методе, с другой, - обратиться к первоисточнику, документам FDA, и найти там полное описание требований к исследованиям лекарственных препаратов.

Жду откликов на мою работу и с благодарностью приму все замечания.

Общие рекомендации.

Описываемое ниже специфическое лечение показано пациентам, чье состояние отвечает диагностическим критериям большого депрессивного эпизода (DSM-IV) или депрессивных эпизодов тяжелой и средней степеней тяжести (МКБ-10). Перед началом лечения создается план терапии, который основывается на анамнезе, опыте предыдущего лечения, определения особенностей настоящего приступа, как статических, так и динамических, тяжести расстройства и суицидального риска. Необходимо тщательно оценить другие конкурентные психиатрические и соматические расстройства, получаемое пациентом соматическое (не психиатрическое) лечение и психосоциальные стрессовые факторы, которые могут влиять на течение депрессивного расстройства или его лечение. Независимо от выбора психотропной

терапии, следует спланировать все остальные компоненты психиатрической помощи и основные направления "психотерапевтической поддержки". Эти компоненты включают: определение лечебного плана, в стационарных или амбулаторных условиях; установление и развитие лечебного "альянса"; мониторинг и переоценка психического статуса, включая оценку суицидального риска; переоценки диагноза; мониторинг терапевтических результатов у пациента, побочного действия лекарств и общесоматического состояния; развитие эффективности лечения посредством обучения пациента и его родственников. Главной целью лечения в острой фазе является достижение ремиссии. Растущее количество исследований подтверждает, что курс лечения в острой фазе адекватными дозами должен длиться не менее шести недель, и 6-10 недель при достижении не полной ремиссии для определения степени редукции симптоматики. Доля полных ремиссий при адекватных курсах лечения возрастает с тяжестью эпизода. Целью продленной фазы лечения является предупреждение ранних обострений, долечивание резидуальных симптомов и восстановление пациентов в их прежней социальной роли. Успешное лечение депрессивных пациентов антидепрессантами включает определение перед пациентами и членами их семей всех возможностей лечения депрессий. Посредством участия пациентов и членов семей в выборе типа лечения повышается их ответственность за исход терапии. Участники терапевтического процесса должны знать ранние признаки побочного действия лекарств, и что при этом делать, а также предполагаемую длительность лечения.

Специфические лечебные рекомендации.

Антидепрессанты являются препаратами первого выбора в лечении большого депрессивного расстройства (БДР) или депрессивных эпизодов тяжелой и средней степеней тяжести (ДЭ) по МКБ-10 (далее - БДР. Прим. перев). Выбор антидепрессанта зависит от ряда факторов, которые следует рассмотреть: существующий опыт лечения конкретного пациента (результат, переносимость, побочное действие), конкурентное соматическое заболевание и прием непсихотропных препаратов, побочное действие препаратов в короткие и более длительные сроки его применения, атипические черты БДР, клинические особенности депрессивного синдрома (подтип депрессии), опыт врача по применению определенного лекарственного средства, синдромы зависимости от психотропных средств в анамнезе у пациента, анамнез психотропной терапии близких родственников пациента, предпочтения пациента, цена и доступность определенного препарата. Не существует решительных свидетельств в том, что какой-либо класс антидепрессантов более эффективен, или вызывает ремиссию раньше, хотя определенная зависимость эффективности разных классов от клинических особенностей депрессии существует. Есть доказательства того, что трициклические антидепрессанты (ТЦА), такие как амитриптилин, имипрамин, а также венлафаксин более эффективны при тяжелых депрессиях при лечении в стационарных условиях. Депрессивные пациенты с атипичными чертами лучше идут на лечение ингибиторами МАО. Антидепрессанты различаются по профилю их побочного действия, возможному взаимодействию с другими препаратами и безопасности при передозировке. Второе и третье поколения ("новейшие") антидепрессантов (например, селективные ингибиторы реаптейка серотонина (СИОЗС), миртазапин, нефазодон, ребоксетин и венлафаксин) в основном лучше переносятся, чем первое поколение ("старые") - ТЦА и тетрациклические антидепрессанты, поэтому на них пациенты чаще отказываются от лечения, прерывают его. Независимо от выбора антидепрессанта от 30% до 50% пациентов не покажут результата на лечение адекватным курсом, препаратом первого выбора. В этих случаях рекомендуется пересмотреть диагноз, переоценить психосоциальные стрессовые факторы. Различные лечебные тактики предназначены для ведения пациентов, не

поддавшихся, или частично отреагировавших на инициальный адекватный курс лечения антидепрессантом. Основные типы применяемых тактик включают: (1) переключение на новый антидепрессант другого фармакологического класса; (2) переключение на новый антидепрессант того же класса; (3) комбинация двух антидепрессантов разных классов; (4) дополнение терапии другим лекарственным средством (например, литием, тиреоидным гормоном, пиндололом, эстрогенами, буспироном) для повышения антидепрессивного действия и (5) комбинирование психотропной терапии с психотерапевтическим воздействием. Из этих тактик, дополнение к лечению лития - наиболее предпочитается врачами, она же и лучше изучена. Электросудорожная терапия (ЭСТ) рассматривается как выбор первой очереди в определенных ситуациях, когда требуется быстрый выход из депрессии (например, тяжелая психотическая депрессия, тяжелая депрессия со ступором, "истинные" или "абсолютно" резистентные к терапии депрессии, длительный отказ от приема пищи, выраженная суицидальная настроенность), а так же у тех пациентов, которые ранее уже показали хорошие результаты на этом методе лечения.

1.1 Введение.

Монополярные депрессивные расстройства характеризуются только депрессивными симптомами, без маниакальных, смешанных или гипоманиакальных эпизодов в анамнезе. Этот критерий отличает их от биполярных аффективных расстройств. Среди монополярных депрессивных расстройств выделяются три основные диагностические группы (DSM-IV, American Psychiatric Association 1994) (соответствующие диагнозы МКБ-10 даны в скобках; Всемирная Организация Здравоохранения 1992):

- Большое депрессивное расстройство (БДР) - единственный и рекуррентный эпизод (МКБ-10: депрессивный эпизод или рекуррентное депрессивное расстройство)
- Дистимическое расстройство (МКБ-10: дистимия) и другие хронические депрессивные расстройства (БДР с неполной ремиссией, хроническое БДР), и
- "подпороговые депрессии" (депрессивные расстройства другие), включающие малое депрессивное расстройство (МиниД), рекуррентное короткое депрессивное расстройство (РКДР) и субсиндромальные симптоматические депрессии (ССД). (МКБ-10: депрессивный эпизод, иначе не определенный; иначе не определенное депрессивное расстройство, рекуррентное короткое депрессивное расстройство).

БДР наиболее изучено среди монополярных депрессивных расстройств. Таким образом, рекомендации, включенные в это руководство касаются острой, продленной (Часть 1) и поддерживающей (Часть 2) фаз лечения большого депрессивного расстройства.

Рекомендации по лечению других хронических депрессивных расстройств и субпороговых депрессий будут даны в Части 2 этого руководства (Bauer et al In Press).

1.2 Цели и аудитория WFSBP руководств.

Эти руководства представляют собой обновляемую базу современных знаний о монополярных депрессиях и доказательные рекомендации по их лечению. Они создавались авторами и издаются после достижения консенсуса при обсуждении командой WFSBP, состоящей из 46 специалистов и клиницистов из разных стран. Целью создания этих руководств является систематизация обзоров всех доступных данных, касающихся лечения монополярных депрессий, и разработка серий рекомендаций, являющихся клинически и научно значимыми. Они также нацелены на увязывание вместе различных мнений видных экспертов, относящихся к лечению этих расстройств, как к искусству. По некоторым вопросам консенсуса команды WFSBP достичь не удалось. В этих случаях ответственность за

решение принимали на себя председатель или сопредседатели. Чаще всего мнения расходились в следующих областях: применение антиконвульсантов в поддерживающей терапии, эффективность и место лития в поддерживающей терапии монополярных депрессивных расстройств и определение места психотерапии в руководстве по биологической терапии депрессивных расстройств.

Эти рекомендации предназначены для всех клиницистов, наблюдающих и лечащих пациентов с депрессивными расстройствами. Они называются руководством, рекомендациями только потому, что конкретное решение, касающееся определенных лечебных процедур, назначений относится к ответственности лечащего врача. Оно принимается только в результате клинического обследования, определения диагноза и выбора из существующих лечебных возможностей.

Эти рекомендации адресованы биологической (соматической) терапии (например, антидепрессанты, литий, другие психофармакологические или гормональные медикаментозные средства, электросудорожная терапия) монополярных депрессивных расстройств у взрослых, а также, в меньшей степени, и у детей, юношей, пожилых пациентов. Они не касаются депрессивных расстройств при биполярном течении заболевания, чему посвящены отдельные рекомендации WFSBP, находящиеся сейчас в печати.

Психотерапевтическое вмешательство рассматривается только вкратце. Правда, предоставлены ссылки для дальнейшего чтения. В следствие того, что различные медикаментозные, лечебные и диагностические процедуры в разной степени доступны в разных странах, авторы предлагают несколько лечебных возможностей в своих рекомендациях.

1.3 Методы обзора литературы и отбора данных.

Данные для создания этих рекомендаций извлекались из различных источников, из уважаемых международных научных центров Северной Америки и Европы. Мы следили за строгостью цитирования источников.

1.4 Классификация рекомендаций по достоверности.

Свидетельства достоверности результатов исследований суммировались соответствующими процедурами (Chekelle et al 1999). Каждая лечебная рекомендация оценивалась с точки зрения достоверности ее эффективности, безопасности и выполнимости. Однако цены суточного лечения не принимались во внимание вследствие больших различий этих цен в мире. Использовались четыре категории достоверности:

Уровень А: Хорошая достоверность исследований поддерживает рекомендацию. Этот уровень достигается, если исследованные свидетельства эффективности берутся из трех, по меньшей мере, больших, позитивных, рандомизированных, контролируемых (двойных слепых) исследований. Кроме того, по меньшей мере одно из них должно быть хорошо проведенным плацебо-контролируемым исследованием.

Уровень В: Удовлетворительная достоверность исследований поддерживает рекомендацию. Эта оценка включает свидетельства эффективности, по крайней мере, двух больших рандомизированных, двойных слепых исследований (это могут быть или два сравнительных, или одно сравнительное и одно плацебо-контролируемое исследование) и не менее одного проспективного, относительно большого (не менее 50 пациентов), открытого, естественного исследования.

Уровень В: Минимальные исследовательские данные поддерживают эту рекомендацию. Эта оценка включает одно рандомизированное двойное слепое исследование со сравнительным лечением и одно проспективное, открытое/серия случаев (с числом наблюдаемых не менее

10), показавшие эффективность методики лечения. Или не менее двух проспективных, открытых/серия случаев (с числом наблюдаемых не менее 10) исследований, показавших эффективность.

Уровень Г: Рекомендация основана на мнении экспертов, членов команды WFSBP по монополярным депрессиям. Рекомендация поддерживается по крайней мере одним проспективным, открытым/серией случаев исследованием (число наблюдаемых не менее 10).
Никакого уровня достоверности: Мнение экспертов об общих принципах и методах лечения.

1.5 Эпидемиология и течение БДР.

БДР - тяжелое аффективное расстройство с высокими заболеваемостью и смертностью, которое поражает пациентов любых возрастов и рас. Последнее статистическое исследование заболеваемости во всем мире, проведенное ВОЗ, показало некоторые различия в разных странах и регионах, основные тенденции сохраняются везде одинаковыми (Murray and Lopez 1997a). БДР характеризуется единственным или рекуррентным депрессивным эпизодом. Существенной чертой БДР является период, по крайней мере, не меньше двух недель сниженного настроения с вегетативными нарушениями (аппетит, потеря массы тела, расстройства сна), со снижением психомоторной активности (например, снижение энергетичности и утрата интересов, возбуждение или заторможенность), расстройствами самовосприятия (чувство усталости, безнадежности или неадекватное чувство вины), также как и тревога, суицидальные мысли (таблица 1). БДР на протяжении жизни встречается с частотой 16,1% (диапазон от 4,4 до 18) (Wittchen 2000). На протяжении одного года, его можно зарегистрировать у 5%-10% населения, причем риск развития у женщин выше (отношение, примерно, 2:1) (Rieger et al 1993; Kessler et al 1994; Picinelli and Gomez-Homen 1997). Обзор эпидемиологических исследований в различных странах, на различных континентах показывает, что средняя частота депрессивных расстройств у взрослых в возрасте от 18 до 65 лет составляет 3,1% (диапазон от 1,7% до 3,7%) (Wittchen 2000). Возраст первого приступа БДР трудно оценить из-за того, что первый эпизод часто протекает легко, не распознается и не лечится. Часто о нем можно предположить лишь по анамнестическим данным. БДР может начать в детстве, в юности (Глава 4.2), но есть два пика заболеваемости им - двадцатые и сороковые годы жизни (Angst and Preisig 1995; American Psychiatric Association 2000). Средний возраст начала БДР - 30 лет.

Женский пол, предыдущий эпизод БДР и семейный анамнез депрессивных расстройств - наиболее устойчивые факторы риска депрессивной болезни. Семейные и близнецовые исследования показали, что БДР - сложное генетическое расстройство, которое в 1,5-3 раза чаще встречается среди близких биологических родственников, чем в общей популяции (Maier et al 2000; Sullivan et al 2000).

Обычно нелеченный депрессивный эпизод длится около 6 месяцев (Angst and Preisig 1995; Solomon et al 1997; American Psychiatric Association 2000). Современная фармакотерапия уменьшает страдания в ходе острых эпизодов. Плацебо-контролируемые исследования показали, что терапевтический результат и ремиссия чаще развиваются в активно леченных группах. 27-летнее проспективное исследование 186 монополярных пациентов, отвечавших диагностическим критериям БДР по DSM-III, показало, что длительность рекуррентных циклов снижается с увеличением количества перенесенных приступов (Angst and Preisig 1995). Однако другое 10-летнее проспективное исследование 258 пациентов, лечившихся по поводу монополярного БДР, показало, что длительность рекуррентного эпизода остается относительно неизменной на протяжении времени и в среднем составляет 20 недель (Solomon et al 1997). БДР - рекуррентное расстройство и от 50% до 85% пациентов, которые перенесли один эпизод, перенесут и следующий (Keller et al 1986; Muller et al 1999). Увеличиваются

данные о том, что перенесшие один эпизод БДР, на протяжении жизни будут страдать или рекуррентным аффективным расстройством, или хроническим, например рекуррентным БДР без полного восстановления между эпизодами или хроническим БДР, или "двойной депрессией" (сопутствующие БДР и дистимия) (более подробно тема "двойной депрессии" изложена во второй части). У 9%-24% больных диагноз меняется со временем, в основном, на биполярное расстройство (Angst and Preisig 1995; Solomon et al 1997).

Все же прогноз депрессивного эпизода - хороший, большинство пациентов возвращаются к нормальной жизни по его окончании. У 20%-30% не возникает полной ремиссии и сохраняются хронические депрессивные симптомы (Keller et al 1986; Angst 1986; Scott 1988; Paykel 1994; Judd et al 1998). БДР характеризуется довольно высокой заболеваемостью и смертностью, для многих пациентов первичный эпизод депрессии приводит к рекуррентному и истощающему хроническому заболеванию с выраженными и нарастающими нарушениями в социальной сфере (Klerman and Weissman 1992; Mintz et al 1992; Judd et al 2000a; Hirschfeld et al 2000). Исследования влияния депрессии на качество жизни показывают его снижение равное или более выраженное, чем при ишемической болезни сердца или при диабете (Wells et al 1989b; АНСРР 1999; Unutzer et al 2000a).

Наиболее серьезным осложнением БДР следует считать суицид. Установлено, что около 50% депрессивных пациентов совершали, по меньшей мере одну суицидальную попытку за свою жизнь. Хорошо известно, что пациенты с аффективными расстройствами имеют более высокий риск совершения суицидальной попытки, чем в общей популяции (Angst 1999b). Однако пока не удалось выявить, какой подтип депрессии в большей степени является фактором риска суицида (Bostwick and Pankratz 2000). В недавнем мета-анализе было показано, что риск погибнуть от суицида у депрессивных пациентов, госпитализированных вследствие попытки самоубийства, составляет 8,6%. У пациентов с аффективными расстройствами, госпитализированными вне связи с суицидальными попытками, риск смерти от суицида составляет 4,0%. Для смешанной амбулаторной/стационарной популяции риск суицида составляет 2,2%, а у популяции психически больных без аффективных расстройств он ниже - 0,5% (Bostwick and Pankratz 2000). Депрессия повышает риск смерти и при кардиоваскулярных заболеваниях (Wulsin et al 1999).

Последнее глобальное статистическое исследование заболеваемости установило, что монополярные депрессии занимают четвертое место по показателям смертности и инвалидизации среди всех болезней. Причем отмечается тенденция к росту частоты и тяжести этого заболевания. К 2020 году, как предполагается, БДР по показателям смертности и инвалидизации переместится на второе место в списке болезней, сразу после сердечно-сосудистых заболеваний (Murray and Lopez 1997b).

В дополнение к страданиям больного и их семей депрессия оказывается достаточно дорогой для всего общества (Brunello et al 1995). Высокая цена депрессии растягивается на большие промежутки времени вследствие того, что плохо диагностируется и часто плохо лечится (Wells et al 1989f; Ustun and Sartorius 1995; Unutzer et al 2000b; Young et al 2001), а начинается она в довольно молодом возрасте и имеет тенденцию к омоложению начала заболевания.

Очень важно измерять экономическую стоимость болезни, что включает как прямые затраты медицинской службы, так и не прямые затраты (последние, как было подсчитано, гораздо выше). Прямые затраты включают стоимость лечения психического расстройства. Непрямые затраты - такие компоненты как утрата продуктивности вследствие заболеваемости и смертности (Booth et al 1997). В США было подсчитано, что ежегодная цена депрессии примерно составляет 43,7 млрд. долларов (Greenberg et al 1993).

1.6 Показания и цели лечения БДР.

Специфическое лечение антидепрессантами показано всем пациентам, чье психическое состояние отвечает диагностическим критериям БДР (DSM-IV) или депрессивных эпизодов средней и тяжелой степеней (МКБ-10) (критерии и их соответствия показаны в Таблице 1). Диагностические критерии в обеих классификациях представляют клинический и исторический консенсус о наиболее важных и выраженных симптомах и признаках депрессивной болезни. Клиника этих расстройств весьма разнообразна (Fava and Kelner 2000). Необходимо подчеркнуть, что психопатологически синдромы БДР/ДЭ представляют гетерогенную группу депрессий различных типов от биологически детерминированных (прежние "эндогенные") состояний до более связанных со стрессом (прежние "реактивные") клинических картин (Таблица 2). Однако сейчас признано, что при назначении лечения делать различие между этими типами депрессий бесполезно (Anderson et al 2000). Естественно, что перед началом лечения следует представить его план, основывающийся на предшествовавшем лечении, анализе текущего психического состояния (например, наличие психотической симптоматики, ажитации, тревоги или атипичических симптомов), определении тяжести психического расстройства и суицидального риска. Там, где это возможно, следует учесть предпочтения пациента. При наличии показаний (например, при наличии психотических симптомов, суицидальной настроенности) следует госпитализировать больных.

Можно выделить коротко-, средне- и долгосрочные цели лечения БДР/ДЭ. Максимальная цель краткосрочного лечения - добиться ремиссии. Критерии ремиссии должны включать, по крайней мере, два положения: должен быть достигнут асимптомный период (пациент не отвечает ни одному из критериев диагноза депрессивного расстройства), а резидуальная симптоматика минимальна и достигнут прогресс в восстановлении социально-психологических функций. Среднесрочные цели лечения заключаются в предотвращении обострений, долечивании резидуальной симптоматики и в восстановлении социально-психологической деятельности пациентов в полном объеме. Цели долгосрочной терапии состоят в профилактике будущих эпизодов (АНСРР 1993; American Psychiatric Association 2000; Bauer and Helmchen 2000).

Типичное течение БДР и структурированный лечебный подход описаны в модели Kupfer'a и его коллег (Kupfer 1993). В этой модели три фазы лечения соответствуют трем стадиям развития заболевания: (1) "острая" терапия; (2) продленная терапия; (3) поддерживающая терапия. Острая фаза лечения охватывает период от начала лечения до ремиссии, которая является главной терапевтической целью (при психометрической оценке по шкале депрессии Гамильтона вес депрессивных симптомов не должен превышать 7 баллов) (Frank et al 1991; Kupfer 1993). Термины "ответ на лечение", "лечебный результат" описывает улучшение в состоянии пациента, заметное при клинической оценке лечащему врачу, а при психометрическом исследовании должно показать снижение балльной оценки на 50% (Thase 1990). Если достигнут преморбидный уровень социальных функций, следует говорить о ремиссии (определение терминов, относящихся к результатам лечения см. Главу 2.1.4) (Kupfer 1993). Продленная фаза терапии следует за фазой лечения острых расстройств, ее цель сохранить и стабилизировать ремиссию. В этой фазе лечение растягивается на то время, которое необходимо во избежание возврата острой симптоматики депрессии. Если в этот период возвращается депрессивная симптоматика, то говорят об обострении. Если отсутствие симптоматики зарегистрировано на протяжении шести месяцев, говорят о полном восстановлении после приступа. Факт восстановления должен быть подтвержден длительным отсутствием симптоматики после отмены фармакотерапии. Понятие восстановления относится только к конкретному эпизоду заболевания. Оно не означает, что у пациента

больше не будет обострений и можно воздержаться от профилактической терапии (Bauer and Helmholtz 2000). Долгосрочная поддерживающая терапия нацелена на профилактику новых эпизодов депрессии. Руководство по проведению поддерживающей терапии монополярных депрессий будет изложено во Второй части этого руководства (Bauer et al In Press).

2. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ФАЗЫ ТЯЖЕЛОГО ДЕПРЕССИВНОГО ЭПИЗОДА.

Эти рекомендации применимы только с того момента, когда 1) клиницист поставил диагноз БДР в соответствии с диагностическими критериями одной из двух признанных систем классификации психических расстройств (МКБ-10 Всемирной Организации здравоохранения, 1992 или DSM-IV Американской Психиатрической Ассоциации, 1994), 2) исключены другие коморбидные психические расстройства (мания, шизоаффективное расстройство, синдромы зависимости от алкоголя или других психоактивных веществ, тревожное расстройство, личностное расстройство, нарушения приема пищи) или соматические заболевания (например, эндокринные, неврологические, аутоиммунные, инфекционные, злокачественные новообразования), 3) тщательно оценены другие факторы (например, лечение не психотропными препаратами или психосоциальный стресс), которые могут вызывать депрессивный синдром или влиять на фармакодинамику антидепрессантов. Следует подчеркнуть, что первоначальный диагноз депрессии и оценка соматического состояния являются первоочередной задачей клинициста.

Наиболее обычные методы лечения ТДЭ будут рассмотрены дальше с акцентом на биологической терапии. Обсуждается применение нескольких препаратов, в качестве монотерапии или в комбинации. Независимо от выбора конкретной фармакотерапии, необходимо проведение "общей психотерапевтической поддержки" (Thase and Howland 1994; American Psychiatric Association 2000) на протяжении всего курса лечения. Она должна включать: установление и поддержание терапевтического альянса; мониторинг и переоценку психиатрического статуса, включая риск совершения суицидальной попытки; переоценку соответствия диагностической оценки; мониторинг результатов лечения, побочных действий лечения и общемедицинского состояния пациента; обучение пациента и его родственников, с целью достижения наибольшей эффективности назначений (American Psychiatric Association 2000). В период лечения острой фазы расстройства рекомендуются консультации один или два раза в неделю. В продленной фазе частота визитов к пациенту значительно различается, но рекомендуются консультации раз в месяц или в два месяца.

2.1.1 Классификация и эффективность.

К сожалению, классификации антидепрессантов, применяемых на практике, в основном, опираются на исторические критерии, химические и фармакологические свойства, и не всегда следуют системному подходу. Традиционно антидепрессанты делятся на следующие группы: Трициклические антидепрессанты, тетрациклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), включая обратимые ингибиторы моноаминоксидазы А (ОИМА), и "другие" антидепрессанты, такие как ингибиторы реаптейка серотонин-норэпинефрина (ИРСН), антагонисты 5-HT₂ рецепторов, ингибиторы реаптейка норэпинефрина (ИРН), ингибиторы реаптейка дофамина-норэпинефрина. Эта классификация используется и в настоящем руководстве, несмотря на свою асистемность. В Табл. 3 они перечислены в алфавитном порядке.

Эффективность в лечении БДР "старых" антидепрессантов, включая трициклические, тетрациклические и необратимые ингибиторы МАО, установлена в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях (уровень достоверности рекомендации - А) (Khan et al 2000; Storosum et al 2001). В многочисленных двойных слепых исследованиях установлено, что от 50% до 75% пациентов с депрессивными эпизодами тяжелыми или средней степени тяжести отвечают на терапию три- и тетрациклическими антидепрессантами в сравнении с 25%-33% - при лечении плацебо (American Psychiatric Association 2000). Однако эффективность лечения снижается у пациентов с депрессиями умеренными и легкими, амбулаторными депрессиями (Уровень А) (Paykel et al 1988; Anderson et al 2001). Аналогично, многочисленные двойные слепые, контролируемые исследования показали значительные преимущества СИОЗС перед плацебо (Уровень А) (Bech et al 2000; Khan et al 2000; Mace and Taylor 2000). Недавний объемный доклад Агентства по Медицинской Политике и Исследованиям (АНСРР 1999) указывает, что "новые" антидепрессанты (т.е. те, которые внедряются в практику с 1980 года, включая СИОЗС) эффективны в лечении БДР, их эффективность сравнима с эффективностью "старых" антидепрессантов (т.е. тех, которые появились на рынке до 1980 года, включая три- и тетрациклические, необратимые ингибиторы МАО).

Несмотря на сравнимую эффективность "старых" (необратимых) ингибиторов МАО, таких как транилципромин и фенелзин, они не рассматриваются как препараты первой очереди при лечении депрессии вследствие возможных смертельных гипертензивных кризов или серотонинового синдрома (см. ниже) у пациентов, которые принимают в пищу продукты, содержащие тирамин (например, выдержанный сыр, вяленое мясо, соевый соус, соевые бобы, соленую рыбу и красное вино) или ряд медикаментов (American Psychiatric Association 2000).

2.1.2 Сравнение эффективности и переносимости.

Многочисленные трициклические препараты равны по эффективности, но различаются по профилю побочных действий, где преимущества второго поколения ТЦА очевидны перед первым (Уровень А) (Табл. 4) (Hofpf et al 1997). При всем уважении к СИОЗС, группе антидепрессантов, наиболее часто назначаемой в настоящее время по всему миру, недавний мета-анализ 20-ти сравнительных исследований лечения острой фазы депрессии пятью широко распространенными препаратами СИОЗС (Табл. 3 и 4) показал отсутствие различий конкретных лекарственных средств (Уровень А) (Edwards and Anderson 1999). Отсутствуют даже незначительные различия в переносимости и риске межлекарственных взаимодействий, выявлены лишь различия в индивидуальной переносимости препарата (Edwards and Anderson 1999; Peretti et al 2000; Stahl 2000). Мета-анализ исследований лечения амбулаторных пациентов показал относительно более высокую эффективность "старых" необратимых ИМАО (фенелзин, изокарбоксазид и транилципромин) (Уровень А) (Thase et al 1995; American Psychiatric Association 2000). Мета-анализ исследований лечения "новым", обратимым, ИМАО-А - моклобемидом, показал, что тот несколько менее эффективен, но лучше переносится, чем "старые" ИМАО (Уровень Б) (Lotufo-Neto et al 1999). Моклобемид показал такую же эффективность как и имипрамин в плацебо контролируемом исследовании (Versiani et al 1989).

Обобщая, можно сказать, что нет клинически значимой разницы в эффективности как трициклических антидепрессантов, так и СИОЗС (Уровень А) (Moller et al 1994; Anderson 2000; Bech et al 2000; American Psychiatric Association 2000; Geddes et al 2001). Мета-анализ нескольких исследований, в общей сложности 102-х пациентов, показал, что ТЦА более эффективны, чем СИОЗС у стационарных пациентов, но надо иметь в виду, что у этого контингента чаще отмечается меланхолический характер депрессии, среди них больше

тяжелых депрессий (Уровень А) (Anderson 2000; American Psychiatric Association 2000). Необходимо отметить, что другие исследования находят эту разницу статистически не значимой. Еще один мета-анализ показал, что амитриптилин хуже переносится, чем другие три- и тетрациклические антидепрессанты, или СИОЗС. Одновременно выявлено, что среди лечившихся амитриптилином доля вышедших в ремиссию больше (Barbui and Hotopf 2001). В отличие от ТЦА, СИОЗС легче переносятся, среди пациентов, лечащихся СИОЗС меньше тех, кто отказался от лечения (Уровень А) (Simon et al 1996; АНCPR 1999; Anderson 2000; Bech et al 2000; Peretti et al 2000). СИОЗС легче переносятся, чем три- и тетрациклические антидепрессанты, они вызывают меньше холинолитических явлений, они менее токсичны по отношению к сердцу и сосудам (Уровень А) (Mace and Taylor 2000; Peretti et al 2000). Таким образом СИОЗС являются препаратами первого выбора при лечении депрессий легкой и средней степеней тяжести, особенно если речь идет об амбулаторных пациентах и непсихиатрических медицинских учреждениях. Для всех пациентов с сердечно-сосудистой патологией СИОЗС являются препаратами первого выбора (Kasper 1997; Shores et al 1998). Последние сравнительные исследования "новых" антидепрессантов показали, что среди них venlafaxine отличается эффективностью более высокой, чем СИОЗС (Einarson et al 1999; Thase et al 2001; Anderson 2001).

Классы антидепрессантов, и иногда, отдельные препараты отличаются по спектру побочных действий (Табл. 4). В ряде случаев выбор антидепрессанта определяют интеркуррентные соматические заболевания, например, пациентам с ишемической болезнью сердца предпочтительнее назначать антидепрессанты, не снижающие артериальное давление, не связанные с проводимостью в сердечной мышце, т.е. бупропион, СИОЗС, миансерин и т.п. Среди трициклов, вторичные амины (такие как дезипрамин, нортриптилин) показывают меньше побочных действий, чем третичные амины (амитриптилин, имипрамин). Для лечения пожилых пациентов более предпочтительными являются вторичные амины вследствие их низкой холинолитической активности. Наиболее частым побочным действием ТЦА и тетрациклических препаратов является холинолитическое (антимускариnergическое) с сухостью во рту, запорами, нарушениями аккомодации, задержками мочи и тахикардией, а также - антигистаминное (седация), повышение массы тела, воздействие на сердечно-сосудистую систему (альфа-адренергические блокады, ортостатическая гипотензия, брадикардия, тахикардия) и неврологическое (умеренный миоклонус, судорожные припадки при передозировке, делирий у пациентов старческого возраста) (Табл. 4). Следовательно, три- и тетрациклические препараты не следует назначать пациентам с заметной сердечно-сосудистой патологией (Shores et al 1998), глаукомой, гипертрофией простаты, когнитивными нарушениями, припадками и делирием в анамнезе.

Наиболее частыми побочными эффектами СИОЗС являются гастроинтестинальные (тошнота, рвота, понос), возбуждение/беспокойство (обострение явлений беспокойства, агитация, расстройства сна, сексуальные дисфункции (нарушения эректильной или эякуляторной функций у мужчин, утрата либидо и оргазмической способности у обоих полов), а также неврологические проявления (обострение мигреноподобных головных болей, головная боль напряжения) (Табл. 4). СИОЗС следует назначать с осторожностью тем больным, у которых эти симптомы уже диагностированы, они могут обостриться в результате лечения.

Противопоказано лечение СИОЗС в сочетании с ИМАО или сразу после курса лечения ИМАО вследствие риска развития серотонинергического синдрома. Серотониновый синдром чаще всего развивается в результате взаимодействий между необратимыми ИМАО и СИОЗС, но может также появляться при сочетанной терапии с другими лекарственными препаратами (такими как clomipramine, L-tryptophan, fenfluramine, buspirone, venlafaxine, milnacipran, nefazodone, trazodone). Наиболее частые клинические проявления серотонинового синдрома - изменения в психическом состоянии с неусидчивостью, миоклонусом, гиперрефлексией,

дрожью, болями в животе, поносом и тремором (Sternbach 1995). Антидепрессанты с наименьшим риском сексуальных дисфункций перечислены ниже в алфавитном порядке: amineptine, bupropion, mirtazapine, moclobemide, nefazodone (Fergusson 2001; Montejo et al 2001; Zajecka 2001). Более полная информация о наиболее частых побочных действиях антидепрессантов, в том числе "новых" антидепрессантов, показана в Табл. 4. Сравнительная оценка побочных эффектов "старых" и "новых" антидепрессантов по результатам 206-ти контролируемых курсов лечения, в основном, по поводу БДР, показала следующие различия: так ТЦА в сравнении с СИОЗС (АНСР 1999) значительно чаще вызывают сухость во рту, запоры, головокружение, нарушения аккомодации. В сравнении с ТЦА, СИОЗС значительно чаще вызывают понос, тошноту, бессонницу, головные боли. Пациенты, принимающие СИОЗС или обратимые ингибиторы МАО-А реже отказываются от лечения по причинам непереносимости побочного действия препаратов, чем пациенты, получающие ТЦА (АНСР 1993).

2.1.3 Клинические особенности, влияющие на план лечения.

Результативность лечения депрессии прямо зависит от ее тяжести. Результаты фармакотерапии легких депрессивных эпизодов трудно определить. Альтернативами биологической терапии здесь являются обучение, поддержка, разрешение проблем (Anderson et al 2000). У пациентов с тяжелыми депрессиями (ТДЭ) часто помимо депрессивных расстройств встречаются дополнительные симптомы, коморбидные расстройства, которые можно оценить по любой из двух классификаций (DSM-IV или МКБ-10) (см. Табл. 1). Есть доказательства того, что разные типы депрессий по-разному поддаются лечению теми или иными классами антидепрессантов.

Эпизод умеренной депрессии с меланхолическими чертами (типичные черты включают утрату удовольствия от большинства видов активности, и/или отсутствие аффективных реакций на обычно радующие стимулы, ранние утренние пробуждения, утренние ухудшения, значительную потерю веса, психомоторную заторможенность/ажитацию и отчетливое качество снижения настроения, не похожее на переживания горя). У большинства пациентов с меланхолическими симптомами - депрессии тяжелые, хотя диагноз тяжелой депрессии по критериям DSM-IV не обязательно означает наличие меланхолии. В то же время надо учитывать, что среди стационарных пациентов меланхолические симптомы встречаются чаще, чем среди амбулаторных. В соответствии с мета анализом лечение меланхолических депрессий препаратами: paroxetine (Tignol et al 1992), venlafaxine (Entsuah et al 1995), moclobemide (Angst and Stahl 1992) - более эффективно, чем плацебо и также эффективно, как и лечение ТЦА (Уровень А). В датских исследованиях по программе DUAG частота ремиссий у стационарных пациентов с меланхолической депрессией была существенно выше при лечении clomipramine в сравнении с paroxetine, citalopram и moclobemide (Danish University Antidepressant Group 1986, 1993, 1999). Есть и результаты других исследований, подтверждающие, что amitriptyline и clomipramine, так же как и venlafaxine, более эффективны, чем СИОЗС при лечении пациентов с тяжелой меланхолической депрессией (Perry 1996; Anderson 2001).

БДР с атипичными симптомами (атипичными чертами депрессии следует считать улучшение настроения в ответ на внешние события, увеличение времени сна, увеличение массы тела, интенсивные проявления общей слабости, "свинцовую" тяжесть век, повышенную чувствительность к отказу, неприятию как личностную черту). Есть доказательства того, что депрессивные пациенты с атипичными симптомами хорошо идут на необратимых ИМАО (Уровень Б) (Quitkin et al 1991; Nierenberg et al 1998a). По результатам

мета-анализа, как фенелзин, так и танилципромин показали себя более эффективными, чем имипрамин у депрессивных амбулаторных пациентов с атипичными симптомами (Thase et al 1995).

Депрессия с суицидальными тенденциями. Риск совершения суицидальной попытки у депрессивных пациентов значительно повышается. Его необходимо оценивать не только при первичном обследовании, но и переоценивать регулярно на протяжении лечения (частота таких переоценок зависит от выраженности суицидальной мотивации, наличия факторов риска самоубийства и возможностей психиатрического наблюдения за пациентом (в стационаре, амбулаторно)). Следующие факторы следует рассматривать как отчетливые факторы риска самоубийства: аффективное заболевание, импульсивность со слабым контролем импульсов, пол (мужчины от 20 до 30 лет и более 50 лет; женщины в возрасте от 40 до 60 лет), суицидальные попытки в анамнезе, суицидальные попытки в семье, наследственная отягощенность рано начинающимися аффективными расстройствами, синдромы зависимости (особенно от алкоголя), семейное положение (холост, разведен, вдов), внезапные перемены в социально-экономическом положении (утрата работы, финансовые проблемы, нежелательный уход на пенсию), отсутствие поддержки в микросоциальном окружении (Blumental 1990; Appleby 1992; Nordstrom et al 1995a,b; Angst 1999b; Bostwick and Pankratz 2000). Если у пациента выявляются суицидальные мысли или намерения, он требует постоянного психиатрического наблюдения, а следовательно, госпитализации в психиатрическую палату. Иногда следует госпитализировать больного без его согласия. Больному сразу же назначается неотлучное наблюдение, фармакотерапия должна быть агрессивной, а психотерапия направлена на разрешение психосоциальных проблем. Специфического быстро действующего "анти-суицидального" препарата не существует, но не рекомендуется назначать антидепрессанты стимулирующего действия, такие, которые могут обострить явления ажитации (Табл. 4). Многие клиницисты с успехом добавляют к назначениям нейролептики или бензодиазепины (Furucawa et al 2001). Если существует риск самоотравления, то такие антидепрессанты, как ТЦА или необратимые ИМАО, следует прописывать в количествах, необходимых на недельный курс лечения, не более. Если Вы только начинаете курс лечения антидепрессантом, то следует назначать те препараты, которые менее всего опасны при передозировке (Табл. 4; АНСРР 1993). В случаях стойкой суицидальной направленности, рассмотрите возможность раннего назначения электросудорожной терапии (ЭСТ) (Глава 2.3). Ряд исследований показывают, что у лития есть "противосуицидальная активность" при проведении профилактической фазы лечения (см. Часть 2 настоящего руководства) (Bauer et al In Press). Рекомендации по лечению БДР с психотическими симптомами (бредовая депрессия) см. Главу 2.6.1 (Антипсихотические препараты); БДР с сезонными обострениями см. Главу 2.5 (лечение светом); БДР с тревожными симптомами (Тревожная депрессия) см. Главу 4.1.1 (Тревожные расстройства).

2.1.4 Оценка эффективности лечения острого периода.

Для оценки эффективности терапии в остром периоде депрессии следует после некоторого периода лечения антидепрессантом провести соответствующую оценку первых результатов лечения (возможно использование как шкал самооценки, так шкал, заполняемых исследователем, например, Шкала Общего Клинического Впечатления [Guy 1976], Шкала Депрессии Гамильтона [Hamilton 1960], Шкала Депрессии Монтгомери-Асберга [Montgomery and Asberg 1979], или Шкала Меланхолии Бех-Рафаэльсен [BRMS; Bech and Rafaelsen

1986])(Rush and Kupfer 2001). Для уточнения относительности понятий улучшения предлагаются следующие критерии:

- Отсутствие результата: менее 25% снижения от базового уровня выраженности симптомов.
- Частичный результат: 26%-49% снижения от базового уровня выраженности симптомов.
- Положительный результат: более 50% снижения от базового уровня выраженности симптомов.
- Положительный результат с резидуальной симптоматикой: исход в неполную ремиссию.
- Ремиссия: отсутствие симптоматики, подтверждаемое шкалированной оценкой (иногда называют абсолютным результатом или полной ремиссией).

Растущий опыт доказательной психиатрии свидетельствует, что лечение острой фазы депрессии должно длиться не менее 6 недель, для определения степени редукции симптоматики в полной мере необходимо от 8 до 10 недель терапии (Rush and Kupfer 2001). Следует отметить, что даже у тех пациентов, которые поддаются терапии антидепрессантами, ремиссия не всегда достигается за 8 недель (приблизительно только 2/3 нерезистентных депрессий показывают ремиссию в первые 8 недель лечения). Koran et al (2001) показали, что у 40% пациентов, поддающихся терапии антидепрессантами, ремиссия развивается только в фазе продленной терапии. Если терапию острой фазы следует прекратить из-за непереносимых побочных явлений, следует переключиться на альтернативные методы лечения (дополнительные возможности лечения описаны ниже).

2.1.5 Когда следует признать неудачу лечения острой фазы.

Врач должен решить, когда прекратить назначенное лечение. Ранняя смена лечебной тактики может привести к ложным заключениям о не эффективности препарата и к разочарованиям пациента. С другой стороны, упорство и затягивание времени курса не эффективного лечения может привести к не нужным страданиям пациента, удлинению депрессивной фазы. По этим соображениям нам кажется важным суметь выбрать нужный момент для пересмотра плана лечения.

Если пациент не показывает улучшения после четырех недель лечения антидепрессантом в соответствующей дозе (Табл. 3), скорее всего он не покажет его на этот препарат и позже. Если Вам удалось добиться частичного результата после 4-6 недель терапии, скорее всего этот результат будет развит после 8-12 недельного курса лечения. Результаты контролируемых исследований лечения флюоксетином показывают, что среди пациентов, у которых после четырех недель лечения антидепрессантом снижение шкалированной оценки симптоматики не достигало 20%-25%, результат лечения после 8 недель терапии достигался только у пятой части (Nierenberg et al 1995). Есть доказательства того, что пациенты пожилого возраста позже отвечают на терапию, обычно после 12-ой недели. В большей степени это касается флюоксетина, с его огромным периодом полураспада, при котором стабильная лечебная концентрация препарата в крови достигается только к исходу 4-6 недели. В случаях достижения частичного терапевтического результата, особенно у пациентов с выраженными личностными расстройствами, с трудной психосоциальной ситуацией, следует продлить курс лечения острой фазы на 2-4 недели (Frank and Kupfer 1990).

2.1.6 Переоценка диагноза и оптимизация лечения антидепрессантами.

Прежде чем менять терапевтическую тактику, следует переоценить диагноз пациента и соответствие ему назначенного лечения. Необходимо выяснить, насколько строго соблюдает пациент назначения, причины неаккуратного приема медикаментов следует проанализировать, они могут стать мишенью дополнительных назначений. Следует оценить

и фармакокинетические факторы, которые могут привести к снижению концентрации препарата в плазме крови. Чрезвычайно ценную информацию представляют анализы уровня ТЦА в крови, правда, эти анализы не всегда доступны (см. ниже и Табл. 3). Следует провести дополнительное лабораторное обследование на предмет наличия общесоматических заболеваний, уточнить, не принимает ли пациент дополнительно какое-либо лечение по поводу этих заболеваний (что может нарушить фармакокинетику антидепрессантов). Часто обнаруживаются синдромы зависимости, в той или иной мере связанные с генезом депрессий. В качестве причины отрицательного результата терапии следует рассмотреть и хронические социально-психологические стрессоры. Рассмотрите и возможность наращивания дозы антидепрессанта. Зачастую оптимизация лечения достигается простым повышением дозы препарата, особенно у тех пациентов, которым назначались не максимальные дозы (Рисунок 1).

2.1.7 Мониторирование терапевтических концентраций лекарств.

Терапевтическое мониторирование лекарственных концентраций (МЛК) предполагает периодическое определение содержания препарата в плазме крови с тем, чтобы избежать не желательных повышений, понижений содержания препарата в крови или не оптимальных дозировок. Другие показания к МЛК - определение особенностей фармакокинетики препарата у конкретного пациента, уровня комплаенса (согласия с назначенным лечением). Эта процедура позволяет определить насколько "быстро" или "медленно" пациент метаболизирует препарат (см. ниже). МЛК - важный инструмент в оценке хода лечения, по крайней мере, лечения ТЦА (уровни см. в Табл. 3; Perry et al 1994). Она помогает предупредить токсические эффекты, предотвратить нежелательные взаимодействия с другими лекарственными средствами. При лечении ТЦА только МЛК может выделить тех пациентов, у которых повышенные уровни ТЦА в плазме скоро приведут к токсическому действию на ЦНС и сердечно-сосудистую систему (Preskorn and Fast 1991; Perry et al 1994; Brosen 1996).

В отличие от ТЦА, у СИОЗС не выявлены прямые связи между концентрациями препаратов в плазме и их клинической эффективностью, не определен у них и порог токсических концентраций. Именно поэтому мониторирование концентраций СИОЗС не рекомендуется. Хотя у пожилых пациентов МЛК СИОЗС поможет определить тактику дозирования препарата и уменьшить стоимость лечения (Lundmark et al 2000). Кроме того, часто при депрессии пациенты не согласны с назначаемой фармакотерапией (низкий комплаенс) (DiMatteo et al 2000). МЛК может быть полезной в этих ситуациях.

2.1.8 Фармакокинетика и фармакогенетика антидепрессантов.

Концентрации препарата в крови и ответ на фармакотерапию у пациентов значительно различаются даже при лечении одинаковыми дозами. Большинство антидепрессантов и антипсихотических препаратов метаболизируются на полиморфной системе цитохрома P450 (CYP450), большая часть соответствующих изоэнзимов находится в печени. К настоящему времени у человека идентифицировано более 50 изоэнзимов. Наиболее важными для катализа и биотрансформации психотропных средств являются P4501A2 (CYP1A2), CYP2C, CYP2D6, CYP3A4. Изоэнзим CYP2D6 - основной фермент, участвующий в переработке более чем 30 психотропных средств, применяемых клиницистами, включая все ТЦА, некоторые нейрореплетики, опиаты, бета-адреноблокаторы, антиаритмические препараты и большинство СИОЗС (Brosen 1998).

"Медленные метаболизаторы" - пациенты со сниженной активностью системы цитохрома P450, или с ее отсутствием вследствие генетического полиморфизма. "Быстрые метаболизаторы" - пациенты, у которых один или все изоэнзимы системы P450 обладают повышенной активностью. Около 7% пациентов белой расы являются "медленными метаболизаторами". У них могут развиваться разнообразные нежелательные реакции, особенно при лечении ТЦА. С другой стороны "быстрые метаболизаторы" требуют повышенных доз для оптимального лечения (Bertilsson et al 1997). Однако генетические изменения можно обнаружить только у 10%-30% "быстрых метаболизаторов" (Lovlie et al 2001). Понимание "быстрых метаболизаторов" требует дополнительных исследований. В среднем, активность изоэнзима CYP2D6 ниже у азиатов, чем у европейцев. В некоторых случаях с предполагаемым низким комплайенсом (у пациентов с низкими концентрациями препарата в крови, на фоне приема высоких доз) комбинация МЛК с генетическим исследованием может помочь в определении тактики лечения. Генетические исследования системы цитохрома P450 сейчас стали широко применяться во многих странах. Подобные анализы помогают идентифицировать "быстрых и медленных метаболизаторов" в отношении определенных антидепрессантов (Bertilsson et al 1997; Tanaka and Hisawa 1999; Steimer et al 2001). Фармакокинетические лекарственные взаимодействия возникают когда несколько назначенных препаратов перерабатываются на энзимах цитохрома P450. Первый тип взаимовлияния возникает в случае, если один из препаратов стимулирует эту систему (индукция). Второй тип взаимодействия развивается в случаях, когда два препарата конкурируют в процессе элиминации (ингибция). Последний тип взаимодействия приводит к повышенным концентрациям обоих препаратов в крови, что способно вызвать токсические эффекты (возможные взаимодействия широко назначаемых антидепрессантов с другими препаратами хорошо описаны у Michalets 1998; Kent 2000; Kennedy et al 2001). Помимо индукции и ингибции на метаболизм антидепрессантов в печени влияют другие факторы генетического полиморфизма, возраст, состояние питания, заболевания печени и некоторые эндогенные биохимические факторы. Очень важно выявить возможные лекарственные взаимодействия у пациентов, страдающих конкурентными соматическими заболеваниями, по поводу которых они принимают какое-либо лечение (Kent 2000).

СИОЗС очень различаются по качеству и количеству реакций на системе цитохрома P450. Они ингибируют CYP2D6 (в порядке снижения этой способности: paroxetine, norfluoxetine, fluoxetine) (Hiemke and Hartter 2000). Способность к ингибции CYP2D6 у sertraline, citalopram, fluvoxamine клинически не значима (Baumann 1996). Fluoxetine и paroxetine снижают активность CYP2D6, поэтому их сочетание с ТЦА может привести к значительному повышению концентраций этих препаратов в крови, что показано на примере amitriptyline и trimipramine (Baumann 1996; Kent 2000). Fluvoxamine - сильный ингибитор CYP1A2 и CYP2C19, они оба участвуют в метаболизме большинства третичных аминов. Norfluoxetine, основной метаболит fluoxetine и nefazodone - ингибиторы CYP3A4, другого энзима, участвующего в реакциях 1-й фазы метаболизма большинства психотропных средств. Если Вы назначаете СИОЗС в комбинации с ТЦА, доза последних должна быть значительно ниже обычной, а кроме того необходимо мониторировать концентрации ТЦА в крови. Новые антидепрессанты (venlafaxine, mirtazapine, reboxetine) тоже метаболизируются в системе цитохрома P450, но в сравнении с СИОЗС их взаимодействия с другими препаратами выражены не так ярко (Kent 2000).

2.1.9 Возможности лечения пациентов с частичным ответом на терапию и без него.

Вне зависимости от выбора первичной терапии от 30% до 50% пациентов не отвечают на лечение (Thase and Rush 1995). Для лечения депрессий, не отвечающих на лечение, или поддавшихся лечению только частично предложено большое количество лечебных тактик (Amsterdam 1991; Nolen et al 1994). Вот их наиболее распространенные типы. С появлением все большего количества антидепрессантов новых классов, переключение на антидепрессант с другим нейрохимическим механизмом действия становится все более распространенной тактикой ведения больных, не поддавшихся первому курсу терапии (Crimson et al 1999). Эта тактика предполагает свои преимущества. В случае переключения с СИОЗС на ТЦА и наоборот успех достигается у 50% пациентов (Уровень В) (Thase and Rush 1995). Есть доказательства того, что депрессия, не поддавшаяся лечению ТЦА, может существенно улучшиться при лечении необратимыми ИМАО (Уровень В) (АНСРР 1993).

Одно из преимуществ этой тактики заключается в том, что Вы избегаете полифармации, что помогает избежать нежелательных лекарственных взаимодействий, пациенту легче следовать простым назначениям врача. Переключение обычно сопровождается небольшим количеством легко переносимых побочных эффектов. Один из недостатков переключения - утрата достигнутого частичного результата лечения и относительной большой период времени, требующийся для развития действия нового препарата (в сравнении с тактиками дополнения или комбинации). Рекомендуются отменять первый антидепрессант постепенно, медленно. Иначе могут появиться симптомы отмены, особенно в случаях, когда предшествовавший препарат принимался уже давно. Переключение с или на необратимый ИМАО должно проводиться с большой осторожностью, здесь необходима двух недельная пауза в приеме антидепрессанта, чтобы за этот период препараты были полностью "вымыты" из организма.

2.1.9.2 Тактика 2:

Переключение на антидепрессант того же класса.

Антидепрессанты одного класса не обязательно имеют сходный профиль психофармакологического действия или сходную химическую формулу.. То есть антидепрессанты одного класса, в действительности, оказывают на одного и того же пациента различное действие, вызывают разный спектр побочных действий. Это было показано серией открытых исследований переключений с одного СИОЗС на другой, в результате чего лечебный результат достигался в 40%-70% случаев (Уровень В) (Thase and Rush 1997). Переключение с одного ТЦА на другой изучено не очень хорошо, а существующие результаты не так обнадеживают (хороший лечебный результат достигается у 9%-27% пациентов) (Nelson 1998).

2.1.9.3 Тактика 3:

Комбинация двух антидепрессантов разных классов.

Добавление второго антидепрессанта к продолжающейся антидепрессивной терапии может привести к результатам, которые нельзя достичь при лечении каждым препаратом в отдельности. Рациональные комбинации антидепрессантов имеют преимущество дополнения механизмов действия друг друга. В результате синергического взаимодействия можно получить дополнительный лечебный результат. Причинами, по которым большое количество клиницистов предпочитают эту тактику являются сохранение достигнутого частичного лечебного результата и страх перед ухудшением депрессии после отмены препарата из предыдущего курса лечения. Недостатками этой тактики следует признать повышенный риск нежелательных лекарственных взаимодействий, потенцирование побочных действий обоих препаратов и возрастающая цена лечения.

Несмотря на частое применение этой тактики в клинической практике, она не достаточно изучена в соответствующих исследованиях (Уровень В, относится ко всем комбинациям). Добавление к ТЦА СИОЗС и наоборот, а также разнообразные другие комбинации антидепрессантов часто применяются, но результат их действия очень неустойчив и не поддается пока анализу (Nelson 1998). Среди комбинаций не ТЦА, в двух исследованиях была показана эффективность и безопасность комбинации fluoxetine с mianserin (Dam et al 1998; Ferreri et al 2001). Многообещающие результаты предлагает комбинации различных СИОЗС с mirtazapine (Carpenter et al 1999). Добавление СИОЗС к ТЦА может вызвать повышение артериального давления и задержку выведения ТЦА из крови пациента, т.е. сопровождается повышенным риском токсического действия ТЦА (Глава 2.1.8). Комбинаций необратимых ИМАО с СИОЗС и другими антидепрессантами, воздействующими на серотонинергическую систему, например, clomipramine, venlafaxine, следует избегать из-за возможных фатальных последствий (серотониновый синдром). По тем же причинам следует избегать комбинации СИОЗС с L-триптофаном.

2.1.9.4 Тактика 4:

Дополнение антидепрессивной терапии.

Эта тактика предполагает дополнение лечения вторым препаратом, не антидепрессантом, в тех случаях, когда Вы не получили результата от предыдущей терапии или получили лишь частичный результат. Тактика дополнения имеет свои преимущества. Одно из них заключается в том, что исключается период переключения с одного антидепрессанта на другой. Второе в том, что Вы имеете возможность опереться на достигнутые результаты лечения, если был достигнут частичный успех. Следовательно, если эта тактика окажется успешной для Вашего пациента, результат будет достигнут быстрее. Кроме того, необходимо учитывать и мнение пациента, который, возможно, не захочет отказываться от достигнутых улучшений и предпочтет именно эту тактику.

Для лечения резистентных депрессий предложено множество вариантов дополнения терапии. В таблице 5 перечислены основные методы и представлены уровни достоверности этих рекомендаций.

2.1.9.4.1 Литий.

Среди тактик, перечисленных в Табл.5 дополнение терапии литием - наиболее предпочтительно. Кроме того, она проверена в многочисленных адекватных исследованиях: нам известны 27 открытых исследований и 10 плацебо-контролируемых. Уровень достоверности этой рекомендации - А. Таким образом, присоединение лития к продолжающейся терапии антидепрессантом среди всех тактик дополнения является выбором первой линии. Установлено, что литий можно добавлять, практически, ко всем антидепрессантам, включая ТЦА (Joffe et al 1993; Katona et al 1995) и СИОЗС (Katona et al 1995; Baumann et al 1996; Zullino and Baumann 2001). Мета-анализ девяти плацебо-контролируемых исследований подтверждает, что добавление лития к антидепрессанту при монополярном БДР приводит к успеху в 40%-50% в разных исследованиях, что намного выше добавления плацебо (Bauer and Dopfner 1999). Эти же исследования показывают, что около 20% пациентов сообщают об улучшении в первую неделю лечения. Литий назначается на 4-6 недель, после чего проводится оценка его эффективности. Рекомендуемые дозы лития (600-1200 мг/сут) обычно позволяют достигать концентрации 0.6-0.8 ммоль/л в плазме крови.

2.1.9.4.2 Гормоны щитовидной железы.

Исследования лечебной эффективности гормонов щитовидной железы при дополнении ими лечения антидепрессантом, в основном, сфокусированы на гормоне Т₃. Большое количество открытых исследований и, по крайней мере, 13 проспективных (девять из которых открытые и четыре - контролируемые двойные слепые исследования) доказали эффективность применения гормона Т₃ в дозах от 25 до 37,5 мкг/сут у пациентов с резистентными к ТЦА

депрессиями (Уровень В) (Joffe et al 1993; Bauer and Whybrow 2001). Открытые исследования убедительно показали, что резистентные к ТЦА депрессии начинают поддаваться лечению в течение 2-3 недель после назначения Т₃. Трех групповое двойное слепое исследование показало эффективность добавления как лития так и Т₃ в сравнении с плацебо (Joffe et al 1993). Однако не все контролируемые двойные слепые исследования показали существенные преимущества Т₃. А соответствующий статистический мета-анализ не подтвердил преимуществ назначения Т₃ (Aronson et al 1996). Более того, эффективность добавления Т₃ к наиболее распространенным сейчас антидепрессантам - СИОЗС изучалась лишь в одной серии случаев. Небольшое количество исследований показывает, что применение при резистентных депрессиях L-тироксина (Т₄) в высоких, гиперфизиологических дозах, помогает 50% пациентов (Bauer et al 1998). Применение тиреоидных гормонов особенно рекомендуется пациентам с субклиническим гипотиреозом, который определяется как необычно высокий уровень TSH при нормальных концентрациях тиреоидных гормонов в крови.

2.1.9.4.3 Тактики дополнения препаратами других групп.

Лечение пациентов с БДР сочетанием СИОЗС и pindolol, антагониста 5HT_{1A} и бета-адренорецепторов, существенно ускорило лечение (Artigas et al 1996). В меньшей степени эта лечебная тактика изучена в качестве тактики дополнения лечения у пациентов с депрессиями, резистентными к терапии, оценки результатов противоречивы (Уровень В) (Maes et al 1996; Perez et al 1999).

Биохимические предшественники серотонина L-триптофан и 5-гидрокситриптофан исследовались в этих ситуациях, но их эффективность осталась не доказанной (Уровень В) (Corpen et al 1963; Glassman and Platman 1969; Ayuso Gutierrez and Alino 1971).

В сравнении с применением нейролептиков при лечении психотической депрессии (Глава 2.6.1), применение антипсихотических препаратов в сочетании с антидепрессантами при лечении непсихотических БДР стало обычным в клинической практике только в последнее время. К настоящему времени проведено только одно небольшое плацебо-контролируемое исследование зипрексы (olanzapine), которое подтверждает эффективность этой лечебной тактики при лечении резистентной непсихотической депрессии (Уровень В) (Shelton et al 2001b).

Существует еще много возможностей дополнения терапии антидепрессантами, но они изучены в меньшей степени, а плацебо-контролируемые исследования этих методик лечения не проводились вовсе. (Coryell 2000) (уровень достоверности этих рекомендаций можно посмотреть в таблице 5, там же приведены ссылки для более подробного изучения).

2.1.10 Депрессия, резистентная к терапии.

По данным разных авторов до 50% пациентов, не поддавшихся лечению антидепрессантами в первом курсе, не покажут результата и на второй курс, другими препаратами. Оставшаяся часть, не показавшая улучшения в ходе терапии, не достигшая восстановления уровня социальной активности после двух адекватных курсов лечения, называется "резистентными к терапии пациентами". У части из них можно достичь улучшения методиками, перечисленными выше (Nierenberg and Amsterdam 1990; Moller 1994; Nemeroff 1996-97; Burrows and Norman 1999), однако, чаще у них развивается хроническое течение заболевания (Scott 1988; Thase and Rush 1995).

Мы полагаем, что неадекватно проведенные курсы психофармакотерапии и несистематическое лечение вносят свой вклад в столь неблагоприятное течение психического расстройства. В клинической практике резистентность к терапии часто складывается из неадекватных доз и недостаточной продолжительности лечения антидепрессантами, она

может быть следствием неэффективного применения лечебных тактик из вышеописанных при ведении пациентов с неполной ремиссией. Ряд исследований показывает, что лишь меньшинство резистентных к терапии пациентов, являются "абсолютно резистентными", а большинству "относительно резистентных" можно помочь посредством строгого следования описанным лечебным подходам, включая ЭСТ. Пациенты, в анамнезе которых были удачные курсы лечения ЭСТ, возможно, являются кандидатами для экстренной ЭСТ при начале нового эпизода депрессии.

Повторение неадекватных курсов лечения может принести вред пациенту, привести к негативному исходу депрессии. Есть исследования, которые доказывают это положение (Amsterdam and Hornig-Rohan 1996). Их данные показывают, что вероятность ремиссии снижается на 15%-20% с каждым последующим курсом лечения антидепрессантами. Результаты внедрения систематизированных подходов к лечению (алгоритмов) показывают снижение разнообразия применяемых методик терапии и уменьшение количества резистентных к терапии пациентов (Amsterdam and Hornig-Rohan 1996; Gilbert et al 1998; Rush et al 1998; 1999). Алгоритмы фармакотерапии должны стать ключевыми элементами, позволяющими соблюдать строгую адекватность терапевтических назначений и определять наиболее эффективную тактику в лечении больных по критериям оптимизации исхода и ценовой эффективности. Подобные алгоритмы уже предложены, но к сегодняшнему дню они еще редко подвергаются строгому исследованию в контролируемых исследованиях (Уровень В) (Katon et al 1999; Bauer and Helmchen 2000; Adli et al 2002).

2.2. Травы.

Травы являются альтернативным медикаментозным средством для пациентов, отказывающихся принимать традиционные антидепрессанты. Следует подчеркнуть, что свидетельства эффективности этих средств при лечении БДР очень скудны, особенно для тяжелых депрессий и длительно протекающих депрессивных расстройств (Williams et al 2000).

Есть доказательства (несколько контролируемых исследований) того, что экстракты *Hypericum perforatum* (обычно называемые сусли Св. Джона) эффективнее плацебо при лечении мягких и умеренно выраженных депрессий (Уровень А) (Kim et al 1999; Williams et al 2000; Linde and Murlow 2001). Подтверждает это и проведенный мета-анализ 14 исследований 1417 пациентов (Williams et al 2000). Однако получены и противоположные выводы. Недавнее плацебо-контролируемое, мультицентровое исследование не обнаружило преимуществ сусли Св. Джона перед плацебо у пациентов с депрессивными расстройствами тяжелыми и средней степени тяжести.

Стандартная доза сусли Св. Джона составляет 600-900 мг/сут. Побочные эффекты развиваются реже, чем при лечении трициклическими антидепрессантами (Kim et al 1999). Информация о побочном действии этого средства при средне- и долгосрочном его применении отсутствует. Есть данные о том, что сусли взаимодействует с другими лекарственными средствами, например, снижает концентрацию трициклических антидепрессантов в крови, антиретровирусных лекарств, используемых для лечения ВИЧ. Лечащие врачи должны учитывать эти свойства не только сусли Св. Джона, но и других лекарств на растительной основе.

2.3 Электросудорожная терапия.

Электросудорожная терапия (ЭСТ) - электрический импульс, вызывающий лечебный эпилептиформный припадок в головном мозге. Эффективность ЭСТ в лечении БДР

достаточно хорошо обоснована (Nobler and Sackeim 2000; Fink 2001). Достаточное количество рандомизированных, контролируемых исследований доказали преимущество ЭСТ перед плацебо, симуляцией ЭСТ и трициклическими антидепрессантами (Уровень А) (American Psychiatric Association Task Force on Electroconvulsive Therapy 1990; АНСПР 1993; American Psychiatric Association 2000). Уровни ремиссии при лечении ЭСТ колеблются от 60% до 80%, причем максимум терапевтического результата развивается через 2-4 недели (Kennedy et al 2001). Однако исследования, сравнивающие ЭСТ с СИОЗС и "новыми" антидепрессантами пока редки (Wijeratne et al 1999).

Среди показаний к ЭСТ, как лечению первого выбора - тяжелые депрессии с психотическими симптомами, тяжелые депрессии со ступором, "истинные" или "абсолютные" резистентные к терапии БДР, отказ от приема пищи, другие особые ситуации, когда нужно срочно снизить выраженность депрессивной симптоматики (например, при отчетливых суицидальных тенденциях, при беременности). (American Psychiatric Association 2000). ЭСТ как лечение первого выбора может быть показано пациентам, показавшим ранее хороший результат лечения этим методом, пациентам, предпочитающим этот метод лечения по другим причинам.

ЭСТ все чаще сочетают с антидепрессантами при лечении острой фазы, хотя очень немногие данные подтверждают эффективность этой методики (Уровень В) (American Psychiatric Association 2000). Один из недостатков лечения ЭСТ - без поддерживающей терапии ее лечебный эффект длится только несколько месяцев. Обострения без поддерживающей терапии отмечаются с частотой от 50% до 90% (Bourgon and Kellner 2000), а большинство обострений происходит в течение первых шести месяцев. В контролируемых исследованиях пост-ЭСТ фазы лечения рагохетине показал свое преимущество в профилактике обострений перед имипрамином и плацебо (Уровень В) (Lauritzen et al 1996). Такие обострения встречаются чаще у пациентов с тяжелыми и резистентными депрессиями до лечения ЭСТ. Кроме того, антидепрессанты, показавшие свою неэффективность при лечении перед курсом ЭСТ, не следует применять для поддерживающей терапии после (Bourgon and Kellner 2000; Nobler and Sackeim 2000).

Несмотря на то, что ЭСТ является очень эффективной лечебной процедурой, не следует рекомендовать ее как лечение первого выбора для непсихотических депрессий у пациентов с отсутствием комплайенса (не согласных лечиться), вследствие возможных осложнений анестезии, проводимой перед ЭСТ. Другое осложнение ЭСТ - кратковременные состояния спутанности и период антеро- и ретроградной амнезии. В большинстве случаев эти состояния разрешаются самостоятельно за короткий промежуток времени (Nobler and Sackeim 2000). В общем, ЭСТ является безопасной процедурой, и за исключением, повышенного внутричерепного давления, у нее нет абсолютных противопоказаний. Естественно, перед ее назначением необходимо провести тщательное соматическое обследование в сотрудничестве с анестезиологом. Осторожность следует проявлять у пациентов с признаками повышенного внутричерепного давления и хрупкостью церебральных сосудов, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, недавно перенесенный инфаркт миокарда, ИБС, аритмии, вживленный кардиостимулятор, аневризмами аорты) (American Psychiatric Association 2000). ЭСТ может проводить только тот психиатр, который имеет подготовку и опыт лечения по этой методике.

ЭСТ обычно хорошо переносится. Частота побочных явлений составляет около 0,4% (Kennedy et al 2001). Наиболее частым из них является ретроградная амнезия, длительность которой не превышает нескольких недель, и субъективные расстройства памяти. ЭСТ изредка вызывает подъемы артериального давления, учащение пульса, повышение внутричерепного давления. Среди редких побочных явлений - головные и мышечные боли, тошнота.

Солидный, внушающий уважение обзор литературы (Devanand et al 1994), доказывает, что ЭСТ не вызывает структурных повреждений головного мозга.

ЭСТ чаще проводится у стационарных пациентов, но увеличивается практика проведения ее и у амбулаторных больных. В основном это обусловлено применением ЭСТ для продленной и поддерживающей терапии (см. Часть 2). Обычно процедура проводится через день, три или два раза в неделю. Чем реже Вы проводите ЭСТ, тем менее выраженным будут как амнестические расстройства, так и лечебный эффект. Монолатеральная ЭСТ сопровождается меньшими мнестическими осложнениями, чем билатеральная, но у некоторых пациентов отмечается и снижение терапевтической эффективности (Sackeim et al 1993). Кроме того монолатеральное наложение электродов требует повышения энергии импульса в 6 раз, по сравнению с билатеральным, требующим минимальной "электрической дозы, необходимой для развития судорожного припадка" (Sackeim et al 1987). В идеале курс ЭСТ приводит к ремиссии и состоит из 6-12 процедур. Курс редко превышает 20 сеансов лечения ЭСТ.

2.4. Психотерапия.

Как уже говорилось выше, это руководство сфокусировано на биологическом (соматическом) лечении БДР. Поэтому психотерапия как самостоятельный метод лечения или в сочетании с медикаментозным воздействием будет упомянута лишь вкратце. Никаких уровней достоверности своих заключений мы предоставить не можем. Вместо них будут перечислены ссылки на литературные источники для дальнейшего изучения.

Психотерапия включает процесс обучения, в котором пациент вместе с профессионалом тренирует навыки, которые помогут ему преодолеть симптомы депрессии. Психотерапию следует рассматривать в качестве основного метода лечения мягких, реже умеренно выраженных депрессий. В комбинации с фармакотерапией она проводится всем пациентам (Rush and Thase 1999). При выборе метода лечения (психо- или фармакотерапия) следует оценить предпочтения пациента и доступность лекарственных средств для него.

Курс коротких структурированных психотерапевтических сеансов показал себя эффективным при инициальном лечении БДР (Frank et al 2000). Подобная эффективность была показана и других фазах лечения - продленной и поддерживающей (Jarret et al 2001). Обычно это лечение ограничено во времени 6-20 сеансами и сконцентрировано на решении актуальных проблем, меньше на анализе прошлого. Оно помогает мотивировать пациента на необходимость лечения, вовлекает его в сотрудничество с врачом. Для лечения депрессии лучшим образом себя показали методики когнитивно-бихейвиоральной терапии (КБТ) (Beck et al 1979; Gloguen et al 1998; Dobson 1989; Gafan et al 1995; Blackburn and Moore 1997; DeRubeis et al 1999; Hollon et al 1992), бихейвиоральной терапии (Reh 1979; Bellack and Hersen 1983; Lewinson and Clarke 1984; Nezu 1986; АНCPR 1993; Jarret and Rush 1994), межличностной терапии (МЛТ) (Klermann et al 1984; Elkin et al 1989; Schulberg et al 1986), а также система когнитивно-бихейвиорального анализа (СКБА) (McCullough 2000).

Доказательства эффективности других методов лечения накоплены в меньшей степени, но это не означает, что другие методы психотерапии не работают.

В одном из исследований пациентов в первичной медицинской сети показана эффективность психотерапии по методу разрешения проблем. Она проводилась обученными не психиатрами и показала себя как альтернативу по критериям ценовой эффективности в отношении к формальной психотерапии, которая не всегда доступна пациентам в отдаленных регионах, в некоторых странах (Mynors-Wallis et al 2000).

2.4.1 Комбинирование психотерапии с лечением антидепрессантами.

Психотерапию сочетают с фармаколением в тех случаях, когда а) начинают курс лечения депрессии; б) пациент не показал результата или показал лишь частичный результат на лечение антидепрессантом; в) пациенту не стало лучше после курса изолированной психотерапии (Paykel et al 1999; Rush and Kupfer 2001; Frank et al 2000; Scott et al 2000).

Принципиально, этим сочетанием можно достичь улучшение исхода, снижения частоты обострений, повышения качества жизни после лечения, снижения выраженности побочного действия антидепрессантов (Segal et al 2001). Несмотря на большое распространение в клинической практике сочетания этих методов исследования, доказательств его эффективности в контролируемых исследованиях мало (Rush and Kupfer 2001).

Недавнее 12-недельное исследование терапии nefadozone'ом, когнитивно-бихейвиоральной аналитической терапией (назначавшейся в количестве от 16 до 20 сессий) и применения обоих этих методов в комбинации на выборке амбулаторных пациентов с хроническими депрессивными расстройствами показало значительно большую эффективность комбинации, чем каждого метода изолированно (Keller et al 2000). Мета-анализ 6-ти рандомизированных исследований 595 пациентов с диагнозом БДР, получавших лечение комбинациями межличностной терапии с когнитивно-бихейвиоральной и межличностной терапии с лечением антидепрессантами доказывает обоснованность широко распространенного клинического убеждения, что сочетание психо- и фармакотерапии эффективнее каждого метода в отдельности при лечении рекуррентных БДР (Thase et al 1997). Кроме того, есть доказательства того, что пациенты легче соглашались на комбинированную терапию и часто не хотят отказываться ни от одного из методов в ходе лечения.

2.5 Лечение светом (фототерапия).

Сезонные аффективные расстройства (САР) - широко распространенный вариант рекуррентного депрессивного расстройства со стереотипом сезонных обострений (Rosental et al 1984; APA 1994). Они встречаются в общей популяции с частотой от 5% до 10%, в основном, у женщин (Kasper et al 1989; Rosen et al 1990). "Зимние депрессии", при которых обострения развиваются в течение осени и зимы, а ремиссии весной и летом, встречаются чаще других типов САР.

Лечение светом (фототерапия), наряду с СИОЗС - лечение выбора при САР (Уровень А) (Lam et al 1995; Ruhrmann et al 1998; Lee and Chan 1999). Ряд исследований продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость яркого (искусственного) освещения при лечении "зимних депрессий". Предпочтительнее использовать флуоресцентные белые осветители с отфильтрованными фиолетовыми и ультрафиолетовыми излучениями, создающими освещенность более 2 500 люкс. Начальная "доза" терапии светом составляет 10 000 люкс по 30-40 мин в день, назначаемая на каждое утро в течение 2-4 недель. Допустимо проводить лечение излучателями, создающими освещенность 2 500 люкс в течение 2 часов в день (Lam and Levitt 1999). Важны правильная поза и близкое расположение пациента к излучателю. Обычно улучшение проявляется уже в первую неделю, но для полной ремиссии требуется не менее 1-ой недели. Если недоступен искусственный излучатель, можно назначить "лечение естественным светом": ежедневная утренняя прогулка на свежем воздухе в течение часа на период не менее двух недель (Wirtz-Justice et al 1996).

Результаты исследований эффективности лечения светом при несезонных депрессиях - противоречивы. Поэтому, лечение светом рекомендуется лишь как дополнительный метод при лечении БДР или дистимии с сезонными обострениями (Уровень Г) (American Psychiatric Association 2000).

Абсолютные противопоказания к лечению светом отсутствуют. Нет также и свидетельств того, что этот метод может привести к заболеванию глаз, повреждению сетчатки. Однако пациентам с заболеваниями глаз перед лечением следует провести обследование у окулиста. Типичные побочные явления при лечении светом - переутомление глаз, ухудшение зрения, головные боли, раздражительность или ощущения напряженности, усталость, заторможенность и, очень редко, гипомания или мания. Эти симптомы, обычно, выражены не резко, быстро проходят сами по себе или при уменьшении световой нагрузки (Lam and Levitt 1999). "Терапия естественным светом" может быть недоступной в местностях с высокой географической широтой (в Северных регионах). Комбинация с фармакотерапией повышает эффективность лечения. Однако при комбинированной терапии возможны фотосенсибилизирующие эффекты фенотиазиновых нейролептиков (например, аминазина), трициклических антидепрессантов и т.п. При назначении такого лечения следует предупредить об этом пациента (APA 2000).

2.6 Дополнительная терапия.

Дополнительные назначения, направленные на усиление лечебного воздействия будем называть дополнительной терапией (Thase et al 1998). Для развития лечебного действия предложены как медикаментозные, так и немедикаментозные методы дополнительной терапии. Многие из них способны ускорить процесс выздоровления, снизить явления тревоги/бессонницы, снизить выраженность других неприятных депрессивных проявлений еще до достижения ремиссии.

2.6.1 Нейролептики.

При БДР могут встречаться и бред, и галлюцинации, которые могут быть как конгруэнтными, так и не конгруэнтными настроению (APA 2000). Пациенты, у которых отмечается сочетание аффективной и психотической симптоматики гораздо лучше идут на сочетании нейролептика с антидепрессантом, чем на любом из этих лекарственных средств отдельно (Уровень А) (APA 2000). Таким пациентам рекомендуется назначать комбинированную терапию уже в самом начале лечения (Уровень А). Новые (атипичные) нейролептики (такие как amisulpride, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone) предпочтительнее "классических" (аминазин, галоперидол, трифтазин) или лепонекса (clozapine) по критериям спектра побочных действий и переносимости. Однако пока нет исследований, которые бы подтвердили более высокую эффективность "атипичных" нейролептиков в сравнении с эффективностью "классических" при назначении их в дополнение к антидепрессантам. Обычно дозы нейролептиков при лечении психотической депрессии ниже, чем при лечении шизофрении. Некоторые нейролептики (трифтазин, дроперидол) в сочетании с ТЦА вызывают изменения на ЭКГ (удлинение QT интервала), а следовательно, могут быть причиной ятрогенной аритмии, особенно у пожилых пациентов (Reilly et al 2000).

2.6.2 Транквилизаторы/анксиолитики.

Большинство рандомизированных контролируемых исследований показало, что бензодиазепины, за единственным возможным исключением, некоторые триазоло-бензодиазепины, такие как альпразолам, даже для мягких и умеренных депрессий менее эффективны, чем антидепрессанты (Уровень А) (АНСРР 1993). Несмотря на это, транквилизаторы, особенно бензодиазепины, часто применяют в качестве дополнения к лечению во всем мире. Большинство же экспертов в области аффективных расстройств полагают, что бензодиазепины не помогают при лечении БДР. Глобальное исследование этого вопроса, проведенное Furukawa с соавт. (2001) показало, что от 30% до 60% пациентов,

проходящих лечение по поводу депрессий получают дополнительно транквилизаторы. Причина этой устойчивой практики заключается в быстром действии транквилизаторов на такие компоненты депрессии как тревога, раздражительность и бессонница, а также в частой коморбидности депрессивных и тревожных расстройств (в разных исследованиях от 33% до 85%).

Мета-анализ девяти рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований курсов лечения комбинацией транквилизатора и антидепрессанта показал, что лечебный результат достигается чаще (в 63% против 38% при лечении изолированно антидепрессантом). Он так же показал, что пациенты, получавшие комбинированное лечение на 38% реже отказывались от проведения лечения (Уровень А) (Furukawa et al 2001).

При лечении каждого пациента, плюсы и минусы назначения транквилизатора должны быть тщательно взвешены. Необходимо учесть такие побочные эффекты анксиолитиков, как заторможенность, когнитивные и психомоторные расстройства, снижение памяти, потенцирование действия других лекарственных средств с успокаивающим компонентом действия (например, антигистаминные препараты, развитие зависимости и синдромы отмены). Необходимо учесть, что некоторые пациенты обладают предрасположенностью к развитию зависимости или толерантностью к ним. Поэтому бензодиазепины не следует назначать пациентам с алкогольной зависимостью текущей или в анамнезе. Рекомендуются ограничивать применение бензодиазепинов сроком в 4 недели. Бензодиазепины короткого и непосредственного действия быстрее вызывают развитие зависимости и синдромов отмены по сравнению с транквилизаторами длительного действия (Nelson and Chouinard 1999).

Для лечения тревоги при депрессии хорошо себя показал анксиолитик buspirone, частичный агонист 5-HT_{1A} рецепторов. К нему не отмечено развития зависимости, он эффективен при лечении тревоги у депрессивных пациентов (Уровень В) (Davidson 2001).

2.6.3 Депривация сна.

Полная или частичная депривация сна (ДС), возможно, единственный метод лечения депрессии, при котором лечебный эффект достигается сразу же. Транзиторное улучшение депрессии отмечается у 60% леченных (Уровень А) (Kuks and Tolle 1991; Wirtz-Justice and Van den Hoofdakker 1999). Этот метод лечения может применяться и сам по себе, и в сочетании с антидепрессантами. Его можно начинать уже в ходе проводимой антидепрессивной терапии с целью потенцирования основного лечения. Лучшие результаты достигаются у пациентов, отличающихся лабильностью аффекта с периодами колебаний более суток (Wirtz-Justice and Van den Hoofdakker 1999). Эта методика дополнительной терапии очень привлекательна вследствие своего быстрого действия, неинвазивности, относительной дешевизны, она хорошо переносится большинством пациентов. Однако, если Вы не достигли хорошего результата при лечении СД, скорее всего депрессивная симптоматика восстановится после первой же ночи сна (Wu and Bunney 1990). Обычно лечебный антидепрессивный эффект может быть достигнут еще раз повторением полной ДС (Уровень В) (Wiegand et al 2001) или сочетанием ДС с литием, pindolol, тиреоидными гормонами (Уровень Г) (Wirtz-Justice and Van den Hoofdakker 1999).

2.6.4 Лечебная физкультура.

Некоторые исследования молодых здоровых людей показывают, что постоянная физическая активность на свежем воздухе положительно влияет на настроение. Открытые исследования краткосрочного влияния ежедневной аэробики показали достаточно быстрое (в пределах 14 дней) улучшение аффективной симптоматики при БДР (Dimeo et al 2001). Одно из исследований (Blumenthal et al 1999) сравнило 16-недельные курсы лечения БДР у пожилых пациентов сертралином и аэробикой. Результаты лечения были идентичными, хотя на

сертралине лечебный эффект достигался быстрее. Однако последний мета-анализ приходит к выводу, что эффективность ЛФК при лечении БДР пока еще не может быть достоверно оценена из-за небольшого количества исследований в стационарах (Lawlor and Hopker 2001). Таким образом, необходимы дополнительные исследования для определения роли ЛФК в лечении депрессивной симптоматики (Уровень В).

2.7 Новые терапевтические подходы.

2.7.1 Транскраниальная магнитная стимуляция.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) - новая технология неинвазивной стимуляции нейронов коры головного мозга короткими стимулами интенсивного магнитного поля (Pascal-Leone et al 1996; George et al 1999; McNamara et al 1996). Предварительные исследования показали, что повторные магнитные облучения левой префронтальной доли ежедневно в течение двух недель приводят к улучшениям у пациентов с БДР (George et al 1997; George et al 2000). Одно контролируемое исследование 70 пациентов с рекуррентным БДР показало краткосрочную эффективность от облучения правой префронтальной доли (Klein et al 1999).

Сравнительные исследования транскраниальной магнитной стимуляции и симуляции лечения этим методом пока противоречивы (Loo et al 1999; Berman et al 2000).

Побочное действие ТМС пока изучено плохо. Описаны редкие случаи судорожных припадков при проведении ТМС (Wasserman 2000).

2.7.2 Стимуляция вагуса.

Стимуляция вагуса (СВ) - новая технология не прямой стимуляции головного мозга, стала доступной в Европе с 1994 года, а в США - с 1997 и применялась для лечения резистентной эпилепсии (George et al 2000). Она заключается в имплантации водителя ритма и присоединения его к левому блуждающему нерву, который посылает вегетативные электрические сигналы через средний мозг в лимбическую область и в кору головного мозга. В одном исследовании СВ показала оптимистичные результаты лечения пациентов с резистентной депрессией (Уровень Г) (Rush et al 2000).

2.7.3 Средства, снижающие уровень стероидов, и антагонисты рецепторов кортикотропин-высвобождающего гормона (КВГ).

Хорошо известно, что гипоталамо-гипофизарно-адреналовая (ГГА) система управления стрессовыми реакциями при депрессии гиперактивна, что проявляется в периферической крови повышением концентраций катехоламинов и нарушениями обмена кортизола. Установлено, что гиперактивность ГГА при депрессии, в основном, определяется гиперсекрецией КВГ (Nemeroff et al 1984; Holsboer 2000), Соответственно была сформулирована гипотеза, что ГГА система может оказаться удобным местом для фармакологического вмешательства (как центрального, так и периферического) для лечения депрессии (Barden et al 1995). Ряд открытых и небольших плацебо-контролируемые исследования показывает, что некоторые блокаторы синтеза кортикостероидов (aminoglutetimide, ketoconazol, metyrapone) могут иметь значение в лечение пациентов с рефрактерной депрессией, а также тех, у кого депрессия протекает на фоне повышенных концентраций кортизола в крови (Уровень В) (Murphy 1997; Wolkowitz and Reus 1999). Более того, лекарственные средства, способные вмешиваться прямо в центральную регуляцию стрессовых гормонов (такие как антагонисты кортикостероидных рецепторов, антагонисты КВГ рецепторов) в настоящее время рассматриваются как перспективный новый класс

антидепрессантов (Owens and Nemeroff 1999; Holsboer 2001). Первое открытое исследование лечения антагонистом КВГ рецепторов 1 продемонстрировало обещающие результаты (Уровень Г) (Zobel et al 2000).

2.7.4 Антагонисты рецепторов субстанции Р.

Субстанция Р - нейропептид, активно работающий как на периферии, так и в головном мозге, где он локализуется в областях, координирующих реакции на стресс (например, в locus coeruleus и amygdala). Он необходим для управления аффективным поведением (Maubach et al 1999). Субстанция Р активно вовлечена в обмен норадреналина и серотонина, и предполагается, что это серьезным образом влияет на патофизиологию депрессии и тревоги. В первом шестинедельном двойном слепом, контролируемом исследовании, сравнивавшем антагонист рецепторов Субстанции Р (МК-869), СИОЗС (прозак) и плацебо в трех группах амбулаторных пациентов с БДР, оба лекарства показали одинаковый умеренный антидепрессивный и противотревожный эффект (Уровень Г) (Kramer et al 1998). Механизм антидепрессивного действия антагонистов рецепторов субстанции Р остается непонятным, но преклинические исследования показали, что их влияние на обмен моноаминов отличается от влияния известных антидепрессивных или анксиолитических средств (Argyropoulos and Nutt 2000).

2.7.5 Другие новые подходы.

Для фармакотерапии депрессии предложены и другие новые подходы, но они еще недостаточно изучены на человеке (Duman 1998; Nemeroff 1998; Nestler 1998; Maubach et al 1999; Altar 1999). Некоторые из них следуют более традиционным патофизиологическим моделям депрессии и направлены на управление активностью серотонин- и адренергических рецепторов (например, селективные агонисты рецепторов 5-HT_{1A}, комбинированные селективные антагонисты серотониновых рецепторов и ингибиторы реаптейка серотонина; Nemeroff 1998; Maubach et al 1999). Другие новые методы нацеливают антидепрессанты на управление биохимическими процессами после рецепторов, например, в обмен внутриклеточного переносчика информации - цикло-адено-монофосфата (цАМФ), используют другие нейротропные факторы (Duman 1997; Duman 1998; Altar 1999).

3. Продленная (стабилизирующая) фаза лечения БДР.

Продленная фаза лечения необходима для снижения вероятности обострения в ранимый период, следующий сразу за симптоматическим улучшением (т.е. профилактика рецидива текущего эпизода депрессии) (АНСРР 1993). Обычно она длится 6 месяцев после достижения полной ремиссии. Однако ряд авторов предлагают продлевать ее до 9 месяцев (Reimher et al 1998; Hirschfeld 2001; Rush and Kupfer 2001). Пациенты, в анамнезе которых отмечены очень длительные эпизоды депрессии, являются кандидатами для увеличенных сроков продленной фазы лечения (например, при длительность предшествовавшего эпизода в 15 месяцев, длительности текущего эпизода в 2 месяца и длительности успешного курса лечения острой фазы в 2 месяца, рекомендуемая длительность продленной фазы лечения составляет 11 месяцев; Rush and Kupfer 2001). Резидуальные симптомы (частичная ремиссия) являются сильными факторами ранних обострений, поэтому рекомендуется лечение проводить до полного исчезновения депрессивной симптоматики (Paykel et al 1995). Если антидепрессанты не могут полностью справиться с симптоматикой в продленной фазе лечения, следует дополнить план лечения психотерапией (Fava et al 1998; Rush and Kupfer 2001). Кроме того, продленная фаза лечения психотической депрессии должна длиться больше, чем у непсихотической депрессии.

В плацебо-контролируемых исследованиях продленной фазы лечения частота обострения при применении плацебо составляла от 31% до 80%, а при проведении лечения ТЦА - от 0% до 31% (Prien and Kupfer 1986; Prien 1990). Были выполнены и несколько таких исследований продленной фазы лечения проводившейся СИОЗС (citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline), amineptine, nefazodone, reboxetine. Получены сходные результаты (Hirschfeld 2001). В этих последних исследованиях у пациентов, прекративших лечение (переключившихся на плацебо), обострения возникали с частотой от 33% до 56%, а у продолжавших лечение обострения наблюдались в 7%-20%. Рекомендуется в продленной фазе лечения применять тот же антидепрессант в той же дозе, на которой был получен результат в период лечения острой фазы (Уровень А) (Thase 1999; Rush and Kupfer 2001). Если в продленной фазе лечения обострения не развилось, рекомендуется постепенно отменять антидепрессант, особенно медленно это делать, если лечение проводилось СИОЗС с коротким периодом полувыведения (Rosenbaum et al 1998). Следует внимательно проследить состояние пациента в период отмены препарата и в ближайшее время после этого (American Psychiatric Association 2000). Если снижение дозы приведет к обострению симптоматики, фармакотерапию следует продолжить в той же дозе еще в течение 6 месяцев. Контролируемые исследования тактик дополнения лечения и проведения ЭСТ в период продленной фазы лечения очень редки. В них можно найти доказательство того, что сочетание ЭСТ с антидепрессантами более эффективно для профилактики обострений, чем ведение пациента только на антидепрессантах (Уровень Б) (Gagne et al 2000). Более того отмечено, что после успешного лечения в острой фазе комбинацией антидепрессанта и лития, профилактика обострения в продленной фазе была эффективнее при назначении той же комбинации, чем при лечении антидепрессантом в сочетании с плацебо (Bauer et al 2000). В другом исследовании продленной фазы лечения, проводившейся нортриптилином и литием после ЭСТ, отмечено значительное преимущество этой комбинации перед лечением нортриптилином изолировано (Уровень Б для лечения сочетанием антидепрессанта с литием) (Sackeim et al 2001).

4. Лечение при дополнительных обстоятельствах.

4.1 Депрессия, протекающая вместе с другими психическими расстройствами.

У пациентов с депрессивной симптоматикой или с БДР, могут наблюдаться и другие (не аффективные) психические расстройства (АНСРР 1993). Чаще других встречаются тревожные расстройства (Zinberg et al 1994; Boland and Keller 2000) и злоупотребление/зависимость от психоактивных веществ (Roy et al 1991; Schuckit 1994).

4.1.1 Тревожные расстройства.

Тревожная симптоматика часто отмечается у депрессивных пациентов, а у 30% можно диагностировать коморбидное тревожное расстройство (Wittchen et al 1999). Эффективное лечение сопутствующих депрессивного и тревожного расстройств требует назначения лекарств, эффективных при лечении обоих состояний (Baskin 1999; Schatzberg 2000). Все применяемые сейчас СИОЗС, показали, что они эффективнее плацебо в лечении панического расстройства и агорафобии (Bakker et al 2000).

При лечении пациентов с депрессией и тревогой одновременно следует иметь ввиду несколько принципов. Депрессивных пациентов с выраженными симптомами тревоги или с коморбидным тревожным расстройством, таким как паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство или ПТСР лучше вести на "новых"

антидепрессантах, таких как СИОЗС или venlafaxine (Уровень А) (Fawcett and Barkin 1998; Rudolf et al 1998), но начинать лечение следует с низких доз (например 5 мг fluoxetine или 10 мг paroxetine) и повышать дозу медленно до полной терапевтической дозы при хорошей переносимости. Иначе может проявиться преходящее обострение тревожной симптоматики, т.е. оно разовьется еще до того как будет получен терапевтический результат лечения СИОЗС. При лечении тревожных расстройств хорошо себя зарекомендовала когнитивно-бихейвиоральная психотерапия.

В некоторых случаях целесообразно назначение в первые недели лечения бензодиазепинов (реланиум, седуксен) для уменьшения выраженных тревожных явлений. Однако длительное применение бензодиазепинов не рекомендуется, т.к. они могут привести к заторможенности, обострению депрессивной симптоматики, расстройствам когнитивной и моторной сфер, к явлениям психологической и физической зависимости.

При депрессии часто встречается и обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР). При лечении БДР и ОКР хорошо себя зарекомендовали комбинации clomipramine'a с СИОЗС, такие как fluoxetine и paroxetine (Уровень А) (Pigott and Seay 1999; Schatzberg 2000). Эти лекарственные средства рекомендуются для лечения коморбидных депрессивных и обсессивно-компульсивных расстройств и Американской Психиатрической Ассоциацией (2000). Кроме того, дозы СИОЗС для лечения БДР и ОКР обычно в 2-3 раза выше назначаемых при изолированной депрессии.

4.1.2 Злоупотребление/зависимость от психоактивных веществ.

Депрессивные синдромы и зависимость от психоактивных веществ часто переплетаются. Для лечения очень важно различать первичные депрессивные расстройства с коморбидными синдромами зависимости и депрессивными состояниями вследствие первичной зависимости (American Psychiatric Association 1994). Проведенные исследования показали, что у пациентов с зависимостью в 30%-60% можно выявить коморбидные аффективные и тревожные расстройства. Соответственно треть пациентов с аффективной патологией в анамнезе имеет периоды зависимости от психоактивных веществ (Rieger et al 1993; Scott et al 1998).

4.1.2.1 Первичное аффективное расстройство с коморбидной зависимостью.

Риск злоупотребления алкоголем, неразрешенными психотропными средствами, назначенными лекарствами у пациентов с БДР очень высок (Schuckit 1994). Использование депрессивными пациентами психоактивных веществ серьезно влияет на фармакотерапию и ведение этих больных: оно серьезно угрожает выполнению пациентом врачебных назначений и снижает эффективность лечения.

Пациенты с депрессией и злоупотреблением нуждаются в лечении обеих проблем, а лечение только депрессии в этих случаях не будет эффективным. Возможности лечения синдромов зависимости очень многообразны. Необходимо знать возможности наркологической службы в Вашем регионе и иметь возможность обратиться к ней или к сообществам взаимопомощи, таким как "Анонимные Алкоголики". Иногда лечение зависимости следует начать прежде, чем фармакотерапию депрессии, т.к. зачастую в ходе наркологического лечения заметно уменьшается выраженность аффективной симптоматики. Необходимо помнить, что фармакинетические взаимодействия метадона с антидепрессантами могут привести к угнетению дыхания, а иногда и сознания вследствие выраженной седации.

4.1.2.2 Аффективные расстройства, вызванные злоупотреблением психоактивными веществами.

DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) определяет аффективные расстройства вследствие злоупотребления психоактивными веществами как выраженные и постоянные расстройства настроения вследствие прямого физиологического влияния этих веществ.

Существование таких расстройств подтверждается повышенным уровнем депрессий у пациентов, употребляющих алкоголь или другие психоактивные вещества, например, кокаин, амфетамины или героин. По результатам мета-анализа (Berglund and Nordstrom 1984), у 40% пациентов, госпитализированных по поводу зависимости от алкоголя, отмечена выраженная депрессия. Дифференциальный диагноз вторичной и первичной депрессии при злоупотреблении психоактивными веществами проводится на основании клинических данных. Вторичная депрессия проявляется лишь в состояниях интоксикации или абстиненции, в то время как первичное БДР должно предшествовать злоупотреблению или возникнуть в период длительного воздержания (American Psychiatric Association 1994). Вне зависимости от этиологии БДР, фармакотерапия антидепрессантами помогает в лечении тяжелых депрессий. Однако, перед началом лечения необходимо тщательно оценить все факторы риска побочных реакций и неблагоприятных эффектов у пациентов, продолжающих употреблять психоактивные вещества, имеющих соматические осложнения вследствие употребления этих веществ. Эффективные психосоциальные подходы, в основном, сфокусированы на коротких, эмпирически проверенных методах, таких как когнитивная терапия. Хотя, конечно, каждый пациент требует индивидуального подхода (Scott et al 1998).

4.2 Лечение депрессии у детей и юношей.

4.2.1 Эпидемиология, клиническая характеристика и течение.

Значительная часть пациентов с БДР перенесла свой первый депрессивный эпизод в раннем детстве, еще до пубертатного периода (Birmaher et al 1998). Однако БДР у взрослых встречается реже (1,8%-2,5% в популяции), чем у юношей (от 2,9% до 4,7%) (Brend et al 1995; Kessler et al 2001). В случаях раннего развития БДР (до 18 лет), пациенты продолжают страдать от эпизодов депрессии на протяжении всей жизни (Birmaher et al 1998). У юношей риск рекуррентных обострений очень высок с рассчитанной вероятностью риска в 40% в течение 2-ух последующих лет и в 70% в течение последующих пяти лет (Thorpe et al 2001). В препубертатном возрасте половых различий в частоте заболеваемости нет, а в послепубертатном периоде БДР чаще встречается у девушек, чем у юношей (Flemming and Offord 1990). БДР с ранним началом во многом сходно с БДР у взрослых, но его следует считать более тяжелым, т.к. в этот период развития оно часто сопровождается рекуррентными обострениями. Более того, юноши с ранним БДР обычно хуже развиваются в психосоциальном отношении, отстают в образовании, у них повышаются риски развития зависимости от психоактивных веществ, перехода к биполярному типу течения и суицида (Birmaher et al 1998; Kovacs 1996). БДР у детей и юношей часто сопровождается коморбидными тревожными расстройствами (включая обсессивно-компульсивное), нарушениями поведения, формированием зависимости. Раннее тревожное расстройство часто неправильно распознается как "расстройство адаптации" или расстройство с "дефицитом внимания/гиперактивностью" (Birmaher et al 1998).

4.2.2 Лечение острой фазы БДР у детей и юношей.

Ранняя диагностика и лечебное вмешательство существенно снижают риск неполноценных исходов при раннем начале БДР. В ряде случаев необходимы антидепрессанты, но особенно они показаны пациентам с психотическими симптомами при БДР (Birmaher et al 1998). Почти все двойные слепые контролируемые исследования показывают, что антидепрессанты существенно не отличаются от плацебо в лечении БДР у детей. Мета-анализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивавших эффективности ТЦА при

пероральном приеме с плацебо у пациентов моложе 18 лет, подтвердил что ТЦА позволяют достичь лишь умеренных результатов (Hatzel et al 2001). Таким образом, терапевтическая роль ТЦА (особенно desipramine, imipramine) у детей и юношей должна быть тщательно сравнена с рисками смертельного исхода от передозировки, внезапной необъяснимой смерти (возможно вследствие нарушений проводимости в сердечной мышце (Wilens et al 1996) с одной стороны, и доступностью более безопасных антидепрессантов с другой (Geller et al 1999). Все исследования, кроме одного, обнаружили высокую частоту терапевтического ответа у детей на плацебо, от 50% до 70%. Это заставляет предположить, что дети и юноши поддаются лечению плацебо в большей степени, чем взрослые.

СИОЗС в отличие от ТЦА, показали себя у детей значительно эффективнее плацебо (Уровень Б). В рандомизированном контролируемом сравнительном исследовании СИОЗС, показал лучшие результаты, чем плацебо и ТЦА: 56% положительных результатов против 33% у ТЦА (Keller et al 2001). "Новые" антидепрессанты еще не были достаточно изучены в соответствующих исследованиях, но небольшое открытое исследование venlafaxine (Mandoki et al 1997) и nefazodone (Goodnick et al 2000) показали некоторые обещающие результаты (Уровень Г).

В заключение следует сказать, что несмотря на недостаток данных прямых сравнительных исследований антидепрессантов, СИОЗС представляются препаратами выбора фармакотерапии депрессий у детей и подростков (Уровень Б). К сожалению нам не хватает систематических исследований фармакокинетики СИОЗС у детей (Leonard et al 1997). Если детям рекомендуются малые дозы антидепрессантов, то юношам назначают те же дозы, что и взрослым. Следует рассмотреть возможность ЭСТ в случаях высокого суицидального риска, психотических депрессий и резистентности к терапии (Thorpe et al 2001). Данные о эффективности тактик дополнения лечения литием или тиреоидными гормонами при БДР с ранним началом - бедны. В общем считается, что у детей и подростков для преодоления резистентности к антидепрессантам следует применять те же тактики, что и у взрослых (Birmaher et al 1998).

Индивидуальная психотерапия у детей с БДР более эффективна, чем семейная (Birmaher et al 1998). Среди психотерапевтических подходов больше доказательств своей эффективности накопили когнитивно-бихейвиоральный и интерперсональный. Эти же подходы эффективны и у юношей (Harrington et al 1998). Систематических сравнительных исследований психо- и фармакотерапии не проводилось (Thorpe et al 2001).

4.2.3 Продленная фаза лечения БДР у детей и юношей.

Вследствие высокого риска рекуррентных обострений БДР всем детям и юношам рекомендуется продолжить лечение на протяжении 6 месяцев, не менее. Как и у взрослых антидепрессанты следует продолжать принимать в тех же дозах, на которых достигнута ремиссия острой симптоматики. По окончании продленной фазы, если не требуется поддерживающая терапия, антидепрессант следует отменять постепенно, на протяжении 6 недель, как минимум. Дополнительная психотерапия может помочь пациентам и их семьям в упрочении навыков, полученных в острой фазе лечения по работе с психосоциальными следствиями депрессии, в работе с внешними стрессорами, в понимании внутренних конфликтов, которые могут "запустить" новый депрессивный приступ (Birmaher et al 1998).

4.3 Лечение депрессии у пожилых пациентов.

БДР у пожилых пациентов встречается гораздо чаще, чем раньше считалось. А кроме того не точно диагностированное и не долеченное БДР в позднем периоде жизни связано с плохим прогнозом (Cole et al 1999; Katona 2000; Steffens et al 2000). Пожилых пациентов с БДР очень

трудно лечить эффективно и безопасно. Возрастные изменения в физиологии создают клинически заметные изменения в метаболизме лекарств и их фармакокинетике. Более того, пожилые пациенты чаще получают лечение по поводу многих других заболеваний, что увеличивает риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий (Preskorn 1993).

Очень мало исследований анализирует лечение антидепрессантами очень пожилых пациентов (более 75 лет) и тех, у кого отмечены тяжелые сопутствующие заболевания: деменция, неврологические проблемы (Глава 4.4; Flint 1998; Roose and Suthers 1998). Три мета-анализа лечения антидепрессантами различных классов пациентов старшего возраста (старше 55 лет) не показали различий в их эффективности и переносимости (Mittmann et al 1997; McCusker et al 1998; Gerson et al 1999).

Нортриптилин, трициклический вторичный амин, исследован при лечении пожилых в наибольшей степени. Этот выбор был сделан, исходя из его лучшей переносимости, особенно из-за его минимальной токсичности по отношению к сердечно-сосудистой системе по сравнению с другими ТЦА. Кроме того известны его концентрации в плазме крови и их связь с лечебной эффективностью (Roose and Suthers 1998). Эффективность и безопасность нортриптилина для лечения депрессии у пожилых пациентов была хорошо обоснована в плацебо-контролируемых исследованиях, сравнительных (с другими антидепрессантами) исследованиях (Уровень А) (Flint 1998; Roose and Suthers 1998; Reynolds et al 2001).

Эффективность и безопасность СИОЗС у пожилых пациентов была оценена в ряде клинических исследований таких препаратов как sertraline, paroxetine, fluoxetine (Уровень А) (Dunner et al 1992; Tollefson et al 1995; Roose and Suthers 1998; Mulsant et al 1999; Bondareff et al 2000). В рандомизированном контролируемом исследовании, сравнивавшем sertraline и fluoxetine, оба лекарства показали себя одинаково эффективными в лечении депрессивных пожилых пациентов (Newhouse et al 2000). То же показано и в отношении venlafaxine и reboxetine (Katona et al 1999; Staab and Evans 2000) (Уровень Б). Кроме того, мета-анализ Angst'a и Stahl'я (1992) показал эффективность моклобемида у пожилых пациентов (Уровень А).

В сравнении с более молодыми взрослыми пациентами, ответ на лечение появляется у пожилых позже, в продленной фазе лечения чаще развиваются обострения (Reynolds et al 1996). Есть свидетельства из плацебо-контролируемого исследования, что улучшение у пожилых пациентов может развиваться и в фазе поддерживающей терапии на протяжении 12 месяцев (Old Age Depression Interest Group 1993).

Особое внимание следует уделять возможным осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов. В исследовании, сравнивавшем paroxetine с nortriptyline, применявшихся для лечения депрессивных пациентов с ИБС (доля пациентов старше 60 лет была такой, что можно делать статистические выводы) оба лекарства показали себя одинаково эффективным в отношении депрессии, однако, при лечении нортриптилином серьезные осложнения со стороны ССС возникали значительно чаще (Roose et al 1998).

Холинолитические побочные эффекты (например, когнитивные расстройства, запоры, задержка мочи) - другая серьезная область осложнений у пожилых пациентов (Табл. 4). В клиническом исследовании пожилых депрессивных пациентов нортриптилин вызывал гораздо больше холинолитических явлений, чем пароксетин, что можно было контролировать по холинэстеразной активности сыворотки крови (Pollock et al 1998).

В отношении симптомов депрессии все группы антидепрессантов, примерно, одинаково эффективны, поэтому выбор между ними делается, исходя из спектра побочных действий. При этом клиницисты предпочитают назначать пожилым СИОЗС и другие "новые" антидепрессанты, а не ТЦА и ИМАО (Уровень А) (Katona 2000). Обычно пожилым пациентам назначают дозы более низкие, чем молодым. У них обычно находят в плазме

крови более высокие концентрации препаратов, чем у молодых (Anderson et al 2000; American Psychiatric Association 2000).

4.3.1 Резистентная к терапии депрессия у пожилых пациентов.

Резистентное к терапии БДР у пожилых пациентов - распространенное явление. Оно отмечается почти у трети леченных. Часто этому способствуют нераспознанные сопутствующие соматические или психические заболевания. Атипичные депрессивные симптомы, такие как соматические и когнитивные, сопутствующие соматические заболевания, способные сами по себе вызывать депрессию, часто очень затрудняют оценку результата лечения антидепрессантами в этой возрастной группе (Mulsant and Pollock 1998; Katona 2000).

У пожилых пациентов, так же как и у всех остальных, три переменные определяют вероятность благоприятного исхода терапии. Это - выбор антидепрессанта, определение его дозы и длительность курса лечения. В случае резистентной к терапии депрессии следует пересмотреть диагноз, оптимизировать фармакотерапию или переключиться на альтернативные методы лечения - комбинированная терапия, ЭСТ. Есть данные об эффективности дополнения антидепрессивной терапии литием, но для пожилых пациентов, этих данных гораздо меньше, чем для молодых (Уровень В) (Kushnir 1986; Katona and Finch 1991; Zimmer et al 1991; Uelinger et al 1995). Кроме того применение лития у пожилых пациентов затруднено из-за частых сопутствующих соматических заболеваний, и принимаемой соответствующей терапии, что ведет к непредсказуемым взаимодействиям между препаратами (Sproule et al 2000). У этой категории больных следует более тщательно следить за концентрациями лития в крови, чтобы она находилась в пределах от 0,4 до 0,8 ммоль/л (мЭкв/л) (Katona and Finch 1991).

ЭСТ - важная возможность лечения депрессии у пожилых пациентов, которым свойственны сопутствующие соматические заболевания, плохая переносимость психотропных средств и, часто, психотический характер. ЭСТ безопасна для лечения пациентов старше 60, и даже 75 лет. Ряд авторов приводят данные, свидетельствующие, что этот метод лечения более эффективен у пожилых, чем у молодых (Tew et al 1999; Mantly et al 2000). При лечении психотической депрессии ЭСТ определенно эффективнее как тактики дополнения терапии, так и тактики комбинации (Уровень В) (Flint and Rifat 1998).

4.4 Депрессия вследствие тяжелого соматического заболевания.

Большое количество соматических заболеваний могут вызвать симптомы депрессии, и даже БДР. Согласно DSM-IV, "аффективное расстройство (депрессия) вследствие соматического заболевания" следует диагностировать в тех случаях, когда настроение стойко определяется выраженной депрессией, и есть свидетельства в анамнезе, в результатах клинического и лабораторного исследований о том, что это расстройство настроения является прямым патофизиологическим следствием соматического заболевания. Эти свидетельства включают:

- Дегенеративные неврологические заболевания (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Геттингтона).
- Цереброваскулярная патология (например, инсульт).
- Другие неврологические заболевания (например, эпилепсия, опухоли мозга).
- Эндокринные заболевания (гипо- и гипертиреозидизм, гипо- и гипернадренкортицизм, гипо- и гиперпаратиреозидизм, сахарный диабет).
- Метаболические состояния (например, недостаточность витамина В12 или фолиевой кислоты).
- Системные аутоиммунные заболевания (например красная волчанка).

- Вирусные и другие инфекционные заболевания (например, СПИД, гепатит)
- Некоторые виды рака (например, рак поджелудочной железы и легких).

При инфаркте миокарда, раке, сахарном диабете депрессия встречается с частотой до 25%, а при тяжелых неврологических заболеваниях с частотой до 40%-50% (АНСР 1993; Devanand et al 1996; Allain et al 2000). Эта депрессия плохо поддается лечению. Она ведет к повышенным уровням смертности от соматических заболеваний. В общей клинической практике депрессию часто не диагностируют, или недостаточно лечат (Perez-Stable et al 1990; Ustun and Sartorius 1995).

Стратегия лечения в таких случаях - лечение основного заболевания в первую очередь, т.к. депрессия может быть осложнением как самого заболевания, так и проводимого лечения (АНСР 1993). Если БДР принимает стойкий характер, следует назначить антидепрессант. В некоторых случаях депрессия принимает такое тяжелое течение, что ее лечение приходится начинать еще до окончания основной терапии. Пациентам с реактивными депрессиями показаны прежде всего психотерапевтические методики.

Обзор 18 рандомизированных исследований, охватывающей широкий спектр соматических заболеваний, показал что антидепрессанты значительно улучшают течение депрессии по сравнению с плацебо или с отказом от психотропной терапии вообще (Уровень А) (Gill and Hatcher 2001). К настоящему времени еще не накоплено данных, позволивших бы сравнить эффективность различных антидепрессантов при лечении сопутствующей депрессии. При выборе антидепрессанта и его дозы следует учитывать спектр побочных действий, фармакологический профиль препарата, возраст пациента, анамнестические указания на эффективность того или иного лекарственного средства, возможные взаимодействия с принимаемыми лекарствами (АНСР 1993).

Постинсультная депрессия изучена, наверное, лучше других в этом отношении. В плацебо-контролируемых исследованиях нортриптилин показал себя лучше плацебо (Уровень А) (Lipsey et al 1984; Robinson et al 2000), и fluoxetine'a (Robinson et al 2000). Citalopram также был эффективнее плацебо в результате шестинедельного курса лечения депрессии после инсульта (Andersen et al 1994).

Депрессивные симптомы часто встречаются при болезни Альцгеймера, но обычно они не очень интенсивны. Лечение депрессии при болезни Альцгеймера были посвящены четыре плацебо-контролируемых исследования. Три из них показали эффективность clomipramine'a, citalopram'a и sertraline'a (Nyth et al 1992; Petracca et al 1996; Lyketsos et al 2000). Исследование имипрамина не нашло его эффективности по сравнению с плацебо (Teri et al 1991). В сравнительном исследовании пароксетина и имипрамина оба препарата показали свою одинаковую эффективность в лечении депрессии у пожилых пациентов на фоне деменции (Karlsson et al 2000). Аналогичные результаты были получены при сравнении эффективности амитриптилина и прозака (Taragano et al 1997). В общем следует заключить, что эффективность СИОЗС при лечении депрессии на фоне деменции ниже, чем при лечении депрессии без нее (обзор Enns et al 2001).

Открытые исследования позволили предположить, что антидепрессанты могут быть эффективными в лечении депрессии при болезни Паркинсона (БП). Отрывочные клинические наблюдения указывали на то, что СИОЗС могут утяжелить моторную симптоматику при БП. Однако этот эффект не был подтвержден небольшим количеством открытых исследований, проведенных к настоящему времени (Уровень В) (Zesiswicz et al 1999). Некоторыми авторами СИОЗС и моклобемид рекомендуются для лечения депрессии при БП как лечение первого выбора (Allain et al 2000). Однако сочетание СИОЗС с антипаркинсоническим препаратом - selegiline'ом повышает риск развития серотонинового синдрома. ТЦА не рекомендуются применять у пожилых пациентов с БП вследствие возможности развития делирия и когнитивных расстройств (Allain et al 2000).

4.5 Лечение депрессии в период беременности и лактации.

Несмотря на частоту развития депрессии у женщин детородного возраста (риск развития у них составляет от 10% до 25%) и у беременных (9%), информация о накопленном опыте лечения депрессий у беременных ограничена (Уровень В) (Wisner et al 2000; Altshuller et al 2001). БДР, развивающееся в ходе депрессии - серьезная терапевтическая проблема (American Psychiatric Association 2000). Необходимо оценить три группы факторов риска при фармакотерапии беременных: 1) тератогенные воздействия; 2) перинатальные синдромы (токсические состояния сразу после родов) и 3) послеродовые психозы. В отличие от нормотимиков (литий, карбамазепин и вальпроаты), имеющих свойство тератогенности, ТЦА и СИОЗС не показали влияния на развитие плода (Altshuller et al 1996; 2001). ТЦА и СИОЗС не повышают частоты внутриутробных смертей плода или больших родовых дефектов (Wisner et al 1999). В одном из исследований (Chambers et al 1996) было зарегистрировано снижение веса плода после лечения fluoxetine'ом в третьем триместре беременности. Развитие мозга плода, если мать в период беременности принимала ТЦА или прозак не отличалось от контроля (Nulman and Koren 1996; Nulman et al 1997). Прямое действие лекарств и транзиторные симптомы отмены (например, дрожь, тахипноэ) отмечены у детей, чьи матери принимали антидепрессанты до самых родов (Wisner et al 1999). Применение антидепрессантов в период беременности целесообразно во многих клинических ситуациях, но при этом необходимо тщательно взвесить возможные риски влияния на плод и возможные следствия отмены антидепрессивной терапии. Психотерапия и ЭСТ здесь являются серьезными терапевтическими альтернативами.

Многие женщины после родов находятся в состоянии повышенного риска развития или рекуррентного обострения депрессивного расстройства. Транзиторный, в течение 7-10 дней послеродовой депрессивный синдром, часто называемый "послеродовой блюз", не отвечает диагностическим критериям БДР и, обычно, не требует лечения (American Psychiatric Association 2000). Термин "послеродовая депрессия" относится к БДР, растягивающимся на срок более 4-х недель. Исследования показывают, что частота развития послеродовой депрессии составляет от 10% до 15%. У женщин с БДР в анамнезе она повышается до 25%-50%.

Многие женщины, нуждающиеся в терапии антидепрессантами, хотят кормить грудью. Несколько исследований последнего времени выделили антидепрессанты, которые могут безопасно применяться в этот период (Уровень В) (Wisner et al 1996; Hoffbrand et al 2001; Burt et al 2001). При назначении психотропных средств следует предупредить мать о необходимости внимательно следить за нарушениями сна, режима кормления ребенка и нарушениями поведения у него. Результаты этого наблюдения мать должна постоянно сообщать лечащему врачу. Необходимо сообщить об этом и педиатру. Наиболее изучены у женщин в лактационный период - paroxetine, sertraline, fluoxetine, clomipramine, nortriptyline (Stowe et al 2000; Hendric et al 2001).

Disclosure statement.

Подготовка этого руководства проводилась без финансовой поддержки каких-либо коммерческих организаций.

Таблица 1.

Классификация и диагностические критерии большого депрессивного расстройства (DSM-IV) и депрессивного эпизода (МКБ-10).

DSM-IV ¹	МКБ-10 ²
<p>Большое депрессивное расстройство</p> <p>А. Отдельный эпизод (296.2х)</p> <p>Б. Рекуррентное (296.3х)</p>	<p>А. Депрессивный эпизод</p> <ul style="list-style-type: none"> · легкий (F32.0): не менее 2 типичных симптомов, плюс не меньше 2 других обычных симптомов, причем ни один из симптомов не выражен ярко · умеренный (F32.1): не менее 2 типичных симптомов плюс не менее 3-х обычных симптомов, некоторые симптомы ярко выражены. · тяжелый (F32.2): все 3 типичных симптома плюс не менее 4-х других обычных симптома; некоторые симптомы можно оценить как тяжелые. <p>Б. Рекуррентное депрессивное расстройство (F33): рекуррентный депрессивный эпизод.</p>
<p>Диагностические критерии БДР (сокращено):</p> <p>А. За последние 2 недели 5 из ниже перечисленных симптомов должны быть представлены каждый или почти каждый день (1 и 2 должны быть представлены обязательно):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Сниженное настроение. 2. Снижение интереса в или удовольствия от почти всех видов активности 3. Заметные изменения веса тела (повышение или понижение на 5% в месяц) 4. Бессонница или гиперсомния. 5. Психомоторная заторможенность или ажитация (наблюдаемые другими). 6. Усталость или потеря энергетичности. 7. Сниженная самооценка или чрезмерное, неадекватное чувство вины (не просто самоупреки за болезнь). 8. Сниженная способность думать, сконцентрироваться; или нерешительность (по субъективным ощущениям или оценкам окружающих). 9. Постоянные мысли о смерти (но не страх смерти), или повторяющиеся размышления о самоубийстве, суицидальные попытки, планирование самоубийства. <p>Б. Симптомы вызывают клинически заметный дистресс или нарушения в социальной, семейной или другой важной сфере жизни.</p> <p>В. Эти симптомы не являются следствием физических факторов или органических болезней (таких как зависимость, фармакотерапия, соматическое заболевание).</p> <p>Г. Симптомы нельзя объяснить реакцией горя, хотя она может осложниться БДР.</p>	<p>Диагностические критерии депрессивного эпизода (сокращено).</p> <p>Наименьшая длительность эпизода - 4 недели.</p> <p>Типичные симптомы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Сниженное настроение. 2. Утрата способности радоваться и интересоваться чем-либо. 3. Снижение энергичности, повышенная утомляемость. <p>Другие обычные симптомы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Снижение внимание и способности концентрироваться. 2. Сниженные самооценка и степень уважения к себе. 3. Идеи вины и малой ценности. 4. Ажитация или заторможенность. 5. Аутоагрессивные идеи или действия или суицид. 6. Расстройства сна. 7. Снижение аппетита.

¹ Диагностическое и статистическое руководство Американской Психиатрической Ассоциации 4-го пересмотра (1994).

² Международная классификация болезней 10-го пересмотра (ВОЗ 1992).

Таблица 2.

Традиционная клиническая классификация депрессивных расстройств и соответствующие коды МКБ-9 и МКБ-10

Традиционная клиническая классификация	МКБ-10	Коды МКБ-10	Коды МКБ-9
Эндогенная депрессия, монополярная	Депрессивный эпизод	F32	296.1
Эндогенная депрессия, биполярная	Рекуррентное депрессивное расстройство	F33	296.1
Невротическая депрессия	Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод депрессии	F31	296.3
Реакции приспособления	Дистимия	F34.1	300.4
короткая депрессивная реакция	Расстройства адаптации	F43.2	309
продолжительная депрессивная реакция	короткая депрессивная реакция	F43.22	309.0
Органическая депрессия	продолжительная депрессивная реакция	F43.21	309.1
Сенильная деменция с депрессивными чертами	Органическое депрессивное расстройство	F06.32	294.8
	Деменция, преимущественно депрессивные симптомы	F03.x3	290.2

Таблица 3.

Антидепрессанты: Тип действия и обычно назначаемые дозы.

Непатентованное название	Традиционная структурная классификация	Функциональная классификация/Основное фармадействие	Начальная доза (мг/сут)	Стандартная доза (мг/сут)	Терапевтические концентрации в плазме (нг/мл)
Amineptine	ТЦА	DRI	100	200-300	80-200
Amitriptyline	ТетраЦА	NRI>SRI	25-50	100-200	175-300
Amoxapine	ТЦА	NRI>SRI	50	100-400	70-170
Bupropion	ТЦА	DRI	150	150-450	200-450
Citalopram	ТЦА	SRI	20	20-40(60)	
Clomipramine	ТЦА	SRI>NRI	25-50	100-250	
Desipramine	ТЦА	NRI	25-50	100-300	
Dibenzepine	ТЦА	NRI>SRI	120-180	240-720	
Doslepine	ТЦА	NRI>SRI	75	75-150	
Dothiepine	ИМАО	NRI>SRI	25-50	100-300	
Doxepine	ТЦА	NRI>SRI	25-50	100-300	
Fluoxetine	ТетраЦА	SRI	20	20-40(60)	
Fluvoxamine	ТЦА	SRI	50	100-250	
Imipramine	ТЦА	NRI>SRI	25-50	100-300	
Izocarboxazid	ТетраЦА	20	20-60	140-210	
Lofepramine	ТЦА	NRI	70	150-225	
Maprotiline	ТЦА	NRI	25-50	60-120	
Mianserine		5HT ₂ , a ₁ +a ₂	30	100-200	
Milnazipran		NRI+SRI	50-100	15-45	
Mirtazapine		5HT ₂ +5HT ₀ a ₂ >a ₁	15	300-600	
Moclobemide		RIMA (MAO-A)	150	300-600	
Nefazodone		5HT ₂ > SRI	100	75-200	
Nortriptyline		NRI	25-50	20-40(60)	
Paroxetine		SRI	20	30-90	
Phenelzine		MAO-I	15	20-60	
Protriptyline		NRI>SRI	10	8-12	
Reboxetine		NRI	4-8	50-200	
Sertraline		SRI	50	3-6	
Setiptiline		5HT ₂ , a ₁ +a ₂	3	25-37,5	
Tianeptine		SRS	12,5	20-60	
Tranylcypromine		MAO-I	10	200-600	
Trazodone		5HT ₂ , a ₁ >SRI	50-100	100-300	
Trimipramine		NRI>SRI	25-50	75-375	
Venlafaxine		SRI+NRI	37,5-75	200-500	
Viloxazine		NRI	100		

a Доступность на рынках разных стран значительно различается

b см. сокращения; цитировано по Richelson 1994, Bezchlibnyk-butler and jeffries 1996; Anderson et al 2000; Kent 2000; Richelson 2001.

c Более низкие стартовые дозы могут понадобиться при лечении пожилых (>60) или пациентов с коморбидными соматическими заболеваниями (особенно сердечно-сосудистые).

d Стандартные дозы в Японии обычно ниже.

e Даны только для тех антидепрессантов, для которых терапевтические границы точно установлены (Perry et al 1994)

f Хроническая боль.

g Прекращение курения

h Обсессивно-компульсивное расстройство

i Тревожные расстройства

j Генерализованное тревожное расстройство.

Сокращения:

a₁=a₁ рецепторный антагонизм

a₂=a₂ рецепторный антагонизм

DRI ингибитор реаптейка допамина

5HT₂=5HT₂ Рецепторный антагонизм

MAO-I необратимый ингибитор моноамин оксидазы (MAO)

NRI ингибитор реаптейка норадреналина

SRI ингибитор реаптейка серотонина (5-HT)

SRS стимулятор реаптейка серотонина

RIMA Обратимый ингибитор моноамин оксидазы А (MAO-A)

ТЦА трициклический антидепрессант

ТетраЦА тетрациклический антидепрессант.

Таблица 4.

Побочные действия антидепрессантов.

Непатентованное название	Холинолитическое	Тошнота/гастроинтестинальные	Седация	Бессонница/ажитация	Сексуальные дисфункции	Ортостатическая гипотензия	Набор веса	Специфическое неблагоприятное действие	Смертность при передозировке
Amineptine	-	+	-	++	+	+	+	Риск зависимости	Низкая
Amitriptyline	+++	-	+++	-	+	+++	+++	ЭЭГ изм. Снижение судорожного порога	Высокая
Amoxapine	+++	-	+	++	+	+	+		Высокая
Bupropion	+	+	-	+	-	-	-		Низкая
Citalopram	-	++	-	++	++	-	-		Низкая
Clomipramine	+++	+	+	+	++	++	++	ЭЭГ изм. Снижение судорожного порога	Умеренная
Desipramine	+	-	-	++	+	+	+	ЭЭГ изм. Снижение судорожного порога	Высокая
Dibenzepine	+	-	+	-	+	+	+	ЭЭГ изм. Снижение судорожного порога	Умеренная
Doslepine	++	-	++	-	+	+	+	ЭЭГ изм. Снижение судорожного порога	Высокая
Dothiepine	+++	-	+++	-	+	+++	+++	ЭЭГ изм. Снижение судорожного порога	Высокая
Doxepine	+++	-	+++	-	++	+++	++	ЭЭГ изм. Снижение судорожного порога	Высокая
Fluoxetine	-	++	-	++	++	-	-	Ингибитор энзимов CYP2D6	Низкая
Fluvoxamine	-	++	+	++	++	-	-	Ингибитор энзимов CYP1A2, CYP2C19	Низкая
Imipramine	++	-	+	++	+	++	++	ЭЭГ изм. Снижение судорожного порога	Высокая
Izocarboxazid	+	+	-	++	+	++	+	Гипертензия. Серотониновый синдром.	Высокая
Lofepramine	+	-	+	++	+	+	+	ЭЭГ изм. Снижение судорожного порога	Низкая
Maprotiline	++	-	++	-	+	++	++	Повышенный риск судорож. припадков	Высокая
Mianserine	+	-	++	-	-	+	+	Подавление красного ростка крови (редк)	Низкая
Milnazipran	-	++	-	++	++	-	-		Низкая
Mirtazapine	-	-	++	-	-	+	+		Низкая
Moclobemide	+	+	-	+	-	-	-		Низкая
Nefazodone	+	+	++	-	-	+	+	Ингибитор энзимов CYP3A4	Низкая
Nortriptyline	+	-	+	+	+	+	+	ЭЭГ изм. Снижение судорожного порога	Высокая
Paroxetine	+	++	-	++	++	-	-	Ингибитор энзимов CYP2D6	Низкая
Phenelzine	+	+	+	++	++	++	+	Гипертензия. Серотониновый синдром.	Высокая
Protriptyline	+++	-	+	++	+	++	+	ЭЭГ изм. Снижение судорожного порога	Высокая
Reboxetine	-	+	-	++	+	++	-		Низкая
Sertraline	-	++	-	++	++	-	-		Низкая
Setiptiline	+	-	++	-	+	+	+		Умеренная
Tianeptine	+	+	-	+	-	-	-	ЭЭГ изм. Снижение судорожного порога	Низкая
Tranlycypromine	+	+	+	+	+	++	+	Гипертензия. Серотониновый синдром.	Высокая
Trazodone	-	+	++	++	++	+	+	Приапизм (редко)	Низкая
Trimipramine	++	-	+++	+++	+	++	++	ЭЭГ изм. Снижение судорожного порога	Высокая
Venlafaxine	-	++	-	-	++	-	-	Гипертензия	Низкая
Viloxazine	-	+	-	-	-	-	-		Низкая

Оценки выраженности побочных действий: +++ (высокая/сильная); ++ (умеренная); + (низкая/мягкая); - (очень низкая/нет)

а Оценки профилей побочных действий антидепрессантов даны для грубого сравнения. Более детальные описания свойств этих лекарств и возможные взаимодействия с другими препаратами описаны в соответствующих руководствах (например, Bzchlibnyk-Butler and Jeffries 1996; Benkert and Hippus 2000; Kent 2000; необходимая минимальная информация доступна во вкладках в упаковки.

б Имеется ввиду блокада мускариновых рецепторов с такими симптомами как сухость во рту, потливость, нечеткость зрения, запоры и задержки мочи.

с задержки проводимости

д Показаны только те эффекты на печеночные энзимы системы цитохрома CYP450, которые клинически значимы.

е Риск повышен при приеме в пищу тирамина и лекарств с симпатомиметическим действием.

ф В комбинации с серотонинергическими средствами.

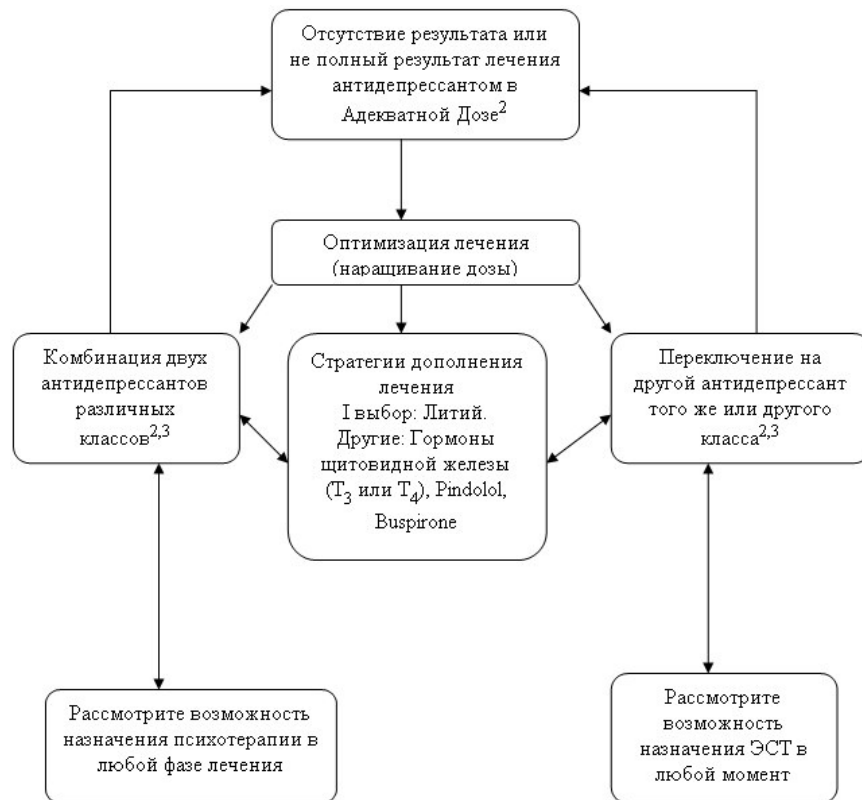
Таблица 5.

Тактики биологической терапии пациентов с БДР при отсутствии ответа, или при неполном ответе на лечение антидепрессантами.

Лечебные тактики	Механизм действия / классификация лекарства	Уровень достоверности	Ссылка / Обзор
Дополнение лекарственным средством			
Литий	Нормотимик	A	Bauer & Dopfmer 1999
Вальпроаты, карбамазепин	Антиконвульсант / нормотимик	B	Dietrich & Emrich 1998
Pindolol	5HT _{1A} антагонист, бета-адреноблокатор	B	Perez et al 199
Buspirone	5HT _{1A} и D2 агонист	B	Landen et al 1998
Стимуляторы	Ингибиторы высвобождения и реаптейка допамина и норадреналина	B	Nierenberg et al 1998b
Bromocriptine	D2 агонист	B	Inoue et al 1996
Pergolide	D1/D2 агонист	B	Boukoms & Mangini 93
Reserpine	Ингибитор реаптейка биогенных аминов	B	Zohar et al 2001b
Olanzapine, risperidone	Атипичные нейролептики	A	Ostroff & Nelson 1999
Добавление к терапии гормональных средств			
Трийодтиронин	Тиреоидный гормон	Б	Aronson et al 1996
L-тироксин	Тиреоидный гормон	B	Bauer & Whybrow 2001
Эстрогены (только для женщин)	Стероидные эстрогены	B	Sherwin 1991
Андрогены		B	Wolkowitz & Reus 1999
Препараты разных групп			
Ketokonazole, metyrapone	Периферический супрессор кортизола	B	Wolkowitz & Reus 1999
L-триптофан	Аминокислота	B	Young 1991
Нефармакологические средства			
ЭСТ	Электростимуляция головного мозга	A	Nobler & Sackheim 2000
Повторная транскраниальная магнитная стимуляция	Неинвазивная стимуляция головного мозга	B	Pascual-Leone et al 1996
Стимуляция блуждающего нерва	Вегетативные стимулы к лимбическим и кортикальным областям	Г	Rush et al 2000

Рисунок 1.

Терапевтические возможности в случаях отсутствия результата или неполного результата лечения антидепрессантами БДР в начальной фазе.



ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ ОБЩЕСТВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПСИХИАТРИИ (WFSBP).



Руководство по биологической терапии монополярных депрессивных расстройств, часть 2: Поддерживающая терапия большого депрессивного расстройства и лечение хронических депрессивных расстройств и подпороговых депрессий.

Майкл Бауер, Петер С. Вайброу, Жюль Ангст, Марсио Версиани, Ганс-Юрген Мёллер

Англо-русский перевод: Смирнов Павел Викторович, www.pavelsmirnoff.narod.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.

Общее заключение по рекомендациям.

Общие рекомендации.

Специальные рекомендации по терапии.

Долгосрочная поддерживающая терапия униполярного депрессивного расстройства.

Введение.

Цели и аудитория WFSBP руководства.

Методы литературных обзоров и отбора данных.

Классификация рекомендаций по достоверности.

Фаза поддерживающей терапии большого депрессивного расстройства.

Основные принципы терапии в поддерживающей фазе.

Цели и показания.

Лечебные рекомендации

Фармакотерапия в поддерживающей фазе.

Достоверность оценок эффективности.

Антидепрессанты.

Литий.

Карбамазепин и другие нормотимики.

Сравнительная эффективность.

Переносимость и побочное действие поддерживающей терапии.

Лечение симптоматических ухудшений и рецидивности.

Профилактика резистентности депрессии.

Длительность и прекращение поддерживающей терапии.

Переход монополярной депрессии в биполярную.

Электрошоковая терапия.

Психотерапия.

Поддерживающая терапия большого депрессивного расстройства в разных возрастных группах.

Дети и юноши.

Пожилые.

Лечение хронических депрессивных расстройств.

Введение

Дистимия.

Фармакотерапия дистимического расстройства.

"Двойная депрессия" и другие хронические депрессии.

Субпороговые депрессии.

Майкл Бауер, Петер С. Вайброу, Жюль Ангст, Марсио Версиани, Ганс-Юрген Мёллер.

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder and Treatment of Chronic Depressive Disorders and Subthreshold Depressions.

Michael Bauer^{1,2}, Peter C. Whybrow¹, Jules Angst³, Marcio Verciani⁴, Hans-Jürgen Müller⁵, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders

¹ University of California Los Angeles (UCLA), Neuropsychiatric Institute & Hospital, Department of Psychiatry and Biobehavioral Science, Los Angeles, CA, USA.

² Humbolt University of Berlin, Charite Medical Center, Department of Psychiatry, Berlin, Germany.

³ University of Zurich, Department of Psychiatry, Zurich, Switzerland.

⁴ Federal University of Rio de Janeiro, Department of Psychiatry, Rio de Janeiro, Brazil.

⁵ University of Munich, Department of Psychiatry, Munich, Germany.

Введение.

Это практическое руководство по биологическому лечению униполярных депрессивных расстройств было создано международной группой WFSBP. Целью этого практического руководства являлась систематизация существующего клинического опыта, относящегося к лечению всего спектра униполярных депрессивных расстройств, и разработка серии практических рекомендаций, достоверных с клинических и научных точек зрения. Это руководство предназначено для применения всеми специалистами, участвующими в лечении этих психических расстройств. Данные, на основании которых были разработаны рекомендации, заимствованы прежде всего из национальных фармакотерапевтических руководств, а так же получены посредством мета-анализа и научных обзоров эффективности терапии антидепрессантами и другими биологическими средствами результатов исследований, зарегистрированных в MEDLINE и Cochrane Library. Отобранная для этих целей литература была оценена с точки зрения достоверности и эффективности предлагаемых решений и на этой основе ранжирована на 4 уровня достоверности (А-Г). Первая часть руководства WFSB по лечению униполярных депрессивных расстройств охватывает лечение острого периода и основную терапию большого депрессивного расстройства. Эта, вторая, часть руководства охватывает фазу поддерживающей терапии большого депрессивного расстройства, наряду с лечением хронических и подпороговых депрессивных расстройств (дистимического расстройства, двойной депрессии, депрессивных эпизодов легкой и средней степени тяжести, коротких рекуррентных депрессий). Настоящее руководство сфокусировано на биологическом лечении (антидепрессантами, литием, другими психофармакологическими и гормональными средствами, а также электрошоковой терапией) взрослых больных, и в меньшей степени, детей, юношей, пожилых пациентов.

Общее заключение по рекомендациям.

Общие рекомендации.

Течение униполярного большого депрессивного расстройства (БДР) в длительной перспективе характеризуется высокой частотой рекуррентных приступов и хронизацией симптоматики. Первичными целями поддерживающей (профилактической) терапии являются предупреждение нового эпизода депрессии, рекуррентности, суицида и хронизации депрессии. Учет особенностей течения расстройства у конкретного пациента, истории лечения - весьма существенны при назначении поддерживающей терапии. Без этого четких рекомендаций по началу профилактической терапии дать невозможно, т.к. она четко связана с ситуациями повышенного риска рекуррентного обострения. Пациентам, перенесшим три и более эпизодов тяжелой депрессии, а также тем, у кого отмечались частые обострения (например, два эпизода в течение 5 лет), прямо показана поддерживающая терапия. Ее длительность может варьировать от 3 лет до пожизненной, в общем следует придерживаться правила, чем больше длительность поддерживающей терапии, тем лучше прогноз. Неблагоприятными прогностическими факторами в отношении рекуррентных обострений следует считать большое количество предшествующих эпизодов, резидуальную симптоматику при выходе, хронизацию, тяжесть предшествующих эпизодов, раннее начало заболевания, конкурентное дистимическое расстройство ("двойная депрессия"), обострение после отмены терапии, обострение в предшествовавший год, коморбидные синдромы зависимости или тревожные расстройства, семейный анамнез депрессивных расстройств у близких родственников.

Ключевыми элементами длительной терапии БДР являются: 1) психологическое и психопатологическое обучение, 2) фармакотерапия, и 3) аккуратность (строгость)

последующего наблюдения. Дополнительная психотерапия, обращенная на ведение депрессии, может быть назначена некоторым пациентам. Поддерживающая терапия требует высокого комплайенса в лечении, поэтому необходимо обучение и тесный терапевтический союз как с пациентами, так и с членами их семей. При подготовке пациентов и членов их семей к поддерживающей терапии, их необходимо проинформировать по следующим положениям: типичное течение заболевания, возможности лечения, действие лекарств, прямое и побочное, использование (ежедневных) методов самоотчета, для контроля за настроением и ранними признаками обострения, для обоснования решения о прекращении поддерживающей терапии. Следующий принцип поддерживающей терапии - распознавание спонтанных флюктуаций симптоматики ("вспышек") и "истинных" рекуррентных обострений. В отличие от вспышек, коротких, не требующих изменения лечения, рекуррентное обострение следует лечить активно ("агрессивно"). Существенной является и регулярная проверка приемов препарата, раннее выявление прорыва симптоматики.

Специальные рекомендации по терапии.

Препаратом первого выбора для поддерживающей терапии ТДЭ следует считать либо тот препарат, на котором достигнута ремиссия в ходе лечения острой и основной фаз расстройства, либо литий. Для многих пациентов, получавших антидепрессанты в острой и основной фазе расстройства лучшей лечебной рекомендацией для предупреждения обострения депрессии является продолжение приема антидепрессанта в той же дозе, в которой пациент получал его в период активного лечения. Рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования (обычно проводимые на протяжении одного или двух лет поддерживающей терапии) показывают, что эффективны для предупреждения рекуррентных обострений как трициклические антидепрессанты (ТЦА), так и ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), и селективные ингибиторы реаптейка серотонина (СИРС). Последние данные показывают, что "новые" антидепрессанты более эффективны и лучше переносятся в сравнении с традиционными антидепрессантами (например, ТЦА). Другим выбором первой линии при поддерживающей терапии ТДЭ является литий. Необходимо поддерживать его уровень в сыворотке крови в границах от 0,4 до 1,0 ммоль/л, определяя его не ранее, чем через 12 часов от последнего приема препарата. Однако, оптимальный уровень лития в сыворотке может в этих пределах у разных пациентов. Он определяется по эффективности лечения и переносимости побочного действия. Есть достаточно убедительные свидетельства того, что карбамазепин является альтернативой в поддерживающей терапии БДР. Другие нормотимики, использующиеся в лечении биполярных аффективных расстройств (например, вальпроаты, ламотригин или габапентин) еще не были исследованы в отношении их эффективности в поддерживающей терапии БДР. Периодическая (поддерживающая) электросудорожная терапия (ЭСТ) рекомендуется некоторыми авторами для пациентов, достигших полной ремиссии на этом методе лечения, и особенно для тех, кому противопоказана поддерживающая медикаментозная терапия, для тех, кому она не эффективна.

Длительность основной фазы лечения, следующей за лечением острого состояния, должна быть от шести до девяти месяцев. Длительность поддерживающей терапии ни кем еще не определялась. Однако три года поддерживающей терапии считается наиболее приемлемой продолжительностью для рекуррентных пациентов, особенно, если от эпизода, предшествовавшего настоящему обострению, прошло не более 5 лет, если достижение медикаментозной ремиссии нельзя было назвать легким. Длительность поддерживающей терапии от 5 до 10 лет, или более рекомендуется для пациентов, имеющих высокий риск обострения, особенно, после двух-трех обострений в течение года после отмены терапии.

Данных, обосновывающих необходимую продолжительность поддерживающей терапии при дистимии, накоплено не достаточно. Ряд исследований показывают эффективность ТЦА, СИРС, "новых антидепрессантов". Не смотря на то, что оптимальная длительность фармакотерапии при дистимии не была изучена в контролируемых исследованиях, рекомендуемый курс лечения должен составлять 2-3 года, также как и при БДР. В общей популяции, в общесоматических медицинских учреждениях чаще встречаются "подпороговые" депрессии, однако, контролируемых исследований в лечении этих расстройств очень мало. Обоснованных рекомендаций по ведению этих депрессивных расстройств мы сейчас не можем дать.

Отмена антидепрессанта или лития после длительного курса лечения (например, более 6 месяцев) должна всегда быть постепенной, со снижением дозы на протяжении не менее, чем трех месяцев. Обрыв лечения антидепрессантами после длительных курсов лечения может привести к синдрому отмены. Быстрая отмена, но не обрыв лечения, может привести к рекуррентному обострению. В этих случаях показана терапия в полной дозе.

1. Долгосрочная поддерживающая терапия монополярных депрессивных расстройств.

1.1 Введение.

Большое депрессивное расстройство (БДР), в своей классической форме представляется как рекуррентное расстройство (Angst 1986; Judd 1997; Kiloh et al 1988). И те большие депрессии, которые не поддаются лечению, и те, которые показывают спонтанные ремиссии, в последующем, чаще всего, проявляются рекуррентными обострениями. От 50 до 85% пациентов, перенесших эпизод большой депрессии, перенесут и еще один (Mueller et al 1999; Andrews 2001; APA 2000). Вероятность обострения нарастает с количеством перенесенных эпизодов (Angst 1999). Так по данным конференции NIMH 1985 года, пациенты, перенесшие 3 эпизода большой депрессии, перенесут еще одно обострение в 90%. Другими факторами риска рекуррентного обострения БДР следует считать следующие: другой, не аффективный, психиатрический диагноз и присутствие дистимических симптомов после завершения тяжелого депрессивного эпизода (Kovacs et al 1997; APA 2000). Факторами, связанными с нарастанием тяжести последовательных депрессивных эпизодов, следует считать наличие в анамнезе тяжелого эпизода с суицидальной попыткой, с психотическими симптомами, или с серьезным нарушением социальной адаптации (APA 2000).

Исследования прежних лет показали, что затяжное течение приступа БДР связано не только с риском рекуррентного обострения, но с хронизацией течения депрессии (Judd 1997; Judd et al 1998). Большинство пациентов с БДР возвращаются к доболезненному уровню социальных функций. Однако, примерно, у 30% пациентов с ТДЭ, сохраняется резидуальная симптоматика с социальным или профессиональным снижением. Сейчас уже отчетливо установлено, что около трети пациентов с БДР, в течение последующих 2-3 лет будут страдать от явлений хронизации депрессии. Эпидемиологические и проспективные клинические исследования показали, что типичное течение БДР включает периоды мерцающих депрессивных проявлений, которые не возможно определить по существующим классификациям как какое-нибудь определенное расстройство. Таким образом, мы имеем дело с континуумом (спектром) депрессивной симптоматики. Группа хронических депрессивных расстройств охватывает четыре подтипа депрессий:

- большое депрессивное расстройство, рекуррентное, без полного восстановления в период интермиссий (в полную ремиссию),
- БДР, текущий хронический эпизод (длительность более 2 лет), или хроническое большое депрессивное расстройство,
- дистимия,

- "двойная депрессия" (коморбидное дистимическое расстройство и БДР).

Группа "подпороговых депрессий" (депрессии БДУ), включают депрессивные состояния, проявления которых не соответствуют требованиям классификации по критериям их количества, выраженности или продолжительности.

У пациентов с ранним началом расстройства, у пациентов с первым эпизодом, развившимся в возрасте старше 60 лет, риск хронизации депрессии повышен (Kleran and Weissman 1989). Наличие дистимии или "двойной депрессии" обуславливает большие трудности социальной адаптации. Резидуальная (подпороговая) симптоматика в течении БДР связана с большим риском скорого обострения и хронизации процесса. Бессимптомный выход из эпизода говорит в пользу более доброкачественного течения расстройства и отсроченных рекуррентных обострений (Judd and Akiskal 2000; Judd et al 2000).

1.2 Цели и аудитория WFSBP руководств.

Эти руководства представляют собой обновляемую базу современных знаний о монополярных депрессиях и доказательные рекомендации по их лечению. Они создавались авторами и издаются после достижения консенсуса при обсуждении командой WFSBP, состоящей из 46 специалистов и клиницистов из разных стран. Целью создания этих руководств является систематизация обзоров всех доступных данных, касающихся лечения монополярных депрессий и разработка серий рекомендаций, являющихся клинически и научно значимыми. Они также нацелены на увязывание вместе различных мнений видных экспертов, относящихся к лечению этих расстройств как к искусству. По некоторым вопросам консенсуса команды WFSBP достичь не удалось. В этих случаях ответственность за решение принимали на себя председатель или сопредседатели. Чаще всего мнения расходились в следующих областях: применение антиконвульсантов в поддерживающей терапии, эффективность и место лития в поддерживающей терапии монополярных депрессивных расстройств, и определение места психотерапии в руководстве по биологической терапии депрессивных расстройств.

Эти рекомендации предназначены для всех клиницистов, наблюдающих и лечащих пациентов с депрессивными расстройствами. Они называются руководством, рекомендациями только потому, что конкретное решение, касающееся определенных лечебных процедур, назначений относится к ответственности лечащего врача. Оно принимается только в результате клинического обследования, определения диагноза и выбора из существующих лечебных возможностей.

Эти рекомендации адресованы биологической (соматической) терапии (например, антидепрессанты, литий, другие психофармакологические или гормональные медикаментозные средства, электросудорожная терапия) монополярных депрессивных расстройств у молодых взрослых, но также, в меньшей степени, и у детей, юношей, пожилых пациентов. Они не касаются депрессивных расстройств при биполярном течении заболевания, чему посвящены отдельные рекомендации WFSBP, находящиеся сейчас в печати. Ведение острой фазы и продленной (стабилизирующей) фазы течения заболевания было рассмотрено в Части 1. Это - вторая часть, касающаяся ведения поддерживающей терапии монополярных депрессивных расстройств, наряду с хроническими и субпороговыми депрессивными расстройствами. Психотерапевтическое вмешательство рассматривается только вкратце. Правда, предоставлены ссылки для дальнейшего чтения. В следствие того, что различные медикаментозные, лечебные и диагностические процедуры в разной степени доступны в разных странах, авторы обсуждают по несколько возможных методик лечения в своих рекомендациях.

1.3 Методы обзора литературы и отбора данных.

Данные для создания этих рекомендаций извлекались из различных источников, из уважаемых международных научных центров Северной Америки и Европы. Мы следили за строгостью цитирования источников.

1.4 Классификация рекомендаций по достоверности.

Свидетельства достоверности результатов исследований суммировались соответствующими процедурами (Chekelle et al 1999). Каждая лечебная рекомендация оценивалась с точки зрения достоверности ее эффективности, безопасности и выполнимости. Однако цены суточного лечения не принимались во внимание вследствие больших различий этих цен в мире. Использовались четыре категории достоверности:

Уровень А: Хорошая достоверность исследований поддерживает рекомендацию. Этот уровень достигается, если исследованные свидетельства эффективности берутся из трех, по меньшей мере, больших, позитивных, рандомизированных, контролируемых (двойных слепых) исследований. Кроме того, по меньшей мере одно из них должно быть хорошо проведенным плацебо-контролируемым исследованием.

Уровень Б: Удовлетворительная достоверность исследований поддерживает рекомендацию. Эта оценка включает свидетельства эффективности, по крайней мере, двух больших рандомизированных, двойных слепых исследований (это могут быть или два сравнительных, или одно сравнительное и одно плацебо-контролируемое исследование) и не менее одного проспективного, относительно большого (не менее 50 пациентов), открытого, естественного исследования.

Уровень В: Минимальные исследовательские данные поддерживают эту рекомендацию. Эта оценка включает одно рандомизированное двойное слепое исследование со сравнительным лечением и одно проспективное, открытое/серия случаев (с числом наблюдаемых не менее 10), показавшие эффективность методики лечения. Или не менее двух проспективных, открытых/серия случаев (с числом наблюдаемых не менее 10) исследований показавших эффективность.

Уровень Г: Рекомендация основана на мнении экспертов, членов команды WFSBP по монополярным депрессиям. Рекомендация поддерживается по крайней мере одним проспективным, открытым/серией случаев исследованием (число наблюдаемых не менее 10). Никакого уровня достоверности: Мнение экспертов об общих принципах и методах лечения.

2. Поддерживающая фаза лечения большого депрессивного расстройства (БДР).

2.1 Основные принципы терапии в поддерживающей фазе.

2.1.1 Цели и показания.

Целью длительного поддерживающего (профилактического) лечения является предупреждение нового эпизода депрессии (рекуррентности), самоубийства или развития хронического расстройства. Рекуррентное обострение - эпизод, который развивается после полностью бессимптомного периода (ремиссии) длительностью не менее 6 месяцев (восстановление) (Frank et al 1991; Kupfer 1993). Оценка типа течения заболевания у пациента и истории лечения чрезвычайно существенна для ведения фазы поддерживающей терапии. Даже после этого никаких определенных рекомендаций о том, когда начинается фаза поддерживающей терапии дать не возможно. Она отчетливо показана в ситуациях, связанных с высоким риском рекуррентного обострения (Табл. 1). В дополнение к перечисленным факторам риска, следует отнести предпочтения пациента, тяжесть функциональных расстройств, побочные эффекты лечения в период завершающей фазы терапии. Все они определяют необходимость назначения поддерживающей терапии (АНСРР 1993; АРА 2000). Таблица 1.

Факторы риска рекуррентных обострений БДР.

- три или более эпизодов БДР.
- частые обострения раньше (например, два эпизода за 5 лет)
- предшествовавший эпизод завершился не более года назад.
- резидуальная симптоматика в основной фазе лечения.
- коморбидная дистимия ("двойная депрессия")
- тяжесть эпизодов (включая суицидальные попытки и психотические симптомы)
- длительный предшествовавший эпизод
- обострение после прекращения лечения.
- коморбидная зависимость от психоактивных веществ.
- коморбидное тревожное расстройство.
- наследственная отягощенность депрессивным расстройством у близких родственников.
- начало заболевания ранее 30-летнего возраста.

2.1.2 Лечебные рекомендации.

Ключевыми элементами длительной терапии рекуррентных психических расстройств следует считать: 1) психологическое и психопатологическое образование, 2) фармакотерапию и 3) строгое мониторинговое наблюдение. В некоторых случаях допустима дополнительная психотерапия. Поддерживающая терапия требует хорошего терапевтического союза с пациентом и его родственниками в целях достижения обязательного комплайенса (согласия) с лечением и обучением. Образование не только снижает напряженное отношение к лечению, но и улучшает результаты лечения (Rush 1999). В период подготовки пациентов и их родственников к поддерживающей фазе лечения их необходимо проинформировать по следующим вопросам: особенности течения заболевания, возможности терапии, действие лекарств и их побочные действия, применение (ежедневных) инструментов самоотчета, выявляющих нарушения настроения и ранние признаки обострений, отдаленные перспективы, планируемое завершение лечения. Пациенты должны быть способными сообщить всем своим лечащим врачам о всех получаемых ими психотропных лекарственных средствах. Также важно сообщить пациенту, что для определения того лечения, которое подходит для него наилучшим образом, возможно, будет необходимо попробовать несколько препаратов.

Другие принципы поддерживающей терапии касаются дифференциального диагноза между спонтанными колебаниями симптоматики ("блики") и истинными рекуррентными обострениями. В отличие от "бликов", которые ограничены во времени и не требуют дополнительных назначений, рекуррентное обострение следует лечить активно ("агрессивно"). Важно и периодически проверять приверженность пациента строгому соблюдению режима дозирования препаратов и во время определять всплески симптоматики (Rush 1999).

Недавно созданная "Программа профилактики рекуррентных обострений" (не навязчивое общение с пациентом, основанное на его соответствующем образовании, консультации специалистов по лечению депрессий, периодические телефонные звонки, мониторинговое наблюдение симптомов) для депрессивных пациентов в амбулаторной сети, существенно улучшила контроль приема антидепрессантов и исходы лечения в рандомизированном контролируемом 12-месячном исследовании, по сравнению с обычными методами поддерживающей терапии первичными медицинскими учреждениями (Katon et al 2001).

Частота визитов к психиатру может разниться от одного в месяц до одного посещения в 3-6 месяцев у стабильных пациентов. Их цель - краткое психиатрическое обследование и контроль действия лекарств для определения выраженности побочного действия препаратов,

измерения содержания препарата в сыворотке крови). При нестабильном психическом состоянии требуются более частые встречи с психиатром. Если возникают какие-то другие соматические заболевания, возможно, необходим анализ совместимости назначенных препаратов. И пациенты, и их родственники должны быть проинструктированы о необходимости сообщить лечащему психиатру о возобновлении депрессивной симптоматики.

2.2 Фармакотерапия в поддерживающей фазе.

2.2.1 Достоверность оценок эффективности.

Фармакотерапия - наиболее исследованная из существующих возможностей поддерживающего лечения рекуррентных монополярных депрессий. Среди доступных терапевтических возможностей - антидепрессанты и литий исследованы лучше других. Большинство контролируемых исследований этих препаратов в поддерживающей фазе лечения показывают их эффективность для предупреждения рекуррентных обострений (Уровень А) (Solomon and Bauer 1993; АНCPR 1993; Davis et al 1999).

Препаратом выбора в этой ситуации является антидепрессант, на котором была достигнута ремиссия в ходе острой и основной фаз лечения или литий. Причины предпочтения пациентами в качестве профилактических препаратов антидепрессантов следует считать то, что антидепрессанты чаще назначают, чем литий. А кроме того, пациенты не любят лечиться теми препаратами, которые требуют периодического контроля их содержания в сыворотке крови (Рисунок 1.). Окончательно выбор профилактического средства зависит от того, как пациент отвечает на лечение, и как он его переносит (Schou 1997). Предпочтения пациента, его собственный опыт, или опыт лечения членов его семьи должны учитываться при выборе препарата.

2.2.1.1 Антидепрессанты.

Многие пациенты получают антидепрессанты в период острой и основной фазы лечения депрессии, и наилучшей рекомендацией по профилактике обострений является продолжение лечения тем же препаратом в той же самой дозе (Уровень В) (Frank et al 1993; Francini et al 1998). В этих двух последних исследованиях, группа пациентов, получавших только половину дозу имипрамина (Frank et al 1993) или пароксетина (Francini et al 1998) показала заметно более частые обострения в сравнении с группами, продолжавших получать препараты в полной дозе. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (обычно одного-двух лет поддерживающей терапии) антидепрессантов при профилактическом лечении депрессий показывают, что ТЦА (амитриптилин, имипрамин, нортриптилин, мапротилин), ИМАО (фенелзин), и СИРС (циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, и пароксетин) эффективны при профилактике обострений депрессии (Уровень А).

2.2.1.2 Литий.

Эффективность лития в поддерживающей фазе лечения монополярных депрессий хорошо обоснована многими исследованиями. Два проведенных мета-анализа показали, что литий более эффективен, чем плацебо для профилактики обострений монополярной депрессии (Souza and Goodwin 1991; Burgess et al 2001), хотя результаты были статистически достоверны только в первом исследовании. За последние десятилетия растет достоверность ретро- и проспективных исследования эффективности литиевой профилактики суицидов, снижения уровня смертности (Уровень В) (Coopen et al 1990; Muller-Oerlinghausen 1992, 1994; Tondo et al 1997; Schou 2000). Рандомизированное исследование курса поддерживающего лечения литием на протяжении 2,5 лет пациентов с БДР, показало значительное снижение количества самоубийств в сравнении с лечением карбамазепином (Thies-Flechtner et al 1996).

Кроме того, клинические данные позволяют предположить, что антисуицидальные свойства лития действуют независимо от его "классических" эффектов по предупреждению новых эпизодов депрессии (Schou 1997; Bocchett et al 1998; grof 1998). Однако мета-анализ не нашел четких подтверждений противосуицидного действия лития, и снижения смертности либо из-за невысоких цифр суицидальности в исследованных группах, либо из-за отсутствия регистрации этих данных в исследованиях (Burgess et al 2001).

Для поддерживающей терапии обычно рекомендуются уровни лития в сыворотке крови от 0.5 до 0.8 ммоль/л (Schou 1989). Однако "оптимальный" уровень лития в сыворотке может варьировать от 0.4 до 1.0 ммоль/л и зависит от эффективности препарата и его переносимости. Рекомендуемые уровни в сыворотке крови обычно достигаются дозами лития от 800-900 мг/сут до 1200-1500 мг/сут лития карбоната (для пациентов азиатов - от 600 до 1000 мг/сут). Для молодых и пожилых пациентов доза колеблется от 450 до 900 мг/сут. Таблетки лития назначают дважды в день. Для некоторых пациентов прием лекарств дважды в день составляет трудности. В общем, следует признать, что препараты лития пролонгированного действия переносятся лучше.

2.2.1.3 Карбамазепин и другие нормотимики.

В группе нормотимиков, использующихся для лечения биполярных расстройств наиболее изученным в открытых и сравнительных исследованиях, помимо лития является карбамазепин (Уровень В). Карбамазепин был изучен в небольшом двойном слепом сравнительном исследовании вместе с литием при рекуррентной депрессии (см. подробнее Раздел 2.2.2 ниже) (Placidi et al 1986; Simhandl et al 1993). Рекомендуемый уровень в сыворотке крови - от 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л), который измеряется через 12 часов после последнего приема препарата, а если предполагается передозировка, то не раньше, чем через 5 дней после последнего повышения дозы. Этот уровень больше относится к противосудорожной активности препарата, чем к его нормотимическим свойствам. Определение уровня карбамазепина в крови помогает в определении комплаенса (согласия) с лечением, помогает предотвратить выраженные побочные эффекты. Средние дозы поддерживающей терапии составляют 800-1600 мг/сут, но в реальной клинической практике они ниже. Карбамазепин часто сам индуцирует свой собственный метаболизм на изоэнзимах системы цитохрома CYP450, поэтому его содержание в крови следует анализировать каждые две недели в течение первых двух месяцев лечения и каждые два месяца в течение последующих 6 месяцев лечения. Карбамазепин индуцирует и метаболизм на цитохроме CYP3A4, поэтому все медикаментозные средства, которые принимаются параллельно карбамазепину следует контролировать по уровню их содержания в крови. Другие стабилизаторы настроения, такие как вальпроаты (дивалпроекс), lamotrigine, gabapentin не были исследованы в плацебо-контролируемых или двойных слепых исследованиях при лечении монополярной депрессии (Davis et al 1999).

2.2.2 Сравнительная эффективность.

Относительно небольшое количество исследований прямо направлено на сравнение эффективности различных препаратов в поддерживающей терапии монополярных депрессий (Solomon and Bauer 1993). Метаанализ исследований, сравнивающих литий с другими антидепрессантами, показал не решительное преимущество лития в профилактике монополярных депрессий (Souza and Goodwin 1991). В одном, сравнительно не большом рандомизированном, плацебо-контролируемом сравнительном исследовании двухлетнего курса поддерживающей терапии, литий (уровень содержания в крови составлял 0,8-1,2 ммоль/л) был лучше имипрамина (100-150 мг/сут); комбинация лития и имипрамина показала себя не лучше одного только лития (Kane et al 1982). Другое аналогичное исследование с

несколько большим количеством наблюдение показало, наоборот, преимущество имипрамина (средняя доза 137 мг/сут, от 75 до 150 мг/сут) в поддерживающей фазе лечения по отношению к литию (средний уровень в сыворотке крови 0,66 ммоль/л, от 0,43 до 1,05 ммоль/л) (Prier et al 1984). В более позднем исследовании комбинация имипрамина с литием не показала преимуществ перед лечением только имипрамином. Одно рандомизированное проспективное открытое исследование 2,5 годичного курса поддерживающей терапии сравнило лечение литием (при среднем содержании в крови 0,59 ммоль/л) с лечением амитриптилином (средняя доза 98 мг/сут) и нашло существенно лучшими результаты лечения литием (Greil et al 1996a).

Рандомизированное исследование трехлетнего курса лечения БДР показало равную эффективность лития и карбамазепина (Placidi et al 1986); подобные результаты в аналогичном исследовании получены и Simbandl с соавт 1993. Все же свидетельства профилактической эффективности карбамазепина в лечении монополярных депрессий ограничены. Результаты показывают, что карбамазепин может быть альтернативой в лечении тех пациентов, которые не переносят литий, антидепрессанты, или не отвечают на поддерживающую терапию последними препаратами. (Уровень В). (Рис. 1).

Ряд других, более поздних исследований показывает, что "новые" антидепрессанты (см. Часть 1 этого руководства) более эффективны при длительном применении и лучше переносятся в сравнении с традиционными трициклическими антидепрессантами (Уровень Б) (Montgomery 1999). Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование двух летнего курса поддерживающей терапии, сравнившее эффективность mirtazapine с амитриптилином, показало, что время до следующего обострения было существенно больше при лечении mirtazapine, чем в группе амитриптилина (Montgomery et al 1998). Похожее двойное слепое исследование годичного курса поддерживающей терапии сообщает о существенно лучших результатах лечения по некоторым показателям у venlafaxine, чем у imipramine (Shrivastava et al 1994).

2.2.3 Переносимость и побочное действие препаратов поддерживающей терапии.

Переносимость и побочные действия лекарств при лечении длительными курсами - ключевые положения, определяющие строгое выполнение пациентами лечебного плана. Побочное действие должно быть минимальным. Даже умеренно выраженные побочные эффекты приводят к нарушениям режима приема лекарств и обострениям симптоматики. Применение лекарственных средств с более приемлемым уровнем побочных действий, чем у трициклических препаратов, повышает комплаенс (согласие) с лечением. "Новые" антидепрессанты показывают гораздо менее выраженное побочное действие при длительном применении по сравнению с трициклическими и тетрациклическими и потому более перспективны для такого вида терапии (Bauer et al 2002; Peretty et al 2000; АНСРР 1993; АРА 2000). Единственным преимуществом лития по отношению к "новым" антидепрессантам является большой срок изучения этого препарата. Специализированные клиники по лечению литием имеют опыт 30-летнего наблюдения за поддерживающей терапией этим препаратом во многих странах (Schou 1997).

Во время длительных курсов лечения литием требуется постоянное лабораторное мониторирование содержания лития в крови (выполняющееся раз в 4 года и более часто при наличии показаний, т.е. в начальных фазах лечения, у пожилых пациентов, после перенесенных заболеваний), контроль функции щитовидной железы, функции почек (например, креатинин раз или два в год). Цель постоянных измерений уровня лития в крови заключается в профилактике обострений вследствие низкого содержания лития в крови. Необходимо также обучить пациентов и их родственникам диагностике передозировки лития. Среди обычных побочных симптомов литиевой терапии - развитие гипотиреоза и

зоба вследствие вмешательства лития в синтез и высвобождение гормонов щитовидной железы (Lasaurus 1998). Легкие симптомы гипотиреоза выявляются у 8-10% больных, принимающих литий, а в общей популяции лишь в 0,5%-1,8%. Субклинические явления снижения функции щитовидной железы проявляются при лечении литием у 23%, в два раза выше, чем среди населения (Kleiner et al 1999).

В недалеком прошлом существовали споры о том, не вызывает ли длительное применение лития поражения почек. Последние обзоры этих исследований показывают, что длительное применение лития не сказывается на фильтрации в клубочках (Giltin 1999). Клинически значимая почечная патология во время лечения литием встречается редко и не связана с длительностью терапии (Schou 1997). После 10 лет лечения литием, только у небольшой доли пациентов происходит повышение концентрации креатинина. Однако после 15 лет лечения литием поражение почечной ткани становится более частым (Bendz et al 1994).

Побочные эффекты терапии литием обычно зависят от дозы. Их можно предупредить или уменьшить умеренным снижением дозировки у пациентов, которые полностью восстановились в острую фазу лечения (American Psychiatric Association 1994b). Побочные эффекты включают тремор рук (купируется назначением бета-блокаторов), зоб и гипотиреоз (требует дополнительного назначения L-тироксина для достижения эутиреоидного статуса), снижение концентрационной способности почек с полиурией и/или патологической жаждой (для предотвращения дегидратации приходится снижать дозы), повышение массы тела (диета и физическая нагрузка), гастроинтестинальные симптомы (например, тошнота, диспепсия, жидкий стул, что требует приема лития в момент употребления пищи, смены препарата лития или снижение его дозы) и, редко, снижение памяти, заторможенность (требует снижения доз) (Birch et al 1993; American Psychiatric Association 1994b). Труднее всего лечится полиурия, которая в редких случаях принимает стойкий характер. Ведение этих осложнений лечения предполагает снижение доз лития до минимальных, назначение других препаратов лития (с другой химической формулой), назначение лития в один дневной прием, или изменении времени приема препарата.

Наиболее частое побочное действие карбамазепина - неврологическая симптоматика (например, диплопия, нарушения аккомодации, слабость, атаксия, которые обычно зависят от дозы препарата и проходят при снижении доз карбамазепина), а также кожная сыпь, умеренная лейкопения и тромбоцитопения (обычно проходят при снижении дозы или спонтанно, но требуют мониторинга при развитии). Отмечались небольшие повышения печеночных ферментов и гипонатриемия (American Psychiatric Association 1994b). При проведении поддерживающей терапии карбамазепином следует 2-4 раза в год проводить анализы крови на печеночные ферменты, эритроциты, электролиты. Редким, идиосинкразическим, но потенциально смертельным побочным действием карбамазепина является агранулоцитоз, апластическая анемия, печеночная недостаточность, дерматит (синдром Стивенса-Джонсона) и панкреатит, которые развиваются обычно в первые 6 месяцев лечения. Эти осложнения развиваются очень быстро, поэтому при назначении карбамазепина, пациент должен быть обучен раннему распознаванию этих симптомов, он должен знать, что делать при их появлении.

2.2.4 Лечение симптоматических ухудшений и рекуррентных обострений.

В ходе поддерживающей терапии довольно часто развиваются короткие, не резко выраженные вспышки депрессивной симптоматики. Они быстротечны и, в отличие от рекуррентных обострений, не требуют изменения лечебного плана. Необходимое психиатрическое вмешательство обычно ограничивается назначением бензодиазепинов или снотворных средств для симптоматического лечения бессонницы или тревоги. Допустимо вести эти эпизоды на психотерапии (Rush 1999).

Многие пациенты знают о своем симптоматическом шаблоне, предшествующем развитию полновесного рекуррентного обострения. Если на фоне поддерживающей терапии у пациента развивается депрессивный эпизод (прорыв симптоматики), то врачу предстоит сделать не простой выбор. Раннее начало лечения снижает длительность обострения (Kupfer et al 1989). Дифференциальный диагноз рекуррентного обострения включает оценку возможного злоупотребления алкоголем, обострение латентного соматического заболевания (например, дисфункции щитовидной железы), скрытый отказ от приема лекарств, оценку важных событий жизни пациента (Rush 1999). Если у пациента на фоне приема поддерживающей терапии развивается новый депрессивный эпизод, то в ряде случаев успех может быть достигнут увеличением доз принимаемого антидепрессанта или нормотимика (повышение их доз до достижения верхней границы допустимой концентрации в сыворотке крови) или назначением тиреоидного гормона (часто необходимо у пациентов, получающих литий). Уместны дополнительная психотерапия и более частые консультации. Если такая оптимизация лечения не помогает, следует начать новый цикл лечения с его фазами острой и поддерживающей терапии (см. Часть I настоящего руководства [Bauer et al 2002]). В дальнейшем предстоит разработать новый лечебный план для фазы поддерживающей терапии с соответствующим выбором профилактического лекарства (см. Рисунок 1).

2.2.5 Возможности поддерживающей терапии депрессии, резистентной к профилактическим мероприятиям.

В последнее время растет количество свидетельств того, что у части пациентов профилактическое лечение, проводимое стандартными лекарственными средствами, например, литием или антидепрессантами, не предотвращает обострений. К сожалению лишь небольшое количество исследований этого вопроса могут помочь своими результатами лечащим врачам (Bauer and Helmhens 2000). Алгоритм, включающий некоторые возможности действий в этих ситуациях, показан на Рисунке 1. Среди возможностей - комбинации лития с антидепрессантом, лития с карбамазепином, или комбинации двух различных антидепрессантов. Дополнение лечения назначением тиреоидного гормона (L-тироксина) в дозах, превышающих физиологические, тоже рассматривается как одна из возможностей поддерживающей терапии для пациентов с депрессиями, резистентными к профилактическому лечению (Bauer et al 2001). Однако, следует подчеркнуть, что достоверность этих рекомендаций пока еще очень низка из-за малого количества исследований (Уровень Г).

2.3 Длительность и завершение поддерживающей терапии.

Оптимальный момент прекращения долгосрочной терапии очень сложно определить. Накопленные данные позволяют предположить, что поддерживающую терапию следует продолжать до тех пор, пока существует риск рекуррентного обострения (Brunello et al 1995). Этот риск у конкретного пациента очень трудно оценить, особенно после нескольких лет отсутствия симптоматики. Вероятность развития обострения тем выше, чем больше в анамнезе пациента депрессивных эпизодов (Angst 1999). Ряд авторов считает, что длительность поддерживающей терапии не оказывает влияния на возможность обострения после отказа от фармакопрофилактики (Thase 1999). Есть убедительные данные контролируемого пятилетнего исследования о том, что наибольший выигрыш от поддерживающей терапии достигался при ее длительности не менее 5 лет (Уровень В) (Kupfer et al 2001). Таким образом, для части пациентов необходимо назначать поддерживающую терапию на очень большие сроки (на десятилетие), другим - трудно обосновать необходимость такой длительной терапии (Rush and Kupfer 2001). Три года поддерживающей терапии - необходимый срок для большинства пациентов, особенно для тех, у кого последний и предпоследний депрессивные эпизоды разделяет не более 5 лет, и

тех, у кого были трудности в достижении ремиссии в продленной (стабилизирующей) фазе лечения. Поддерживающая терапия на пять и более лет показана тем пациентам, у которых в анамнезе уже есть две или три попытки отказа от профилактики с развитием обострения в течение последующего года.

Не зависимо от причин прекращения долгосрочной фармакотерапии, необходимо разъяснить пациенту возможные факторы риска обострения и ранние признаки начинающейся депрессии. Он должен знать о трех группах феноменов, часто развивающихся после прекращения лечения: *рекуррентное обострение* (возвращение прежних симптомов); *откат* (быстрое возобновление симптоматики, причем более интенсивной, чем прежде), часто развивается при быстрой отмене лития или антидепрессанта; *симптомы отмены* (новая симптоматика на фоне быстрой отмены ТЦА или СИОЗС) (Paykel 2001). На практике антидепрессанты всегда следует отменять очень медленно. Для пациентов, получавших лечение многие годы период снижения дозы антидепрессанта может составлять от 4 до 6 месяцев. В этого период следует чаще консультировать пациента, а после отмены препарата еще пару месяцев не следует выпускать его из своего поля зрения (по данным (Rush and Kupfer 2001) этот период высокого риска обострений длится 6 месяцев). Если в период отмены препарата, или сразу вслед за этим развивается депрессивная симптоматика, следует назначать антидепрессивную терапию в полных дозах (АНСРР 1993).

Синдромы отмены антидепрессантов изучены не очень систематически, поэтому большинство рекомендаций в литературе, и в этом руководстве, основывается на отрывочных сведениях или мнениях экспертов. Обычные черты отмены антидепрессанта - вспышка депрессивной симптоматики через несколько дней после отмены препарата, реже - в период снижения его дозы (Haddad 2001). Симптомы отмены чаще развиваются при быстрой отмене. Они описаны для всех групп антидепрессантов. Данные контролируемых рандомизированных исследований показывают, что симптомы отмены более свойственны препаратам с коротким действием, таким как пароксетин, в отличие от препаратов длительного действия - флуоксетин (Rosenbaum et al 1998). Синдром отмены обычно сопровождается явлениями головокружения, сенсорными нарушениями с пошатываниями при ходьбе, тошнотой и рвотой, повышенной утомляемостью, головными болями, раздражительностью, приступами слабости, вплоть до обмороков, чем и отличается от простых обострений депрессии. Эти симптомы обычно выражены не резко, но могут быть и серьезными при быстрой отмене необратимых ингибиторов МАО. В типичных случаях эта симптоматика редуцируется при возобновлении приема антидепрессанта (Haddad 2001). Контролируемые исследования не подтверждают мнения, что реакции на отмену препаратов развиваются после коротких курсов лечения реже (Anderson et al 2001).

2.4 Превращение течения депрессии в биполярное.

Смена диагноза с монополярной депрессии на биполярную описывается у 10%-20% больных (Angst et al 1978; Akiskal et al 1995; Solomon et al 1997). У ряда пациентов с монополярной депрессией антидепрессанты, особенно ТЦА, могут спровоцировать развитие мании (Altshuler et al 1995). Ранний возраст первой депрессии, острота симптоматики, ее полиморфность, коморбидные синдромы зависимости - клинические предикторы биполярного течения (Akiskal et al 1995). Если мания развивается в фазе поддерживающей терапии, необходимо как можно быстрее снизить дозу антидепрессанта и назначить лечение маниакальной симптоматики (более полная информация в соответствующем руководстве WFSBP [Grunze et al In Press]).

2.5. Электросудорожная терапия (ЭСТ).

Ряд описаний серий клинических наблюдений подтверждает эффективность ЭСТ в поддерживающей фазе лечения (Уровень Г) (Nobler and Sackheim 2000). Периодическая

(поддерживающая) ЭСТ показана тем пациентам, у которых в острой фазе лечения ЭСТ наступило полное восстановление, и тем, кто не может получать фармакотерапию. Обычно рекомендуются 1 или 2 процедуры ЭСТ в месяц. Риски долгосрочной поддерживающей ЭСТ терапии не известны, соответствующих исследований проведено очень мало.

2.6. Психотерапия.

Как и часть I (Bauer et al 2002), настоящее руководство сфокусировано на биологической (соматической) терапии. Поэтому психотерапия, как самостоятельный метод ведения пациента, или в сочетании с биологическим лечением будет рассмотрена очень коротко и никаких уровней достоверности рекомендации мы предоставить не можем.

Изолированная психотерапия, предупреждающая рекуррентные обострения менее изучена, и потому мы не рекомендуем ее как первоочередной метод лечения до тех пор, пока пациент не отказывается от медикаментозного лечения по каким-то причинам (например, беременность) (АНСПР 1993). Предварительные данные позволяют предположить, что когнитивная поведенческая терапия (КПТ) может быть эффективным лечением, предупреждающим обострения депрессии (Teasdale et al 2000; Jarret et al 2001), включая пациентов, которых успешно пролечили антидепрессантами (Fava et al 1998). Существуют определенные свидетельства того, что КПТ помогает в профилактике рекуррентных обострений депрессии. Ряд авторов рекомендуют для поддерживающего лечения терапию межперсональных отношений (ТМО) (Frank et al 2000).

Эффективность комбинированной терапии антидепрессантами и психотерапией не достаточно изучена. Несколько проводившихся исследований не смогли найти разницы курсов комбинированной терапии по сравнению с лечением изолированным методом пациентов с мягкой и умеренной депрессией (American Psychiatric Association 2000). Если психотерапия, например, когнитивная поведенческая или интерперсональная комбинируется с поддерживающей фармакотерапией, частота психотерапевтических сессий снижается, до 1 раза в месяц, например.

2.7. Поддерживающая терапия большого депрессивного расстройства в некоторых группах больных

2.7.1. Дети и юноши.

Американская Психиатрическая Академия Детей и Юношей (1998) подчеркивает, что не существует опубликованных данных о эффективности поддерживающей терапии БДР у детей и подростков (до 21 года). Клинические проявления, течение приступов и всего заболевания у детей и юношей сходны с таковыми у взрослых пациентов, поэтому выше перечисленные общие принципы поддерживающей терапии взрослых следует применять и к детям (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1998).

2.7.2. Пожилые пациенты.

Эффективность и безопасность нортриптилина при проведении поддерживающей терапии эпизодов тяжелой депрессии у пациентов старше 59 лет отчетливо установлена в трехлетнем плацебо-контролируемом исследовании лечения как нортриптилина изолировано, так и в сочетании нортриптилина с психотерапией (Reynolds et al 1999a). Есть и еще ряд исследований, показавших эффективность нортриптилина в предупреждении обострений тяжелых депрессий у пожилых пациентов (Уровень А) (Georgatas et al 1989; Reynolds et al 1999b). Пожилые пациенты хорошо переносили нортриптилин при больших по длительности курсах в обоих исследованиях. Ожидавшиеся увеличение частоты пульса и сухость во рту отличали этих пациентов от группы плацебо. Ни какие другие побочные эффекты не отмечены при сравнении групп (Marraccini et al 1999). Сходный отчетливый эффект был отмечен при поддерживающей терапии фенелзином (ингибитор МАО) после сравнения с группой плацебо (Уровень Б) (Georgatas et al 1989).

Проведены сравнительные исследования СИОЗС и нортриптилина при поддерживающей терапии рекуррентных депрессий у пожилых пациентов (Reynolds et al 2001). В открытом 18-месячном исследовании, пароксетин показал сравнимую с нортриптилином способность в предупреждении обострений депрессий у пожилых больных (Уровень Б) (Bump et al 2001).

3. Лечение хронических депрессивных расстройств.

3.1. Введение.

Недолеченность и социальная дезадаптация - наиболее яркие характеристики хронических депрессивных расстройств. Пациенты с хроническими депрессиями часто не обращаются за медицинской помощью, или получают не адекватное лечение (Keller et al 1995a).

Установлено, что пациенты с хроническими аффективными расстройствами хуже поддаются лечению, чем пациенты с другими депрессивными расстройствами (терапевтический результат достигается у 40% - 55% пациентов) (Howland 1991), а плацебо-эффект развивается крайне редко (Rush and Thase 1997). При улучшении хронической депрессии на фармакотерапии происходит и улучшение социальной сферы больного (Miller et al 1998). Все это свидетельствует о том, что пациенты с хроническими депрессиями могут демонстрировать хорошие результаты лечения. Есть также свидетельство того, что больные тяжелой депрессией с резидуальными симптомами на выходе могут показывать улучшение на когнитивно-бихейвиоральной терапии (Fava et al 1994). Другое исследование пациентов с хроническими депрессиями показало, что комбинация когнитивно-бихейвиоральной терапии и нефазодона более эффективна, чем лечение или тем, или другим методом изолированно (Keller et al 2000).

3.2 Дистимическое расстройство.

МКБ-10 определяет дистимию в общем как хроническое снижение настроение, которое к моменту обследования не соответствует полностью набору критериев рекуррентной депрессии ни по критериям тяжести, ни по критериям длительности отдельных эпизодов (ВОЗ 1991). DSM-IV характеризует дистимическое расстройство как хронический депрессивный синдром легко выраженный, который можно проследить на протяжении двух лет или более (APA 1994a). У больных с дистимией часто можно проследить "наложение" более тяжелых депрессивных эпизодов на хроническое расстройство ("двойная депрессия", см. Раздел 3.3). У пациентов с "двойной депрессией" труднее добиться полного выздоровления, чем у пациентов с тяжелым депрессивным эпизодом без дистимии (APA 2000). Однако пациенты с "двойной депрессией" отвечают на лечение, а результат следует оценивать, принимая во внимание предшествующую дистимию (Akiskal 1994).

Дистимия - относительно частое расстройство, во всем мире его регистрируют с частотой до 2,1% (Wittchen 2000). Частота развития на протяжении всей жизни колеблется от 3,1% (Weissman et al 1988), до 6,4% (Kessler et al 1994). Существуют и эпидемиологические свидетельства высокой коморбидности (75%) дистимии с другими психическими расстройствами, в основном, тяжелой депрессией, тревожными расстройствами, синдромами зависимости.

3.2.1. Фармакотерапия дистимического расстройства.

Традиционно дистимическое расстройство не находится в центре внимания биологических психиатров вследствие хронического течения и связанных с ним, предполагаемых не биологических характеристик личности (Howland 1991). Методом выбора при лечении его считаются психоанализ и другие виды психотерапии, но эти методы еще не изучены достаточно в сравнительных исследованиях. Однако в результате серии плацебо-контролируемых исследований курсов лечения дистимии лекарственными средствами, это отношение в последнее время меняется (Sherrill and Katona 2000).

Среди антидепрессантов, показавших преимущество над плацебо - дезипрамин (Kocsis et al 1996; Miller et al 2001), флюоксетин (Hellerstein et al 1993), моклобемид (Versiani et al 1997), имипрамин и сертралин (Thase et al 1996; Keller et al 1998b). В двойном слепом исследовании, сравнивавшем фенелзин и имипрамин, ингибитор МАО оказался более эффективным (Vallejo et al 1987). Все же количество данных, полученных в сравнительных исследованиях все еще ограничено, но соответствующие обзоры подтверждают эффективность различных антидепрессантов при дистимическом расстройстве (Уровень А) (ВОЗ Группа Дистимии 1995). Проведенный мета-анализ 15 рандомизированных сравнительных исследований курсов лечения дистимии различными препаратами (в основном, антидепрессантами, ТЦА, СИОЗС, ИМАО) в сравнении с плацебо, показали, что антидепрессанты более эффективны, чем плацебо, при отсутствии разницы между и внутри классов препаратов (Lima and Moncrieff 2001).

Оптимальная длительность психофармакотерапии не изучена в сравнительных исследованиях. Обычно рекомендуется курс лечения антидепрессантами в 2-3 года. У пациентов, получавших лечение ТЦА, неблагоприятные побочные симптомы встречались отчетливо чаще, чем в группах плацебо (Lima and Moncrieff 2001). Результаты рандомизированного, двойного слепого исследования сертралина и имипрамина показывают, что пациенты, страдающие хронической тяжелой депрессией (например, тяжелым депрессивным эпизодом, длящимся не менее двух лет, или дистимией с конкурентной большой депрессией), показывают хорошие результаты на "острой" фармакотерапии (Keller et al 1998a). В этом исследовании оба антидепрессанта были, в результате, равными по эффективности, но сертралин лучше переносился. Эта лучшая переносимость, более приемлемый спектр побочных эффектов, что демонстрируют антидепрессанты нового поколения в сравнении со старым, позволяют СИОЗС считать более приемлемым выбором при длительных курсах лечения дистимии, чем ТЦА (Уровень А).

Рекомендуемые дозы при лечении дистимии сходны с теми, которые назначаются при начале лечения тяжелых депрессивных эпизодов. Систематических исследований ситуации, когда пациент с дистимией не отвечает на первый адекватный курс лечения, проведено не было. В этих обстоятельствах наиболее приемлемой опцией следует считать переключение на антидепрессант другой фармакологической группы.

Дистимия в позднем возрасте не достаточно изучена (Kocsis 1998). В одном плацебо-контролируемом исследовании пароксетин показал умеренную эффективность в лечении депрессивных симптомов при дистимии у пожилых пациентов (Williams et al 2000).

3.3 "Двойная депрессия" и другие хронические депрессии.

Показано, что хронические депрессивные расстройства составляют от 30% до 35% всех депрессий (Kessler et al 1994). Примерно у 25% пациентов с большой депрессией можно найти и признаки дистимии, а более 50% больных дистимией перенесли в какой-то момент после ее начала депрессивный эпизод ("двойная депрессия") (Keller and Shapiro 1982; Keller et al 1995b). Течение "двойной депрессии" - хроническое и более тяжелое. В исследовании, сравнивавшем амбулаторных пациентов с "двойной депрессией" и пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством, у первых было отмечено более выраженные нарушения, депрессивные симптомы были более выраженными, чаще встречались коморбидные расстройства, отчетливее были расстройства личности, уровни социальной поддержки были ниже, у близких родственников чаще встречались би- и монополярные аффективные расстройства (Klein et al 1988). Помимо того, пациенты с "двойной депрессией" гораздо реже показывают полное выздоровление.

Недавние рандомизированные сравнительные исследования показали, что ряд медикаментов (desipramine, Kocsis et al 1996; imipramine и sertraline, Keller et al 1998a; nefadozone, Keller et al

2000) эффективен в борьбе с хронической депрессией (Уровень А). Основные принципы лечения хронических депрессий включают адекватные дозы при начале терапии депрессии и ее длительность. После достижения полной ремиссии необходимо продолжить поддерживающее лечение для профилактики обострений (Kocsis et al 1996; Nierenberg 2001; Triverdi and Kleiber 2001). Существуют свидетельства того, что пациенты с хронической депрессией лучше идут на сочетании психо- и фармакотерапии. Это показано на комбинации nefadozone и когнитивной поведенческой аналитической терапии (Keller et al 2000).

4. Субпороговые депрессии.

В последнее десятилетие растет интерес и понимание важности состояний с депрессивной симптоматикой, не достигающей по выраженности тяжелых депрессий (Angst and Ernst 1993; Sherbourne et al 1994; Pini et al 1999; Sadek and Bona 2000). Термин "субпороговой депрессии" сейчас достаточно хорошо определен и относится к группе депрессивных проявлений, которые ни по числу симптомов, ни по длительности течения нельзя по критериям DSM-IV определить как большое депрессивное расстройство (БДР). В группе подпороговых депрессий выделяют депрессивный эпизод легкой степени тяжести (МиниД), рекуррентное короткое депрессивное расстройство (РКДР) и субсиндромальные депрессии (СубД). В классификациях эти расстройства кодируются как депрессивные расстройства БДУ. Существенной чертой МиниД является один или более периодов депрессии, но выполняется не весь набор диагностических критериев тяжелого депрессивного расстройства. Если эти нарушения ограничены тремя месяцами после отчетливого стрессора, диагностируется "расстройство адаптации с депрессивным настроением". При РКДР набор симптомов соответствует полностью набору диагностических критериев тяжелого депрессивного эпизода, но расстройство длится от 2 дней до 2 недель. Judd et al (1994) определяет субсиндромальную симптоматическую депрессию (ССД) как два или более депрессивных симптома, но не ангедония и снижение настроения, проявляющиеся в период не менее 2-ух недель. Эти симптомы должны сочетаться с объективными нарушениями в социальной сфере.

Следует подчеркнуть, что подпороговые депрессивные расстройства широко распространены в общей популяции и особенно в подразделениях первичной медицинской помощи. Эти состояния требуют серьезной помощи от системы здравоохранения (Sherbourne et al 1994; Judd et al 1994, 1996).

Данные сравнительных исследований лечения этих расстройств эпизодичны. Большинство исследований по своей структуре - разборы клинических случаев, открытые исследования или ретроспективный анализ (Rapaport and Judd 1998; Stamencovic et al 1998; Pini et al 1999). В одном исследовании курса лечения РКДР, флюоксетин не был лучше плацебо по критерию предупреждения обострений (Montgomery et al 1994). Однако в открытом исследовании флюоксетина частота обострений была значительно ниже (Stamencovic et al 2001). При коротком рекуррентном депрессивном расстройстве пароксетин показал себя лучше мапротилина по критериям выздоровления, но сравнение с плацебо не проводилось (Szegedi et al 1997). Симптоматику РКДР у пожилых пациентов пароксетин улучшал быстрее и лучше, чем плацебо (Williams et al 2000).

Мы сейчас не можем дать рекомендаций по психотерапии подпороговых депрессий из-за малого количества исследований этого вопроса. Тесное мониторинговое и терапевтическое решение проблем могут быть эффективными в лечении приступов небольшой длительности, а более длительные эпизоды со склонностью к повторению лучше лечить антидепрессантами. То же касается и расстройств адаптации со снижением настроения (Jones et al 1999).

Disclosure statement.

Подготовка этого руководства велась без какой-либо поддержки финансовых или коммерческих организаций.