

**МЕЖДУНАРОДНОЕ ОБЩЕСТВО НЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИИ (CINP)
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПСИХИАТРОВ**

Технический обзор данных по рациональному использованию антидепрессивных средств

**Подготовлен рабочей группой CINP
под руководством Нормана Сарториуса**

Редакторы английской версии Томас С. Багай, Хайнц Грунц,
Норман Сарториус

Перевод на русский язык подготовлен в Московском НИИ психиатрии Росздрава под
редакцией В.Н. Краснова

Санкт-Петербург

4-6 июня 2006 года

The Use and Usefulness of Antidepressants
A Technical Review of evidence by a Task Force of the CINP

Members of the Task Force:

Norman Sartorius (Chairperson), Thomas C Baghai, David Stewart Baldwin, Ursula Brand, W. Wolfgang Fleischhacker, Guy Goodwin, Heinz Grunze, Martin Knapp, Brian E. Leonard, Jeffrey Lieberman, Yoshibumi Nakane, Roger M. Pinder, Alan F. Schatzberg, Jaromir Svestka

This text has been written by

Thomas C. Baghai, Heinz Grunze and Norman Sartorius, David S. Baldwin, Barbara Barrett, Guy Goodwin, Kareem Ghalib, Martin Knapp, Brian E. Leonard, John C. Markowitz, Frank Padberg and Roger Pinder

And edited by Thomas C. Baghai, Heinz Grunze and Norman Sartorius

Specific comments and contributions to some of chapters have been contributed by

Max Fink, Robin Jacoby, Peter Jensen, Anita Riecher-Rössler.

The names of the persons who have produced the first draft of the chapters are given in the table of contents.

Correspondence to:

Norman Sartorius, MD, PhD, Chairperson of CINP Task Force
14, chemin Colladon, 1209 Geneva, Switzerland
Phone: +41-22-788 23 31
Fax: +41-22-788 23 34
E-mail: mail@normansartorius.com

with copy to:

Thomas C. Baghai, MD
Dpt. of Psychiatry and Psychotherapy
Ludwig-Maximilians-University Munich
Nussbaumstr. 7, D-80336 Munich
Germany
Phone: +49-89-7095-2717
Fax: +49-89-7095-2715
E-mail: Baghai@med.uni-muenchen.de

Heinz Grunze, MD
Dpt. of Psychiatry and Psychotherapy
Ludwig-Maximilians-University Munich
Nussbaumstr. 7, D-80336 Munich
Germany
Phone: +49-89-5160-5335
Fax: +49-89-5160-5330
E-mail: Heinz.Grunze@med.uni-muenchen.de

Рациональное использование антидепрессантов

Технический обзор данных проведенный Рабочей Группой CINP

Члены рабочей группы:

Норман Сарториус (председатель), Томас С. Багай, Дэвид Стюарт Болдуин, Урсула Бранд, В. Вольфганг Фляйшхакер, Гай Гудвин, Хайнц Грунце, Мартин Кнапп, Брайан Е. Леонард, Джеффри Либерман, Йошибуме Накане, Роджер М. Пиндер, Алан Ф. Шацберг, Яромир Швестка

(Norman Sartorius (Chairperson), Thomas C Baghai, David Stewart Baldwin, Ursula Brand, W. Wolfgang Fleischhacker, Guy Goodwin, Heinz Grunze, Martin Knapp, Brian E. Leonard, Jeffrey Lieberman, Yoshibumi Nakane, Roger M. Pinder, Alan F. Schatzberg, Jaromir Svestka)

В написании текста участвовали:

Томас С. Багай, Хайнц Грунце и Норман Сарториус, Дэвид Стюарт Болдуин, Барбара Барретт, Гай Гудвин, Карем Галиб, Мартин Кнапп, Брайан Е. Леонард, Джон С. Марковиц, Франк Падберг и Роджер Пиндер

(Thomas C. Baghai, Heinz Grunze and Norman Sartorius, David S. Baldwin, Barbara Barrett, Guy Goodwin, Kareem Ghalib, Martin Knapp, Brian E. Leonard, John C. Markowitz, Frank Padberg and Roger Pinder)

Редактировали: Томас С. Багай, Хайнц Грунце и Норман Сарториус
(Thomas C. Baghai, Heinz Grunze and Norman Sartorius)

Предоставили специальные комментарии и сотрудничали в создании отдельных глав:
Маас Финк, Робин Джекоби, Петер Йенсен, Анита Райхер-Рёслер
(Max Fink, Robin Jacoby, Peter Jensen, Anita Riecher-Rossler)

Имена участников, создававших черновой вариант представлены в таблице содержания.

Для контактов:

Norman Sartorius, MD, PhD, Chairperson of CINP Task Force
14, chemin Colladon, 1209 Geneva, Switzerland
Phone: +41-22-788 23 31
Fax: +41-22-788 23 34
E-mail: mail@normansartorius.com

С копией для:

Thomas C. Baghai, MD
Dpt. of Psychiatry and Psychotherapy
Ludwig-Maximilians-University Munich
Nussbaumstr. 7, D-80336 Munich
Germany
Phone: +49-89-7095-2717
Fax: +49-89-7095-2715
E-mail: Baghai@med.uni-muenchen.de

Heinz Grunze, MD
Dpt. of Psychiatry and Psychotherapy
Ludwig-Maximilians-University Munich
Nussbaumstr. 7, D-80336 Munich
Germany
Phone: +49-89-5160-5335
Fax: +49-89-5160-5330
E-mail: Heinz.Grunze@med.uni-muenchen.de

Содержание

Рациональное использование антидепрессантов. Технический обзор данных проведенный Рабочей Группой CINP

1. Предисловие
2. Вступительное слово редакторов
3. Введение
4. Экономика здравоохранения – стоимость болезни
 - Предпосылки
 - Общие затраты, связанные с депрессией
 - Методология экономической оценки
 - Экономическая оценка фармакологических стратегий
 - Оценка экономической эффективности антидепрессантов и программируемой помощи
 - Экономическая оценка фармакотерапевтических стратегий
 - Значение экономической оценки для выбора фармакологического лечения
 - Экономическая оценка психологических методов лечения
5. Диагностика и эпидемиология
 - Диагностика депрессивных расстройств
 - Специфические признаки манифестации депрессивных синдромов
 - Эпидемиология депрессивных расстройств
6. Методология
 - Достижение согласия
 - Источники данных
 - Ограничение
7. Стандарты помощи
 - Диагностика
 - Доступ к службам психического здоровья
 - Расширенная помощь
8. Цели лечения – ответ, ремиссия, выздоровление
 - Купирующее лечение
 - Стабилизирующее лечение
 - Поддерживающее лечение
 - Коррекция побочных эффектов
9. Специфические, зависящие от пола и возраста особенности состояния
 - Гендерные различия
 - Различия, обусловленные возрастом
10. Механизм действия антидепрессантов
 - Развитие антидепрессантов на основе моноаминовой гипотезы депрессии
 - Новейшие достижения, позволяющие по-новому рассматривать механизм действия антидепрессантов
 - Роль фармакогенетики в понимании действия антидепрессантов
11. Острая фаза фармакологического лечения
 - Введение и общая информация об антидепрессантах
 - Возможные побочные эффекты
 - Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН)

Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН)

Ингибиторы МАО (МАО-А, МАО-В, ОИМАО)

Тетрациклические антидепрессанты блокаторы альфа 2 - рецепторов

Специфические серотонинергические антидепрессанты (ССА)

Ингибиторы обратного захвата дофамина и норадреналина (СИОЗДН)

Три- и тетрациклические антидепрессанты (ТЦА)

Комбинированная терапия

Фитоантидепрессанты

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Стратегии аугментации

Новейшие разработки и новые терапевтические подходы

12. Фармакологическая поддерживающая терапия

Стабилизирующее лечение

Профилактическое лечение

13. Суицидальность и антидепрессанты

14. Антидепрессанты и лечение тревожных расстройств

Генерализованное тревожное расстройство

Паническое расстройство

Социальная фобия

Посттравматическое стрессовое расстройство

Обсессивно-компульсивное расстройство

15. Другие терапевтические приемы

Психотерапия

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Недавно разработанные и другие нефармакологические методы лечения

16. Результаты и выводы

17. Ссылки

18. Приложения

Приложение 1 – Подробная информация по типам экономических оценок

Приложение 2 – Подробная информация об электроконвульсивной терапии

(ЭСТ)

Приложение 3 – Информация о транскраниальной магнитной стимуляции

Приложение 4 – Подробная информация о методе стимуляции блуждающего нерва

Приложение 5 – Информация об акупунктуре

Приложение 6 – Информация о психотерапии

1. Предисловие

2. Вступительное слово редакторов

Уважаемые коллеги,

В последнее время необходимость лечения депрессий, особенно использование антидепрессантов, стала программой общегосударственной важности. Продолжающаяся

дискуссия, похоже, в большей мере основана на утверждениях и мнениях, сложившихся отчасти из-за недостаточной или ложной информации. Для того чтобы привлечь внимание обоснованные и доказательные суждения об использовании антидепрессантов, Рабочая Группа CINP создала данное методическое руководство названное «Рациональное использование антидепрессантов». Оно включает в себя и научную базу для будущего согласованных рекомендаций CINP по данной теме, так и всесторонний обзор имеющихся данных, собранных и прокомментированных экспертами этой области. Для удобства пользования данным техническим обзором, немного коснемся его структуры и содержания.

Первые шесть глав посвящены эпидемиологии и диагностике депрессий, включая социально-экономический аспект, общие принципы ведения и терапевтические задачи. В Главе 5 также детализирован аспект методологии создания данного обзора. Основная часть изложена, начиная с Главы 9, и посвящена различным аспектам применения антидепрессантов: механизмам действия, эффективности и профилю побочных эффектов каждого антидепрессанта с опорой на имеющиеся литературные данные, данные клинических исследований и результаты мета-анализа, роль комбинированной терапии и стратегии усиления терапевтического действия, включая также другие фармакологические приемы, принципы стабилизирующего и профилактического лечения. Читатель найдет всеобъемлющую информацию по этим темам обо всех основных антидепрессантах, разделенных на главы согласно их основному механизму действия.

Однако, Рабочая группа CINP также допускает, что современное лечение депрессии не может быть основано лишь на фармакологических стратегиях. Роль других методов лечения, среди которых наиболее важны психотерапия и ЭСТ, а также обзор новых методов лечения кратко описаны в Главе 11, и, для более детального рассмотрения, в соответствующих приложениях.

От имени Рабочей Группы CINP мы хотим сказать, что надеемся на то, что данный обзор будет надежным источником информации и в то же время гибким документом, постоянно пополняемым и интегрирующим, по мере необходимости, новейшие данные.

Женева, март 2006 года, от Рабочей Группы CINP.

Н.Сарториус, Т.К. Багай, Х. Грюнц.

3. Введение

Критерии, используемые в оценке того, является ли проблема здоровья важной для общества (и, следовательно, является приоритетной в службе здоровья) включают вопрос распространенности этой проблемы, тяжести её последствий, и вероятности сохранения и

расширения данной проблемы при отсутствии внимания к ней и эффективных способов влияния, способных её разрешить или значительно уменьшить.

Депрессивные расстройства давно вышли за рамки первых трех критериев. Депрессивные расстройства относятся к наиболее часто встречающимся психическим расстройствам, и их широкая распространенность соотносима с наиболее тяжелыми соматическими заболеваниями. Последствия депрессий в отсутствие лечения чрезвычайно тяжелы и включают раннюю смертность от различных соматических заболеваний, нетрудоспособность (инвалидность), которая более значительна, чем вызываемая такими распространенными хроническими заболеваниями, как сахарный диабет или хронические коллагенозы. Доклады ВОЗ указывают на то, что депрессивные расстройства входят в число заболеваний, вызывающих наиболее значимую потерю “активных лет” жизни за счет болезни и инвалидизации. Депрессивные расстройства также значительно повышают риск суицида и суицидальных попыток.

Высока вероятность того, что в наступающем десятилетии депрессивные расстройства станут еще более распространенными по многим причинам, включающим увеличение средней продолжительности жизни в народонаселении многих стран (увеличение плотности населения - один из наиболее значимых факторов риска депрессивных расстройств), увеличение продолжительности жизни людей с хроническими соматическими заболеваниями часто сопровождающимися депрессивными расстройствами (например, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистые заболевания и инсульты), повышение числа ятрогенных психических заболеваний, включая депрессию, и постоянно возрастающий уровень стресса наряду с ослаблением социальной поддержки, как в развитых так и развивающихся странах. По прогнозу ВОЗ униполярная депрессия к 2020 году не только в Европе и Северной Америке, но и во всем мире займет второе место среди заболеваний, вызывающих инвалидность.

Четвертый критерий, важный для здравоохранения и для последующих действий - это наличие эффективных методов, подходящих для широкого применения и способных уменьшить или ликвидировать проблему. До недавнего времени этот критерий не удовлетворялся для большинства психических заболеваний, несмотря на то, что служба здравоохранения имела положительный опыт в предотвращении некоторых психических расстройств (например, кретинизм в йододефицитных областях был эффективно ликвидирован, а прогрессивный паралич в районах высокой инфицированности сифилисом был доведен до минимального уровня), лечение психических заболеваний было, в общем и целом, не очень эффективным. Электросудорожная терапия (ЭСТ) имела хорошие результаты в лечении пациентов с определенными формами депрессивных расстройств и шизофрении, но число не получивших

пользы от ЭСТ в значительной степени превышало число тех, для кого этот метод оказался эффективным, таким образом, данное вмешательство не удовлетворяло критерию широкой применимости. Психотерапия в значительной степени была эффективна, но количество специалистов, компетентных в её применении, было и все еще остается незначительным в большинстве стран, а психотерапевтические техники лишь недавно получили четкие дефиниции для того, чтобы стать предметом, преподаваемым студентам медицинских учебных заведений и врачам общей практики в рамках повышения квалификации.

Введение антидепрессантов изменило важность депрессивных расстройств в сфере здравоохранения и ту приоритетность, которую они имели в медицинских учреждениях. В дополнение к тому, что депрессивные расстройства – это распространенные и тяжелые заболевания, затрудняющие лечение многих соматических заболеваний, постепенно становится очевидным, что терапия антидепрессантами может помочь существенной доле пациентов с депрессивными расстройствами даже когда они назначаются работниками первичной медицинской сети и врачами общего профиля. Стало возможным говорить о депрессии не как о заболевании, которое является специфичным для определенной медицинской области, а как о расстройстве, которое, как и многие другие заболевания, может лечиться с помощью лекарственных средств. Снижение стигматизация депрессии и возрастающее убеждение в эффективности терапия антидепрессантами, может подтолкнуть пациентов искать помощь у работников здравоохранения и стимулировать специалистов непсихиатрического профиля заниматься больными с депрессией, выписывать им антидепрессанты и вообще наблюдать этих пациентов, но эта проблема может быть решена лишь при участии органов здравоохранения. Большое число пациентов и докторов, поддерживающих это мнение, со временем увеличивалось и данная позиция подкреплялась увеличивающимся многообразием и количеством антидепрессантов и вселяющими оптимизм данными об эффективности и уменьшении побочных эффектов. Данная позиция также находила поддержку у общественности и в СМИ. Премьер министру Норвегии потребовалось несколько недель для лечения депрессии, после чего он в хорошем состоянии вернулся к делам. Многие известные артисты и звезды описывали свою депрессию и способы выхода из этих состояний. В психиатрической эпидемиологии опубликованы данные исследований, показывающих, что за весь период жизни депрессивные расстройства выявляются приблизительно у 80 процентов людей; и они могут быть легко истолкованы непросвещенной публикой, будто депрессия является составляющей нормальной жизни. Пока происходящие изменения в сознании общественности – от взгляда на депрессию как на некую форму неизлечимого сумасшествия к представлениям о депрессии как физическом недуге (или даже как просто временном отсутствии энергии и безрадостность, которые легко восстановить),

поддающемуся лечению таблетками, которые может выписать даже врач общей практики – позитивны, то они стимулируют пациентов обращаться к специалистам за помощью, а врачей – изучать, как правильно справляться с этим заболеванием. Данная перемена мнений, происходящая в нашей жизни отчасти спонтанно, а отчасти под влиянием различных сект и антипсихиатрических движений, также имеет и негативные последствия упрощения представлений о депрессивных расстройствах. Депрессивные расстройства в большей степени воспринимались как состояния не являющиеся болезнью: вернее, они воспринимались как состояния, которые бывают у каждого. А препараты, провозглашаемые как чудодейственный способ излечения – не эффективней плацебо. И самое худшее, убеждение в том, что препараты изменяют личность человека и делают людей зависимыми от лекарств. И только в союзе докторов и производителей препаратов поддерживалась идея о депрессивном заболевании и его медикаментозном лечении. Результаты исследований, свидетельствующих об эффективности лечения депрессивных расстройств, помогающего людям, страдающим от них, и приносящем пользу их окружению и семьям, не были широко известны, и в достаточной мере общественностью не поддерживались: наиболее хорошо было известно то, что стоимость препаратов высокая и производители и распространители препаратов зарабатывают на этом огромные деньги. В некоторой степени мнение о дороговизне препаратов, применяемых при лечении депрессий, происходит от стигмы сопутствующей психическим расстройствам и способствующей недооценке возможностей людей, имеющих данные расстройства. Даже когда препараты, применяемые в психиатрии, очень недороги – стоимость месячного курса поддерживающей терапии хлорпромазином не более одного доллара США – правительство их не закупает и общество соглашается с позицией, что даже один доллар в месяц является слишком большой тратой на человека, который в глазах большинства этого не достоин.

В то же самое время, в результате исследований и технологических достижений появляется все больше активных субстанций, которые могли бы применяться для лечения депрессий, и знания об их механизме действия растут. Результаты исследований направленных на определение степени эффективности новых субстанций показывают, что они по меньшей мере так же эффективны, как и их предшественники, и обладают преимуществами, которых нет у других препаратов. Число сравнительных исследований препаратов возрастает, хотя данные этих исследований противоречивы. Все еще слишком мало исследований влияния новых препаратов на пациентов за пределами высокоиндустриализированных стран.¹

Некоторые исследования также выявили различия в дозировках и эффективности препаратов, назначаемых пациентам, живущим в странах с разным климатом, разным питанием и разной структурой общей заболеваемости, но, по большому счету, еще слишком мало исследований,

которые позволили бы окончательно ответить на вопрос эффективности препаратов у пациентов разных популяций.

Недостаток исследований психотропных препаратов в странах третьего мира - лишь часть большой проблемы преобладания исследований в небольшом количестве высокоразвитых стран. В недавнем исследовании было показано, что только 6% публикаций в научной литературе, посвященных теме психического здоровья, поступает не из стран с высоким доходом; США и Великобритания составляют 50% общедоступной научной литературы по вопросам психического здоровья (Saxena et al., 2006г).

В свете данных представлений неудивительно, что CINP посчитала полезным создать обзор по применению и пользе антидепрессантов. Он основан на опубликованных (официальных) данных: содержит советы и комментарии ведущих экспертов в области психиатрии, фармакологии и здравоохранения. Данный обзор открыт для обсуждения и комментариев экспертов, в том числе из федеральных комиссий, организаций по делам пациентов и семей больных и представителей фармакологической индустрии и управленцев здравоохранения. Создатели этого обзора надеялись, что сочетание литературных данных и обсуждения в широких кругах привлекут тех, чьи сведения не освещались (или были опубликованы в труднодоступных источниках) и смогут создать солидную базу данных, с помощью которой впоследствии CINP достигнет консенсуса по данному вопросу и сделает это широко известным. Особенно стремление к достижению единодушия было в отношении следующих вопросов:

- Эффективны ли антидепрессанты в ликвидации симптомов депрессии и профилактике рецидивов депрессивных эпизодов?
- Превышают ли пользу антидепрессантов их побочные эффекты, наблюдаемые обычно в ходе терапии?
- Является ли лечение антидепрессантами экономически эффективным по отношению к индивидууму и обществу?

¹ В недавнее исследование, спонсированное международной фармацевтической компанией, были включены пациенты из Индии и некоторых других стран третьего мира. Результаты таких исследований, как правило, не соответствуют результатам полученным в каждой стране отдельно и не сходятся с результатами, полученные в других странах.

- Какие сферы научных исследований связаны с терапией антидепрессантами и их приоритетным использованием?
- Существуют ли депрессивные расстройства, не отвечающие на лечение антидепрессантами?

Этот Обзор предоставляет данные и обобщенный опыт, которые помогут ответить на эти вопросы и содействовать процессу достижения консенсуса, который будет определять действия органов здравоохранения и образование работников системы здравоохранения, общества в целом и страдающих от депрессивных расстройств.

4. Экономика здравоохранения – стоимость болезни

4.1 Предпосылки

Первостепенные и основные цели служб психического здоровья состоят в облегчении симптомов заболеваний и улучшении качества жизни пациентов. Однако, повсеместно признается необходимость принимать к сведению и экономическую оценку. Хорошо обоснованным можно считать мнение о значительных и многообразных затратах, связанных с проблемами психического здоровья, которые ложатся: на самих больных, на их семьи, учреждения здравоохранения, другие службы и на национальную экономику. Вторая причина для того, чтобы обратить внимание на экономические выкладки – постоянно возрастающая цена лечения. Новейшие модели терапии психических заболеваний – включая новейшие препараты для лечения депрессий – имеют более высокую рыночную стоимость, чем старые методы, и потенциально могут их вытеснить. Это поднимает вопросы об экономической рентабельности новейших методов терапии. И третье, во многих странах лучше понимается взаимосвязь психических заболеваний, занятости и социального отвержения (а потенциал эффективного лечения может распространиться на многие сферы жизни), поэтому возрастает интерес министров ответственных за трудоустройство и финансы.

Фундаментальная, распространённая, стойкая и самая важная причина, поддерживающая интерес к экономике депрессии, существует, поскольку профессиональных, фармацевтических и других ресурсов, требующихся для предоставления терапии и поддержки, недостаточно. Недостаточность средств – основная черта служб здравоохранения всех обществ. В свете этой недостаточности приходится выбирать альтернативный путь использования сходных ресурсов и служб. Экономика, в особенности экономическая оценка, стремится предоставить управленцам данные, информирующие и помогающие принимать решения по распределению имеющихся ресурсов.

4.2 Явные издержки депрессии

Издержки депрессии обычно вычисляются путем проведения исследований «затраты-эффективность», оценивающих затраты ресурсов, понесенных вследствие заболевания. Экономические затраты болезней или состояний вытекают из многих факторов:

- Распространенности
- Условия лечения и уровень сервиса
- Влияние болезни на работоспособность

Издержки, высчитываемые в медицинских экономических исследованиях, делят на прямые и косвенные затраты. Прямые затраты (издержки) включают затраты на лечение, в случае с депрессией они могут включать стоимость первичного и повторных наблюдений и стоимость антидепрессивных препаратов. Косвенные издержки включают экономические потери в результате преждевременной смертности (оцениваемые по потере продуктивности в результате потерянных лет жизни), абсентеизма (дней невыхода на работу в результате депрессии) и презентеизма (присутствия в рабочее со сниженной производительностью).

Результаты медицинских-экономических исследований выражаются в денежной форме (денежном эквиваленте) и оценке влияния общего бремени определенных заболеваний на общество. Такая оценка полезна, но не показательна – она не сообщает нам ничего о том, в каком лечении есть потребность и какое лечение наилучшее по соотношению затраты-эффективность. Имеется множество исследований «затрат-эффективности» для депрессии. Мы суммируем несколько наиболее ярких иллюстраций по основным точкам влияния этого заболевания на экономику.

- В Англии подсчитанные издержки униполярной депрессии составили более 9000 миллионов английских фунтов в 2000 году, из которых прямые затраты на лечение составили лишь 370 миллионов фунтов. Наибольшую часть издержек составили экономические затраты в результате потери производительности: приблизительно за год по причине депрессии было потеряно 109,7 миллионов рабочих дней и произошло 2615 смертельных случаев. (Thomas et al., 2003). Депрессия является одной из основных финансовых нагрузок, сопоставимых с бременем коронарной болезни сердца, и ведущей причиной смертности в Великобритании, экономическое бремя которой на 1999 год составило 7000 миллионов фунтов. (Liu et al., 2002)
- Издержки аффективных расстройств (включая как биполярные, так и униполярные формы) в Европе смоделированы Andlin-Soboscki и коллегами (Andlin-Soboscki et al., 2005) и оценены в 10566 миллионов евро в 2004 году.
- Также были изучены издержки депрессии в Азиатском Тихоокеанском регионе. (Hu, 2004) Сделан критический обзор имеющихся данных и выявлено, что общие издержки в Австралии в 1997 году составили 1800 миллионов долларов, из которых 22% составили прямые затраты на лечение, а на Тайване издержки составили 1400 миллионов в 1994 году из которых четверть пришлось на прямые затраты лечения.

Другое исследование Ну и его коллег, устанавливающее затраты от депрессии в Китае на момент данной публикации еще продолжалось.

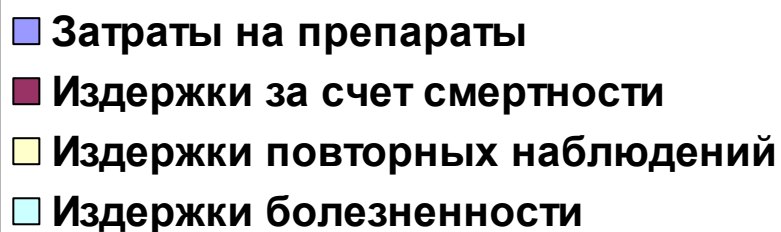
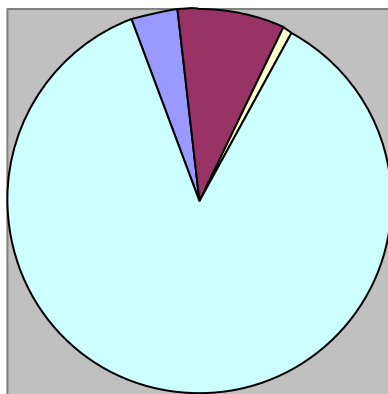
- Экономическое бремя депрессии в США было относительно стабильным в период с 1990 по 2000 год, несмотря на относительное увеличение пациентов, получающих терапию. Общие издержки на 2000 год составили 8310 миллионов долларов, из которых уже треть принадлежала прямым затратам на лечение (Greenberg и другие, 2003г). Бремя депрессии в США меньше, нежели экономические затраты, связанные с сахарным диабетом, составляющие 13200 миллионов в 2001 году (американская Ассоциация Диабета, 2003).

Таким образом, медицинская экономическая литература напоминает нам, что депрессия не только возлагает финансовое бремя на службу здравоохранения и социальную службу, но также и на всю экономику в целом, за счет дней нетрудоспособности и снижения производительности. Более того, последствия влияния депрессии на работу – дни отсутствия и сниженной производительности труда – сказываются на зарплате и карьерном росте людей с данным заболеванием. Менее легко оцениваемые в денежном выражении, но заслуживающие не меньшей важности - это влияния депрессии на семейные обязанности и социальное функционирование. (Brown et al., 1978).

Кроме того важно, что оценка затрат и последствий имеет значительную стоимостную перспективу, включающую не только издержки здравоохранения, социальных и нестатутарных (не основанных на законе) служб, но также и потери для экономики, для самого пациента лично и его семейного окружения. Например, прямые потери от депрессии в Англии (Thomas et al., 2003) включают затраты на обращения в клиники, консультации специалистов общего профиля, потребление препаратов, а не прямые издержки включают затраты болезненности измеряемые в объеме абсентеизма и потерь в результате смертности в виде числа жертв суицидов. Личные издержки для каждой семьи и потери для карьерного роста не включались в данное исследование. На Диаграмме 1 данные результаты выражены в графической форме. Явно видно, что небольшую часть составляют прямые издержки – затраты на лечение и препараты, общие издержки изменены за счет возможности возврата пациентов к работе (издержки болезненности). Однако, мы увидим, что оценок с учетом издержек на болезненность и смертность сравнительно немного. Вместо полноценной экономической оценки, мы склоняемся к подходу, свойственному системе здравоохранения, включающему затраты на первичные и повторные наблюдения и на препараты.

Рисунок 1

Издержки депрессии в Англии, 2000 год (Thomas и др, 2003)



Необходимость такого обобщенного взгляда иллюстрирует Simon с коллегами в ходе вторичного анализа РКИ СИОЗС. Они выявили, что пациенты, применяющие препарат (СИОЗС или ТЦА) и отмечающие уменьшение симптоматики, в течение 12 месяцев от начала наблюдения с большей вероятностью продолжали работать (если изначально работали) или (изначально не работающие) начинали профессиональную деятельность в сравнении с пациентами, чьи симптомы не изменились. Клиническое улучшение было связано с уменьшением количества дней нетрудоспособности, но не с привычным количеством рабочих часов в неделю. Для пациентов с улучшением отмечалось более существенное сокращение затрат на медицинскую помощь, даже спустя два года от начала терапии антидепрессантами. Влияние на трудовую занятость было более значительным и быстрым, чем влияние на издержки сферы здравоохранения. И другие исследования показывают, что влияние уменьшения симптоматики на исполнение рабочих обязанностей может быть очень быстрым (Berndt et al., 1998г). В проведенном в США исследовании исполнение рабочих обязанностей у пациентов с хронической депрессией улучшалось в соответствии с уменьшением тяжести

симптомов. На первые четыре недели терапии антидепрессантами приходилось более чем две трети выявленных улучшений исполнения рабочих обязанностей. В Канаде, Dewa и коллеги (Dewa et al., 2003г), на большой выборке работающих выявили, что применение рекомендованных антидепрессантов в рекомендованных дозах уменьшает симптоматику и улучшают исполнение ими рабочих обязанностей. Подобным образом, крупномасштабное исследование LIDO, в котором участвовало шесть стран, выявило, что у пациентов с редукцией депрессивных симптомов абсентеизм был выражен в меньшей степени (Simon et al., 2002). Эти изменения в исполнении рабочих обязанностей были наиболее значительными в атмосфере с наименьшей выраженностью стигматизации людей с психическими заболеваниями у работодателей (McDaid et al., 2005).

4.3 Методология экономической оценки¹

4.3.1 Основные вопросы

Официальные лица (управленцы), обдумывая рекомендации по применению определенного лечения при депрессиях, оказываются перед лицом двух основных вопросов. Первый клинический вопрос - эффективен ли антидепрессант для лечения, или, в случае наличия нескольких подходов в терапии, - какой из них имеет наилучший результат. Специалист, принимающий решение, зная изначально, что данное лечение эффективно, хочет ответить на второй вопрос: рентабельно (выгодно) ли данное лечение? И еще, соответствуют ли затраты на лечение достигаемым результатам в улучшении состояния и улучшении качества жизни пациента?

Эти два вопроса (Эффективно ли лечение? Стоит ли оно этих затрат?) составляет суть анализа экономической эффективности (анализа «затраты-эффективность»). Необходимо переформулировать эти вопросы, не потеряв их простоты, чтобы стало возможным ответить на них с помощью эмпирического исследования. Однако, предлагаемые ответы на эти вопросы не так уж просты. Необходимо подчеркнуть, что анализ экономической эффективности делает то, что кроется в его названии – исследует экономические затраты и эффективность (исход, результат лечения). Так, сравнение затрат одного лечения с другим, без оценки результатов лечения, не является экономической оценкой. Подобные вычисления могут быть полезны для потребительской службы и ассоциаций ценообразования, а также для формирования данных по затратам на лечение, но для помощи профессиональным службам, менеджерам, или в случае выбора варианта терапии из нескольких альтернативных, этой информации недостаточно. Сходным образом, подсчет затрат и результатов отдельно взятого оказания помощи может быть интересным, но не может считаться экономической оценкой, пока эти

данные не будут сопоставлены с аналогичными данными другого лечения, даже если данные сравнены с вариантом «ничего не делалось», то такой анализ вновь не даст необходимой информации. С данной проблемой зачастую встречаются исследования, не контролируемые

¹ Более детально информация по типам экономических оценок изложена в Главе 18.1 Приложении 1

зеркальной группой сравнения.

Необходимо подчеркнуть – как еще будет сделано ниже – экономическая эффективность вмешательства рассматривается относительно выравнивания затрат, что делает выбор способа выравнивания решающим.

4.3.2 Типы экономических оценок

Существует большое количество способов экономической оценки, каждый соответствует определенным данным, имеет свои преимущества, недостатки и область применения. Внушительное число способов экономической оценки в сфере здравоохранения (с очень небольшим количеством примеров из сферы психического здоровья) описаны Drummond (Drummond et al., 2005) и Drummond и McGuire (Drummond et al., 2001). Методы, применяемые для экономической оценки в сфере здоровья, развиваются очень быстро, вследствие чего некоторые техники, описанные несколько позже в данном обзоре, применяются на практике в исследованиях совсем недолго.

Детализированный перечень методов экономической оценки дан в Приложении 1. Если говорить кратко, анализ экономической эффективности объединяет затраты и отдельные специфичные для каждого заболевания варианты исхода болезни, измеряемые при помощи различных оценок – так в случае депрессии используется шкала депрессивных симптомов. Отношение приращений экономической эффективности (ICER) вычисляется как разница в стоимости между двумя способами лечения, разделенная на величину разницы в исходах. При анализе «затраты-полезность» (анализ полезности затрат) эффективность сводится к индексу «полезности» исхода, например, год жизни с поправкой на качество (QALY) и год жизни с поправкой на нетрудоспособность (DALY). Отношение приращений экономической эффективности может быть вычислено и сопоставлено независимо от состояний и диагностических категорий, позволяя руководителям здравоохранения судить об эффективности средств, например, терапии депрессии или рака груди. Анализ «затраты-выгода» осуществляет денежную оценку, прямо сравнивая затраты и результаты исходов, что открывает принимающим решение большое поле для сравнений, включая варианты, не относящиеся к сфере здравоохранения.

При анализе «затраты-последствия», затраты располагаются в ряду измеренных исходов в попытке зафиксировать более широкую картину влияния вмешательства. И наконец, анализ «минимизация затрат» включает определение только размера затрат, с уже установленными равными исходами. Суммарно, методы экономической оценки представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Методы клинико-экономического анализа

Разновидность анализа	Результат	Преимущества	Недостатки
«Затраты-эффективность» (экономическая эффективность, анализ эффективности затрат)	специфичные для конкретного заболевания результаты, например, показатели шкалы депрессии	Выразительный и понятный анализ	Сравнение между разными нозологиями невозможно
«Затраты-полезность» (утилитарность)	индекс (год жизни с поправкой на качество – QALY - или нетрудоспособность -DALY)	Может сравнивать параметры различных нозологий между собой	Подходит не для всех диагностических категорий, особенно психиатрии, поскольку трудно измерить полезность
«Затраты-выгода (польза)»	Результаты выражены в денежной форме	Понятный и простой анализ	Трудно переводить результаты исходов заболеваний в денежный эквивалент
«Затраты-последствия»	специфический ряд (диапазон) болезней	Включает вариации исходов	Трудно сделать четкий вывод, если исходы разнонаправленные
«Минимизация затрат»	Результаты исходов должны быть выровнены	Понятный и простой анализ	Используется крайне редко, поскольку исходы за редким исключением могут быть четко приравнены

4.3.3 Стратегия поиска

Мы выполнили систематический обзор, с использованием MEDLINE, EMBASE и PsychInfo за период с января 1985 по ноябрь 2005. Поиск включал ключевые слова «депрессия», «депрессивное расстройство», «затраты и анализ затрат», «затраты-эффективность», «экономика». Последующий поиск в базе данных, вручную по ссылкам на статьи был предпринят для выявления релевантных исследований.

Информация в статьях записывалась с использованием структурированной формы и включала следующие критерии включения:

- сфокусированность на взрослом контингенте с депрессией
- сравнительный анализ альтернативных способов вмешательства
- рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), нерандомизированные сравнения или моделирование
- обсуждается экономическая эффективность антидепрессантов изолированно, в сочетании с психотерапией или лечением соматической патологии
- включается ли систематическая оценка как затрат, так и результатов, с помощью следующих видов анализа «затраты-эффективность», «затраты-полезность», «затраты-выгода», «затраты-последствия», «минимизация затрат»

4.4 Экономическая оценка фармакологических стратегий

В ходе изучения литературы изначально было рассмотрено 3000 источников, и только 50 было включено в окончательный обзор. Исключенные статьи либо не соответствовали теме депрессий, либо не содержали проблему затрат или в них не сравнивались альтернативные способы вмешательства.

Относительная экономическая эффективность антидепрессантов устанавливалась с помощью множества факторов, и что наиболее важно – фактора относительной эффективности. СИОЗС и другие новейшие антидепрессанты имеют существенно большую стоимость, чем ТЦА, и высокие затраты на антидепрессанты могут повысить общие издержки. Неясно как долго будет сохраняться тенденция, что большинство СИОЗС и новейших антидепрессантов «обходят пациентов», а продаются более дешевые дженерики: так, например, по данным на март 2000, цена поддерживающей терапии флуоксетином (Прозак) в Великобритании составила 19,34 фунтов стерлингов, а в марте 2005 цена соответствующего дженерика флуоксетина составила 2,11 фунтов стерлингов. Экономическая эффективность также обуславливается хорошим комплаенсом пациента (строгим соблюдением доз). У пациентов, начинающих лечение, как правило, комплаенс невысок и повышен процент отсева, что существенно влияет на эффективность препарата. Одно из объяснений невысокого комплаенса – неблагоприятные побочные эффекты препаратов, такие как сухость во рту, седация и нечеткое зрение. Новейшие антидепрессанты и СИОЗС имеют более мягкие, чем у ТЦА, побочные эффекты и могут повысить комплаенс и исход лечения, а таким образом повысить экономическую эффективность.

4.4.1 Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Мы изучили 32 статьи, в которых оценивалась экономическая эффективность («затраты-эффективность») СИОЗС при депрессии, из них задействованы данные только семи проспективных исследований или натуралистических исследований, а также моделирования.

Simon с коллегами (Simon et al., 1996, Simon et al., 1999) в ходе проспективного, натуралистического, рандомизированного исследования сравнили экономическую эффективность альтернативных способов терапии депрессии. Пациенты, после первичного приема в клинику в США и начавшие лечение антидепрессантами, были рандомизированы в группы флуоксетина (СИОЗС), дезипрамина или имипрамина (ТЦА). При краткосрочном (6 месяцев) наблюдении в группе, получающей флуоксетин, был ниже отсев, отмечалось небольшое количество побочных явлений, и было более успешным достижение терапевтической дозы. Однако различий в исходах лечения и показателях качества жизни не отмечалось, не отмечено и существенных различий в затратах, поскольку более высокие затраты на приобретение флуоксетина компенсировались сокращением амбулаторной и стационарной помощи. Сходные результаты получены и в ходе двухлетнего наблюдения. Авторы сделали вывод, что ограничение назначения флуоксетина в ходе первой помощи, вероятно, не могло бы снизить общие затраты, учитывая уменьшение объема госпитальной нагрузки в этой группе.

В других РКИ СИОЗС сравнивались с другими антидепрессантами и психотерапией. Сравнение затрат и исходов лечения большого депрессивного эпизода флуоксетином, циталопрамом и амитриптилином в Европе и Центральной Азии не выявило каких-либо существенных различий в затратах и эффективности этих вмешательств (Nosak et al., 2000). Авторы делают вывод, что амитриптилин был не менее дорог и не более эффективен, чем циталопрам или флуоксетин и информируют, что нет необходимости в ограничении назначения СИОЗС. Другие сравнили СИОЗС, плацебо и психотерапию при лечении распространенных психических заболеваний, включая депрессию в Индии и Гоа (Patel et al., 2003). Спустя 2 месяца наблюдения исходы заболеваний при лечении антидепрессантами были существенно лучше, чем при использовании плацебо, но не выявлено существенной разницы спустя 12 месяцев наблюдения. Затраты в группе, принимающей СИОЗС, были ниже и это наводит на мысль об их большей экономической эффективности, чем плацебо.

При психотерапии отмечена худшая результативность и более высокие общие затраты на лечение в сравнении с плацебо. Авторы убеждают, что приемлемые по затратам антидепрессанты, такие как флуоксетин, должны стать в Индии препаратами выбора для лечения распространенных психических заболеваний, поскольку они дают хороший клинический и экономический эффект, особенно при длительном лечении.

Для оценки экономической эффективности сертралина и ТЦА при лечении депрессии в первичной сети Великобритании проведен ретроспективный анализ имеющихся данных (Forder et al., 1996). Средние затраты на лечение пациентов, получающих ТЦА, были выше за счет повышенного использования психиатрической службы. В категориях «затраты-эффективность» было показано, что сертралин превосходит ТЦА по параметрам как затрат, так и исходов лечения.

В попытке прояснить относительную рентабельность антидепрессантов как терапии первого выбора в первичной сети, Peveler и коллеги (Peveler et al., 2005) выполнили рандомизированное исследование, сравнивающее ТЦА, СИОЗС и родственный ТЦА антидепрессант – лофепрамин. Исследование, проведенное в Великобритании, не выявило существенных различий в группах по показателям затрат и исходов лечения. Однако, при оценке основанной на показателе QALY (свыше 5000 фунтов стерлингов) – подход к проблеме путем расчета чистой выгоды или рисования кривой экономической эффективности - лечение СИОЗС, по всей видимости, имеет клинико-экономические преимущества.

Данные РКИ и ретроспективного анализа наводят на мысль, что СИОЗС более выигрышны с позиции затраты-эффективность, чем ТЦА или плацебо. Несмотря на высокую закупочную цену, СИОЗС не увеличивают совокупные траты на лечение за счет сокращения потребности во врачебной помощи. Также, СИОЗС могут давать более качественное улучшение.

В сравнении с ограниченной пригодностью экономических оценок полученных в ходе наблюдения в естественных условиях и РКИ, имеется большое количество исследований, использующих техники моделирования для оценки экономической эффективности СИОЗС при депрессии. Для моделей используют имеющиеся данные по клинической эффективности и результатам исходов лечения, а экспертная оценка затрат производится путем моделирования с учетом разных параметров и различных систем здравоохранения.

Исследования отличаются главным образом качеством используемых данных, трудоемкостью принятых задач, техниками, использующимися в проверке и получении данных, а следовательно, и пригодностью для данного обзора.

Аналитическая модель принятия решений использовалась в Канаде для анализа «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» различных сочетаний СИОЗС и ТЦА при большом депрессивном эпизоде и является хорошим примером возможности суммирования данных по относительной эффективности двух типов антидепрессантов (Canadian Coordinating Office Health Technology Assessment, 1997). Мета-анализ имеющихся клинических данных выявляет отсутствие статистически значимых различий в эффективности рассматриваемых антидепрессантов, процентах отсева и процентах завершивших лечение. В ракурсе такой экономической оценки в издержки включены только прямые затраты здравоохранения. С

точки зрения канадских исследователей, как ТЦА так и СИОЗС могут являться эффективной терапевтической стратегией, и с помощью дальнейших исследований, предпочтительнее в виде РКИ, необходимо установить экономическую эффективность долгосрочного лечения большой депрессии.

В ранней модели Jonsson и Bebbington (Jonsson и др., 1994) сравнили экономическую эффективность пароксетина и имипрамина у пациентов с депрессией, живущих в Великобритании. 12-месячный объем затрат на каждого успешно вылеченного пароксетином пациента был ниже, чем при лечении имипрамином, что показывает большую экономическую эффективность пароксетина. Результаты чувствительны в отношении оценки эффективности препаратов, особенно фактов неудачного лечения, и авторы делают вывод, что несмотря на более высокую стоимость суточной дозы пароксетина, при строгом соблюдении пациентом назначений стоимость курсового лечения оказывается более экономически выгодной. Однако, эти данные были оспорены спустя несколько лет, когда модель была пересмотрена, а некоторые ключевые предположения отклонены либо изменены (Woods et al., 1997). С исправленными допущениями модель демонстрировала, что ТЦА по меньшей мере обладает такой же если не большей экономической эффективностью, чем СИОЗС. Авторы утверждали, что стратегия применения ТЦА как препарата первого выбора, с СИОЗС в качестве резерва для пациентов без положительной динамики, является более выгодной с точки зрения затрат-эффективность. Два исследования, основанные на сходных данных, но с разными выводами, запутывают проблему экономической эффективности и освещают важность сделанных в ходе моделирования предположений.

Другие моделирующие исследования представляют данные сравнения экономической эффективности лечения СИОЗС с ТЦА (La Pen et al., 1994; Nuijten et al., 1995) и с общепринятой помощью (Nuijten et al., 1998) и не выявляют статистически значимых различий. Однако, их данные свидетельствуют, что СИОЗС более дорогостоящее и эффективное лечение, чем общепринятое (Kind et al., 1995). Когда поддерживающее лечение СИОЗС сравнили с эпизодическим лечением ТЦА, было отмечено более качественное улучшение с более высоким уровнем затрат на лечение (Hatziandreu et al., 1994).

Накоплены данные по сравнению экономической эффективности эсциталопрама, представителя второго поколения СИОЗС, с другими новейшими антидепрессантами. Большая часть данных получена путем одинакового моделирования, но в условиях разных систем здравоохранения. Доминирующей стратегией у пациентов с тяжелой депрессией в Австрии, Бельгии, Швеции, Норвегии и Финляндии было применение эсциталопрама, и были достигнуты хорошие результаты при более низких как социальных, так и клинических затратах (Demyttenaere et al., 2005; Francois et al., 2002; Francois et al., 2003; Hemels et al., 2004a;

Lothgren и др., 2004). Эта стратегия также подтвердила свою экономическую эффективность при лечении тяжелой депрессии в Австрии (Nemels et al., 2004b). Когда модель была опробована в Великобритании, то эсциталопрам зарекомендовал себя как экономически эффективный способ в сравнении с производными циталопрама (Wade et al., 2005a; Wade et al., 2005b) и имел профиль экономической эффективности сравнимый с новейшим антидепрессантом венлафаксином. Проспективная оценка эсциталопрама проведена как часть РКИ. Fernandes и коллеги (Fernandes et al., 2005) показали, что эффективность эсциталопрама идентична таковой венлафаксина, а затраты на лечение в группе, принимающей эсциталопрам, были ниже, но данные различия не являются статистически значимыми. В этих моделях и в РКИ меньшие затраты на лечение были обусловлены уменьшением госпитализаций в группе эсциталопрама.

4.4.2 Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН)

Вычисление и моделирование Маркова - ведущий способ экономической оценки эффективности для СИОЗС и для новейших антидепрессантов. Экономическая эффективность венлафаксина при большой депрессии была вычислена с помощью моделирования во многих системах здравоохранения: Германии, Италии, Нидерландах, Польше, Испании, Швеции, Швейцарии, Великобритании, США и Венесуэле (Casciano et al., 2001; Doyle et al., 2001). При помощи мета-анализа во всех странах выявлен наибольший ожидаемый уровень успеха венлафаксина и наибольшее число бессимптомных дней. Он наиболее дешев во всех странах за исключением стационарной службы Польши и амбулаторной службы Италии и Польши. Авторы делают вывод о наибольшей экономической эффективности лечения венлафаксином и предполагают, что увеличение его применения в большинстве учреждений Европы и Америки имело бы благоприятное влияние на бюджет здравоохранения. После появления новых данных с помощью модели проанализирована вероятность рецидивов при применении различных антидепрессантов (Casciano, 2003). Видоизмененное исследование оспорило терапевтические преимущества венлафаксина и заключило, что венлафаксин эффективнее, но и дороже СИОЗС.

Экономическая эффективность венлафаксина для пациентов в фазе обострения большого депрессивного расстройства была изучена на амбулаторном контингенте Великобритании (Freeman et al., 2003). Модель демонстрирует, что венлафаксин создает статистически значимый сдвиг в сторону нормальной аффективности и, с точки зрения здравоохранения, стоимость этого улучшения ниже, чем при использовании СИОЗС или ТЦА. Lenox-Smith и

коллеги (Lenox-Smith et al., 2004) усовершенствовали модель Freeman, используя исправленные данные по затратам и результатам исходов. Они выяснили, что применение венлафаксина как стратегии первого выбора, с переводом при необходимости на терапию СИОЗС, показало более хорошие результаты при меньших материальных затратах. Сходные данные были получены в Италии (Casciano et al., 1999). Результаты свидетельствуют, что венлафаксин имеет большую экономическую эффективность в сравнении с СИОЗС и ТЦА как в условиях амбулатории, так и при стационарном лечении, учитывая затраты на каждого успешно пролеченного пациента и затраты на достижение терапевтического эффекта. Венлафаксин пролонгированного действия в Австрии зарекомендовал себя как эффективную в экономическом отношении стратегию лечения пациентов с депрессией (Howard et al., 2004).

И, наконец, экономическая оценка венлафаксина при лечении пациентов с большой депрессией была проведена в Канаде и США как на контингенте стационаров, так и на амбулаторных больных (Einarson et al., 1995; Einarson et al., 1997; Triverdi et al., 2004; van Baardewijk et al., 2005). Результаты свидетельствуют, что венлафаксин оказался более эффективным, но его затраты были выше, такой же или ниже, чем затраты при лечении другими антидепрессантами. Результаты описанного выше метода моделирования высокочувствительны к допущениям и к единицам измерения затрат. На данный момент, основываясь на существующих данных, трудно сделать определенный вывод об экономической эффективности венлафаксина при депрессии.

4.4.3 Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НасСА)

Единственное исследование с проспективным накоплением данных и анализом экономической эффективности миртазапина по сравнению с пароксетином проведено в Великобритании на выборке обратившихся за первичной помощью больных с депрессией (Romero et al., 2004). В ходе 26 недельного наблюдения на фоне лечения миртазапином было выявлено более значительное улучшение качества жизни, чем при лечении пароксетином. Но никакой существенной разницы в затратах между группами не выявлено, общественные издержки при лечении миртазапином оказались ниже, чем при применении пароксетина. Результаты свидетельствуют, что миртазапин - экономически выгодная терапевтическая стратегия для учреждений первичной медицинской сети. Миртазапин при лечении людей с умеренной или тяжелой депрессией изучался в модельных исследованиях в Великобритании и Австрии. В исследовании проходящем в Великобритании Borghi и Guest (Borghi et al., 2000) выявили, что

лечение миртазапином было и более эффективным и менее дорогим в сравнении с амитриптилином и флуоксетином. Высокая потребительская цена препарата компенсировалась меньшей выраженностью побочных эффектов и меньшей потребностью во врачебной помощи.

В Австрии, Brown с коллегами (Brown et al., 1999) установил экономическую эффективность миртазапина в сравнении с другими антидепрессантами.

4.4.4 Специфические серотонинергические антидепрессанты (ССА)

Под контролем управляющей организации в США (Revicki et al., 1997) и Канадской медицинской страховой компании (Anton et al., 1995) на двух моделях произведена оценка «полезности» нефазодона при депрессии. «Затраты-эффективность» устанавливались в ходе лечения 30-летних женщин с депрессией и оба исследования выявили, что лечение нефазодоном экономически эффективнее, чем лечение имипрамином (ТЦА) или флуоксетином (СИОЗС). Результаты оказались высокочувствительными к допущениям, особенно к эффективности и выбываниям.

4.5 Оценка рентабельности лечения антидепрессантами и программируемой помощи

Направление, в котором начинается антидепрессивная терапия выбирается клиницистом и может влиять на исход и соответственно рентабельность терапии. В ходе трех исследований изучалась рентабельность управляемого (программируемого) терапевтического ведения против общепринятой стратегии при лечении депрессии с самого его начала. Программа помощи основывалась на уровне образования пациента, долевом принятии решений и наблюдении. В двух исследованиях клинические результаты выявили отсутствие существенной разницы в достижении терапевтического эффекта и в объеме затрат на лечение (Simon et al., 2000b; Simon et al., 2002). Однако, аналитическая модель принятия решений показала, что повышение правильности ведения, в случае протокола ведения пациента, максимально усилило развитие улучшений и увеличило полезность терапевтического сопровождения находящихся на больничном пособия (Sturm et al., 1995).

Положение 1

Суммированные данные экономических оценок антидепрессивного лечения.

Что мы знаем:

- Данные рентабельности СИОЗС в сравнении с ТЦА убедительны
- Данные рентабельности представителя третьего поколения СИОЗС – эсциталопраме – накапливаются
- На основании имеющихся данных венлафаксин и миртазапин являются более экономически-рентабельной терапевтической альтернативой СИОЗС
- Новые мероприятия по ведению пациентов продемонстрировали способность увеличивать эффективность антидепрессантов

Что мы не знаем:

- Должны быть еще предприняты крупномасштабные опробованные на практике (РКИ или наблюдения) сравнения новейших антидепрессантов с СИОЗС
- Моделирование ограничено в применении, поскольку зависит от качества данных, на которых оно базируется и сопряжено с допущениями
- Большинство исследований проводится в высокоразвитых странах, существуют многочисленные фундаментальные различия в системах здравоохранения, вследствие чего трудно определить, возможно ли распространение полученных данных на все страны

4.6 Экономическая оценка фармакотерапевтических стратегий

Экономическая оценка имеет некоторые ограничения. Во-первых, результаты клинических исследований зачастую неубедительны вследствие короткого периода наблюдения и недостаточной силы демонстрирующей разницу в затратах. Во-вторых, результат экономического моделирования сильно зависит от допущений; во многих случаях выводы меняются, если появляются новые данные, когда меняется цена препаратов или в случае различных точек зрения на сходные допущения (особенно в модельных исследованиях). Несмотря на это, можно установить общие тенденции в результатах, также как и области, требующие уточнения.

Данные по исследованиям рентабельности СИОЗС в сравнении с ТЦА убедительны. Большое количество исследований демонстрируют, что СИОЗС имеют более высокую стоимость, но более низкое количество затрат на врачебную помощь, и система по которой использование СИОЗС становится еще более возможным – это применение существенно более дешевых дженериков. Данные о рентабельности представителя третьего поколения СИОЗС – эсциталопрама – накапливаются. Модели продемонстрировали, что несмотря на большую, чем у циталопрама стоимость, он добивается хороших результатов лечения и уменьшает вероятность госпитализации лучше циталопрама и с более низкими затратами.

Новейшие антидепрессанты заполнили рынок, и существуют единичные примеры выполненных на практике (или по меньшей мере публикующихся) испытаний (РКИ или наблюдение) по сравнению их с уже существующими антидепрессантами. Вместе с другими данными из экономических моделей, трудно суммировать данные по экономической эффективности этих вмешательств. Во многих случаях, сконструированные модели полностью основываются на точке зрения специалиста, планирующего измерение, и точность оценок, используемых командой специалистов в достижении результатов, зачастую не описана четко и ясно в литературе. Эти несоответствия ограничивают обобщение и применимость исследований, и затрудняет четкое описание результатов. Однако, основываясь на имеющихся данных, можно говорить, что венлафаксин и миртазапин являются более рентабельной альтернативой СИОЗС.

Психотерапия рентабельна в некоторых группах пациентов, но в сравнении с терапией антидепрессантами её рентабельность не вполне ясна. Экономическая оценка комбинации психотерапии и фармакотерапии нуждается в уточнении.

И, наконец, новые мероприятия по ведению пациентов продемонстрировали способность увеличивать эффективность терапии антидепрессантами, но исследования имели место лишь на территории США, и - с учетом фундаментальных различий в системах здравоохранения в мире - трудно определить, возможно ли распространение полученных данных на другие страны.

4.7 Значение экономической оценки для выбора фармакологического лечения

Растущее понимание необходимости совершенствования не только эффективности, но и экономической эффективности медицинских вмешательств, породило разнообразные направления способов экономической оценки. Здесь представлены два наиболее важных.

Среди существующих подходов к измерению совокупных расходов и затрат при определенных патологиях, лидируют способы оценки, называемые «стоимость болезни» и

«глобальное бремя» болезни. Совсем недавно внимание стало уделяться затратам, не связанным с оказанием медицинской помощи, которые, как мы успели заметить, могут быть очень значительными для людей, страдающих депрессией. Пока подсчет стоимости болезни может быть полезен потому, что может повысить понимание масштабов и размаха влияния проблем психического здоровья, которые не подменяются рассмотрением расходов и результатов лечения. Требования для экономических оценок определенных способов или тактик лечения, вырабатываемые анализом «затраты-эффективность» и сходными способами анализа, удовлетворяются в ходе клинических исследований или при обобщении данных наблюдения в естественных условиях. Хорошо поставленная экономическая оценка может привести ценные данные для всестороннего исследования и разработки, как общих принципов, так и применения на практике. И может улучшить решения связанные с финансированием и снабжением служб, и поможет усовершенствовать продуктивность убыточных служб здравоохранения и эффективно распределить ресурсы.

В этом документе мы представили экономическую оценку лечения антидепрессантами, сделанную на основании новейшего систематического обзора международных литературных данных. Качество многих исследований разочаровывает. Среди недостатков методологии подхода можно отметить следующие:

- Небольшой объем выборки исследований для удовлетворения требований экономических гипотез
- Ограниченная система измерения издержек
- Редкость сходных рандомизированных исследований и, следовательно, небольшое число исследований с хорошей собственной валидностью
- Небольшое число больших наблюдательных исследований с надлежащей стандартизацией и, следовательно, ограничение внешней валидности некоторых результатов
- Нехватка таких методов анализа, как анализ «затраты-полезность» и анализ «затраты-выгода(польза)» делает невозможным использование существующей базы данных для сравнения с данными эффективности за пределами психиатрической службы

Экономические оценки лечения депрессии антидепрессантами, по сути, ограничены собственным контекстом. Последствия самой болезни и результатов лечения отражаются на системе обслуживания и на социальных отношениях, и имеют значительные различия в каждой стране и даже местности, и они используются в ходе экономических оценок. Поэтому экстраполировать эти данные на другие страны еще труднее, чем клинические данные. Почти полностью отсутствующая подробная оценка экономической эффективности лечения депрессий обусловлена также различной организацией систем здравоохранения.

4.8 Экономическая оценка психологических методов лечения

Психологические методы коррекции депрессий распространены очень широко и включают когнитивно-бихевиоральную терапию (КБТ), психологическое консультирование и психотерапию. Психологические методы коррекции депрессии уже оценивались с точки зрения эффективности (смотри выше), поэтому основная цель - экономическая оценка - призвана выяснить: может ли высокая изначальная стоимость лечения компенсироваться потенциальным снижением стоимости препаратов и уменьшением посещений других специалистов (вопрос ценового смещения) или дополнительной необходимостью расходов для достижения улучшения (вопрос экономической эффективности). В литературных источниках по вопросам оценки отражено, что в ходе стандартного лечения психологические методы воздействия сопровождают весь процесс медикаментозного лечения, которое может проводиться как антидепрессантами, так и без них. В некоторых источниках, на которых мы здесь остановимся, производится прямое сравнение антидепрессантов с психологическими методами терапии.

В экономический анализ было включено 120 пациентов, начавших терапию депрессии, путем рандомизации получены четыре группы, различающиеся по методам лечения: группа получающая когнитивно-бихевиоральную терапию клинического психолога, группа психологического консультирования, группа под опекой социального работника и группа пациентов получающих амитриптилин под наблюдением психиатра и терапевта (Scott et al., 1992). После 16 недель наблюдения была отмечена положительная динамика состояния всех пациентов, но затраты на лечение в группе, получающей специальное лечение были в два, а то и больше раз выше, чем в группе со стандартной помощью. Учитывая такой непродолжительный период наблюдения, трудно сделать четкие выводы, но авторам рекомендовано провести дополнительное более продолжительное исследование, которое также включало бы и более четкое определение понятия «затраты».

Более свежие данные - исследование Miller и коллег (Miller et al., 2003), в котором сравнивалось психологическое консультирование и терапия антидепрессантами в первичной медицинской помощи в случае легкой или умеренной депрессии.

За 12 недель наблюдения не выявлено существенных различий ни в эффективности, ни в затратах. Bootstrap-анализ (метод Bootstrap, имитация повторного сбора данных) показал, что применение антидепрессантов оказалось более рентабельной стратегией для большинства пациентов, и выявил, что большая рентабельность психологического консультирования при лечении депрессии в первичной медицинской сети, по сравнению с лечением антидепрессантами, не доказана.

Экономическая эффективность психотерапии и медикаментозной терапии была изучена в исследованиях, проходивших в Канаде, США и Великобритании. В одном из исследований в ходе РКИ на базе первичной сети, пациенты с дистимией были рандомизированы в группы: группу, получающую интерперсональную психотерапию (ИПТ), ИПТ в сочетании с сертралином (СИОЗС) и получающую только сертралин (Browne et al., 2002). Клинические данные двухлетнего наблюдения показали, что нет статистически значимых различий в эффективности при лечении только сертралином или при сочетании его с психотерапией, но оба эти метода значительно превосходили по эффективности применение только психотерапии. Социальные издержки были существенно ниже в группе, получавшей психотерапию, но не отмечалось какой-либо связи затрат и эффективности, так что возрастающая экономическая эффективность лечения неизвестна. Авторы подчеркнули важность и потенциальное экономическое значение сочетания психотерапии и психофармакотерапии.

Интерперсональная психотерапия, фармакотерапия нортриптилином (ТЦА) и рутинное наблюдение сравнивались с помощью анализа рентабельности в США (Lave et al., 1998). В ходе наблюдения было обнаружено, что в группе, получающей психотерапию, также как и в группе с применением фармакотерапии результаты лечения были лучше, чем при простом наблюдении, кроме этого в случае фармакотерапии динамика была несколько лучше, чем при психотерапии. Затраты на лечение методом психотерапии и фармакотерапии оказались выше, чем при обычном ведении. Приращение затрат по параметру (коэффициенту) QALY составило 11,695\$ для нортриптилина и 15,358\$ для интерперсональной психотерапии, что указывает на предпочтение медикаментозной терапии принимающими решение.

Моделируемый анализ полезности на выборке пациентов с рекуррентной депрессией выполнен для сравнения интерперсональной психотерапии, имипрамина (ТЦА) и комбинации обоих методов в сравнении с группой пациентов, получающих плацебо (Kamlet et al., 1995). Модели и методы моделирования использовались для оценки затрат и выгод данных разновидностей поддерживающих методов терапии и авторы указывают, что поддерживающая медикаментозная терапия зарекомендовала себя, как более экономически выгодный метод.

У пациентов, страдающих депрессией и находящихся в отношениях с партнером с осуждающей позицией, более значительные улучшения в результатах лечения отмечены в группе получающей психотерапию в паре, в сравнении с группой с медикаментозной терапией (Leff et al., 2000). В группе, получающей психотерапию, затраты оказались больше, но высокие затраты компенсировались более редкими обращениями к врачам других специальностей, в результате чего существенных различий в общих затратах в ходе наблюдения не выявлено. Авторы предостерегают: результаты данного исследования не могут быть экстраполированы

на индивидуумов, страдающих депрессией и живущих с гетеросексуальным партнером; эти выводы ограничены большим количеством недостающих для экономической оценки данных.

Положение 2

Суммарная экономическая оценка методов психотерапии и медикаментозной терапии депрессии.

Что мы знаем:

- Психотерапия экономически эффективна для определенных групп пациентов, но уступает по экономической эффективности медикаментозному лечению (антидепрессантам).

Что мы не знаем:

- Экономическая оценка комбинированного (психотерапия и психофармакотерапия) метода нуждается в уточнении.

5 Диагностика и эпидемиология.

5.1 Диагностика депрессивных расстройств

В соответствии с данными ВОЗ депрессивные расстройства имеют первостепенное медико-экономическое и социо-экономическое значение, поскольку эти психические расстройства являются наиболее частой причиной психосоциальной дезадаптации, как описано в главе 5.2. Несмотря на активно проводимые в последние десятилетия биологически ориентированные исследования в области психиатрии, этиология депрессивных расстройств до конца не выяснена, допускается мультифакторный генез. Более того, несомненную роль в биологической вариабельности играют психологические и социальные факторы в качестве основных причин нарушения гомеостатических механизмов центральной нервной системы. Так называемые катехоламиновая и серотонинергическая гипотезы (Burke et al., 1995), которые основаны на дефиците моноаминов (норадреналина и серотонина) в синаптической щели, играют важнейшую роль в понимании патофизиологии депрессии.

Депрессивные состояния, требующие специфической антидепрессивной терапии, классифицируются в соответствии с диагностическими критериями действующих диагностических систем, таких как DSM IV или МКБ 10. Депрессивные расстройства характеризуются одним или повторяющимися депрессивными эпизодами, продолжительностью не менее двух недель. Они сопровождаются разнообразными симптомами –аффективными, психомоторными нарушениями, нарушениями памяти и когнитивных функций, соматическими жалобами и психовегетативными нарушениями (Таблица 2).

Таблица 2

Симптоматология депрессивных расстройств (Американская психиатрическая ассоциация, 1994; ВОЗ, 1992; ВОЗ, 2005а)

Категория депрессивных симптомов	Перечень симптомов
Аффективные симптомы	Подавленное настроение
	Тревога
Психомоторные нарушения	Заторможенность
	Ажитация
	Потеря энергии и активности
Нарушения когнитивных функций и памяти	Чувство вины
	Чувство неполноценности
	Конгруентные или не-конгруентные бредовые переживания
	Трудности концентрации
	Нарушения памяти
Психовегетативные нарушения и соматические жалобы	Нарушения сна (трудности засыпания, ранние пробуждения)
	Суточные колебания
	Снижения аппетита и веса
	Сексуальные дисфункции
	Запоры
	Болевые синдромы
	Артериальная гипертензия
	Тахикардия

Существует пять основных критериев для диагностики большого депрессивного расстройства согласно критериям DSM IV, и 2 основных и как минимум два дополнительных для депрессивного эпизода согласно критериям МКБ-10 (см. в Таблице 3 (Bauer et al., 2002b)).

Таблица 3

Классификация и критерии большого депрессивного расстройства (DSM-IV, Американская психиатрическая ассоциация, 1994) и депрессивного эпизода (МКБ-10, Всемирная психиатрическая Организация, 1992). Адаптированный вариант (Bauer et al., 2002b)

DSM-IV	МКБ-10
<p>Большое депрессивное расстройство А. Отдельный эпизод (296.2х) В. Повторный эпизод (296.3х)</p> <p>Критерии (кратко): А. Свыше двух последних недель большую часть дня, почти ежедневно наблюдается 5 из нижеследующих признаков (1 и 2 должны быть обязательно):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. подавленное настроение 2. потеря интереса или активности практически во всех сферах жизни 3. значительное снижение или прибавка веса (более чем на 5% за месяц) или увеличение или снижение аппетита, наблюдаемое практически ежедневно 4. недостаточный или избыточный сон 5. психомоторная заторможенность или возбуждение (ажитация) 6. слабость или недостаток энергии 7. чувство неполноценности или чрезвычайное или неадекватное чувство вины (не только самоотчет в отношении болезни) 8. снижение способности мыслить или концентрировать внимание или трудности в принятии решений (по субъективной оценке или по мнению окружающих) 9. повторяющиеся мысли о смерти (не только страх смерти), суицидальные мысли или тенденции или продумывание способа суицида <p>В. Симптомы вызывают клинически значимый дистресс (трудности функционирования) или нарушают социальное, профессиональное функционирование или другую важную сферу активности.</p> <p>С. Симптомы не являются следствием органических причин или заболеваний.</p> <p>Д. Симптомы не могут быть объяснены тяжелой утратой (несмотря на то, что она может быть осложнена большой депрессией)</p>	<p>А. Депрессивный эпизод (F 32) В. Рекуррентное депрессивное расстройство (F 33)</p> <p>По тяжести:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Легкий (F--.0): • Умеренный (F--.1): • Тяжелый (F--.2): <p>Критерии (кратко): Существуют по меньшей мере 2 недели</p> <p>Основные :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. снижение настроения 2. потеря интереса и удовольствия от ранее приятного 3. снижение энергии, побуждений и повышенная утомляемость <p>Дополнительные симптомы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. трудности концентрации и внимания 2. снижение самооценки и уверенности в себе 3. идеи вины и неполноценности 4. ажитация или заторможенность 5. суицидальные тенденции и попытки 6. нарушения сна 7. потеря аппетита

Наличие специфических подтипов внутри одной диагностической группы, оказывает влияние на выбор специфической терапии антидепрессантами и на возможность неудач в терапии антидепрессантами. В дополнение к этому и коморбидные состояния могут оказывать влияние не только на выбор специфической терапии, но и на безопасность и клиническую эффективность лечения.

5.2 Специфические признаки манифестации депрессивных синдромов

5.2.1 Отдельный или повторяющиеся эпизоды большого депрессивного расстройства (DSM-IV), депрессивный эпизод или рекуррентное депрессивное расстройство (МКБ-10)

В обоих диагностических инструментах, DSM-IV и МКБ-10, разнообразные клинически различимые депрессивные синдромы объединены в пределах одной диагностической группы. С точки зрения обоих инструментов, для эффективного лечения пациента с первых дней терапии и возможности положительного ответа с первого подобранного препарата, полезно подразделять диагностические группы на подгруппы преимущественно по клиническим признакам, а также по биологическим показателям, таким как измерение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН-) оси. Более того, выделение подгрупповых характеристик подгрупп при планировании лечения или подборе препарата первой линии выбора может повысить эффективность терапии и сократить время клинически значимого положительного ответа на терапию.

5.2.1.1 Тяжесть состояния (Выраженность болезни)

Несмотря на факт отсутствия единого мнения на классификацию эпизодов по порядку возникновения на одинарные, или повторные (рекуррентные), эпизоды подразделяются на легкие, умеренные или тяжелые депрессивные расстройства. Формирование клинического заключения возможно с использованием диагностических критериев МКБ-10 или Шкалы общего клинического впечатления (CGI, пункт 1 – тяжесть состояния) (National Institute of Mental Health, 1976) или Шкал депрессии Гамильтона (Hamilton, 1986) или Монтгомери-Асберг (Montgomery et al., 1979).

Подразделение по тяжести проявлений болезни имеет большую клиническую значимость, поскольку существует единое мнение о приемлемости терапии легкой и умеренной депрессии методом психотерапии без дополнительной биологической терапии (психофармакотерапии или электросудорожной терапии). И существует возможность хорошего ответа на лечение пациентов с легкой или умеренной депрессией средствами фитотерапии, такими как St. John's wort (Kasper, 2001; Laakmann и др., 1998) или бензодиазепинами без применения

антидепрессантов (если нет особых ограничений по их применению) (Laakmann et al., 1998). Кроме того, существуют данные, что преимущественно в группе больных с тяжелой выраженностью депрессии наилучшие результаты дает применение ЭСТ, ТЦА или препаратов двойного действия – таких как венлафаксин, дулоксетин или миртазапин.

5.2.1.2 Психотическая депрессия (депрессия с психотическими проявлениями)

Психотические симптомы при депрессии, такие как галлюцинации или бред, бредовая ипохондрия, бредовое чувство вины или нигилистические идеи преимущественно совпадают с настроением (mood), но могут быть и неконгруентны подавленному настроению. Депрессия, сопровождающаяся психотическими проявлениями, свидетельствует об особой тяжести состояния и высоком суицидальном риске. Этот дополнительный фактор риска должен оказывать влияние на выбор терапевтического плана. Для получения хорошего терапевтического ответа пациентам с психотической симптоматикой рекомендуется комбинированное лечение антидепрессантами и нейролептиками (Coryell, 1996). Более того, в этой подгруппе пациентов, как способ первого выбора (Coryell, 1998), показано применение ЭСТ (Американская психиатрическая ассоциация, Комитет по ЭСТ, 2001), особенно в комбинации с фармакотерапией, как высокоэффективный способ, дающий более качественное и продолжительное улучшение (Birkenhager et al., 2004). Наряду с этим раннее применение лития в качестве аугментации показано именно этой группе пациентов в случае неэффективности лечения антидепрессантами (Bauer et al., 2003; Price et al., 1983).

5.2.1.3 Резистентность к терапии

От 30 до 50% пациентов не дают ожидаемого улучшения в ответ на первый курс адекватной фармакотерапии антидепрессантами. Адекватность терапии подразумевает использование препаратов с доказанной эффективностью на протяжении 4-6 недель в достаточной терапевтической дозе и хорошим комплайенсом пациента (приверженностью терапии) (Fava, 2003; Kupfer et al., 2003; Sackeim, 2001). Половина из этих пациентов терпят неудачу и при второй попытке лечения уже другим антидепрессантом. Некоторые авторы используют прием наращивания доз для выявления терапевтической резистентности. В дополнение к сказанному выше, фармакотерапевтические стратегии предполагают корректировку дозы, перевод на антидепрессант другого класса, перевод на другой антидепрессант из этого же класса, комбинированную терапию более чем одним антидепрессантом, фармакологические и нефармакологические стратегии аугментации (потенцирования) с учетом отсутствия возможности установить способ наиболее эффективного лечения для каждого индивидуума. Тем не менее, применение ЭСТ в сравнении со всеми перечисленными стратегиями клинически более эффективно (ECT review group, 2003).

5.2.1.4 Другие клинические особенности, возможно, влияющие на терапию антидепрессантами

5.2.1.4.1 Кататонические признаки, ажитированная и заторможенная депрессия

Такая кататоническая симптоматика, как кататонический ступор или каталепсия, включая выраженную психомоторную заторможенность, обездвиженность, и в виде противоположного проявления – выраженной ажитации и могут наблюдаться также у пациентов с депрессией (Fink, 1992; Starkstein et al., 1996; Taylor et al., 2003). Кроме хорошего терапевтического ответа на ЭСТ (Fink, 1992; Rohland et al., 1993), которая может быть в первую очередь рекомендована таким пациентам, назначение бензодиазепинов в активной фазе лечения может ликвидировать проявления данной симптоматики. В дополнение к этому, у некоторых пациентов с ажитацией или заторможенностью клинически эффективным воздействием на психомоторную симптоматику может быть применение антидепрессантов в качестве препаратов первого выбора (Kielholz, 1967; Kielholz, 1979). Рутинное для клинической практики применение седативных антидепрессантов или комбинации неседативных антидепрессантов с седативными бензодиазепинами для лечения пациентов с ажитацией, а препаратов активирующего действия – для пациентов с доминированием психомоторной заторможенности.

5.2.1.4.2 Меланхолические проявления

Согласно DSM-IV меланхолические проявления характеризуются сниженной способностью получать удовольствие и многочисленными соматическими симптомами (таблица 2) и психомоторными изменениями. Терапевтические последствия меланхолических проявлений идентичны таковым при тяжелой депрессии. Пациенты зачастую дают положительный ответ на стратегию литиевой аугментации и депривацию сна.

5.2.1.4.3 Атипичные проявления

В соответствии с DSM-IV для диагностики атипичной депрессии необходимо присутствие по меньшей мере двух симптомов: увеличение аппетита и прибавка в весе, гиперсомния, резкая вялость или чувствительность к межличностным реакциям отвержения. Эмпирический опыт

свидетельствует, что ингибиторы МАО (ИМАО) и СИОЗС превосходят по эффективности другие терапевтические методики (Andrews et al., 1994).

5.2.1.4.4 *Сезонность проявлений*

Повторяющиеся у пациентов ежегодные депрессии преимущественно в начале зимы или весной зачастую сменяются симптомами биполярного аффективного расстройства (глава 5.2.2). Депрессивные синдромы часто дополняются атипичными проявлениями (5.2.1.4.3).

Если депрессивные симптомы достигают степени умеренной выраженности, то никаких специфических различий в терапевтической тактике нет. В отличие от депрессивных проявлений, не имеющих сезонной зависимости, светотерапия (фототерапия) в данном случае может быть эффективным способом лечения и тактикой первого выбора (глава 15.3.7). В соответствии с доказанной эффективностью (Kasper et al., 1990; Rosenthal et al., 1985), светотерапия может использоваться изолированно для лечения легкой депрессии в качестве отдельного курса, но необходимо учитывать возможное усиление суицидальных мыслей в ходе светотерапии (Praschak-Rieder et al., 1997).

5.2.1.4.5 *Депрессивные синдромы при болевых расстройствах*

Большая депрессия и болевые синдромы – частые коморбидные состояния. Приблизительно 70% пациентов с большой депрессией предъявляют соматические жалобы (Simon et al., 1999b). Для обзора смотри также (Fava, 2002). Усиление болевых проявлений возможно вследствие соматических заболеваний и/или болевого синдрома при депрессии и затрудняет терапию. Наряду с такими психическими расстройствами, как соматоформные расстройства, смешанные психические и соматические заболевания, как фибромиалгия, или соматические заболевания (например, нейропатическая боль) также часто сопровождаются сниженным настроением и обострением боли. Наилучшие свидетельства эффективности при лечении нейропатической боли существуют для первого поколения антидепрессантов со смешанным серотонинергическим и норадренергическим механизмом действия, таких как ТЦА амитриптилин (Saarto et al., 2005). В дополнение к этим данным, в последние годы опубликованы сведения об эффективности антидепрессантов второго и третьего поколения при лечении болевых синдромов, сопровождающихся депрессией или без нее. Была показана эффективность антидепрессантов различных фармакологических классов, таких как СИОЗС, СИОЗН, НаССА (Mattia et al., 2002) и СИОЗСиН (Barkin et al., 2005; Gendreau et al., 2005). Похоже, что антидепрессанты с двойным механизмом действия (серотонинергическим и норадренергическим) особенно эффективны в терапии боли и соматических заболеваний с

болевым синдромом. Совсем недавно обсуждался факт более высокого процента ремиссий в данной подгруппе пациентов с большой депрессией (Fava, 2003b). В настоящее время антидепрессанты являются важным дополнением к терапевтическим стратегиям лечения болевых синдромов.

5.2.1.4.6 Депрессивные синдромы при расстройствах адаптации

За счет факта сходства симптоматики расстройств адаптации и симптомов большого депрессивного расстройства, а также того, что эпизоды большой депрессии могут развиваться после ситуации значительного психосоциального стресса, необоснованно назначать пациентам, страдающим расстройством адаптации, другую терапию, нежели пациентам с эпизодом большой депрессии. Это особенно важно в период купирующей терапии. Даже с учетом небольшого количества исследований по контролю эффективности лечения расстройств адаптации, ретроспективные обзоры и клинический опыт свидетельствуют (Nameed et al., 2005), что нет существенной разницы в терапевтическом ответе этих двух диагностических категорий. Различия есть в более раннем и более интенсивном использовании поддерживающей психотерапии в случае расстройств адаптации, и возможно более коротком курсе противорецидивной терапии в случае стабилизации психосоциальных показателей.

5.2.2 *Биполярная депрессия*

Диагностические критерии для депрессии при биполярном расстройстве I типа идентичны описанным для эпизода униполярной депрессии (глава 1 и таблица 3). В дополнение к этим симптомам должен наблюдаться хотя бы один маниакальный или смешанный эпизод, включающий период неадекватно и устойчиво повышенного или с элементами раздражительности настроения и повышенной активности, в течение не менее одной недели (или даже меньше, в случае необходимости госпитализации). В течение этого периода отмечается неадекватно завышенная самооценка или переоценка собственных возможностей на фоне сниженной потребности во сне, гиперактивности, психомоторного возбуждения, скачки мыслей и идей, отвлекаемости и речевого напора, которые нарушают социальное функционирование. В случае смешанного эпизода эти симптомы наблюдаются наравне с депрессивными, по меньшей мере в течение 1 недели. В случае II типа биполярного аффективного расстройства в анамнезе пациента должен присутствовать, по меньшей мере, один эпизод гипомании, т.е. маниакальные проявления незначительной выраженности,

длящийся не менее 4 дней. Проявления депрессии при биполярном расстройстве идентичны таковым при униполярном течении. Поскольку в период первого депрессивного эпизода информация о маниакальных состояниях неизвестна, то диагноз БАР почти у 50% молодых пациентов с депрессией ставится позже (Goldberg, 2003). Несмотря на фактическое сходство, в случае униполярной депрессии существуют более четкие научные представления об эффективности и эффекте антидепрессивной терапии, таким образом, препараты, вызывающие улучшение в случае униполярной депрессии, могут использоваться и при биполярном депрессивном расстройстве. Поскольку существует риск перехода депрессивного эпизода в гипоманиакальный или маниакальный под действием антидепрессантов (определяемый как эффективность в резистентных к терапии случаях) преимущественное использование СИОЗС может рассматриваться как терапевтическая стратегия первого выбора (Grunze et al., 2002). ТЦА, обратимые ингибиторы МАО и антидепрессанты двойного механизма действия, такие как ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) должны комбинироваться с нормотимиками для предотвращения риска смены фазы состояния.

5.2.3 Дистимия и большой депрессивный эпизод на фоне дистимии («двойная депрессия»)

Диагностические критерии для дистимии и большого депрессивного эпизода отличаются преимущественно по тяжести проявлений и продолжительности. Дистимия характеризуется хроническим снижением настроения, не достигающим выраженности депрессии. Дополнительный, накладывающийся большой депрессивный эпизод может наблюдаться у пациента, уже страдающего дистимией, и диагностируется как «двойная депрессия» или «двойное большое депрессивное расстройство». Дифференциальная диагностика для данных состояний особенно трудна в случае, если дистимия следует за эпизодом большой депрессии, поскольку симптомы в этом случае неотличимы от проявлений частичной ремиссии большой депрессии, что в данном случае и диагностируется. Только после наступления полной ремиссии спустя 6 месяцев, последующая сохраняющаяся депрессивная симптоматика расценивается как дистимия. Поскольку для всех этих диагностических категорий эффективны те же самые антидепрессанты, то терапевтическая тактика идентична и при большом депрессивном расстройстве и при дистимии и при двойной депрессии. В дополнение к этому может использоваться нейрорепетитивная терапия, такая как амисульприд (Roccs et al., 2002; Zanardi et al., 2005). С учетом хронической природы существования дистимии может быть эффективным раннее применение психотерапевтических методов. Терапевтические задачи должны формулироваться более сдержанно/осторожно, поскольку для этой категории пациентов менее характерно полное выздоровление (Judd et al., 1998).

5.2.4 Короткие циклы депрессии (в рубриках DSM-IV диагностируется как подпороговое большое депрессивное расстройство, в МКБ-10 как рекуррентное депрессивное расстройство)

Рекуррентная короткая депрессия (RBD) характеризуется ежемесячными непродолжительными депрессивными эпизодами. Сочетание большого депрессивного расстройства и рекуррентной короткой депрессии называется «комбинированная депрессия», которая относительно широко распространена. Учитывая большой риск суицидальных мыслей и тенденций, при комбинированной и рекуррентной короткой депрессии оправданы специфичные для этих состояний терапевтические подходы. Большинство исследований направлены на оценку эффективности терапии антидепрессантами только при большом депрессивном расстройстве. Для изучения рекуррентной короткой депрессии и комбинированной депрессии необходим особый дизайн исследований. Вследствие этого терапевтические алгоритмы для рекуррентной короткой депрессии еще не выработаны (Pezawas et al., 2005).

5.2.5 Большое депрессивное расстройство и коморбидные заболевания

Поскольку коморбидные психические расстройства широко распространены при расстройствах настроения (Pincus et al., 1999), а их лечение дает существенные результаты, полезно учитывать вид и длительность коморбидных состояний при реализации плана лечения.

5.2.5.1 Расстройства I Оси

Более чем у половины пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством (MDD), можно диагностировать второе расстройство I оси или смешанную форму течения коморбидного расстройства (I и II оси) (Pincus et al., 1999).

5.2.5.1.1 Тревожные расстройства

Распространенность коморбидных тревожных расстройств, таких как паническое расстройство, фобии и генерализованное тревожное расстройство, в течение всей жизни, у пациентов с большим депрессивным расстройством составляет 40% (Hasin et al., 2005). Пациенты с большим депрессивным расстройством и коморбидным паническим расстройством по клиническому течению и тяжести состояния отличаются от пациентов, страдающих только депрессией (Grunhaus et al., 1994).

Коморбидные состояния могут снижать клиническую эффективность фармакотерапии антидепрессантами (Grunhaus et al., 1986), что необходимо учитывать при обдумывании плана лечения. Успешной терапевтической стратегией является назначение антидепрессантов, эффективных как при депрессии, так и при тревожных расстройствах, и применение сопутствующих специфических психотерапевтических приемов для коррекции депрессии и тревожных расстройств.

5.2.5.1.2 Злоупотребление психоактивными веществами

Употребление алкоголя, никотина и запрещенных препаратов - довольно распространенный феномен, коморбидный большому депрессивному расстройству, с процентом коморбидности 40%, 30% и 17% соответственно (Hasin et al., 2005). Не только фармакокинетические и фармакодинамические особенности, но и психосоциальные последствия злоупотребления оказывают существенное влияние на пропорции пациентов с улучшением и выздоровевших, поэтому необходим комбинированный терапевтический подход, воздействующий не только на депрессию, но и на коморбидное состояние. Это особенно верно для психотерапевтического и психологического воздействия, но также применимо и для фармакологической лечебной тактики; например, выбирая антидепрессанты с низким фармакологическим потенциалом взаимодействия, свойственным СИОЗС и антидепрессантам двойного действия.

5.2.5.2 Ось II – расстройства личности

Около одной трети пациентов с большим депрессивным расстройством страдают сопутствующими расстройствами личности. Наиболее часто встречаются – обсессивно-компульсивное расстройство (16%), параноидное (10%) и шизоидное (7%) личностные расстройства, другие формы также встречаются, но в гораздо меньшем количестве (Hasin et al., 2005). Широко описан феномен ухудшения эффективности биологических методов антидепрессивной терапии при такой коморбидности, в то время как депрессия может быть положительным прогностическим фактором коррекции личностных расстройств (Shea et al., 1992). Важно раннее применение в ходе лечения психотерапии с установками, адаптирующими к продолжительности лечения коморбидного состояния.

5.2.6 Большое депрессивное расстройство и коморбидные соматические заболевания

5.2.6.1 Общесоматические заболевания

Депрессия часто сопутствует тяжелым и хроническим соматическим заболеваниям. За счет сходства депрессивных синдромов, развивающихся при большом депрессивном расстройстве, расстройствах адаптации или органических депрессиях при патологических состояниях или в результате действия определенной медикаментозной терапии (например, стероиды, интерферон, химиотерапия), выбор антидепрессивной терапии в дополнение к основному лечению, должен руководствоваться не этиологическим принципом, а исходить из оценки тяжести депрессии, факторов риска коморбидных соматических заболеваний и предписанных для соматического заболевания препаратов.

Если причиной развития депрессивного состояния послужили органические причины («органическая депрессия») и есть методы лечения этого органического заболевания, то в случае сопутствующего легкого или умеренно тяжелого депрессивного синдрома, терапия основного заболевания является тактикой лечения первого выбора (например, заместительная терапия гормонами щитовидной железы при гипотиреозе). В случае тяжелой депрессии или риска суицида, необходимо дополнительное лечение антидепрессантами. Эта тактика верна и в случае органических причин, которые невозможно избежать (например, иммунодепрессивная терапия в случае трансплантации) и некурабельных состояний (инсульт). Возможные органические причины для развития депрессии суммированы в Таблице 4.

Таблица 4

Возможные органические факторы, имеющие возможное этиологическое отношение к депрессивным расстройствам

Категория органических болезней	Органическое заболевание
Неврологические заболевания	Инсульт
	Деменция
	Эпилепсия
	Хорея Гентингтона
	Гидроцефалия
	Инфекции ЦНС
	Новообразования ЦНС
	Болезнь Паркинсона
	Нарколепсия
	Синдром апноэ во сне
	Черепно-мозговая травма
	Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия)
Эндокринные заболевания	Заболевания надпочечников (Болезнь Иценко-Кушинга, Болезнь Аддисона)
	Гиперальдостеронизм
	Гипер- или гипопаратиреозидизм
	Гипер- или гипотиреозидизм
	Послеродовые гормональные изменения
Другие соматические заболевания	Новообразования
	Сердечно-легочные заболевания
	Порфирия
	Уремия
	Авитаминозы (витамина В12, С, ниацина или тиамина)
Фармакогенная депрессия	Анальгетики (ибупрофен, индометацин, опиаты, фенацетин)
	Антибиотики (стрептомицин, сульфаниламиды, тетрациклины)
	Антигипертензивные средства (Бета-блокаторы, клонидин, препараты дигиталиса)
	Химиопрепараты (аспарагиназа, азатиоприн, блеомицин, триметоприм, винкристин)
	Иммунодепрессивные средства (микофенолатамофетил, такролизм, кортикостероиды)
	Классические антипсихотики (галоперидол, бенперидол)

5.2.6.1.1 Сердечно-сосудистые заболевания

Многочисленные исследования подтверждают факт взаимосвязи соматических заболеваний и риска развития депрессивных симптомов коморбидного большого депрессивного расстройства или расстройства адаптации. Кроме того, коморбидная депрессия значительно влияет на исход лечения ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда (Frasure-Smith et al., 1993; Musselman et al., 1998). Депрессия повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от других факторов риска (Penninx et al., 2001) и может рассматриваться как независимый дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (Wulsin et al., 2003). Тяжесть депрессии (Penninx et al., 2001) или наличие большого депрессивного расстройства (Schulz et al., 2000), могут рассматриваться, как самые значительные факторы. Другие формы депрессии рассматриваются как менее опасные. Возможно, что другим важным фактором является активация центральной стресс-регуляторной системы - у большинства пациентов с депрессией отмечается преимущественная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Lederbogen et al., 1999).

И как следствие – вывод о важности полной коррекции депрессивной симптоматики. Важно применять терапию антидепрессантами, имеющими наименьшее взаимодействие с другими лекарственными средствами и не оказывающими никакого влияния на кардиологический статус, ритм и силу сердечных сокращений. К ним относится большинство СИОЗС, СИОЗН и препараты двойного действия. Поскольку депрессия может ухудшить коронарный кровоток (Lederbogen et al., 2001), внушает доверие тактика применения СИОЗС для коррекции агрегации тромбоцитов (Maurer-Spurej et al., 2004) и может принести дополнительную пользу пациентам с сердечно-сосудистым заболеванием и коморбидной депрессией.

5.2.6.1.2 Эндокринные расстройства, сахарный диабет

Депрессия может рассматриваться как фактор риска развития сахарного диабета II типа (Eaton et al., 1996), принимается и теория двунаправленного положительного взаимовлияния (Eaton, 2002; Evans et al., 2005). Также описано негативное влияние депрессии на терапевтический комплаенс, риск сосудистых осложнений и развитие нетрудоспособности. С другой стороны, эндокринные нарушения, которые, как известно, присутствуют при депрессии в виде гиперкортизолемии, могут способствовать развитию диабета. Показана эффективность лечения антидепрессантами больных сахарным диабетом, но остается неясной их потенциальная способность снижать уровень глюкозы и гликолизированного гемоглобина в крови (Evans et al., 2005). С другой стороны, необходимо учитывать, что антидепрессанты и антипсихотики с седативным действием за счет антигистаминергического действия могут

способствовать усилению и развитию метаболического синдрома, значительно ухудшающего течение сахарного диабета.

5.2.6.1.3 Заболевания почек

Тяжелое острое или хроническое почечное заболевание может вызвать расстройство адаптации с депрессивным синдромом (Kimmel et al., 2005). Они также могут быть сопряжены с психосоциальными трудностями, в свою очередь, способными спровоцировать возникновение эпизода большого депрессивного расстройства. В обоих случаях в плане лечения необходимо предусмотреть антидепрессанты. Также наряду с психотерапевтическим консультированием может понадобиться применение антидепрессантов. Терапия антидепрессантами при почечной недостаточности затруднена вследствие следующих причин: сниженный почечный клиренс может провоцировать проявление побочных и токсических эффектов антидепрессантов. Известны повышение чувствительности к действию антидепрессантов (Finkelstein et al., 2002), а также значительная непредсказуемость и индивидуальная вариабельность эффекта (Dawling et al., 1982).

Тем самым, необходим тщательный подбор дозы препарата; лечение рекомендуют начинать с половины стандартной дозы. Рекомендуются антидепрессанты с низким потенциалом межлекарственного взаимодействия через систему цитохромов Р-450, такие как СИОЗС сертралин или циталопрам. Тщательный мониторинг побочных эффектов и, иногда, измерение уровня препарата в крови – важные инструменты контроля возможной передозировки препарата. С другой стороны, при декомпенсации почечной недостаточности на конечной стадии заболевания, когда необходимыми становятся процедуры гемодиализа, гемоперфузии и гемофильтрации, возможно снижение уровня антидепрессантов в крови и для коррекции дозы может потребоваться мониторинг уровня препарата в крови, оценка эффективности и побочных эффектов.

5.2.6.1.4 Заболевания печени

Антидепрессанты метаболизируются в печени, лишь небольшое количество некоторых препаратов, например, 2 % поступившего пароксетина, секретируется почками и выводится с мочой (Tossani et al., 2005). Антидепрессанты занимают пятое место в ряду препаратов, оказывающих неблагоприятное влияние на печень (Andrade et al., 2005). Гепатотоксическое действие антидепрессантов проявляется в кратковременном повышении активности печеночных ферментов, и возможном молниеносном течении печеночной недостаточности. При депрессиях на фоне заболеваний печени необходимо использовать препараты с минимальным воздействием на печень. ТЦА и ИМАО совместно с нефазодоном обладают

большим гепатотоксическим эффектом, нежели новейшие препараты – такие как СИОЗС (Lucena et al., 2003). Используя СИОЗС и другие современные средства, также необходимо тщательно подбирать терапевтическую дозу для предотвращения побочных эффектов и токсического эффекта, поскольку клиренс антидепрессантов и их метаболитов снижен, вследствие чего увеличено время полувыведения (Demolis et al., 1996; Joffe et al., 1998; Suri et al., 2005). Как дополнительный метод, при нарушении функции печени, возможно применение милнаципрана без необходимости подбора дозы (Montgomery et al., 1996; Puozzo et al., 1998).

5.2.6.2 Неврологические заболевания

Депрессия коморбидна большинству неврологических заболеваний, уровень распространенности варьирует от 20 до 50% среди пациентов с эпилепсией, инсультом, деменцией, болезнью Паркинсона и рассеянным склерозом (Kanner, 2005b). Заместительная терапия неврологических расстройств, например, прием кортикостероидов, повышают риск депрессии, как побочного эффекта терапии. Более того, фармакотерапия антидепрессантами обязательна при умеренной и тяжелой выраженности депрессии. Необходимо учитывать, что противоположный эффект антидепрессантов проявляется в повышении риска ухудшения неврологического состояния получавших лечение пациентов. К примеру, у пациентов, принимающих высокие дозы антидепрессантов, вероятность припадков значительно повышается. Это особенно важно при применении ТЦА; высокий риск был описан и в случае лечения мапротилином. СИОЗС способны удлинять приступы, например, во время ЭСТ (Curtan, 1995) или вызвать снижение уровня натрия в крови и, следовательно, снижение порога судорожной готовности (Pisani et al., 1999)

5.2.6.2.1 Эпилепсия

Описано взаимовлияние депрессии и эпилепсии (Kanner, 2005a). Резистентные к терапии пациенты, после темпоральной лобэктомии зачастую страдают постхирургической депрессией (Kanner, 2003) и им может понадобиться фармакотерапия антидепрессантами. В противоположность этому, описано исчезновение депрессии после лечения эпилепсии методом резекции (Spenser et al., 2003).

Поскольку даже низкие терапевтические дозы антидепрессантов могут инициировать судорожные припадки у пациентов с эпилепсией, обязательна осторожная тактика лечения с использованием антидепрессантов наименьшей активности. Должны быть продуманы возможные пути фармакокинетического взаимодействия антидепрессантов и антиконвульсантов, особенно карбамазепина.

5.2.6.2.2 *Инсульт и деменция.*

Известно, что пациенты, страдающие тяжелой депрессией и нуждающиеся в госпитализации, находятся в группе риска по развитию цереброваскулярных заболеваний (Nillson et al., 2004). Пациенты, госпитализированные с инсультом, зачастую страдают не только от неврологических нарушений, но также и от депрессивных проявлений, требующих лечения. Была предложена концепция «атеросклеротической депрессии» (Krishnan et al., 1995). Симптомы депрессии часто обнаруживаются при болезни Альцгеймера (Derouesne et al., 2004) и других формах деменции, но трудноотличимы от симптоматики органической апатии, отсутствия активности и эмоциональной лабильности. Тем не менее, симптоматическая терапия постинсультной депрессии антидепрессантами может быть необходима, но надо учитывать, что данные мета-анализа свидетельствуют об отсутствии какого либо положительного влияния на когнитивное функционирование и работоспособность пациентов (Anderson et al., 2004). Не отмечено согласующихся эффектов терапии в основе ремиссии депрессии или нетрудоспособности, но преимущества в ответ на лечение антидепрессантами после инсульта оправдывают фармакологическую тактику ведения (Hacket et al., 2004). Описан хороший эффект профилактической терапии миртазапином в предотвращении постинсультных депрессий (Niedermaier et al., 2004; Ween, 2005). Конечно же, недопустимы нежелательные явления, свидетельствующие об ухудшении течения деменции, например, за счет антихолинергического эффекта, или повышения риска цереброваскулярных расстройств. Следовательно, СИОЗС, СИОЗН, СИОЗСиН, НаССА расцениваются как более благоприятные в сравнении с ТЦА, назло теоретическим предположениям о благотворном эффекте их антихолинергических свойств.

5.2.6.2.3 *Болезнь Паркинсона*

Несмотря на то, что сведения о риске развития большой депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона несколько противоречивы (Hantz et al., 1994), есть данные, подтверждающие повышенную распространенность депрессии при болезни Паркинсона (БП) от 20-40% (Lieberman, 2006) и до 50% (McDonald et al., 2003). Кроме того, депрессия может предшествовать диагностике болезни Паркинсона (Schuurman et al., 2002). Несмотря на то, что не было публикаций данных контролируемых исследований, и лечение антидепрессантами при болезни Паркинсона дает неспецифические эффекты (Weintraub et al., 2005), лечение улучшает состояние пациентов и увеличивает качество жизни (NN, 2002). В большинстве случаев, СИОЗС и ИОЗСиН эффективны и хорошо переносятся (Lemke, 2002; Menza et al., 2004). Также потенциально эффективное лечение депрессии во время применения ингибитора МАО-В Селегилина для лечения БП (Bodkin et al., 2002) может быть включено в схему

лечения, несмотря на то, что терапевтическое влияние на депрессию в большинстве случаев невелико (Amsterdam, 2003). Необходимо учитывать потенциальную эффективность антихолинергического эффекта ТЦА при БП, но, в связи с тем, что сопутствующие заболевания сердца, гиперплазия простаты или глаукома часто встречаются у пожилых пациентов с БП, применение таких препаратов у этой группы пациентов должно быть осторожным (Cummings et al., 1999). Имеются данные об умеренной связи применения СИОЗС и развитием побочных эффектов в виде экстрапирамидных двигательных расстройств у пациентов с повышенной чувствительностью (Schillevoort et al., 2002). В эти расстройства включаются острая дистония, акатизия и утяжеление паркинсонизма (NN, 2001). На основании этих наблюдений, было сделано предположение о наличии взаимодействий между серотонинергическими и дофаминергическими системами (Lambert et al., 1998).

5.2.6.2.4 Диссеминированный энцефалит/ рассеянный склероз

Несмотря на то, что у пациентов с рассеянным склерозом часто бывают аффективные нарушения без депрессии, была обнаружена связь между рассеянным склерозом и депрессией (Pattern et al., 1997). В этих случаях следует иметь в виду терапию антидепрессантами.

5.2.6.2.5 Мигрень

В случае сочетания мигрени и большого депрессивного расстройства терапия антидепрессантами не только улучшает депрессивную симптоматику, но также может предотвращать приступы мигрени. ТЦА (амитриптилин) и СИОЗС (флуоксетин) были эффективны в обычных антидепрессивных дозах (Campo-Arias, 2004). Следует иметь в виду, что при лечении мигрени с использованием триптанов потенциально увеличивается риск развития серотонинового синдрома в случае сопутствующего применения СИОЗС, ингибиторов МАО или лития. Вследствие относительно малого количества данных о развитии серотонинового синдрома, который протекал в легкой или средней степени тяжести, совместное применение триптанов и СИОЗС или лития является относительным противопоказанием, тогда как применение ингибиторов МАО должно быть полностью исключено, в связи с недостаточным количеством опубликованных данных (Gardner et al., 1998).

5.3 Эпидемиология депрессивных расстройств.

Депрессивные расстройства очень распространены и являются причиной наибольшего количества лет нетрудоспособности (ЛН) (Всемирная Организация Здравоохранения, 2002). Их распространенность на протяжении жизни исчисляется 16%, распространенность в течение

12 месяцев около 7% (Ebmeier et al., 2006; Kessler et al., 2003). Международный Консорциум Психиатрической Эпидемиологии (ICPE) провел обследование 37 000 взрослых в 10 странах (в Америке, Европе, Азии) с использованием WHO-CIDI (Комбинированное Диагностическое Интервью Всемирной Организации Здравоохранения (Robins et al., 1988; Wittchen, 1994)). Распространенность депрессии в течение жизни имела большую вариабельность от 3% в Японии до 16,9% в США, в большинстве стран она колебалась от 8 до 12% (Andrade et al., 2003). При расширенном исследовании ВОЗ домашних хозяйств с применением WMH-CIDI более 60 000 взрослых в 14 странах (в Америке, Европе, на Среднем Востоке, Африке и Азии), 12 месячная распространенность расстройств настроения колебалась от 0,8% (Нигерия) до 9,6% (США) (Dimytenaere et al., 2004). Результаты этого исследования, а также результаты ICPE подчеркивают огромное влияние психосоциальных и культуральных факторов в манифестации и диагностике депрессии. Европейское Исследование Эпидемиологии Психических Расстройств (ESEMeD), проведенное с использованием тех же методов, что и исследование ВОЗ, выявило уровень 12 месячной распространенности расстройств настроения, который составил 4,2% в 6 Европейских странах, что соизмеримо с результатами ВОЗ (Alonso et al., 2004). Низкая распространенность в Нигерии может быть объяснена тем, что большинство диагностических критериев депрессии и шкалы, используемые в развитых странах, не подходят для измерения функциональных расстройств в сельских сообществах Африки, и что многие симптомы депрессии неправильно интерпретируются как признаки ВИЧ инфекции. При коррекции этой ошибки с использованием подходящих шкал и критериев симптоматики, в исследовании Bolton et al. частота вновь выявленных заболеваний при осмотре населения составила 21% для депрессии в Уганде (Bolton et al., 2004). Средний возраст начала заболевания от 20 до 30 лет (Ebmeier et al., 2006). Были выявлены отчетливые половые различия – женщины заболевали в два раза чаще, чем мужчины (Kessler, 2003). Средняя продолжительность депрессивного эпизода составляла 16 недель, около 90% пациентов страдало депрессией средней тяжести и тяжелыми формами, вызывавшими выраженное снижение функционирования (Kessler et al., 2003).

Таким образом, высокоэффективное и хорошо переносимое лечение необходимо всем пациентам, но, к сожалению, только 50% пациентов получают какое-либо специальное лечение в зависимости от тяжести заболевания и пола, которое можно рассматривать как адекватное только в 25% случаев (Hamalainen et al., 2004; Kessler et al., 2003).

Таким образом, врачам и прочим работникам медицинских служб необходимы знания о диагностике и лечении депрессивных расстройств.

6 Методология

6.1 Процесс согласования

В данном разделе нами предлагается логическое обоснование того, как данный технический обзор был разработан вплоть до настоящего этапа и как планируется его развитие в будущем. В 2005 г. CINP поручила проф. N. Sartorius создание рабочей группы для составления полного технического обзора использования и пользы от использования антидепрессантов в лечении униполярной депрессии. Также планируется, что данный обзор послужит документальной основой для окончательного заключения CINP по данному вопросу. Список членов рабочей группы приводится в настоящем обзоре.

Черновой вариант обзора был составлен д-рами Baghai, Barrett, Grunze, Knapp и представлен членам рабочей группы на первом собрании в январе 2006 г. Этот обзор доступных в настоящее время свидетельств основывается на данных поисковой системы Medline и получен в результате использования соответствующих поисковых слов, книг, статей и тезисов, опубликованных по результатам проведения ключевых конференций, посвященных данной тематике, которые известны авторам или о которых было им сообщено другими участниками рабочей группы, равно как и материалов, предоставленных по просьбе авторов производителями различных антидепрессантов. По результатам обсуждения чернового варианта членами рабочей группы в него были внесены изменения, а также дополнительные темы, разработанные членами рабочей группы и отрецензированные независимыми экспертами. В настоящее время второй вариант подготавливается к рассылке всем членам рабочей группы для второго рецензирования, а затем, по получении всех замечаний и поправок, - независимым экспертам и фармацевтическим компаниям, поддерживающим данное исследование, с целью выяснения их мнения и возможных комментариев. Затем полученные замечания и комментарии также будут рассмотрены и включены в третий вариант обзора, который затем будет переведен на несколько языков (китайский, французский, русский и испанский) и обсужден на нескольких региональных собраниях в различных странах мира в период с мая по октябрь 2006 г. По результатам первых региональных встреч будет составлен предварительный чистовой вариант, который должен быть передан президенту CINP к июлю 2006 г. Наконец, в обзор будут включены комментарии и замечания административных центров CINP, и окончательный вариант приготовлен к публикации.

6.2 Источники данных

Данные, необходимые для создания настоящего технического обзора, поступают из различных источников. Это база данных Medline до февраля 2006 г., библиотека Кокрейна, несколько

национальных и международных руководств по лечению, включая Практическое руководство Американской Психиатрической Ассоциации (АРА) по лечению пациентов с большим депрессивным расстройством (Американская Психиатрическая Ассоциация, 2000), руководства Канадской Психиатрической Ассоциации и Канадской Сети по проблемам лечения расстройств настроения и тревоги (CANMAT). Клиническое руководство по лечению депрессивных расстройств (Канадская Психиатрическая Ассоциация и Канадская Сеть по проблемам лечения расстройств настроения и тревоги (CANMAT)., 2001). Практическое руководство Германской Психиатрической, Психотерапевтической и Неврологической Ассоциации (DGPPN) по психиатрии, психотерапии в лечении аффективных расстройств (van Claker D. et al., 2000), Руководство Всемирной Федерации Обществ Биологической Психиатрии (WFSBP) по биологическому лечению униполярных депрессивных расстройств, части 1 и 2 (Bauer et al., 2002b, Bauer et al., 2002a), статьи из научных журналов, индексируемых системой Medline, соответствующие главы учебников и методической литературы, которые известны авторам или о которых было им сообщено другими участниками рабочей группы, равно как и материалы, предоставленные по просьбе авторов производителями различных антидепрессантов, выказавшими намерение поддерживать рабочую группу в настоящем исследовании. При вынесении суждения об эффективности лечения антидепрессантами рассматривались оригинальные данные, полученные в результате рандомизированных контролируемых исследований, а также метаанализа. При использовании метаанализа в качестве первичного источника данных авторы полностью осознавали методологическую ограниченность этого подхода (Anderson, 2000b).

Рабочая группа CINP также полностью осознает, что большинство использованных в настоящем техническом обзоре данных получены в результате клинических испытаний, проведенных на европеоидном населении Европы и Северной Америки. Таким образом, результаты могут оказаться нерепрезентативными для населения других регионов, и вследствие как биологических (например, метаболизм), так и транскультуральных различий в проявлении депрессивных эпизодов, может наблюдаться значительный разброс результатов. Также могут иметь место транскультуральные различия в применении медикаментов и, следовательно, в приверженности медикаментозному курсу лечения, а значит, и в исходах лечения. Например, Sugahara (Sugahara et al., 2005) приводит уровень соблюдения рекомендаций на 66,8% на протяжении 13 недель амбулаторного лечения антидепрессантами в непсихиатрической поликлинике в Японии, в то время как в западноевропейских и североамериканских странах уровень комплаентности обычно значительно ниже (Brown et al., 2005; Demyttenaere, 1998).

Таким образом, особое внимание будет уделено комментариям и замечаниям, сделанным на различных региональных конференциях, которые после рассмотрения рабочей группой будут включены в технический обзор для его усовершенствования и последующего расширения спектра его применения.

6.3 Ограничения

Как было подробно описано выше, данный обзор основывается на общедоступной информации, в базе данных Medline, и других данных, привлеченных к вниманию авторов.

Таким образом, читатель должен осознавать, что данный обзор может находиться под влиянием различных точек зрения. Неудачные исследования обычно либо не публикуются или публикуются по остаточному принципу и после большой задержки, ввиду незаинтересованности в этом спонсора и возможных помех маркетингу. Некоторые компании, но не все, принимают политику свободной доступности данных всех контролируемых и спонсируемых компанией исследований на своих Интернет-страницах. Однако, использование такой информации лишь некоторых, но не всех, компаний, могло бы несправедливо исказить изложенные в данном обзоре результаты и взгляды. Таким образом, члены рабочей группы решили использовать при написании данного обзора только сходно рецензированные статьи, опубликованные статьи и информацию из книг. Неопубликованные материалы и абстракты рассматривались, если они были представлены на больших конференциях или в качестве дополнительной информации. Рабочая группа надеется, что политика открытых данных, поддерживаемая лишь некоторыми компаниями, станет обычным источником информации для обзоров и даст возможность верно оценивать специфическую терапию. Другое важное методологическое положение, часто забываемое, состоит в том, что если данные двух исследований выявляют значительное позитивное влияние, это не значит, что эти два метода имеют одинаковую эффективность. Исследования не всегда сопоставимы по количеству включенных пациентов и по статистическим оценкам. Когда включается большое число плацебо наблюдений, различия по шкале депрессии Гамильтона в 2 балла могут быть значимыми, но клинически не явными. С другой стороны, подсчеты могут быть очень оптимистичными, но проведенными на малой выборке; в этом случае различие даже в 6 баллов по Шкале депрессии Гамильтона может терять значимость. Должна быть предельно понятна подлежащая работа над обзором по детализации методологии каждого упомянутого испытания и предоставлением читателю первоисточников. Уровень плацебо-положительных ответов может сильно отличаться за счет различных допущений в сопутствующей терапии, установочных параметрах, тяжести заболевания и т.д. Таким образом, значимые результаты могут быть скрыты за высоким положительным плацебо-ответом, создающим впечатление высокого

антидепрессивного эффекта плацебо. Трудно, в пределах данного обзора предоставить детальную информацию по каждому отдельному исследованию в отношении потенциальных ошибок. В заключение надо сказать, что сам по себе обзор не является безошибочным и неоспоримым, а может лишь направить читателя к первоисточникам. Ответственные решения о методе терапии, должны приниматься не на основании обобщения данных, а исходя из критической оценки источников.

7 Стандарты лечения

Согласно данным ВОЗ, менее 25% (в некоторых странах менее 10%) пациентов с депрессией получают хотя бы минимальное адекватное лечение: «Барьеры, препятствующие эффективному лечению, включают в себя нехватку ресурсов, специально обученного персонала, а также социальные стигмы, ассоциируемые с психическими заболеваниями, включая депрессию.

Доказано, что программы улучшения качества первичной медицинской помощи пациентам с депрессией совершенствуют:

- качество помощи,
- удовлетворение лечением,
- здоровье,
- функционирование,
- экономическую продуктивность и
- благосостояние семьи при разумных расходах». (Всемирная Организация Здравоохранения, 2005а)

Для выполнения данной задачи, точно так же, как и в случае других психических заболеваний (Goodwin, 2003), основы помощи пациентам с униполярной депрессией должны включать в себя:

- получение верного диагноза как можно быстрее в течение заболевания,
- получение полного доступа к психиатрическим и дополнительным службам и
- получение всеми нуждающимися расширенной помощи.

Диагностика

При сравнении рекомендаций и клинической практики в различных странах, становится очевидно, что не достигнут всеобщий консенсус в вопросе, кто именно должен ставить диагноз депрессии. В то время как в большинстве европейских руководств, включая

руководство WFSBP (Bauer et al., 2002b), содержится прямое или косвенное упоминание специально обученного психиатра, ставящего диагноз депрессии, в некоторых обзорных трудах специалистов из США признается роль врачей первичной звена медицинской помощи в установлении диагноза и начале первого этапа лечения. Консультация психиатра необходима, в случае если у пациента не отмечается явного улучшения состояния в течение восьми недель после начала лечения или если врач первичной помощи считает случай серьезным (Wittchen et al., 2002). Помимо потенциальных соображений экономической эффективности, основным аргумент в данном случае состоит в том, что обычно врачу первичной помощи удобней диагностировать и лечить депрессию, т.к. он несет ответственность за общий уход за пациентом, включая другие текущие заболевания, и таким образом оказывается способным эффективнее наблюдать за совместимостью лекарственных препаратов. Кроме того, пациенты обычно предпочитают сначала обращаться к врачу первичной помощи, в связи с соматическими жалобами, обычно являющимися частью депрессивного синдрома. Важная роль врача первичной помощи также подчеркивается в немецком исследовании (Wittchen et al., 2002), демонстрирующем, что 10,9% пациентов в случайной выборке посещающих врача первичной помощи, страдают депрессиями. Однако только у 55% из них лечащие врачи признали наличие депрессии, несмотря на то, что 72% врачей первичной помощи, принимавших участие в исследовании, считали свою компетенцию в области диагностирования депрессий хорошей.

Таким образом, аргументы в пользу консультации психиатра на ранних этапах включают в себя сложность установления дифференцированного диагноза в случае депрессивных расстройств, включая все соображения, приведенные выше, а также, что важнее всего, необходимость наличия соответствующих опыта и знаний для оценки возможности самоубийства или, в редких случаях, также и убийства.

При условии ограниченности материальных ресурсов, выделяемых на здравоохранение, например, в развивающихся странах, где психиатры часто буквально сидят на голодном пайке, пациентам необходимо обеспечить, по крайней мере, доступ к персоналу, обладающему необходимыми знаниями и опытом для того, чтобы диагностировать депрессию, например, специально обученным медицинским сестрам.

При наличии материальных ресурсов рекомендуется рассмотреть соответствие основных симптомов депрессии критериям DSM-IV (Американская Психиатрическая Ассоциация, 1994) или МКБ-10 (Всемирная Организация Здравоохранения, 1992), для повышения уровня уверенности в диагнозе депрессии и надежности диагностики. В этом, в особенности в случае возникновения сомнений, могут помочь структурированные интервью, например, Структурированное Клиническое Интервью для Диагностического и Статистического

Руководства по Психическим Заболеваниям (SCID). В силу больших временных затрат на проведение SCID в условиях первичной помощи, применение более краткого Международного Нейропсихиатрического Мини-интервью (MINI), может обеспечить вполне надежные диагнозы по DSM-IV или МКБ-10. Сопутствующие заболевания, в особенности тревожные расстройства и злоупотребление алкоголем или наркотиками, часто могут скрывать лежащее в основе симптомов депрессивное расстройство; с другой стороны, при установлении диагноза депрессии пациенты обязательно должны быть обследованы на предмет выявления других основных психических расстройств, так как это влияет на выбор лечения. Органические расстройства, такие как неврологические заболевания, например, рассеянный склероз или какие-либо иные поражения подкорковой и корковой областей головного мозга, лимбических структур, должны быть в любом случае исключены.

При установлении диагноза большого (униполярного) депрессивного расстройства следует оценить тяжесть симптоматики, функционального ухудшения и снижения качества жизни. При возможности это необходимо сделать на основании не только беседы с пациентом, но и анамнеза, предоставленного родственниками, и объективных данных, например, недавних отпусков по состоянию здоровья. Не только для характеристики депрессивного синдрома, но и для выбора соответствующего лечения и его условий, во время первого посещения врача необходимо оценить наличие психотических симптомов и, что важнее всего, суицидальных мыслей или планов у пациента. Прежде всего, суицидальность, как серьезная опасность в случае депрессивных расстройств, определяет план дальнейшего лечения, и в некоторых случаях необходимо задержать пациента в стационаре даже против его желания. При условии, что более чем 10% пациентов с депрессивными расстройствами совершали попытки самоубийства (Angst et al., 2005), острая суицидальность является чрезвычайной медицинской ситуацией, требующей немедленных и последовательных действий. Для получения полной клинической картины перед началом лечения следует проводить интервью с пациентом и, если возможно, с его родственниками для выяснения анамнеза заболевания и истории его лечения, равно как и обстоятельств течения и лечения всех сопутствующих психических и соматических заболеваний, включая лечение непсихиатрическими медикаментами. Поскольку психосоциальные факторы могут повлиять на начало депрессивного эпизода и воспрепятствовать успешному лечению, события последнего времени в жизни пациента следует тщательно записывать, потому что такие записи могут помочь при психотерапевтическом вмешательстве на раннем этапе, помимо медикаментозного лечения.

В особенности в случае если пациент слабо восприимчив к лечению, правильность поставленного диагноза должна подвергаться постоянным повторным проверкам. Например, успеху лечения может воспрепятствовать продолжающееся злоупотребление алкоголем или

наркотиками или расстройства личности. В дополнение к этому, не только при первичном ознакомлении с анамнезом пациента, но и далее в процессе лечения пациент и его родственники должны интервьюироваться на предмет выявления вновь появляющихся (гипо)маниакальных симптомов, поскольку в большинстве случаев биполярное расстройство проявляется первоначально в виде депрессивного эпизода. Появление (гипо)маниакальных симптомов обычно ведет к изменению плана лечения, например, прекращению приема антидепрессантов и переходу на тимостабилизаторы.

Доступ к психиатрическим службам

Следующие принципы доступа к психиатрическим службам были взяты из руководства ВАР по лечению биполярных расстройств (Goodwin, 2003), но они также применимы к униполярной депрессии:

1. Необходимо предоставлять возможность осмотра профессиональным психиатром с учетом возможностей применения как медицинского, так и психологического лечения депрессивных расстройств.
2. Пациент должен иметь доступ к врачебному вмешательству на ранних стадиях заболевания, включая возможность госпитализации.
3. Обязательно использование законных методов задержания для успешного ведения рискованных состояний в острых случаях серьезной депрессии, сопряженной с суицидальностью.
4. Необходимо проводить постоянное амбулаторное наблюдение, также многим пациентам может также понадобиться более сложное вмешательство в условиях сообществ.

Ранее уже рассматривался вопрос, кому следует устанавливать диагноз и начинать лечение: врачу первичной помощи, врачу общего профиля или специально обученному психиатру. В отношении свободного доступа к обследованию психиатром, включая возможность прямой госпитализации, необходимо заметить, что политика в области здравоохранения и страхования в разных странах пока не всегда придерживается этих стандартов, или же этот процесс может осложняться нехваткой материальных ресурсов. В любом случае, учитывая последствия неадекватно установленного диагноза и неадекватного лечения (включая обстановку лечения), что ведет к увеличению времени заболевания, хронификации и, в конечном итоге, к

потенциальному суициду, необходимо принять меры по внедрению этих стандартов по всему миру.

Расширенная помощь

Во всех руководствах (например, Американской Психиатрической Ассоциации (АРА, 2000), WFSBP (Bauer et al., 2002b, Bauer et al., 2002a)) существует общее понимание того факта, что вне зависимости от выбора того или иного типа медицинского вмешательства и лечения, общие компоненты психиатрического лечения и психотерапевтической поддержки должны начинаться на первом же этапе вмешательства и продолжаться в течение всего периода лечения (Bauer et al., 2002b). На первом этапе необходимо установить терапевтический альянс. Это означает, что психиатр или врач общего профиля принимает на себя всю ответственность за диагностирование, физический осмотр, прочие анализы и исследования, а также объяснение плана лечения пациенту и его родственникам. Он должен выделить время на то, чтобы выслушать жалобы пациента и всегда четко, понятно и правдиво сообщать пациенту свое мнение. Вместе с пациентом он должен разработать план лечения и определить подходящую для этого обстановку, а также, в случае назначения амбулаторного лечения, установить график посещений. На острой стадии рекомендованы посещения раз в неделю или раз в две недели (Bauer et al., 2002b), на последующей стадии и после исчезновения симптоматики адекватной считается частота посещений приблизительно раз в месяц (Bauer et al., 2002b). В случае предоставления в то же время психотерапевтической поддержки со стороны психотерапевта необходимо столь же часто проводить встречи и обсуждения состояния и динамики пациента между лечащим врачом и психотерапевтом. Другие принципы, извлеченные из труда Goodwin (Goodwin et al., 2003) гласят:

- Имейте представление о заболевании, и проводите обучение пациента и его родственников.
- Будьте в курсе новых подходов к диагностике и лечению путем постоянного медицинского образования.
- Старайтесь основывать лечение на объективных данных, а не на собственных представлениях.
- Используйте объективные доказательства при назначении препаратов для лечения острой стадии заболевания, установления рисков рецидива и преимуществ психотерапевтической поддержки для пациента.
- Информировав пациента и его родственников о заболевании, вы можете улучшить соблюдение режима лечения.

- Кроме того, пациенты и их родственники должны быть информированы о возможных побочных действиях медикаментов и о потенциальной возможности возникновения симптомов, ставящих под вопрос изначально поставленный диагноз, например, появление (гипо)маниакальных симптомов.
- Информировуйте пациентов о стрессовых факторах, о влиянии нарушений сна, важности регулярной деятельности и ранних признаках рецидива.
- Информировуйте пациентов о негативных исходах лечения при злоупотреблении алкоголем или наркотиками и в случае необходимости проводите соответствующие консультации и предлагайте лечение.
- Оценивайте и лечите функциональные нарушения, предоставляйте пациенту и его семье реалистичную информацию о способности пациента работать и функционировать внутри семьи. Определяйте возможность предоставления психосоциальной поддержки сообществ, и помогайте пациенту наладить с ними контакты.

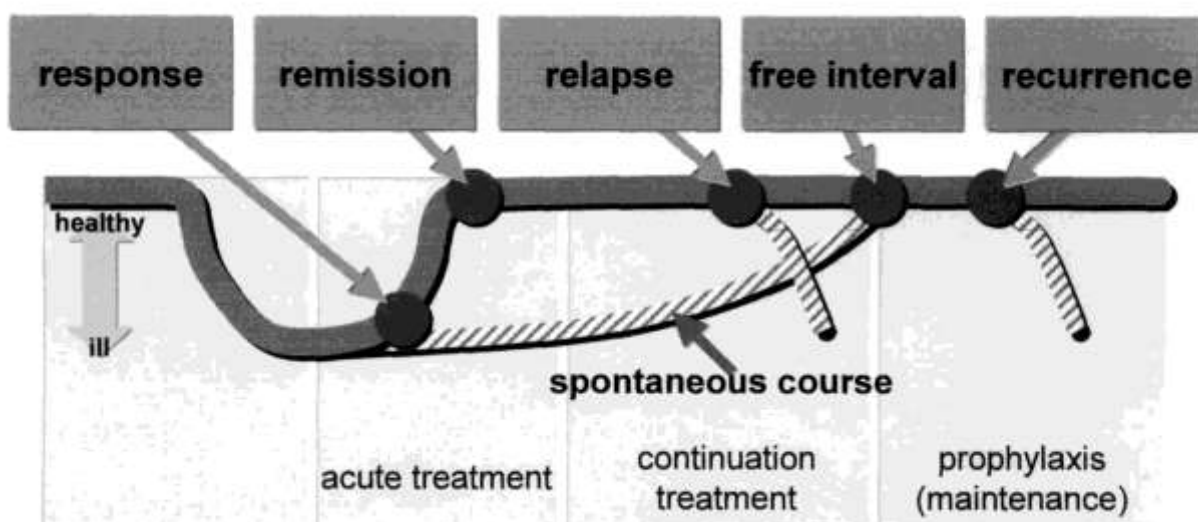
Другие аспекты расширенной помощи, например, контроль использования терапевтических медикаментов, рассматривается подробнее в следующей главе.

8. Цели лечения – реакция, ремиссия, выздоровление

Традиционно этапы лечения подразделяются на острое (купирующее) лечение, продолжающееся (стабилизирующее) и поддерживающее (профилактическое) лечение.

Рисунок 2

Long-term treatment of depression (adopted from (Kupfer, 1991))



Клинические испытания фокусируются на уменьшении симптоматики, которое измеряется соответствующими шкалами, например, количеством баллов по шкале Гамильтона (Шкала Депрессии Гамильтона, HDRS; Hamilton, 1967), и в зависимости от этого определяется реакция на лечение и ремиссия (обычно сокращение изначального количества баллов на 50% считается «реакцией», а разовое падение счета – «ремиссией»). Очевидно, что клиническое лечение депрессии гораздо шире этих критериев, которые лишь предоставляют объективные данные эффективности лечения.

- Цели клинического лечения могут быть разделены на острые, промежуточные и долговременные. Конечной целью острого лечения является достижение ремиссии, что означает не только отсутствие симптомов (в смысле отсутствия соответствия критериям диагноза заболевания, а также отсутствия или наличия минимальных остаточных симптомов), но также и явные улучшения психосоциального функционирования и занятости. Промежуточные цели состоят в дальнейшей стабилизации и предотвращении рецидива, исключении субсиндромальных симптомов и восстановлении прежнего функционального уровня. Долговременная цель состоит в предотвращении дальнейших эпизодов, поддержании функциональных возможностей и удовлетворительного качества жизни (АНСРР, Agency for Health Care Policy and Research, 1999; Американская Психиатрическая Ассоциация, 2000; Bauer et al., 2002b).

- С точки зрения пациента, важнейшие критерии ремиссии – это присутствие признаков хорошего психического здоровья, например, оптимизма и уверенности в себе, возвращение к прежнему, нормальному состоянию и обычному функционированию (Zimmerman et al., 2006).

- Однако наиважнейшая цель на всех стадиях заболевания состоит в том, чтобы предотвратить самоубийство как наиболее опасный и, к сожалению, все еще часто встречающийся исход депрессии (Angst et al., 2005).

Очень важно регулярное отслеживание и документирование достижения этих целей лечения, поскольку таким образом принимаются решения о дальнейшем лечении.

8.1. Купирующее (острое) лечение.

Начало лечения антидепрессантами всегда является частью общего плана лечения, включая факультативно психотерапию, психообразование и психосоциальную поддержку.

Схема 3.

Выбор специфического лекарства.

При возможности выбора среди имеющихся различных антидепрессантов в первую очередь должна учитываться доказанная эффективность. Далее должны приниматься во внимание не только тип депрессии, но и предыдущий опыт применения антидепрессантов, особенно возможные проблемы, связанные с переносимостью при наличии коморбидных расстройств, и, в конечном итоге, предпочтения пациента после объяснения ему плюсов и минусов предполагаемого препарата.

В зависимости от места оказания помощи (амбулаторно или стационарно), медицинского состояния пациента и прошлых опытов применения лекарств, способ титрации препарата может значительно варьироваться. В амбулаторной практике рекомендуется начинать лечение с минимальных эффективных доз, для лучшей переносимости. При отсутствии побочных эффектов или при редукции побочных эффектов в течение нескольких дней, можно производить следующее увеличение дозы, до тех пор, пока симптоматика не начнет ослабевать. Если до этого пациент принимал флуоксетин или ингибиторы МАО, необходимо соблюсти 2 недельный перерыв, для выведения препарата (до 4 недель в случае перехода с флуоксетина на ингибиторы МАО), особенно если планируется проводить лечение серотонинергическим препаратом. Иначе возможно возникновение серотонинового синдрома, который иногда приводит к летальному исходу (Haddad, 2001). С другой стороны не следует резко отменять препарат. При переходе с одного препарата на другой следует производить понижение дозировки прошлого лекарства с назначением малых доз следующего, на протяжении периода выведения препарата, например, ингибитора МАО. Внезапное прекращение лечения может привести к симптомам отмены, которые были описаны для всех типов антидепрессантов, но особенно характерны для СИОЗС и ингибиторов МАО (Haddad, 2001). Симптомы могут включать возбуждение, нарушение сна, потливость, неприятные гастроинтестинальные ощущения и головную боль и могут держаться до 2 недель. Эта симптоматика увеличивает риск раннего рецидива (Fava, 2003; Harvey et al., 2003), и может негативно влиять на терапевтический альянс (Garner et al., 1993). Внезапное прекращение лечения ТЦА может привести к возникновению холинергического синдрома у восприимчивых пациентов, особенно у пожилых и пациентов с неврологической симптоматикой (Garner et al., 1993).

Сведения о предположительной эффективности назначаемого препарата несколько различаются при сравнении нескольких экспертных обзоров и руководств. Для лечения острых состояний имеется несколько рекомендаций относительно того, как долго следует ожидать действия препарата первой линии и когда следует менять препарат в зависимости от времени и достигнутых результатов. Было подсчитано, что все доступные антидепрессанты в

50-75% случаев вызывают терапевтический ответ у пациентов со средней или тяжелой депрессией, что означает, что 25-50% пациентов не реагируют в полной мере на препараты первой линии. Судить о том, действует ли препарат в должной мере, можно применяя проверенные оценочные шкалы. Как было отмечено Rush и Kupfer (Bauer et al., 2002b; Kupfer et al., 1983), об отсутствии реакции на препарат можно судить, если изначальная тяжесть симптоматики уменьшилась меньше, чем на 25%, о частичной реакции при 26-49% уменьшения начальной симптоматики, и реакции на лечение при снижении симптоматики >50%. В руководстве WFSBP рекомендуется проводить наблюдение в течение шести недель при лечении в острой стадии, и 8-10 недель для окончательного определения редукции симптоматики (Bauer et al., 2002b). Это несколько отличается от рекомендаций, разработанных в ходе консенсуса на круглом столе и опубликованных Hirschfeld et al., которые предлагали сменять антидепрессант в случае отсутствия реакции после четырех недель лечения. Пациентам, у которых реакция остается лишь с частичной, после 6-8 недель лечения следует назначать более высокие дозы, что может сопровождаться либо назначением препаратов, усиливающих эффект антидепрессантов, либо действиями по переходу на другой препарат (Hirschfeld et al., 2002). Эти рекомендации основаны, помимо прочего, на данных Nierenberg et al. (Nierenberg et al., 2000), которые доказали, что у пациентов, не достигших уменьшения тяжести симптоматики хотя бы на 30% в течение четырех недель лечения флуоксетином, вероятность реакции на лечение после восьми недель составляет лишь 12-27%. Подобные данные были получены Stassen и Angst (Stassen et al., 1998) в ходе контролируемого исследования по сравнению моклобемида и флуоксетина, в ходе которого начало улучшения наступало в течение первых трех недель лечения более чем у 70% пациентов, и не было доказательств наступления выраженного улучшения после этого срока. Тем не менее, существуют данные о том, что некоторым, особенно пожилым, пациентам требуется больше времени на реакцию на антидепрессант (до 12 недель) (Furukawa et al., 2000). Для преодоления периода до начала улучшения симптоматики вследствие начала действия антидепрессантов и для быстрого облегчения нарушений, таких как возбуждение, нарушение сна, можно кратковременно назначить бензодиазепины, поскольку также есть некоторые данные о том, что они могут ускорить время ответа на антидепрессанты (Furukawa et al., 2000).

Для выявления истинной резистентности в случае отсутствия ответа на лечение или для выяснения адекватности предыдущего лечения в отношении дозировки, может быть применен Терапевтический Мониторинг Препарата (ТМП). ТМП основан на гипотезе, что имеется хорошо определяемая связь между концентрацией лекарства в плазме крови и его клиническими эффектами (терапевтические эффекты, побочные эффекты, токсичность). Эта гипотеза в целом хорошо применима к литию и трициклическим антидепрессантам, таким как

нортриптилин, амитриптилин, дезипрамин и имипрамин. Однако для других трициклических антидепрессантов, СИОЗС и нескольких новых антидепрессантов результаты неоднозначны. Из-за экономических аспектов ТМП (измерение уровня в плазме одного психоактивного вещества и его метаболитов стоит от 20 до 80 евро) (Baumann et al., 2005) не должно быть рутинным исследованием, оно может применяться только в случаях установленного соотношения эффективности/побочных эффектов по концентрации препарата в сыворотке крови, и в связи с клиническими вопросами, например, определение адекватности лечения, побочных эффектов вследствие передозировки и т.д. Кроме того, определение концентрации в сыворотке должно проводиться пациентам в стабильном состоянии (при применении большинства лекарств после одной недели после повышения/понижения дозы) и в период минимальной концентрации препарата (минимальный уровень). На концентрацию антидепрессанта в сыворотке могут влиять несколько факторов. Сюда может входить всасывание и выведение препарата, биодоступность и связывание с белками плазмы. Эти факторы определяют период полувыведения препарата, например, короткий (около двух-десяти часов) для венлафаксина, тразодона, транилципромина и моклобемида или очень продолжительный, например 3-15 дней для флуоксетина.

Некоторые потенциальные взаимодействия между антидепрессантами и другими препаратами происходят благодаря обычной метаболизации ферментами цитохрома (CYP). Генетически детерминированный полиморфизм CYP2D6 имеет большое клиническое значение при применении антидепрессантов, которые являются субстратом этого фермента, включая ТЦА, некоторые СИОЗС, венлафаксин и миртазапин. У 5-8% представителей европеоидной расы медленный метаболизм (ММ), а у 1-7% очень быстрый метаболизм (ОБМ); в первом случае это приводит к повышенной концентрации в плазме, а во втором к невозможности добиться достаточной концентрации в плазме. В азиатской популяции вариант ММ встречается реже (около 1% в Тайланде, Китае и Японии и до 4,8% в Индии (Kitada, 2003)), но могут быть вариации по другим ферментам, что требует дальнейших исследований этих популяций (Morrison et al., 2004).

Применение сопутствующих препаратов, метаболизирующихся теми же ферментами, влияет на уровень метаболизма. Например, некоторые СИОЗС, являющиеся ингибитором этого фермента, особенно флуоксетин и пароксетин, а также бупропион, могут вызвать клинически значимое лекарственное взаимодействие, например, с антиаритмиками, бета-блокаторами, такими как пропранолол или метопролол, и опиоидами, например, кодеином. Другие антидепрессанты, включая имипрамин, нефазодон, венлафаксин и ребоксетин, метаболизируются путем CYP3A4, наряду с некоторыми другими антидепрессантами, также угнетающими этот фермент, например, флуоксетином и флувоксамином (Baumann et al., 2005).

Таким образом, ТМП может быть полезным инструментом при назначении препаратов для усиления эффектов антидепрессантов, или при комбинации препаратов для отслеживания взаимодействий (Baumann et al., 2005).

Если назначенный антидепрессант эффективен и достигается ремиссия, то рекомендуется продолжать антидепрессивное лечение в тех же дозах до тех пор, пока наличие побочных эффектов не вынудит понижать дозу. Также рекомендуется продолжать лечение дозой, эффективной для острой стадии заболевания, в течение поддерживающего периода терапии. Frank et al., (Frank et al., 1990) и Franchini (Franchini et al., 1998) доказали, что у пациентов, получавших во время поддерживающей терапии половину той дозы имипрамина или пароксетина, которую они получали во время острого периода заболевания, имели более высокий уровень рецидивов. Таким образом, часто применяющаяся клиническая практика уменьшения дозы для поддерживающего лечения не имеет достаточного обоснования и может угрожать пациенту рецидивом. Ситуация может отличаться, если был достигнут эффект на низких дозах антидепрессантов в острой фазе лечения; в этом случае может быть решено продолжить лечение на более низких дозах (Furukawa et al., 2003).

8.2. Стабилизирующее лечение

После первичной ремиссии острого депрессивного состояния, дальнейшее лечение должно обеспечить стабилизацию, предотвратить ранние рецидивы, улучшить динамику функционального состояния и стимулировать восстановление психических функций. Обычно рекомендуется продолжать монотерапию или комбинированное лечение эффективным антидепрессантом в течение не менее чем трех-шести месяцев (Hirschfeld, 2000, также см. таб. 5), однако для пациентов с длительными эпизодами в анамнезе предусмотрено более продолжительное дальнейшее лечение (Ramana et al., 1995). Результаты проспективного исследования с последующим 15-месячным наблюдением пациентов с депрессиями показывают, что сохраняющиеся резидуальные симптомы являются предвестниками последующих ранних рецидивов, которые происходят в 76% (13/17) всех случаев присутствия остаточных симптомов и в 25% (10/40) случаев при отсутствии этих симптомов (Ramana et al., 1995). Поэтому рекомендовано продолжать лечение вплоть до полного подавления всех симптомов (Prien, 1990).

Избранные рекомендации по продолжительности лечения антидепрессантами после реакции на лечение в острой стадии (Geddes et al., 2003).

	Рекомендуемая продолжительность дальнейшего* лечения после медицинского вмешательства при остром эпизоде (месяцы)	Кол-во эпизодов, указывающее на необходимость проведения более продолжительного «поддерживающего» лечения
Британское Соглашение о консенсусе по борьбе с депрессией (4)	4-6	≥ 2
Американское агентство политики в области здравоохранения и научных исследований (5)	4-9	≥ 3
Британская ассоциация психофармакологии (6)	6	≥ 3 в последние 5 лет (≥ 6 в целом)
Американская психиатрическая ассоциация (7)	4-5	Не определено

- При неизменной дозе.

Тем не менее, у пациентов с невылеченным эпизодом в анамнезе индивидуальная продолжительность дальнейшего лечения определяется по результатам опроса, помогающего выяснить, сколько прошло времени до спонтанного выздоровления. Например, если предыдущий невылеченный эпизод длился девять месяцев, дальнейшее лечение данного эпизода должно длиться не менее такого же срока.

8.3. Поддерживающее лечение

В случае если было принято решение о проведении длительного поддерживающего лечения (профилактики), переход от продолжительного к поддерживающему лечению обозначен достаточно нечетко. Однако если к профилактике нет показаний, или если пациент отказывается продолжать медикаментозное лечение, активно рекомендуется постепенное снятие препарата путем снижения дозы в конце периода дальнейшего лечения. Фаза снижения дозы должна занимать не менее 4-6 месяцев (Bauer et al., 2002b).

Поддерживающее лечение обычно рекомендуется в случае рецидивирующих эпизодов, особенно если предыдущий эпизод имел место в течение 5 лет до нынешнего или если было трудно добиться ремиссии. Согласно некоторым руководствам, например, руководству WFSBP, пациентам с рецидивирующими эпизодами в отсутствие иных рисков необходимо поддерживающее лечение в течение 5 – 10 лет. Тем не менее, на данный момент не было

проведено контролируемых исследований по определению оптимальной продолжительности периода поддерживающего лечения или прогностических факторов, в соответствии с которыми возможно было бы установить индивидуальные сроки для пациентов. В обзорах тематической литературы Fava (Fava, 2003) в последнее время поднимался вопрос, не может ли, по крайней мере, значительная подгруппа пациентов с депрессиями, не только не получить пользы от поддерживающего лечения, но даже пострадать от ухудшения состояния в течение продолжительного заболевания. Fava указывает, что механизм данного парадокса может включать в себя выработку толерантности к антидепрессантам в ходе продолжительного лечения, проявления резистентности при каждом вводе известного антидепрессанта, и появление ведущих к дестабилизации симптомов отмены при внезапном прекращении употребления антидепрессантов. Fava предполагает, что продолжительное медикаментозное лечение может провоцировать биологические процессы, противодействующие начальным острым воздействиям лекарств и, таким образом, могущие снизить клиническую эффективность препарата. При внезапной отмене препарата данные процессы в течение некоторого времени продолжают действовать беспрепятственно, и повышать предрасположенность к рецидиву. Например, пациенты с депрессиями легкой и средней тяжести подвергаются риску ухудшения состояния при продолжении лечения антидепрессантами (Geddes et al., 2003). В то время как многочисленные исследования, включая метаанализ долговременного лечения (Geddes et al., 2003) явно подтверждают эффективность поддерживающего лечения антидепрессантами у участников клинических испытаний, хотя при этом роль продолжительного дальнейшего лечения антидепрессантами пациентов с менее тяжелыми формами депрессии все равно не до конца выяснена. В любом случае, для пациентов с высокой степенью риска обычно рекомендуется пожизненное профилактическое лечение, особенно если две или три попытки прекратить прием препарата привели к новому эпизоду в течение 1 года (Bauer et al., 2003).

8.4 Преодоление побочных эффектов

Жалобы пациентов на побочные эффекты препарата следует всегда рассматривать серьезно, поскольку в противном случае могут возникнуть нежелательные последствия, такие как нарушение режима лечения или самовольное прекращение применения препарата. Однако пациенты не всегда выражают готовность самостоятельно сообщать о побочных воздействиях, поэтому необходимо проводить активный расспрос. В случае полной или хотя бы частичной реактивности и желания пациента продолжать применение препарата, несмотря на побочные эффекты, первым шагом должно стать осторожное снижение дозы. В случае возникновения

побочных эффектов на необычно малых дозах препарата, следует провести ТМП и ориентировочное определение состояния плохого метаболизма. Если после снижения дозы побочные эффекты продолжают действовать или утрачивается эффективность, рекомендуется переход на другой антидепрессант путем постепенного снижения дозы старого препарата и постепенного наращивания дозы нового. Новое поколение антидепрессантов, в особенности СИОЗС и смешанные серотониновые/норадреналиновые антидепрессанты, обладают более приемлемым спектром побочных эффектов, чем более ранние поколения, например, ТЦА или необратимые ингибиторы МАО (Kahn et al., 2005). Но даже эти новые антидепрессанты не во всех случаях переносятся так же хорошо, как об этом принято думать. Частота их побочных эффектов может недооцениваться, поскольку клинические испытания обычно включают в себя только спонтанные жалобы пациентов на эти побочные явления, в то время как в естественных условиях они могут встречаться гораздо чаще. Важнейшую роль в преодолении побочных эффектов играет психообразование пациентов. Опыт побочных эффектов меньше пугает пациентов, если они знают про возможность их появления, в особенности в случае побочных эффектов, исчезающих в течение нескольких дней после появления, например, повышенной сонливости. В таком случае хорошо информированные пациенты лучше переносят такие побочные эффекты и продолжают применение препарата.

9 Специфические для пола и возраста состояния

9.1 Гендерные различия

В случае униполярных депрессий гендерные различия постоянно упоминаются в нескольких лонгитудинальных и единовременных исследованиях (см. обзор в Kahn et al., 2005, Kuehner, 2003). По распространенности на протяжении жизни соотношение женщин и мужчин приблизительно составляет 2,1, в то время как по одномоментной распространенности гендерное соотношение равно 1,7 (Kuehner, 2003). Расчеты различий в уровнях депрессии на протяжении жизни проведены на материале обширных исследований широких слоев населения – включая до 45 000 человек, а в случае с одномоментной распространенностью – до 78 000 человек (исследование DEPRES, (Исследование депрессий в европейском обществе), Angst et al., 2002b).

Были описаны некоторые различия по коморбидности, симптоматике и стилю копинга у представителей разного пола. Говоря о коморбидности, следует отметить, что у женщин

частыми коморбидными депрессии расстройствами являются тревожные расстройства (Breslau et al., 1995), соматоформные расстройства и расстройства приема пищи, в частности, булимия (Marcus et al., 2005), тогда как мужчины склонны к коморбидному злоупотреблению алкоголем и наркотиками (Marcus et al., 2005). Отчасти это также отражается на копинг-стиле при депрессии. Так, например, Angst et al. заметили, что мужчинам более свойственно во время депрессии увеличивать потребление алкоголя, в то время как женщины чаще пытаются облегчить протекание заболевания путем эмоциональных взрывов и религиозности (Angst et al., 2002 b).

В отношении прочих признаков депрессии необходимо сказать, что недавно опубликованные результаты исследования STAR-D (Marcus et al., 2005) демонстрируют значительно более ранние проявления первого большого депрессивного эпизода у женщин и гораздо большую продолжительность текущих депрессивных эпизодов у женщин по сравнению с мужчинами. Кроме того, некоторые характеристики депрессий чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, например тенденция к гиперреакции и приступам гнева (Winkler et al., 2005). Тем не менее, диагностические критерии депрессивных симптомов по DSM-IV (Американская Психиатрическая Ассоциация, 1994) более часто устанавливаются у женщин, чем у мужчин (Angst et al., 2002 b). В крупнейших европейских исследованиях DEPRES I и II явно доказывается, что женщины с гораздо большей степенью вероятности демонстрируют наличие пяти и более критериев депрессивных симптомов, чем мужчины (соотношение женщин/мужчин равно 1,96).

Интересно, что различия в симптоматике становятся очевидны уже в случае подростковых депрессий. Bennett et al. установили это (Bennett et al., 2005) на примере 383 подростков, опрошенных по Детской версии Шкалы Аффективных Расстройств и Шизофрении (K-SADS-PIR, IV, (Bennett et al., 2005) и Опроснику Депрессии Бека (BDI, Bennett et al., 2005). В данной выборке, при среднем возрасте опрошенных 15,8 лет, было установлено, что, находясь в депрессии, девушки чаще, чем юноши, демонстрируют чувство вины, неудовлетворенность своим внешним видом, самообвинение, разочарование в себе, чувство неудачи, нарушения концентрации, трудности в работе, проблемы, связанные с тоской/депрессивным настроением, чувство усталости и беспокойство по поводу своего здоровья. Юноши же демонстрируют гораздо более высокие клинические показатели по ангедонии, депрессивному настроению и усталости по утрам (Bennett et al., 2005).

Объяснений этим различиям существует несколько, и несколько факторов могут вносить вклад в эти различия в характеристике заболевания. Согласно Kuehner (Kuehner, 2003), генетика, половые гормоны, различная эндокринная стрессовая реактивность на стресс, большая частота наличия отклонений по тиреоидной оси, предшествующие тревожные

расстройства, свойства личности, нейropsychологические факторы, полоролевые и психосоциальные факторы, события жизни, например, опыт сексуального насилия в детстве, могут внести вклад в эти различия. На настоящее время не существует проверенных данных о половых различиях в наследовании (Kendler, 1998). Только при расширении критериев большого депрессивного расстройства можно утверждать о большей вероятности наследования большого депрессивного расстройства у женщин, чем у мужчин (Kendler, 1998). У пожилых пациентов, однако, большая наследуемость депрессивных симптомов может быть связана с женским полом (Jansson et al., 2004). Кроме этого, специфичный для пола генетический полиморфизм может влиять на разницу в реакции и скорость начала действия антидепрессанта, например, ангиотензин I превращающий фермент (АПФ). Аллели D/D I/D у женщин ассоциируются с большей скоростью начала действия различных антидепрессантов (Baghai et al., 2003, Baghai et al., 2004). Однако, в общем, приходится признать, что необходимо большее количество исследований для более твердых заключений по поводу специфической генетической предрасположенности к депрессии и реакции на лечение в зависимости от пола.

Половые гормоны могут играть важную модулирующую роль в проявлениях и протекании депрессии, а также в реакции на лечение. Депрессивная симптоматика у подверженных заболеванию женщин определенно возрастает при снижении у них физиологического уровня эстрадиола, например, в периоды перед и после менструации, послеродовой период и в период перименопаузы. В то же время некоторые исследования продемонстрировали эффективность эстрогенного лечения в случае послеродовой депрессии и депрессии в перименопаузе (см. обзор в Kahn et al., 2005, Riecher-Rossler et al., 2006). Эстрогены могут увеличить серотонергетическую активность и, в сочетаниях, могут привести к улучшению реакции на СИОЗС (Stahl, 2001, см. обзор в Kahn et al., 2005). Эстрадиол может участвовать в десенсибилизации рецептора 5HT_{1A} (Bouali et al., 2003, Carrasco et al., 2004). Другие нейроэндокринные оси, например, ГГН (Kornstein et al., 2002) и тиреоидная ось (Kornstein et al., 2002) могут демонстрировать некоторые незначительные половые различия, приводящие, таким образом, к различному уровню подверженности депрессиям.

Клинически гендерные различия в реакции на лечение были продемонстрированы в нескольких исследованиях (Frank et al., 1988, Kornstein et al., 2002, Yonkers et al., 2002), однако они не были подтверждены другими исследованиями (Scheibe et al., 2003, Tiels et al., 2005) или совместным анализом нескольких исследований (Hildebrandt et al., 2003). При интерпретации данных, особенно полученных в ходе рандомизированных контролируемых исследований, крупнейшей методологической недоработкой является недостаточное включение женщин в более ранних исследованиях (Yonkers et al., 2002). В особенности это затрудняет анализ

данных о результатах применения трициклических антидепрессантов в контексте гендерных различий. Ситуация с СИОЗС несколько отличается от этой, поскольку здесь результаты основываются на более современных исследованиях с приблизительно равным распределением представителей разных полов. В обзоре 30 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований трицикликов, проводившихся для получения разрешения на распространение в торговой сети в период с 1979 по 1991 гг. (Wohlfahrt et al., 2004) не было обнаружено гендерных различий в эффективности применения трицикликов. Этот вывод противоречит результатам метаанализа (Hamilton et al., 1995) всех опубликованных результатов испытаний имипрамина, которые демонстрируют достоверную разницу в реакции на лечение у мужчин (62%) и женщин (51%). С другой стороны, несколько исследований определяют достоверно более высокий уровень реакции на СИОЗС у женщин по сравнению с мужчинами (Basa et al., 2004). Большая эффективность СИОЗС также подтверждается результатами 15 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных в Северо-западном Клиническом Исследовательском Центре в Белльвью, Вайоминг в период с 1996 по 2003 гг. (Khan et al., 2005). Эти исследования продемонстрировали, что женщины достоверно лучше мужчин реагируют на СИОЗС, но не на ИОЗСиН. Авторы заключают, что данные различия в реакции могут быть мотивированы незначительными различиями в серотонергетических системах мужчин и женщин (Bano et al., 2004, Bell et al., 2001, Nisgizawa et al., 1997).

При использовании других классов препаратов половые различия не настолько очевидны. Например, более высокий уровень реакций на ингибиторы МАО у женщин был описан в нескольких исследованиях, проведенных на достаточно большом количестве пациентов с так называемыми «атипичными признаками» депрессии (Davidson et al., 1986). Однако «атипичную депрессию», характеризующуюся дисфорией и ярко выраженной тревогой, скорее можно обнаружить у женщин, чем у мужчин, и ранее ингибиторы МАО доказали уже свою эффективность в данном случае (Henkel et al., 2006). Таким образом, явно лучшая реакция у женщин на ингибиторы МАО может быть просто результатом сочетания подтипа депрессии и гендерных особенностей. Это хороший пример того, как осторожное и тщательное рассмотрение всех сопутствующих переменных важно для определения истинных гендерных различий.

В заключение достаточно будет сказать, что ни распространенность, ни симптоматика, ни реакция на лечение или последствия депрессии не бывают одинаковыми у мужчин и женщин, и лучше всего здесь использовать психиатрический подход, учитывающий гендерные различия, специфические риски, свойственные тому или иному полу и прочие влияющие на ситуацию факторы, включая гендерные роли (Riecher-Rossler et al., 2006).

9.2 Возрастные различия.

9.2.1. Применение антидепрессантов для лечения депрессии у детей и подростков.

9.2.1.1. Вступление

Диагностика и лечение «большой депрессии» у детей и подростков обычно является более сложной задачей, чем у взрослых по двум главным причинам. Во-первых, клинические характеристики депрессивных расстройств у молодых пациентов могут значительно отличаться от взрослых. Вместо проявления нейровегетативных или прямых депрессивных симптомов, у детей с депрессией могут быть проблемы в поведении, вызывающие сложности психосоциального функционирования в школе и дома. Для выявления этого поведения, в основе которого на самом деле лежит депрессия, в качестве источника информации требуется не только беседа с самим пациентом, но и беседы с родителями и учителями. Вторая сложность проистекает из возможных вариантов лечения, эффективность и безопасность которых недостаточно доказана у детей и подростков. Кроме того, недавно поднимались вопросы, касающиеся возможного усугубления суицидального поведения у молодых людей с депрессией, лечатых антидепрессантами (Leslie et al., 2005). Все перечисленное должно учитываться перед тем, как принимать решение о целесообразности и способах лечения депрессии у детей и подростков.

Повсеместно были опубликованы исчерпывающие руководства по выявлению и лечению депрессии у молодых (Birmaher et al., 1998; Park et al., 2000). Также доступны исчерпывающие обзоры с доказательными данными по эффективности психотерапии депрессии у молодых (Compton et al., 2004; Curry, 2001). В этой главе будут обсуждаться вопросы эффективности и безопасности антидепрессантов у детей и подростков. Сначала будет дан обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) антидепрессантов при лечении депрессии у детей и подростков. Затем будут обсуждаться меры регуляции, предпринятые организациями контроля безопасности лекарственных средств в США и Великобритании. В заключение будут предложены рекомендации, касающиеся фармакотерапии депрессии у детей и подростков.

9.2.1.2 Психофармакология «большой депрессии» у детей и подростков.

Эмпирические исследования применения антидепрессантов у детей и подростков проводились с 1960х годов, тогда как первые тщательно спланированные двойные слепые плацебо контролируемые исследования – в основном касающиеся трициклических антидепрессантов

(ТЦА) – стали проводиться только с середины и конца 1980х годов (Ambrosini, 2000). С тех пор несколько РКИ, в основном антидепрессантов нового поколения, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) было проведено в группах детей и подростков. Ни одно РКИ ингибиторов МАО не было проведено у детей и подростков.

Ниже будут описаны Кокрановский метаанализ ТЦА, а также все известные опубликованные и неопубликованные РКИ СИОЗС и атипичных антидепрессантов. При необходимости будет описаны различия при назначении препарата у детей (от 12 лет и ниже) и подростков (от 13 лет и старше).

9.2.1.2.1. Трициклические антидепрессанты

Множественные клинические исследования трициклических антидепрессантов – включая исследования amitriptilina, imipramina, nortriptilina и desipramina – были проведены и дали достаточное количество фактов об эффективности этих препаратов у взрослых. Кокрановский обзор 13 из этих РКИ, в которые были включены более 500 молодых людей, был проведен Hazell с коллегами (Hazell et al., 2002). В популяции детей и подростков размерный эффект (РЭ), определяемый этим метаанализом, был статистически значимым, но небольшим (РЭ = -0,31; 95% доверительный интервал от -0,62 до -0,01; отрицательное значение размерного эффекта указывает на редукцию депрессивной симптоматики). Тем не менее, когда был проведен анализ подгрупп, среди детей не было обнаружено никакого значимого улучшения (РЭ = 0,15, 95% ДИ -0,34 до 0,64), но зато в группе подростков были видны улучшения (РЭ = -0,47, 95% ДИ -0,92 до -0,02). Различный ответ на терапию согласуется с данными о большей эффективности ТЦА у взрослых, и может быть объяснен зрелостью неврологических путей или другими, связанными с развитием, различиями между детьми, подростками и взрослыми (Bostic et al., 2005). Важно, что при сравнении с контрольной группой плацебо ТЦА были в большей степени связаны с показателями головокружения, ортостатической гипотензии и сухостью во рту в педиатрической группе (Hazell et al., 2002).

9.2.1.2.2 СИОЗС и антидепрессанты нового поколения

Таблица 6.

Опубликованные данные плацебо контролируемых рандомизированных клинических исследований по применению СИОЗС и антидепрессантов нового поколения у детей и подростков.

Характеристики исследования							Результаты					
Препарат	Автор	N	Возраст	Доза (мг)	Продолжительность (недели)	Место	Первичный результат	Активное лечение	Платцебо	P уровень	Подпись (да\нет)	Спонсор
флуоксетин	(Simon et al., 1990)	40	13-18	20-60	8	1	Не определялся	н/д	н/д	н/д	нет	н/д
	(Emslie et al., 1997)	96	7-17	20	8	1	CGI-I (или 2) CDRS-R средние баллы	56%	33%	0,02	Да	NIMH
	(Emslie et al., 2002)	219	8-18	20	8	15	CDRS-R (>=30%)	38,4 41%	47,1 20%	<0,008 0,09	да Нет*	Lilly
	(March et al., 2004)	439	12-17	10-40	12	13	CGI-I (или 2) CDRS-R изменения общих баллов (подсчет среднего значения) HAM-D(<=8 или >=50%)	Флу+ КБТ: 71% Флу: 60,6% Флу+ КБТ: 33,79 Флу: 36,30	34,8% 34,8% 41,77 41,77 55,2 66,5%	0,001 0,001 0,001 0,34 0,11	Да Да Да Нет	NIH
Пароксетин	(Keller et al., 2001)	180**	12-18	20-40	8	10	HAMD (изменения изначальных баллов)	18,98 → 8,24	19,79 → 9,88	0,13	нет	GSK
Сертралин	(Wagner et al., 2003)	376	6-17	50-200	10	53	CDRS-R (среднее снижение)	-22,84	-20,19	0,007	да	Pfizer
Эсциталопрам	(Wagner et al., 2004)	174	7-17	20-40	8	21	CDRS-R (изменение изначальных баллов)	36%	24%	<0,5	да	Forrest
Венлафаксин	(Mandoki et al., 1997)	40	8-17	37,5-75	6	1	н/д	н/д	н/д	н/д	нет	н/д

* Авторы отмечают, что результаты считались значимыми, если реакция на лечение выражалась снижением баллов по CDRS на 20%, 40%, 50% или 60%>=;

** В исследование было включено 275 субъектов; но 95 были рандомизированы по имипрамину и не учитывались в приведенном анализе; н/д – недоступно; GSK=GlaxoSmithKline

В связи с недостаточным количеством убедительных данных об эффективности и узким терапевтическим окном ТЦА, недавние исследования по депрессиям в педиатрической практике сосредоточились на СИОЗС и атипичных антидепрессантах. Несмотря на то, что было проведено семнадцать плацебо контролируемых РКИ антидепрессантов нового поколения, только восемь из них были опубликованы (таблица 6). В этой части описываются опубликованные и неопубликованные данные исследований СИОЗС, в которых затрагивались вопросы эффективности и безопасности. Данные неопубликованных исследований были взяты из отчета, сделанного Комитетом по Безопасности Лекарственных Средств Великобритании (CSM), входящего в состав Агентства по Регулированию Лекарств и Продуктов ухода за здоровьем (Committee on Safety of Medicines, 2006), и двух недавних обзоров по применению антидепрессантов при депрессии у молодых (Bostic et al., 2005\$ Cheung et al., 2005).

9.2.1.2.2.1 Флуоксетин

В период между 1990 и 2004 годами было проведено четыре исследования по применению флуоксетина для лечения большого депрессивного расстройства у детей и подростков, в трех из них были получены положительные результаты.

Исследование с негативными результатами проводилось на небольшой выборке из 40 подростков из стационарных и амбулаторных отделений и, возможно, было не очень сильным. После 8 недель применения 20-60 мг флуоксетина, авторы не отметили значимой разницы ни по одному из показателей результатов лечения; субъекты одинаково реагировали как на флуоксетин, так и на плацебо. Снижение веса было единственным отмеченным побочным эффектом (Simeon et al., 1990).

Первое исследование с положительными результатами было проведено в 1997 году Emslie et al, в этом исследовании сравнивались фиксированные дозы флуоксетина (20мг) с плацебо в группе из 96 детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет (Emslie et al., 1997). Дети лечились в течение 8 недель в одном месте. В конце исследования, при сравнении с группой плацебо, у пациентов, принимавших флуоксетин, было отмечено значительное улучшение по обоим проспективным измерительным шкалам, применявшимся для оценки первичного результата лечения: баллы по Шкале Общего Клинического Впечатления об Улучшении (CGI-I) и пересмотренный вариант Шкалы Измерения Депрессии у Детей (CDRS-R). Значительное количество детей на лечении флуоксетином были респондерами (т.е. получили оценку 1 «очень сильное улучшение» или 2 «сильное улучшение» по шкале CDI-I). Несмотря на то, что конечные средние баллы по шкале CDRS-R были значительно лучше в группе флуоксетина, чем плацебо, разница по шкале «ремиссия» (дихтомический показатель, проспективно определяемый как количество баллов <29 по шкале CDRS и слабо чувствительный к

изменениям) не достигла клинически значимого уровня. По степени ответа на лечение не отмечено различий у детей в возрасте 12 лет и младше при сравнении с подростками в возрасте 13 лет и старше. Побочные эффекты не были значимо выше у группы флуоксетина по сравнению с плацебо.

В 2002 году Emslie et al. опубликовали данные восьминедельного многоцентрового исследования с катамнестическим наблюдением 219 пациентов в возрасте от 8 до 18 лет (Emslie et al., 2002). В этом исследовании в качестве шкалы определения первичного результата была использована CDRS-R. Несмотря на то, что среднее уменьшение баллов по CDRS-R составило 22 балла в группе флуоксетина, что значимо отличалось от группы плацебо, где было снижение на 14,9 баллов, первичный результат не соответствовал критерию «ответа на лечение», который проспективно определялся как уменьшение баллов на $\geq 30\%$. Тем не менее, при последующем анализе авторы показали, что первичные результаты лечения были бы достигнуты, если бы ответ на лечение определялся как уменьшение баллов по шкале CDRS на $\geq 20\%$, 40%, 60% или 70%, или если бы их подсчеты правильно отражали тот факт, что минимальное значение по шкале CDRS-R составляет 17, а не 0 (Cheung et al., 2005). Не было получено никакой информации по суицидальности, но у пациентов, получавших флуоксетин, побочные эффекты отмечались реже, чем на плацебо. На основании этих результатов было получено разрешение FDA на применение флуоксетина для лечения большого депрессивного расстройства у детей и подростков.

В двойной слепой фазе этого исследования по предотвращению рецидива, Emslie с коллегами продолжили катамнестическое наблюдение 40 пациентов, достигших на флуоксетине ремиссии; 20 респондеров продолжали принимать фиксированную дозу флуоксетина, тогда как 20 были переведены с флуоксетина на плацебо. По прошествии 32 недель при сравнении пациентов, продолжавших принимать флуоксетин и принимавших плацебо, меньше рецидивов было в группе флуоксетина (60% против 34% соответственно). Кроме того, время до рецидива было больше у тех, кто оставался на флуоксетине по сравнению с переведенными на плацебо (181 день против 71 дня; $p=0,046$). Не было статистически значимых различий по побочным эффектам (Emslie et al., 2004).

В Исследовании Лечения Депрессии у Подростков (TADS) было проведено сравнение терапии флуоксетином, комбинации флуоксетина и когнитивно-бихевиоральной терапии (КБТ) с плацебо. В первой фазе этого мультицентрового РКИ исследования, спонсором которого был NIMH (Национальный Институт Психического Здоровья), было в течение 12 недель проведено наблюдение за 439 подростками (возраст 12-17 лет) с умеренно выраженной или тяжелой депрессией. Сочетание флуоксетина и КБТ превосходило плацебо по всем показателям первичного результата лечения: общий балл по шкале CDRS-R и баллы 1 или 2 по шкале CGI-

I. Лечение флуоксетином было статистически успешней плацебо по показателям CGI-I, но не по CDRS-R. По сравнению с плацебо статистически значимо возрастал риск повреждений – в эту категорию включалось суицидальное и не суицидальное поведение, такое как самопорезы – в группе флуоксетина (odds ratio 2,19; ДИ 1,03 – 4,62); тем не менее, при применении флуоксетина не было статистически значимого повышения риска суицидальных событий. В то время как во всех группах отмечалось уменьшение суицидальных мыслей, в группе флуоксетина и КБТ оно было самым значительным (March et al., 2004).

9.2.1.2.2.2 Пароксетин

Keller et al проводили мультицентровое РКИ, в котором в течение 8 недель проводили лечение 180 подростков (возраст от 12 до 18 лет) с применением пароксетина или плацебо. Измерение первичного результата лечения проводилось с использованием Шкалы Депрессии Гамильтона версии с 17 пунктами (HAM-D-17); был измерен ответ на лечение (конечный балл исследования ≤ 8 или $>50\%$ уменьшение) и изменения по сравнению с началом исследования. В то время как при измерении первичного результата лечения отмечались улучшения в группе пароксетина по сравнению с плацебо, эти улучшения не были статистически значимыми в случае имипрамина (Keller et al., 2001). Побочные эффекты чаще отмечались у пациентов, принимавших пароксетин (11 пациентов), чем плацебо (2 пациента). Кроме того, у пациентов в группе пароксетина был выше риск суицидальных мыслей по сравнению с группой плацебо (5,4% против 0% соответственно).

В двух неопубликованных исследованиях пароксетина, описанных в отчете CSM, не предоставляется какая-либо дополнительная информация об эффективности, но больше внимания уделяется профилю безопасности пароксетина, включая данные о высоких показателях отмены препарата из-за возникновения побочных эффектов.

9.2.1.2.2.3 Сертралин

В 2003 году Wagner et al опубликовали совместные результаты двух отдельных десяти недельных исследований 376 детей и подростков (возраст 6 до 17 лет) с БДР (Wagner et al., 2003). Эти исследования проводились в 53 центрах в пяти странах, совместный анализ был запланирован заранее. В то время как результаты индивидуальных исследований не достигали статистической значимости при измерении первичных результатов лечения (среднее снижение по шкале CDRS-R), при совместном анализе наблюдался небольшой, но статистически значимый эффект. Известно, что в конце исследования средняя разница по баллам CDRS-R была значимой у подростков (сертралин: - 28, 95; плацебо -24,11; $p=0,01$), и только погранично

значимой у детей (сертралин: -31,44; плацебо -27,56; $p=0,5$). В группе сертралина в три раза чаще происходила отмена препарата вследствие побочных эффектов, чем в группе плацебо.

9.2.1.2.2.4 Циталопрам

Wagner et al также опубликовали результаты восьми недельного исследования циталопрама у 174 детей и подростков (возраст 7-17 лет) с БДР (Wagner et al., 2004). При сравнении с плацебо, критерий реакции на лечение (CDRS-R ≤ 28) был достигнут у значительного большинства пациентов в группе циталопрама. Прекращение приема циталопрама и плацебо в связи с возникновением побочных эффектов было одинаковым (5,6% и 5,9% соответственно). Не было отмечено разницы между детьми и подростками.

Согласно докладу CSM, в большом неопубликованном исследовании циталопрама у подростков с депрессией (13-18) не было отмечено антидепрессивного эффекта при сравнении с плацебо. Кроме того, при сравнении с плацебо, у большего количества подростков с депрессией в группе циталопрама отмечались самоповреждения или суицидальные мысли, серьезные суицидальные попытки и необходимость госпитализации.

9.2.1.2.2.5 Эсциталопрам

Wagner et al провели восьми недельное РКИ эсциталопрама, S-изомера циталопрама, куда было включено 264 детей и подростков от 6 до 17 лет. Результаты этого исследования пока не опубликованы, но были отмечены в обзоре (Bostic et al., 2005). Согласно Bostic и его коллегам, результаты по всей выборке не выявили достоверной разницы, но при анализе подгрупп выявилось статистически значимое улучшение в группе эсциталопрама по сравнению с плацебо у подростков. В отчете CSM нет данных относительно этого препарата; авторы предлагают экстраполировать заключения, сделанные относительно циталопрама.

9.2.1.2.2.6 Венлафаксин

Венлафаксин – антидепрессант, который ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина, и также оценивался в качестве препарата для лечения депрессии у детей и подростков. В 1997 году Mandoki et al опубликовали результаты исследования, куда вошли 40 детей и подростков (возраст от восьми до 18 лет), которые принимали либо относительно низкие дозы венлафаксина (37,5 мг дети, 75 мг подростки) или плацебо; всем испытуемым также в течение недели проводили психотерапию с когнитивными и бихевиоральными элементами. По прошествии шести недель, значительное улучшение было отмечено у всех испытуемых; тем не менее, не было отмечено значительной разницы между группой венлафаксина и плацебо. В опубликованных материалах не отмечалось появления серьезных

побочных эффектов; тем не менее, один испытуемый был госпитализирован в связи с развившейся манией (Mandoki et al., 1997).

Emslie et al провели два РКИ венлафаксина пролонгированного действия (XR) у 334 детей и подростков в возрасте от семи до 17 лет с БДР; результаты этих исследований пока не опубликованы, но были проанализированы вместе и описаны в недавнем обзоре (Cheung et al., 2005). При совместном анализе не было выявлено достоверной разницы между венлафаксином и плацебо по показателям по шкале CDRS-R при оценке первичных результатов. Известно, что при анализе подгрупп детей (возраст 7-11 лет) и подростков (возраст 12-17 лет), возникло предположение об эффективности препарата у подростков (Cheung et al., 2005). Согласно отчету CSM в группе венлафаксина наблюдалось больше случаев отмены препарата в связи с побочными явлениями, включая враждебность и суицидальность.

9.2.1.2.2.7 Миртазапин

Emslie et al также провели два РКИ миртазапина – норадренергического и специфического серотонинергического препарата. В эти исследования были включены 250 детей и подростков с депрессией (возраст от 7 до 17 лет). Пока результаты этих исследований не опубликованы, но в недавнем обзоре говорится о том, что по истечении восьми недель исследования не было выявлено достоверной разницы между миртазапином и плацебо по шкале CDRS-R (Cheung et al., 2005). В отчете CSM говорится о том, что один пациент на миртазапине высказывал суицидальные мысли и один пациент на плацебо нанес себе увечья.

9.2.1.2.2.8 Нефазодон

Emslie с коллегами провели два РКИ нефазодона – серотонин модулирующего антидепрессанта. Ни одно из этих исследований не было опубликовано, в недавнем обзоре было описано одно из этих исследований, куда вошли 195 подростков с депрессией в возрасте от 12 до 17 лет (Cheung et al., 2005). В этом исследовании было достигнуто улучшение на нефазодоне, но по шкале CDRS-R не было статистически достоверной разницы по первичным результатам лечения. Не было отмечено серьезных побочных эффектов на нефазодоне. В отчете CSM нет данных относительно этого препарата.

9.2.1.2.2.9 Бупропион

Не было проведено ни одного РКИ по применению этого препарата у детей и подростков.

9.2.1.3 Регуляторная акция Великобритании и США

В июне 2003 года, после оценки неопубликованных данных производителей препаратов, в ходе которой выявилось увеличение суицидальности на пароксетине, Комитет по Безопасности Препаратов Великобритании (CSM) вынес решение не применять пароксетин для лечения депрессии у детей и подростков. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) последовало его примеру. В августе 2003 года производители венлафаксина разослали врачам письма, в которых говорилось о том, что в связи с недостаточной эффективностью и потенциальной угрозой увеличения суицидальности и враждебности, этот препарат не следует применять у детей и подростков. В декабре 2003 года MHRA предупредила об опасности использования всех СИОЗС, и FDA настаивало на чрезмерной осторожности при применении препаратов нового поколения у педиатрических пациентов (Leslie et al., 2005).

В связи с озабоченностью по поводу появления внезапной суицидальности в связи с лечением, FDA провело обзор независимых данных 24 исследований, проведенных на детях и подростках, девяти из этих антидепрессантов (флуоксетина, сертралина, пароксетина, флувоксамина, циталопрама, бупропиона, венлафаксина, нефазодона и миртазапина). Известно, что в ходе исследований эти препараты назначались не только в связи с депрессией, но также при тревожных расстройствах и СДВГ. Среди 4400 пациентов, лечившихся СИОЗС или атипичными антидепрессантами, не было отмечено завершенных суицидов. Тем не менее, при общей оценке, риск «суицидальности» (суицидальные мысли или поведение) при применении антидепрессантов примерно в два раза превосходил плацебо: 4% против 2% соответственно (risk ratio 1,95; 95% ДИ 1,28-2,98). Также отмечалось достоверное увеличение возникшего на препарате возбуждения или враждебности (Hammad, 2006).

Известно, что приведенный анализ FDA основывался на данных о возникновении побочных эффектов, на несистематическом и поэтому ненадежном методе отбора данных. Среди семнадцати исследований, которые использовали опросники для получения сведений о суицидальности, не было доказательств об усугублении суицидальности в связи с приемом препарата (risk ratio 0,92; 95% ДИ 0,76-1,11) или внезапного возникновения суицидальности (risk ratio 0,93; 95% ДИ 0,75-1,15) (Hammad, 2006).

Когда FDA ограничило анализ исследований большой депрессии, сохранялась статистически значимая разница в суицидальности и внезапно появившимся на препарате возбуждению или враждебности (относительный риск 7,69% 95% ДИ 1,80-32,99). Пациенты, принимавшие венлафаксин XR, были более склонны к возникновению суицидальности (относительный риск 8,84; 95% ДИ 1,12-69,51).

Таблица 7

Опубликованные плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования применения СИОЗС и антидепрессантов нового поколения у детей и подростков.

Препарат	События, связанные с суицидальностью		Возникшие на препарате возбуждение и враждебность	
	Относительный риск	95% ДИ	Относительный риск	95% ДИ
Нефазадон	Не отмечено	Н/д	1,09	0,53-2,95
Циталопрам	1,37	0,53-3,50	1,87	0,34-10,13
Флуоксетин	1,53	0,74-3,16	1,01*	0,40-2,55
Миртазапин	1,58	0,06-38,37	0,52	0,03-8,27
Пароксетин	2,15	0,71-6,52	7,69	1,80-32,99
Сертралин	2,16	0,48-9,62	2,92	0,3-27,83
Венлафаксин	8,84	1,12-69,51	2,86	0,78-10,44
Всего	1,66	1,02-2,68	1,79	1,16-2,76

* В анализ FDA возникновения возбуждения и враждебности на препарате не включались данные из исследования TADS;

Жирный шрифт – статистически значимый результат

На основании этого анализа FDA пришло к выводу, что некоторые дети и подростки могут подвергаться реальному риску. В результате этого в октябре 2004 года FDA выпустило «черный список», предупреждая работников здравоохранения и потребителей о «повышенном риске суицидальных мыслей и поведения (суицидальности) у детей и подростков», принимающих терапию антидепрессантами (FDA веб-сайт).

В предупреждение FDA включались все антидепрессанты, в связи с предположением, что ограничение применения препаратов нового поколения будет стимулировать применение старых препаратов с узкими терапевтическими окнами и большей летальностью при передозировке (Gibbons et al., 2005).

В декабре 2004 года Комитет по Медицинским Продуктам для Использования Человеком, входящий в состав Научного Комитета Европейского Медицинского Агентства (ЕМЕА) также заключил, что антидепрессанты нового поколения «...не разрешены к применению в Европе для лечения депрессивных и тревожных расстройств у детей и подростков. Эти препараты не должны использоваться в этой возрастной группе, потому что клинические исследования выявили повышенный риск возникновения суицидального поведения...» (ЕМЕА веб-сайт).

9.2.1.4. Исследование других источников данных

При условии очевидных сложностей, возникающих при попытке делать выводы на основании исследований, не разработанных или не уполномоченных для реализации этой цели (Emslie et al., 2005), все же было предпринято несколько фармакоэпидемиологических исследований и исследований по данным наблюдений, в ходе которых планировалось изучить связь между новыми антидепрессантами и суицидами или суицидальным поведением.

9.2.1.5. Антидепрессанты и завершенные суициды

Один из часто используемых фармакоэпидемиологических методов включает в себя исследование корреляции между региональными изменениями в количестве прописываемых современных антидепрессантов и изменениями показателей суицидов. Некоторые из этих крупных ретроспективных исследований были завершены (Gibbons et al., 2005; Hall et al., 2003; Helgason et al., 2004; Ludwig et al., 2005; Olfson et al., 2003). В одном из австралийских исследований была обнаружена связь между увеличением количества прописываемых современных антидепрессантов и увеличением показателей суицидов среди подростков и молодых людей от 15 до 24 лет (Hall et al., 2003), однако американские и международные исследования описывают совершенно противоположное соотношение между количеством прописываемых СИОЗС и количеством суицидов у детей и подростков (Gibbons et al., 2005; Ludwig et al., 2005; Olfson et al., 2003). Согласно результатам анализа данных ВОЗ по СИОЗС и суицидальному поведению молодежи, проведенного рабочей группой Американского колледжа нейропсихиофармакологии (ACNP), в течение последних 14 лет уровень суицидов у подростков и молодых людей от 15 до 24 лет снизился, в среднем, на 33% в 15 странах (веб-сайт ACNP). Поскольку такой анализ бывает несовершенен и подвержен «экологическим погрешностям» (Robinson, 1950), вместе взятые, эти исследования не дают оснований подтверждать представления о том, что современные антидепрессанты связаны с повышением уровня суицидов среди молодежи.

9.2.1.6. Антидепрессанты и суицидальное поведение или несмертельные самоповреждения у депрессивных детей и подростков.

В дополнение к завершенным исследованиям доступна также информация о суицидальном поведении и нанесении несмертельных самоповреждений. В нескольких ретроспективных исследованиях изучалась эта потенциально существующая связь путем анализа баз данных информации о пациентах. Результаты, полученные в ходе этих исследований, имеют неоднородный характер.

В 2004 г. Valuck et al. провели когортное исследование предрасположенности-коррекции для изучения связи между лечением антидепрессантами и попытками суицида у приблизительно 24 000 подростков (12 - 18 лет), которые начали лечение антидепрессантами после постановки диагноза большого депрессивного расстройства. После коррекции тяжести симптомов обнаружилось, что подростки, проходившие лечение СИОЗС, не продемонстрировали статистически значимого роста уровня суицидальных попыток по сравнению с подростками, лечившимися другими или несколькими препаратами. Подростки, продолжавшие лечение любым антидепрессантом в течение 6 месяцев, предпринимали значительно меньше суицидальных попыток, чем принимавшие препарат в течение менее чем 8 недель (Valuck et al., 2004).

Martinez et al. провели гнездовое исследование методом случай-контроль для сравнения уровней смертельных и несмертельных самоповреждений у более чем 146 000 пациентов в крупной британской базе данных общей медицинской практики (Martinez et al., 2005). «Случаем» считалось выписывание ТЦА, СИОЗС или атипичных антидепрессантов при депрессивных эпизодах (уни- и биполярных) или дистимии. В течение шести месяцев после назначения препарата в возрастной когорте 10 – 18 лет не произошло ни одного случая суицида. Однако по сравнению с депрессивными подростками, лечившиеся ТЦА, подростки с депрессией, лечившиеся СИОЗС, предоставили «слабое доказательство» повышения уровня несмертельных самоповреждений (стандартизированное соотношение шансов 1,59; 95% ДИ 1.01- 2.50). При оценке группы СИОЗС наибольший риск несмертельных самоповреждений был связан с пароксетином. Jick с коллегами обнаружили относительно значимые данные о повышении уровня самоповреждений при лечении пароксетином детей и подростков (10 - 19 лет) при более раннем исследовании той же базы данных (Jick et al., 2004).

В отдельном исследовании Simon с коллегами использовали крупную американскую базу данных для проведения ретроспективного анализа более 82 000 проиндексированных эпизодов лечения антидепрессантами, из которых в 5107 принимали участие дети и подростки в возрасте от 5 до 18 лет (Simon et al., 2006). Через 6 месяцев после начала лечения антидепрессантами пациентов с диагнозами депрессивных расстройств (обозначенные в МКБ-9 как БДР, Дистимия или Депрессивное расстройство без дополнительного уточнения), 3 подростков и 28 взрослых совершили самоубийство. Подобно Jick с коллегами, Simon с коллегами также обнаружили значительно более высокий уровень суицидальных попыток в первую неделю лечения, по сравнению с последующими неделями. Однако при сравнении в общей выборке, не наблюдалось статистически значимого увеличения уровня завершенных суицидов в первый месяц лечения, по сравнению с последующими месяцами лечения. Кроме того, уровни серьезных суицидальных попыток, начиная за три месяца до и заканчивая через

шесть месяцев после первичного назначения антидепрессанта, были выше в течение месяца до назначения антидепрессантов. При сравнении новых антидепрессантов в обзоре FDA с более ранними антидепрессантами, не оцененными FDA, это снижение уровня суицидальных попыток в течение первого месяца лечения антидепрессантами было очевидным только для более современных антидепрессантов. Авторы утверждают, что данные различия могут отражать более долговременный терапевтический эффект более современных препаратов.

9.2.1.7 Применение антидепрессантов и соотношение пользы и риска.

Несмотря на то, что имеется много информации об эффективности и безопасности применения новых антидепрессантов при депрессии у детей и подростков, тщательный анализ, проведенный Bridge et al (Bridge et al., 2005) может предоставить полезные советы (Таблица 8).

Таблица 8

Количество, пролеченных пациентов, и вред новых антидепрессантов при лечении депрессии у детей и подростков (источник: взят из (Bridge et al., 2005)).

Препарат	Статус публикации РКИ		Информация о риске/пользе		
	опубликован о	неопубликован но	Количество, нуждающееся в лечении (NNT)	Количество пролеченных, до получения вреда (NNH)	NNT/NNH
Миртазапин	0	2	14	167	14/167=0,084
Циталопрам	1	1	9	77	9/77=0,117
Флуоксетин	4	0	6	48	6/48=0,125
Сертралин	2*	0	10	63	10/63=0,159
Пароксетин	1	2	20	59	20/59=0,339
Венлафаксин ER	0**	2	13	23	13/23=0,565
Всего	8	9	9	59	9/59=0,153

* два РКИ были проведены отдельно, но анализировались вместе

** Результаты РКИ Венлафаксина немедленного действия опубликованы, но не включены в этот анализ

Используя разницу в ответе на лечение (определяющуюся по первичному результату в опубликованных и неопубликованных РКИ) и суицидальности (определенной в отчете FDA) между препаратом и плацебо, Bridge с коллегами рассчитал количество, нуждающихся в лечении (NNT), и количество пролеченных, до получения вреда (NNH), для шести новых антидепрессантов (флуоксетина, сертралина и циталопрама, венлафаксина, миртазапина и нефазодона). Общее количество NNT для детей и подростков с депрессией равно 9 и NNH с

учетом суицидальности 59, что означает, что в шесть раз чаще, чем наступление суицида, у детей и подростков будет положительный результат лечения (Bridge et al., 2005). Среди новых антидепрессантов, по которым были опубликованы результаты РКИ, соотношение NNT/NNH наиболее благоприятно у флуоксетина, сертралина и циталопрама.

На основании предшествующих данных, при лечении «большой депрессии» у детей и подростков с помощью антидепрессантов, следует учитывать следующие рекомендации.

- После тщательной диагностики, **обсуждайте соотношение пользы и риска** применения антидепрессантов и/или психотерапии. В обсуждении должны принимать участие родители или опекуны и, если целесообразно, пациент. В обсуждении должны учитываться как риск, связанный с лечением, так и риск не леченой депрессии.
- Если депрессивные симптомы легкие или текущий эпизод первый или недавно начавшийся, **проводите интенсивную психосоциальную терапию, поддержку и мониторинг.** Учитывая эпизодический характер депрессии и определенную «турбулентность» в детском и подростковом, особенно в подростковом, возрасте, некоторые депрессивные эпизоды могут хорошо поддаваться психотерапии, простым поддерживающим вмешательствам, либо может наступать спонтанная ремиссия. Тем не менее, если симптомы возобновляются, пациенты относятся к группе риска возникновения повторных эпизодов, и за ними необходимо наблюдение. Если симптомы утяжеляются или сохраняются на протяжении шести-восьми недель, необходимо начать применение обоснованной фармакотерапии и/или специфической психотерапии, если до этого времени проводилась только психологическая поддержка.
- **Информируйте пациентов и их семью о том, что можно ожидать** от медикаментозного лечения. Важно, чтобы они были информированы о возможном возникновении побочных эффектов, до того, как они почувствуют улучшение. Информировать их о возможной раздражительности, акатизии, возбуждении и мании и посоветуйте звонить в случае вопросов. Одним из полезных источников информации является Медицинское руководство для родителей, которое доступно в Интернете на английском и испанском языках (www.parentsmedguide.org).

Разработайте план безопасности с пациентом и ответственным взрослым. У ребенка и родителей/опекунов должны быть номера врачей/клиник, а также информация о доступе в службы скорой помощи. Если у пациента возникают суицидальные мысли, но он подходит для амбулаторного лечения, выдавайте ограниченное количество препаратов. Убедите пациента убрать из дома огнестрельное оружие и другое опасное оборудование.

- **На начальном этапе терапии начинайте с небольших дозировок и аккуратно проводите мониторинг.** В случае начала терапии с малых доз, дети могут переносить, а иногда и требовать тех же дозировок, что и взрослые. Мониторинг должен проводиться с учетом индивидуальности клинической ситуации. FDA рекомендует план мониторинга, представленный ниже, который использовался при проведении исследования TADS. На первых неделях лечения в дополнение к оценке суицидального риска пациентов и членов их семей необходимо расспрашивать о комплаенсе (приверженности лечению) и изменениях поведения.
 - **В течение первых четырех недель - каждую неделю**
 - **В течение последующих четырех недель – каждую вторую неделю**
 - **После 12 недель - по мере необходимости**
- **Терапия может быть продолжена, если пациент «отвечает» на нее.** «Стабилизирующая» терапия в течение 3-6 месяцев после достижения ремиссии помогает снизить риск рецидива. «Поддерживающая» терапия продолжительностью от одного года до трех лет должна строго назначаться тем детям и подросткам, у которых в прошлом были депрессивные эпизоды. Если после наступления ремиссии планируется отмена препарата, то она должна быть хорошо спланирована, проводиться медленно и под внимательным наблюдением.
- **Если пациент «не отвечает» на терапию, пересмотрите диагноз** до смены тактики лечения. В случае подтверждения диагноза, попробуйте альтернативную медикаментозную стратегию. Несмотря на то, что флуоксетин должен назначаться как антидепрессант первого выбора на основании преимуществ, описанных выше и по назначениям FDA, не все пациенты могут хорошо переносить этот препарат или отвечать улучшением. В этом случае другие препараты могут быть назначены и должны назначаться.

9.2.1.9. Заключение

Несмотря на то, что многое известно о действии антидепрессивных препаратов у детей и подростков, необходимо исследование для дальнейшего улучшения наших возможностей по лечению депрессии у молодежи. В настоящее время данные, которые свидетельствуют об эффективности, недостаточно обоснованные, и остаются некоторые вопросы о безопасности новых антидепрессантов.

Относительно эффективности, необходимо больше информации о том, какие именно группы детей и подростков отвечают на какие виды лечения. Проводимые в настоящее время исследования по терапии характеризуются высоким уровнем ответа на плацебо и ответом на

терапию ниже оптимального уровня. Остаются также важные вопросы относительно эффективности раннего начала лечения и длительной терапии как у детей, так и у подростков. Будут также продолжаться дискуссия относительно безопасности этих препаратов. Если будет выявлено, что риск является реальным, исследователи должны будут определить этиологию самоповреждающего или суицидального поведения. А также сделать заключение о возможности предвидения и нейтрализации этого поведения. Должны быть взвешены следующие показатели: существующие показатели заболеваемости и смертности от не леченой депрессии, все риски терапии и риск продолжения терапии. В группах детей и подростков с депрессией, которые находятся на этапе лечения, должны проводиться психообразовательные программы и тщательный мониторинг.

9.2.2 Лечение антидепрессантами в пожилом возрасте

9.2.2.1 Общие клинические показания

Распространенность депрессивных симптомов у людей старше 65 лет варьирует от 8 до 17 %, а для большого депрессивного эпизода – от 1 до 3 % (Mitchell et al.,2005c). Кроме того, существует значительная коморбидность депрессивных симптомов деменции, инсульта, болезни Паркинсона. У пожилых ответ на лечение антидепрессантами не имеет очевидных отличий от такового у молодых пациентов. Однако у них выше риск рецидива и долгосрочный прогноз менее благоприятен, чем в среднем возрасте (Mitchell et al.,2005b). Существует только несколько долгосрочных исследований по изучению течения депрессии у пожилых. В мета-анализе данных 12 исследований на базе первичной медицинской сети и стационаров было показано, что через 2 года из пожилых пациентов с депрессией умерло 21 %, а из числа выживших – у половины оставалась депрессия (Mitchell et al.,2005e). В пожилом возрасте более неблагоприятный долгосрочный прогноз течения заболевания скорее всего связан с сопутствующими заболеваниями, вынужденной неподвижностью и психосоциальными факторами (Mitchell et al.,2005d), чем с возрастом как таковым (Mitchell et al.,2005a). Принято также считать, что пожилые пациенты более подвержены действию побочных эффектов антидепрессантов, особенно побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и обусловленных терапией когнитивных дисфункций (Moskowitz et al., 1986).

Возможно, также важно выделить группу пожилого возраста (возраст 60-75 лет) и старческого возраста (возраст старше 75 лет). В этих группах выявлялись заметные различия в коморбидности (например, деменция), стиле жизни и потребности в попечительстве. Однако,

в большинстве исследований антидепрессантов этих различий не делалось, и выборка возраста от 55 лет и старше получалась неоднородной и называлась по разному: старшего возраста, гериатрического возраста, сенильного возраста или пожилого возраста (Mottram et al., 2006).

9.2.2.2 Эффективность антидепрессантов в пожилом возрасте

Были выполнены многочисленные рандомизированные исследования лечения депрессии у пожилых антидепрессантами, включая все существующие классы препаратов. Первый вопрос, который возникает, а эффективна ли вообще фармакотерапия депрессии у пациентов пожилого возраста, по сравнению с плацебо, т.е. превышает ли эффективность фармакотерапии депрессии терапию плацебо. Roose and Schatzberg (Roose et al., 2005) недавно провели анализ пяти плацебо-контролируемых исследований, отобранных по качественному признаку, с тем, чтобы определить антидепрессивную активность и эффективность лечения в целом. Данные по трициклическим антидепрессантам ТЦА очень ограничены, т.к. в предыдущих исследованиях часто использовали неадекватные дозы ТЦА (например, имипрамина и амитриптилина), которые не рекомендуются для использования у пожилых пациентов (Mamdani et al., 2000b). Таким образом, в четырех из этих рандомизированных контролируемых исследований (Rapoport et al., 2003; Roose et al., 2004; Schneider et al., 2003; Tollefson et al., 1995) проводили сравнение различных СИОЗС (флуоксетин, сертралин, циталопрам, пароксетин), и в одном - сравнивали флуоксетин и венлафаксин с плацебо (Schatzberg et al., 2002). В трех исследованиях было показано статистически достоверное различие в развитии клинического ответа и/или скорости становления ремиссии между препаратом и плацебо (Rapoport et al., 2003; Schneider et al., 2003; Tollefson et al., 1995). Процент исследований, в которых не удалось показать значительное преимущество препарата перед плацебо, сходен с результатами негериатрических исследований, и не превышает 50 %. Всемирная психиатрическая ассоциация (ВПА) в 1999 году среди общих принципов терапии рекомендовала лечение депрессивных симптомов у пожилых пациентов с целью полной ремиссии. В более современном руководстве Королевского психиатрического колледжа Великобритании (Baldwin et al., 2003) также подтверждают эффективность антидепрессантов у пожилых пациентов, исходя из данных предшествующего обзора Cochrane Review (Wilson et al., 2001) и последующих мета-анализов (Gerson et al., 1999; Mccusker et al., 1998; Mittmann et al., 1997). В противоположность этому, мы имеем недостаточно данных о тактике наращивания доз препаратов у пожилых пациентов, у которых было лишь небольшое улучшение в процессе предшествующих клинических наблюдений (Baldwin et al., 2003).

Другой вопрос состоит в том, а насколько определенный класс антидепрессантов более предпочтителен у пожилых пациентов, чем другие. Roose and Schatzberg (Roose et al., 2005) для клинического обзора выбрали 6 исследований, в которых проводилось сравнение двух различных антидепрессантов. Все из этих исследований были рандомизированные, контролируемые; в них проводилось сравнение либо двух препаратов из группы СИОЗС, либо препарата из группы СИОЗС с ТЦА или мirtазапином (Bondareff et al., 2000; Muisant et al., 2001; Navarro et al., 2001; Nawhouse et al., 2000; Roose et al., 2004 Schatzberg et al., 2002). В этих сравнительных исследованиях частота клинического ответа была выше, чем в плацебо-контролируемых исследованиях с теми же препаратами (50-73% и 35-72% соответственно), что скорее больше отражает эффективность терапии в клиническом исследовании при данном дизайне исследования (Roose et al., 2005). Эти исследования не демонстрируют преимущество одного препарата над другим. Совсем недавно для Cochrane-Analysis (Mottram et al., 2006) из 163 представленных исследований для дальнейшего анализа было отобрано 29, а 14 были выбраны для подтверждения данных по эффективности. В исследованиях, включенных в мета-анализ, проводилось сравнение эффективности по крайней мере двух антидепрессантов, в то время как перед мета-анализом ставилась цель сравнения эффективности классов антидепрессантов, скорости выбывания из исследования, профиля побочных эффектов при использовании у пожилых пациентов. Продолжительность исследований варьировала от 4 до 8 недель и только 2 исследования (по сравнению моклобемида с имипрамином и тианептином) продолжались от 12 недель и более (Dunningham et al., 1994). Между классами антидепрессантов достоверных различий в эффективности выявлено не было (между препаратами группы ТЦА, препаратами, относимыми к группе ТЦА, СИОЗС, ИМАО и атипичными антидепрессантами). Однако отсутствие различий может быть обусловлено тем, что в исследования было включено относительно небольшое число пациентов, что, вероятно, и повлекло за собой наиболее тяжелые ошибки второго типа. При лечении ТЦА, по сравнению с СИОЗС, большее число пациентов прекратили исследование без указания причин или вследствие побочных эффектов.

У пожилых пациентов ЭСТ показало высокую эффективность (Abrams, 2002; Greenberg et al., 1992; Oshima et al., 1999). Несмотря на такие специфические побочные эффекты как увеличение когнитивного дефицита, эффективность метода оказалась выше в группе пожилых пациентов, чем у молодых пациентов. Выявлено также снижение смертности по сравнению с другими методами лечения (Philibert et al., 1995). Дальнейший прогресс в понимании ЭСТ и анестезии должен снизить риски ЭСТ. Таким образом, отсутствие абсолютных медицинских противопоказаний для применения, особенно у пациентов с особым медицинским риском,

позволяет психиатрам предлагать (Abrams, 2002; Fink, 1999) все большему числу пожилых пациентов ЭСТ.

9.2.2.3 Переносимость у пожилых пациентов

Анализ побочных эффектов в недавнем Кокрановском анализе (Mottram et al., 2006) показал небольшое повышение риска гастроинтестинальных (включая появление сухости во рту), неврологических и психиатрических побочных эффектов (сонливость, головокружение, вялость), связанных с приемом классических трициклических антидепрессантов. Тем не менее, дальнейшие выводы, базирующиеся на сравнении других классов препаратов, стали невозможны по причине методологических ограничений, описанных выше. Таким образом, выбор антидепрессантов у пожилых пациентов должен определяться только фармакологическим профилем препаратов, с учетом коморбидности и сопутствующей медикаментозной терапии. В первичной сети более современные препараты, имеющие лучший профиль безопасности, такие как СИОЗС, постепенно заменяют ТЦА, как препараты первого выбора, в силу меньшего числа побочных эффектов (Gareri et al., 1998; Mamdani et al., 2000a). Кроме того, пожилые пациенты более чувствительны к таким побочным эффектам, как ортостатическая гипотензия и седация. Также значительно чаще встречаются когнитивные нарушения и даже развитие делирия, обусловленные антихолинергическими эффектами различных антидепрессантов; например, наиболее часто это вызывают ТЦА. Некоторые побочные эффекты, такие как прибавка в весе из-за антигистаминных эффектов, которые вызывают особое беспокойство у молодых пациентов, могут быть выгодны в пожилом возрасте вследствие большой распространенности анорексии и дефицита массы тела. Имеющиеся коморбидные заболевания, способные затруднить терапию пожилых пациентов, должны учитываться при выборе антидепрессанта. Согласно руководствам, разработанным в Великобритании (Baldwin et al., 2003), при депрессии на фоне сосудистых и цереброваскулярных заболеваний предпочтение должно отдаваться СИОЗС, в основном из-за их лучшей безопасности и переносимости. При деменции эффективны как трициклические антидепрессанты, СИОЗС, так и моклобемид, однако более новые препараты безопаснее и лучше переносятся. В случае болезни Паркинсона не существует адекватных исследовательских данных, однако СИОЗС могут усиливать симптомы паркинсонизма, но это не было доказано (Baldwin et al., 2003).

9.2.2.4 Дозирование и продолжительность лечения антидепрессантами в пожилом возрасте

Наличие коморбидных заболеваний и сопутствующая лекарственная терапия требуют особого внимания к фармакодинамическим и фармакокинетическим взаимодействиям. Нормальный процесс старения ведет к изменению функционирования печени и почек, даже при отсутствии

заболеваний, что требует особого подхода. Вследствие снижения скорости метаболизма в печени и скорости элиминации в почках, соответствующие дозировки у пожилых ниже, чем у молодых пациентов (Chiu, 1997). У ослабленных пациентов рекомендуется начинать лечение с малых доз, постепенно титруя до терапевтического уровня («низкое начало и медленное повышение»). Кроме того, в руководстве Американской психиатрической ассоциации (АРА) подчеркивается, что, как правило, пожилым пациентам для достижения такой же концентрации препарата в крови требуются меньшие дозы препарата, чем молодым; они хуже переносят достигнутый уровень концентрации в крови. Однако уровень концентрации, при котором антидепрессанты максимально эффективны, оказался идентичен таковому у молодых пациентов (American Psychiatric Association, 2000; Wilson et al., 2001). Другой спорный вопрос состоит в продолжительности терапии в пожилом возрасте. По-видимому, пожилым пациентам требуется больше времени для выздоровления от депрессии, вплоть до 12 недель, но возможно некоторое улучшение и раньше этого срока (Wilson et al., 2001). В настоящее время, для достижения оптимального терапевтического эффекта, рекомендуемая продолжительность терапии составляет по меньшей мере 6 недель (Wilson et al., 2001). Тем не менее, если в течение первых 4 недель отмечается едва заметный ответ на терапию (например, редукция симптоматики менее 25 %), продолжение терапии ассоциировано с низкой вероятностью ремиссии (Mottram et al., 2006). После достижения ремиссии лечение антидепрессантом должно продолжаться в той же дозе в течение 12 недель при первом эпизоде и до 36 месяцев при рекуррентном течении (Nemeroff et al., 1984).

10 Механизмы действия антидепрессантов

10.1 Развитие антидепрессантов на основе моноаминовой теории депрессии

Вслед за случайным открытием ингибиторов моноаминоксидазы и трициклических антидепрессантов около 50 лет назад (Slattery et al., 2004), за последние годы фармакологическая промышленность разработала большое число антидепрессантов со схожими терапевтическими и нежелательными побочными эффектами. Обнаружено в опытах *in vitro* на срезах ткани головного мозга крысы, что имипрамин уменьшает транспорт меченого тритием норадреналина и серотонина, тогда как ипрониазид, первый клинически эффективный ИМАО, ингибировал внутринейрональный метаболизм этих биогенных аминов – все это дало толчок появлению моноаминовой теории депрессии. Однако, несмотря на совершенствование фармакологии антидепрессантов, приведшей к синтезу

высокоселективных блокаторов обратного захвата норадреналина (ингибиторы обратного захвата норадреналина, например, мапротилин и ребоксетин) либо серотонина (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СИОЗС, например, флуоксетин) (Brunello et al., 2002; Nutt, 2002), вскоре стало очевидным, что не все антидепрессанты блокируют транспорт моноаминов. Действительно, миансерин вещество тетрациклической структуры, был первым эффективным антидепрессантом, который не оказывал влияния на транспортеры моноаминов переносчиков или моноаминоксидазу. Позднее было обнаружено, что тетрациклический антидепрессант миансерин имеет уникальный механизм действия, по которому он увеличивает высвобождение норадреналина за счет блокады пресинаптических α_2 адренорецепторов. Эти рецепторы, которые стимулируются внутрисинаптическим норадреналином, в обычном состоянии уменьшают высвобождение ионов кальция и, таким образом, уменьшают кальций-зависимое высвобождение норадреналина. Препараты, специфически блокирующие пресинаптические α_2 адренорецепторы, способны увеличивать внутринейрональную концентрацию кальция и, таким образом, увеличивать высвобождение норадреналина. Таким представлялся механизм действия миансерина. Недавно было выявлено, что увеличение высвобождения норадреналина у мirtазапина, структурно близкого к миансерину, сочетается с увеличением активации постсинаптических 5HT_{1A} рецепторов и антагонизмом в отношении 5HT₂ и 5HT₃ рецепторов. Таким образом, небольшая модификация тетрациклической структуры миансерина привела к исчезновению гастроинтестинальных и неврологических побочных эффектов СИОЗС, т.е. тех побочных эффектов, которые возникают в результате активации серотониновых рецепторов (5HT_{2C}, 5HT₃) в желудочно-кишечном тракте и стенке кровеносных сосудов.

Интересно отметить, что спустя два десятилетия после того, как акцент ставился на специфическом действии антидепрессантов на норадреналин, серотонин или даже допамин (например, у бупроприона), сейчас возобновился интерес к антидепрессантам с двойным действием, другими словами, трициклоподобным антидепрессантам, лишенным кардиотоксичности и других побочных эффектов.

Венлафаксин и дулоксетин - это примеры ингибиторов обратного захвата моноаминов, которые в нормальных терапевтических дозах демонстрируют больший показатель обратного захвата серотонина, чем норадреналина, в то время как милнаципран в обычных дозах более избирательно ингибирует обратный захват норадреналина. Данные антидепрессанты двойного действия (Briley, 1998) увеличивают уровень норадреналина и серотонина лишь в максимальных терапевтических дозах, а мirtазапин, благодаря своему уникальному действию, оказывает такое же воздействие в пределах терапевтических доз.

Недавние разработки также говорят о важных различиях между различными подтипами СИОЗС. Например эсциталопрам, связываясь как с первичным рецептором транспортера серотонина, так и с аллостерическим, кажется отличным от других СИОЗС (Chen et al., 2005; Sanchez et al., 2004; Thase, 2006).

Несмотря на обилие различных типов антидепрессантов, появившихся на рынке на протяжении последних 30 лет (Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden., for review see (Richelson, 2001)), наибольшие успехи достигнуты в области безопасности, а не эффективности. Современные антидепрессанты не более эффективны, чем первые трициклики, такие как имипрамин и амитриптилин. В действительности же наиболее эффективным и надежным методом лечения тяжелой депрессии остается электросудорожная терапия (ЭСТ) (ECT review group, 2003).

Таблица 9

Антидепрессанты, которые в настоящее время существуют в Европе

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	Циталопрам Эсциталопрам Флувоксамин Флуоксетин Сертралин Пароксетин
Активаторы обратного захвата серотонина	Тианептин
Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина	Ребоксетин
Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина	Венлафаксин Дулоксетин Милнаципран
Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты	Миртазапин
Антагонисты α_2 адренорецепторов	Миансерин
Антагонисты 5HT ₂ рецепторов	Нефазодон Тразодон
Обратимые ингибиторы MAO	Моклобемид Толоксатон
Ингибиторы обратного захвата дофамина и норадреналина	Бупроприон
Агонисты 5HT _{1A} *	Ипсапирон Гепирон
Антагонисты 5HT _{2c} и агонист мелатонин-1*	агомелатин

* Еще не продаются в Европе

Хотя повсеместно принято считать, что все эффективные антидепрессанты в какой-то степени увеличивают моноаминергическую функцию, однако их полный механизм действия остается загадкой. Длительное время считалось, что существует несоответствие количественных и качественных влияний этих препаратов на моноаминовый транспорт и начало терапевтического действия (Nestler, 1998). Тем не менее триптофановое истощение способно остро обратить терапевтическое действие хронического лечения СИОЗС и вызвать острый рецидив у выздоровевшего пациента, не принимающего препараты (Bell et al., 2001). Эти эффекты показывают, что у предрасположенных индивидов острое снижение функции 5-НТ может содействовать развитию депрессивного состояния. В качестве дополнительного аргумента к отсрочке начала терапевтического действия – полное исключение из рациона триптофана быстро уменьшает концентрацию серотонина в головном мозге, что у здоровых добровольцев не оказывает эффекта или вызывает легкую дисфорию, а у пациентов с нелеченной депрессией не влияет на настроение (Delgado, 2004; Nestler, 1998).

Выявление адаптивных изменений постсинаптических бета-адренорецепторов при длительном лечении антидепрессантами, коррелирующих с началом терапевтического эффекта (Sulser et al., 1978), открыло новую концепцию механизма действия антидепрессантов и направило исследования с пресинаптических явлений на постсинаптические. Вскоре стало очевидным, что изменения постсинаптических рецепторов моноаминов происходили содружественно с изменениями внутриклеточных молекул-передатчиков. Этот факт стимулировал проведение исследования влияния длительного приема антидепрессантов на нейропептиды, нейротрофические факторы и внутриклеточные сигнальные молекулы (Manji et al., 2001; Wong et al., 2004 b). Различные недавние исследования подтверждают гипотезу, что возможное снижение экспрессии, продуцируемого мозгом нейротрофного фактора (BDNF) вносит вклад в развитие депрессивных расстройств и что повышенная регуляция BDNF участвует в действии антидепрессантов (Duman et al., 2006). Таким образом, моноаминовая гипотеза депрессии и объяснение механизма действия антидепрессантов постепенно эволюционирует в молекулярную гипотезу. Это основано на наблюдении, что неблагоприятные факторы окружающей среды, такие как стресс, воздействуют на генетическую уязвимость, что вызывает дезадаптивные изменения в цепи нейротрансмиттеров, среди которых ведущую роль играют моноамины. Эффективное лечение антидепрессантами нормализует нарушенные взаимоотношения нейротрансмиттеров, которые считаются ответственными за клинические проявления депрессии (Castren, 2005). Эта гипотеза стимулировала исследования генов, которые могут изменяться при депрессии или длительной терапии антидепрессантами, в надежде, что молекулы, закодированные этими генами, смогут быть мишенью для новых типов антидепрессантов (Knuuttila et al., 2004; Wong et al., 2004a).

10.2 Новейшие достижения, позволяющие по-новому взглянуть на механизм действия антидепрессантов

Несмотря на прогресс в лечении депрессии за последние 50 лет, остаются неразрешенными основные проблемы. Они включают в себя отсутствие эффекта или только частичный эффект терапии у значительной части пациентов. К тому же диагностика депрессии и дифференциация типов депрессии основаны на симптоматике, и зачастую затруднены из-за коморбидных психических заболеваний. Совершенно ясно, что разработка специфических диагностических тестов для депрессии могла бы дать большое преимущество, однако на сегодняшний день таких надежных методик нет. Были бы полезны достоверные модели депрессии у животных, однако, вновь следует отметить, что имеющиеся, ограничены в оценке новых веществ или в прояснении механизмов работы антидепрессантов. Некоторые из этих результатов обсуждались в другой части этого документа.

Большинство моделей депрессии у животных основано на стресс-индуцированных изменениях поведения и последующих изменениях нейроэндокринной и нейротрансмиссивной (преимущественно, моноаминовой) функций. Недавние находки о том, что изменения экспрессии множества генов и особенно кодирующих нейротрофные факторы, такие как BDNF и NGF (Alfonso et al., 2006), а также структурные модификации в участках мозга, относящихся к расстройствам настроения у животных, привели к таким воззрениям. Это привело к фокусированию исследования депрессии на гиппокампе, миндалине, коре и задействованных окружающих структурах (LeDoux, 2000). Значимость этих структур подтверждена в исследованиях с нейровизуализацией, в которых у депрессивных пациентов было выявлено нарушение функционирования большого число кортикальных и субкортикальных образований. Эти наблюдения завершились анализом неудавшихся исследований: в одних и тех же участках наблюдались изменения, касающиеся плотности и размеров нейронов и глиальных клеток, исходя из чего можно предположить нарушение функции этих участков, связанное с большой депрессией (для обзора смотри (Gould et al., 2004)). Более того, эффективная антидепрессивная терапия также выявила важность этих отделов мозга (Tamminga et al., 2002).

Несомненный вклад нейронаук в понимание функционирования мозга и психопатологии формирует новый взгляд на психобиологию и биологические подтипы депрессии (Hasler et al., 2004) и, возможно, на принцип действия антидепрессантов. Появившийся вопрос: «Является ли настроение химической реакцией?» является объектом важного обзора Castren (Castren, 2005). Эта новая концепция предполагает, что депрессия является результатом нарушения работы нейрональных сетей, а работа антидепрессантов состоит в улучшении

информационных процессов в поврежденных сетях. В основе нарушения работы этих сетей лежит нарушение процессов нейропластичности. Таким образом, оказалось, что все антидепрессанты увеличивают развитие новых нейронов в гиппокампе и других отделах лимбической системы головного мозга (Malberg et al., 2000). Данное увеличение нейрогенеза, ассоциированное с длительным приемом антидепрессантов, коррелирует с изменениями поведения, вызванными длительным лечением антидепрессантами (Santarelli et al., 2003). Следует подчеркнуть, что множество других изменений, которые уменьшаются в ходе нейрогенеза или при изменении нейронов в гиппокампе было обнаружено при депрессии, такие как модификации архитектоники нейронов, только в некоторых публикациях говорилось о влиянии антидепрессантов на этот процесс. Эти наблюдения особенно уместны для понимания причины своеобразного действия антидепрессантов при первом опыте их приема, независимо от вида антидепрессанта: клеточный ответ отсрочен по времени, что объясняет причину отставленной реакции на терапию, независимо от природы антидепрессанта. На основании этой гипотезы выявлено, что элиминация нейронов путем апоптоза увеличивается одновременно с увеличением нейрогенеза: оба эти процесса связаны с возникающим под действием антидепрессантов увеличением нейротрофических факторов, таких как мозговой нейротрофический фактор BDNF. Гипотетически предполагается, что антидепрессанты скорее увеличивают нейрональную передачу в частности в гиппокампе, нежели нейрогенез как таковой (Sairanen et al., 2005).

Каково же может быть значение этих открытий для будущей эволюции антидепрессантов? Очевидно, что общепринятый подход, когда мишенью считались специфические моноаминовые нейротрансмиттеры необходимо пересмотреть. Можно спорить по поводу проигрышности данного подхода для депрессивных пациентов в плане эффективности терапии. Другие мишени, которые могут включать моноаминовые рецепторы 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₆ и 5HT₇ (Pauwels, 2000), открывают потенциально интересные возможности на модели депрессии у грызунов но они до сих пор еще клинически не валидизированы. Есть данные, что антагонисты 5HT_{1A} и 5HT_{1B/D} рецепторов усиливают антидепрессивный ответ, но клинический опыт, который подтверждает эффективность препаратов как антидепрессантов при изолированном назначении, представляется сомнительным (Bosker et al., 2004). Аналогично этому $\alpha 2$ адренорецепторы стали мишенью после открытия, что тетрациклические антидепрессанты миансерин и мirtазапин работают как антагонисты пресинаптических $\alpha 2$ адренорецепторов. (Bluer, 2001) и блокируют определенные 5-HT₂ рецепторы. Таким образом оба препарата влияют на норадренергическую и серотонинергическую нейротрансмиссию. Недавно было показано, что пептид, который принадлежит группе S100, взаимодействует с 5HT_{1B} рецептором; существуют экспериментальные данные о том, что работа этого рецептора

зависит от p11 пептида (Sanacora et al., 2000). Концентрация p11 пептида в головном мозге умерших больных депрессии оказалась низкой. У мышей с дефицитом p11 пептида отмечалось поведение, напоминающее депрессивное. Длительное антидепрессивное лечение, включающее ЭСТ, увеличивает уровень p11 пептида и противодействует депрессивноподобному фенотипу (Svenningsson et al., 2006). Эти результаты подчеркивают потенциальную важность рецептора 5HT_{1B} при моделировании депрессии у животных и дают основания предполагать, что рецепторы 5HT_{1D}, аналоги серотониновых рецепторов у людей, могут иметь значение при терапии антидепрессантами...

Существуют немонаминовые подходы, которые включают антагонистов тахикининовых рецепторов. Эндогенные агонисты, включая пептидную субстанцию P, в физиологических условиях участвуют в восприятии боли, но в условиях эксперимента было показано, что рецепторы NK1 могут функционировать как модуляторы серотонинергической передачи (Santarelli et al., 2001). Следовало бы ожидать, что антагонисты этих рецепторов будут оказывать противоположное действие на серотонинергическую передачу с увеличением функции (Culman et al., 1997). Несмотря на значительный интерес к антидепрессивному потенциалу первых NK1 антагонистов, который был несколько лет назад (Schwarz et al., 2002), дальнейшие клинические исследования разочаровали. Несмотря на то, что уже известны 5 типов NK рецепторов, поиски антагонистов с потенциалом терапевтического действия продолжаются (Kramer et al., 1998).

После экспериментальных открытий, показавших, что большинство классов антидепрессантов после длительного применения уменьшает аффинитет глициновой части НМДА – рецепторного комплекса - внимание от аминокислотных нейротрансмиттеров перешло на рецепторный комплекс N-метил-D-аспартат (НМДА) (Grundemar et al., 1994). Было показано, что НМДА-антагонист кетамин вызывает непродолжительное улучшение настроения у депрессивных пациентов - это может оказаться новым подходом к разработке лекарственных препаратов (Paul et al., 1994). На клеточном уровне НМДА-антагонисты блокируют обусловленную стрессом атрофию CA3 гиппокампальных пирамидальных нейронов и заторможенный нейрогенез (Berman et al., 2000a). Другой возможный путь воздействия на глициновую часть НМДА рецептора – это антагонисты сигма рецепторов. Игмезин - первый антагонист сигма-1 рецепторов, показавший антидепрессивную активность (Manji et al., 1999b; Roman et al., 1990), но не получил развития по финансовым причинам. Антидепрессант тианептин противодействует спровоцированное стрессом увеличение соотношения NMDA/AMPA (Kole et al., 2002).

О возможной роли других рецепторов аминокислот говорит представляющее интерес наблюдение, что концентрация GABA уменьшается в головном мозге больных депрессией

(Sanacora et al., 2000). Это позволяет предполагать, что могут представлять интерес агонисты GABA-рецепторов, особенно направленные на G-белок, связанный с GABA- В рецептором, который преимущественно расположен в лимбической области. Для детального обзора новых гипотез способов действия антидепрессантов смотри (Slattery et al., 2004).

10.2.1. Нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (ГГН) при депрессивных расстройствах

Нарушение регуляции ГГН системы – одно из главных эндокринных нарушений при большом депрессивном расстройстве, и включает в себя повышение уровня КТГ (Nemeroff et al., 1984), АКТГ и кортизола (Linkowski et al., 1987) в период депрессивного эпизода, которые нормализуются после клинической ремиссии. Высокий уровень активности ГГН системы в течение первых недель фармакотерапии антидепрессантами, возможно, связан с низким уровнем раннего ответа на терапию (Hatzinger et al., 2002). К тому же важно, что сохранение повышенной секреции кортизола отражает высокий риск рецидива депрессии, при редукции депрессивных симптомов или даже клинической ремиссии (Zobel et al., 1999). Кроме того, при длительном течении депрессии нарастание нарушений в ГГН системе коррелирует не только с тяжестью, что отражается в более высоких психометрических баллах депрессии, но и с числом предшествующих депрессивных эпизодов (Hatzinger et al., 2002). Однако, в молекулярных исследованиях, и в исследованиях на животных было показано, что классические антидепрессанты, например, трициклические, изменяют регуляцию ГГН системы благодаря повышению экспрессии глюкокортикоидных рецепторов и таким образом улучшают работу механизма обратной связи ГГН системы (Barden et al., 1995; Holsboer et al., 1996). Таким образом, регуляция ГГН системы играет большую роль в патофизиологии депрессивных эпизодов. Эта регуляторная нейроэндокринная система открывает большие возможности для новых фармакотерапевтических подходов к депрессии, фундаментально отличающихся от доступных на данный момент антидепрессантов.

Оси - ГГН и иммунной систем стали важной мишенью для развития антидепрессантов благодаря ключевой роли, которую играет стресс в инициации депрессии. Один из подходов в разработке новых препаратов, с мишенью на оси ГГН системы, является изучение антагонистов CRF1 рецепторов. Клинические исследования показали, что концентрация CRF увеличивается в спинномозговой жидкости (СМЖ) как у суицидентов, так и у депрессивных пациентов (Nemeroff, 1996). Однако, несмотря на первый клинический опыт подтверждающий потенциальную эффективность антидепрессантов, на данный момент, антагонисты CRF не оказали никакого эффекта при лечении депрессии в ходе РКИ. Имеются сообщения о большем успехе в исследовании антагонистов глюкокортикоидных рецепторов 2 типа. Этот подход

основан на наблюдении, что у больных с хронической депрессией, в структуре которой преобладают меланхолические черты, часто обнаруживается гиперсекреция кортизола. Судя по предварительным клиническим данным, новые антагонисты глюкокортикостероидных рецепторов могут оказаться выигрышными в этой подгруппе депрессивных пациентов (Gallagher et al., 2006).

Недавно разработанный антидепрессант агомелатин работает как агонист мелатонин-1 рецепторов, но как антагонист 5HT_{2c} рецепторов (Millan et al., 2003; Millan et al., 2005; Pevet, 2002; scamps-Francois et al., 2003). Мелатонин секретируясь в шишковидном теле и поступая через супрахиазмальное ядро в гипоталамус, работает как эндогенный циркадный осциллятор ритма. Известно, что при депрессии циркадный ритм нарушается (Darcourt et al., 1992); было сделано предположение, что препарат, работающий как агонист мелатониновых рецепторов и антагонист 5HT_{2c} рецепторов, становящихся сверхчувствительными при тревоге и депрессии, может форсировать ресинхронизацию циркадного ритма и иметь полезные терапевтические свойства (Krauchi et al., 1997; Leproult et al., 2005).

Наличие тесных взаимодействий между эндокринной и иммунной системами способствовало изучению роли провоспалительных цитокинов в этиологии депрессии. Таким образом, обнаружение увеличения таких медиаторов воспаления в крови депрессивных пациентов как провоспалительный цитокин интерлейкин 1 и 6, альфа-фактор некроза опухоли, гамма интерферон и простагландин E2, привело к созданию макрофагальной гипотезы депрессии (Smith, 1991). К тому же оказалось, что лечение альфа-интерфероном пациентов с гепатитом без признаков депрессии часто приводило к тяжелой депрессии (Wichers et al., 2002). Большое число симптомов, которые обнаруживаются у депрессивного пациента (например, профиль сна, настроение, память, аппетит, либидо, когнитивная функция, эндокринная функция), могут также быть вызваны воспалительными цитокинами, которые увеличиваются в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у депрессивных пациентов (Dantzer, 2004). И наоборот, длительный прием антидепрессантов уменьшает высвобождение провоспалительных цитокинов из активированных макрофагов как в крови, так и в головном мозге (Obuchowicz et al., 2006). Это позволяет предположить, что антагонисты провоспалительных цитокинов и, возможно, ингибиторы циклооксигеназы-2, которые уменьшают синтез простагландина E2 в головном мозге, могут действовать, как новый антидепрессант (Leonard, 2001). Есть некоторые клинические данные о том, что ингибиторы циклооксигеназы имеют антидепрессивно-подобную активность (Collantes-Estevez et al., 2003).

Поскольку рецепторы нейротрансмиттеров могут оказаться наиболее доступной мишенью для развития новых антидепрессантов, в настоящее время имеется значительный исследовательский интерес к внутриклеточным механизмам передачи сигнала, которые

являются мишенями для нейростероидов, нейротрофических факторов и ферментов, которые, в свою очередь, прямо или косвенно связаны с постсинаптическими рецепторами, реагирующими как на нейротрансмиттеры, так и на другие физиологически активные молекулы, такие как цитокины. На сегодняшний день разработан только один препарат, который, по-видимому, ингибирует компоненты постсинаптической сигнальной системы - ролипрам; он ингибирует фосфодиэстеразу, которая, как считается, действует через подавление процесса разрушения вторичных передатчиков: трициклического аденозина и гуанозина монофосфата. Вследствие этого увеличивается постсинаптический ответ на стимуляцию рецепторов. Возможно, в будущем будут исследоваться другие постсинаптические мишени, включая агониста митоген-активирующей протеинкиназы (MAP), которая косвенным образом увеличивает синтез BDNF – ключевого нейротрофического фактора, который восстанавливает поврежденные нейроны (Altar, 1999). Другими возможными мишенями может стать протеинкиназа C (PKC) – фермент, который участвует в регуляции возбуждения, высвобождении нейротрансмиттеров и в долгосрочных процессах в синапсе (Manji et al., 1999a). И наконец, в свете значения механизмов, уменьшающих апоптоз, и таким образом способствующих нейрогенезу, могут развиваться антидепрессанты, которые работают как промоторы антиапоптозных протеинов, например Bcl-2. Этот фермент замедляет апоптоз за счет секвестрации проапоптозных каспазных ферментов (Alter, 1999).

Итак, существует много возможностей для развития новых антидепрессантов. Микрометоды дают возможность идентифицировать ген-кандидат и прицельно на него действовать. Вне всякого сомнения, такие методики в будущем будут играть все возрастающую роль в поиске лекарственных препаратов. Однако в ближайшем будущем хороший шанс на успех дает общепринятый подход, включающий в себя идентификацию неправильно функционирующих нейротрансмиттеров и их сигнальных систем и коррекцию этих дефектов новыми молекулами.

10.3 Роль фармакогенетики в понимании принципов работы антидепрессантов

Фармакогенетика (термин, предложенный Vogel в 1959 г.) - исследование генетически обусловленных при приеме препаратов внутривидовых различий в терапевтическом ответе и побочных эффектах. В настоящее время принято считать, что за множество генетических различий в ответе на лекарственный препарат и метаболизм ответственен полиморфизм системы микросомальных оксидаз P 450 печени.

Очень важна область, которая имеет отношение к фармакогенетике и фармакогеномике. Фармакогенетика имеет отношение к конкретному пациенту и к тому, как генетический профиль отражается в изменении метаболизма и ответе на лекарственный препарат, в то время

как фармакогеномика вовлекает структуру генома и изучает, как влияние на структурные элементы генома может способствовать созданию новых препаратов, которые могут быть использованы в качестве терапии определенных психических заболеваний.

Классическая генетика заболеваний человека сконцентрирована на моногенных заболеваниях, которые вызывает простая мутация или один ген. Однако сложные медицинские расстройства, такие как диабет, ишемическая болезнь сердца и гипертония, а также психические заболевания, полигенны и потому испытывают влияние множества факторов, включая генетический субстрат и окружающую среду.

В последних исследованиях отмечается тенденция фокусировать интерес на генах, которые одновременно кодируют рецепторы для нейротрансмиттеров и ферменты для моноаминергической передачи. Сомнительными до настоящего времени представляются результаты исследований об обнаружении ассоциаций генов, которые не могут быть реплицированы. Ограничения этих исследований включают в себя небольшие по размеру выборки с небольшой значимостью генетического действия. Тем не менее, применение мета-анализа выявило несколько генетических вариантов предполагаемых генов-кандидатов. Например, при биполярном расстройстве идентифицирован вариант гена MAO-A (Furlong et al., 1999), хотя другие исследователи не могут подтвердить это открытие (Schulze et al., 2000). Имеются несколько исследований о промотерах полиморфизма гена, кодирующего переносчик серотонина. Тип полиморфизма имеет функциональное значение, т.к. оказалось, что существует взаимосвязь между депрессией, тревогой и короткой аллелью (Lesch et al., 1996). Однако вновь эти данные могут повторить не все исследователи (Serretti et al., 1999). Изучается также полиморфизм других рецепторов и ферментов биогенных аминов. К ним относятся гены гидроксилазы тирозина и триптофана, ген катехол-о-метил-трансферазы, также как и гены рецепторов серотонина и дофамина (Kato, 2001). На сегодняшний день по этим исследованиям получены неокончательные или отрицательные результаты.

Общепринятый взгляд, что униполярная депрессия контролируется одними и теми же генами, независимо от возраста начала заболевания, был опровергнут исследованием депрессии позднего возраста (Hickie et al., 2001). Hickie et al. (Hickie et al., 2001) было показано, что депрессия позднего возраста связана с мутацией гена метилен-тетрагидрофолат-редуктазы, который контролирует важный кофактор моноаминового биосинтеза. Эта мутация не происходит у пациентов с более ранней манифестацией депрессии. По-видимому, эта же мутация предрасполагает пациентов к цереброваскулярным заболеваниям и связана с повышением уровня гомоцистеина в плазме крови и дефицитом фолатов, что часто происходит при депрессии позднего возраста. Эти данные подчеркивают трудности, которые

возникают при попытке определить специфические генетические факторы, которые предрасполагают к депрессии.

Существует только несколько опубликованных небольших исследований, в которых использовали фармакогенетику для предсказания терапевтического ответа у конкретных пациентов. В этих исследованиях изучались вариации серотониновых рецепторов (Lesch et al., 2004), переносчиков серотонина и их промоутеров, а также их ассоциаций и слабый ответ на терапию антидепрессантами из группы СИОЗС (Joyce et al., 2003; Zanardi et al., 2001). И вновь, другие исследователи не смогли подтвердить результаты, что данные параметры связаны со слабым ответом на антидепрессанты (Kim et al., 2000). Для более полного изучения недавних открытий мы советуем ознакомиться с недавно опубликованными обзорами по фармакогенетике и фармакоэкономике (Holsboer, 2001; Kirchheiner et al., 2004; Malhotra et al., 2004; Mancama et al., 2003; Serretti et al., 2005).

Недостаток знаний о наличии генов, ответственных за депрессию, едва ли будет препятствием для будущих исследований, направленных на выявление генетической основы нарушений настроения, с использованием ДНК генотипирования и геном-прицельных контролируемых исследованиях (Risch, 2000).

11 Купирующая («острая») фаза фармакологического лечения

11.1 Введение и общая информация об антидепрессантах

Терапия депрессивных расстройств - комбинированная терапия, которая определяется текущим статусом заболевания. Основными направлениями мультимодальной антидепрессивной терапии являются фармакотерапия, психотерапия и социальная терапия. Тяжелая депрессия обычно требует назначения фармакотерапии или электросудорожной терапии (ЭСТ), в то время как при менее тяжелых формах депрессии фармакотерапия не всегда обязательна. Открытие трициклических антидепрессантов было вехой в лечении депрессии. Однако, несмотря на несомненную эффективность трициклических антидепрессантов, вскоре стали очевидными проблемы при их назначении из-за их профиля побочных эффектов. Значительные проблемы возникают в первую очередь с антихолинергическими и антигистаминными побочными эффектами. И как следствие этого, новые антидепрессанты создавали более селективными по механизму действия, который позволил бы избежать этих побочных эффектов. В ходе истории развития и до настоящего времени антидепрессанты обычно классифицируются по их химической структуре и механизму действия. Представляется достаточно очевидным продолжать классифицировать исходя из химической структуры, но наряду с этим, следуя распространенной практике,

отделять ТЦА и тетрациклические антидепрессанты от современных субстанций по безопасности и переносимости. Вместе с тем представляется бесполезным с теоретической точки зрения применять данную классификацию в имеющихся планах и алгоритмах лечения. Более предпочтительной и полезной представляется классификация по преобладающему механизму действия, которая уже используется для современных антидепрессантов. Поэтому мы предлагаем описывать различные классы современных антидепрессантов исходя из их основного механизма действия, и разделить старые три- и тетрациклические антидепрессанты исходя из их преобладающего влияния на серотониновую и норадреналиновую нейротрансмиссию.

В настоящее время существуют три- (ТЦА) и тетрациклические антидепрессанты с преобладающим серотонинергическим (С-ТЦА), норалреналинергическим (Н-ТЦА) и смешанным (С/Н-ТЦА) серотонинергическим/норадреналинергическим действием. С целью достаточного упрощения планов лечения, которые преимущественно применяются в практике, три- и тетрациклические антидепрессанты объединены в группу ТЦА. В настоящее время на рынке имеются также: селективные и обратимые ингибиторы моноаминооксидазы - А (обратимые ИМАО), необратимые ингибиторы МАО-В (необратимые ИМАО-В), неселективные и необратимые ингибиторы моноаминооксидазы (необратимые ИМАО), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН), антидепрессанты с двойным механизмом действия, такие как ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НаССА), которые действуют через блокаду α_2 и 5HT₂ рецепторов (Blakely, 2001; Frazer, 2001; Kent, 2000; Pacher et al., 2001; Stahl, 1998). Существуют также ингибиторы обратного захвата дофамина и норадреналина (ИОЗДН) и серотониновые модуляторы. Последний разработанный механизм действия, объединяет агонизм в отношении мелатониновых MT₁ и MT₂ рецепторов и селективный антагонизм в отношении серотониновых рецепторов (5 HT_{2c}) (MASSA) (Millan et al., 2003). По этому механизму работает антидепрессант агомелатин, который получит одобрение в Европе в течение 2006 года.

В общем, антидепрессанты такие как флуоксетин, тримипрамин, миртазапин, миансерин, венлафаксин или ребоксетин обозначены как рацемические соединения. Можно наблюдать в случае циталопрама и эсциталопрама что как фармакологический, так и фармакокинетический профиль этих препаратов может различаться между энантиомерами (Baumann et al., 2001; Baumann et al., 2002).

Имелись сообщения о существующей тенденции увеличения использования дженериков антидепрессантов на протяжении последних лет (Bruck et al., 1992). В целом предполагается,

что оригинальные брэндовые антидепрессанты и их дженерики имеют сходные показатели эффективности и переносимости, но имеющиеся данные не подтверждены для каждой конкретной страны. Пока еще не опубликованы данные прямых сравнительных исследований между брэндовыми препаратами и их дженериками, а также между различными дженериками. К тому же остается неясным, играют ли важную роль фармакогенетические различия населения различных стран в клинических исследованиях при изучении этих возможных различий в эффективности и переносимости.

Данные о наиболее часто используемых антидепрессантах, включая их основной механизм действия и дополнительные эффекты на другие рецепторы, представлены в таблице 9.

Таблица 9

Данные по часто применяемым антидепрессантам, включая их основной механизм действия и дополнительное влияние на другие рецепторные системы.

Основной механизм действия	Дженерическое название	Второстепенное действие	Дополнительное действие	Начальная доза (мг)	Обычная стандартная доза (мг/д)
СИОЗС	Циталопрам			20	20-60
СИОЗС	Эсциталопрам			5-10	10-20
СИОЗС	Флуоксетин			20	20-80
СИОЗС	Флувоксамин			50-100	100-300
СИОЗС	Пароксетин		(M ₁)	20	20-60
СИОЗС	Сертралин			50	50-200
СИОЗСН	Венлафаксин			75	75-375
СИОЗСН	Дулоксетин			40-60	60-120
СИОЗСН	милнаципран			50	100-200
СИОЗН	ребоксетин		(M ₁)	4	8-12
(СИОЗН)	виллоксазин			100	200-500
НССА	миртазапин	-5-HT _{2,3} +5-HT ₁	H ₁ α1 α2	15	30-45
МАССА	Агомелатин	-5-HT _{2c}		25	25-50
Обратимые ИМАО	Моклобемид		(M ₁)	150-300	300-600
Необратимые ИМАО В	Селегилин ³			5-10	10
НИМАО	Фенелзин			15	30-90
НИМАО	Изокарбоксазид			20	20-60
НИМАО	Транилципромин			10	20-40
ССА	Нефазадон	5-HT _{2a} SRI		100	300-600
ССА	Тразодон	5-HT ₂ SRI	α 1	50-100	200-600
ИОЗДН	Бупропион	NRI		100	
ИОЗДН	Аминептин	NRI		100	
ДА	Тримипрамин	(S/N-ТЦА)	H ₁ M ₁ α1 α2	25-50	
С-ТЦА	Тианептин	SRS		12. 5	
С-ТЦА	Кломипрамин	NRI D ₂	M ₁ α1	25-50	
С/Н-ТЦА	Амитриптилин		H ₁ M ₁ α1 α2	25-75	
С/Н-ТЦА	Амитриптидлинноксид		H ₁ (M ₁) α1 α2	30-60	
С/Н-ТЦА	Доксепин		H ₁ M ₁ α1	25-75	
С/Н-ТЦА	Имипрамин		M ₁ α1	25-75	
С/Н-ТЦА	Дибензепин			120-180	
С/Н-ТЦА	Досулепин/ Дотиепин			75	
С/Н-ТЦА	Протриптилин			10	
Н-ТЦА	Дезипрамин		(M ₁)	25-75	100-300
Н-ТЦА	Лофепрамин		M ₁ α1	70	140-210
Н-ТЦА	Нортриптилин	SRI	M ₁ α1	25-50	75-300
С-ТЦА*	Сетиптилин		α1 α2	3	3-6
С-ТЦА*	Миансерин	(NRI)	H ₁ α1 α2	30	60-120
Н-ТЦА*	Амоксапин			50	100-400
Н-ТЦА*	мапротилин		H ₁ (M ₁)α1	25-75	150-225

* тетрациклические антидепрессанты

⁴ в настоящее время еще недоступен, ожидается одобрение FDA и EMEA в течение 2006 года

⁵ в некоторых странах селегилин зарегистрирован не как антидепрессант, а как препарат для лечения болезни Паркинсона

Объяснение сокращений:

+5-НТ1 = стимуляция серотонин-1 рецепторов

5-НТ2 = антагонизм к серотонин-2 рецепторам

5-НТ3= антагонизм к серотонин-3 рецепторам

альфа 1 = антагонизм к альфа-1 рецепторам

альфа 2 = антагонизм к альфа-2 рецепторам

все 5НТТ = связывающий аллостерический сайт серотонинового транспортера

ДА = антагонисты дофаминовых рецепторов

ИОЗДН = ингибиторы обратного захвата дофамина и норадреналина

ИОЗД = ингибиторы обратного захвата дофамина

Н1 = блокада гистаминовых-1 рецепторов

М1 = блокада холинергических мускариновых рецепторов

НИМАО =необратимый ингибитор моноаминоксидазы А и В типов

НИМАО-В = необратимый ингибитор МАО типа В

МАССА = агонист мелатонинергических МТ1 и МТ2 рецепторов и селективный антагонист 5-НТ2 рецепторов

СИОЗН = селективный ингибитор обратного захвата норадреналина

НаССА = норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант

ИОЗН = ингибитор обратного захвата норадреналина

Н-ТЦА = трициклический (тетрациклический) антидепрессант с преимущественно норадренергическим эффектом

ОИМАО =обратимый ингибитор МАО типа А

ССА = специфический серотонинергический антидепрессант

СИОЗСН = селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина

С/Н-ТЦА = трициклический (тетрациклический) антидепрессант с одинаковым серотонинергическим и норадренергическим эффектом

ИОЗС = ингибитор обратного захвата серотонина

СОЗС = стимулятор обратного захвата серотонина

СИОЗС = селективный ингибитор обратного захвата серотонина

С-ТЦА = трициклический (тетрациклический) антидепрессант с преимущественно серотонинергическим действием

Несмотря на разнообразие синтезированных новых антидепрессантов с разными фармакодинамическими профилями, надежда на лучшую эффективность и клиническую эффективность по сравнению первым поколением антидепрессантов до сих пор не воплотилась в жизнь. Некоторые позитивные отчеты о лучшей эффективности некоторых антидепрессантов третьего поколения требуют дальнейших подтверждений. Кроме того, необходимо оценить клиническую значимость малых средних различий по результатам оценочных шкал депрессии между антидепрессантами и плацебо, даже в случае, если они статистически достоверны. Более того, результаты неудачных исследований, например, в результате высокой реакции на плацебо, и возможно огромное количество все еще неопубликованных данных клинических исследований также должны быть оценены перед тем как давать рекомендации в пользу применения какого-либо препарата. Следующая проблема – недостаток информации по эффективности и переносимости антидепрессантов в крупных выборках популяций мира. Преимущественно генетические, но также и культуральные различия могут вносить вклад в различные реакции этнических групп на антидепрессанты. Недостаточность информации о терапевтических эффектах большинства, в особенности новых антидепрессантов, например в чернокожей популяции Африки, должно приниматься во внимание при интерпретации существующей литературы. Тем не менее, главное преимущество второй и третьей генерации антидепрессантов состоит в лучшей переносимости и безопасности по сравнению со старыми препаратами.

Несмотря на то, что наиболее новые антидепрессанты лучше переносятся и вызывают меньше побочных эффектов, их особый профиль побочных эффектов должен учитываться при терапии антидепрессантами. К тому же остается серьезной и клинически значимой проблема отставленности на несколько недель достаточного терапевтического эффекта. Это остается верным для всех антидепрессантов и всех типов механизмов действия антидепрессантов. В некоторых публикациях описано более быстрое наступление клинического ответа у новых препаратов двойного действия, например у миртазапина (Benkert et al., 2000; Leinonen et al., 1999; Montgomery, 1999) и венлафксина (Benkert et al., 1996; Montgomery, 1999). Известный факт быстрого развития антидепрессивного эффекта у 2/3 пациентов при полной или частичной депривации сна (Wu et al., 1990) (смотрите главу **15.3.5**) говорит о возможности достижения четкого антидепрессивного эффекта за очень короткий период времени. Однако в большинстве случаев этот эффект непостоянен. На данный момент столь быстрое улучшение не может быть достигнуто с помощью существующих методов фармакотерапии. Единственное из терапевтических вмешательств, более сильное по действию, чем депривация сна, и которое ведет к более быстрому улучшению, это ЭСТ, что описано в главе 15.3.1 (ECT review group, 2003; Gandahar et al., 1982). Однако, особенно у пациентов, у которых оказалась

неэффективной предыдущая антидепрессивная терапия, даже при назначении ЭСТ требуется несколько недель до наступления клинического улучшения. Тем не менее, ЭСТ остается лишь подразумеваемой терапевтической тактикой в повседневной клинической практике, несмотря на доказанную эффективность.

Далее, одна из главных проблем фармакотерапии депрессии - суммарный показатель отсутствия эффекта на первую антидепрессивную терапию, составляющий приблизительно 30% (Charney et al., 2002). Помимо полностью понятных биологических гипотез терапевтической резистентности как неясных медицинских состояний, вызывающих депрессию, злоупотребление веществами и взаимодействие с лечением антидепрессантами или изменение метаболизма (Rush et al., 2003b), имеется также предположение, что помимо психиатрической коморбидности, за неудачи в исследованиях препаратов могут быть ответственны психосоциальные факторы (Grote et al., 2003). Обычно рекомендуется изменение терапевтической стратегии, например, назначение антидепрессантов с другим механизмом действия или комбинации препаратов. Другие из существующих методов повышения эффективности лечения, такие как аугментация с помощью лития (Bauer et al., 2003 Zullino et al., 2001) или аугментация за счет тиреоидных гормонов (Bauer et al., 1998) описаны в главе 11.14. Может быть полезным клиническим приложением сопутствующее назначение бензодиазепинов, например, лоразепама при ажитированной депрессии или альпразолама при тревожной депрессии (Möller, 2002), в то время как монотерапия анксиолитиками редко оказывается эффективной при тяжелой депрессии (Laakman et al., 1996). ЭСТ остается методом выбора при лечении резистентной депрессии, в случае отсутствия ответа на терапию (Davidson et al., 1978; группа по изучению ЭСТ, 2003; Folkerts et al., 1997; Kroessler, 1985). ЭСТ может быть назначена только после получения информированного согласия⁶ и только в так называемой «модифицированной форме» (которая на сегодня представляет собой стандартную процедуру), т.е. с использованием анестезии и мышечных релаксантов (ВОЗ, 2005). Должна быть прекращена практика использования немодифицируемой ЭСТ (ВОЗ, 2005). Однако вплоть до настоящего времени этот метод продолжает использоваться в некоторых странах в связи с местными обычаями и финансовыми возможностями.

Использование определения фармакорезистентности предполагает первичное лечение, при котором одновременно с достаточной фармакотерапией проводилась эффективная психотерапия, такая как когнитивно-бихевиоральная терапия (КБТ) или интерперсональная психотерапия (ИПТ) (Thase et al., 1997). В последующем существующие антидепрессанты описаны по их механизму действия, клинической эффективности и преобладающим побочным эффектам, а также профилю риска.

11.2 Побочные эффекты

В некоторых случаях использование ТЦА оказалось достаточно проблематичным из-за присущих им побочных эффектов. Значительные проблемы возникали особенно с антихолинергическими и антигистаминными побочными эффектами. Из этого вытекала необходимость разработки новых антидепрессантов с более селективным профилем действия. Несмотря на то, что новые антидепрессанты значительно меньше вызывали антихолинергические побочные эффекты, представляется важным обратить внимание на специфический профиль побочных эффектов новых препаратов. В частности, активирующий эффект ингибиторов обратного захвата норадреналина может вызывать тремор и беспокойство вместе с нарушениями сна. Ингибиторы обратного захвата серотонина могут вызывать тошноту, головную боль, возбуждение, сексуальную дисфункцию и иногда бессонницу. Препараты с антигистаминными свойствами, такие как миансерин, миртазапин или доксепин, в начале лечения могут вызывать сонливость, в последующем – увеличение аппетита и, как следствие, – прибавку веса, что заметно влияет на комплаенс (Kent, 2000). Особенно в первые дни применения антигистаминергических антидепрессантов пациенты должны быть информированы о возможном влиянии на их способность к вождению. Но также нелеченная депрессия обычно ухудшает способности пациентов к вождению благодаря удлинению времени реакции и снижению концентрации. По прошествии первой недели лечения (Ramaekers, 2003) и в течение длительного лечения способности к вождению обычно нормализуются. Нормализация может зависеть от суточной дозы препарата. Кроме того, была отмечена разница в способности к вождению между пациентами, принимающими седативные и не седативные антидепрессанты (Ridout et al., 2003; Wingen et al., 2005). Профиль специфических побочных эффектов в зависимости от блокады рецептора и влияния на нейротрансмиттер представлены в таблице 10. Использование этой таблицы в комбинации с таблицей 9 позволит увидеть профиль специфических побочных эффектов, который можно ожидать при назначении определенного антидепрессанта.

Таблица 10

Рецепторный профиль и оказываемое действие на рецепторы, возможно связанное с клинически значимыми и влияющими на комплаенс побочными эффектами

Рецепторы и нейротрансмиттеры, на которое оказывается воздействие	Разновидность воздействия	Типичные побочные эффекты
M ₁	Антимускариновое/антихолинэргическое	<ul style="list-style-type: none"> • Сухость во рту • Нарушения аккомодации • Запоры • Нарушения мочеиспускания • Обострение закрытоугольной глаукомы • Когнитивные нарушения • Делирий • Сердечные аритмии
H ₁	антигистаминное	<ul style="list-style-type: none"> • Седация • Сонливость • Дневная усталость • Повышенный аппетит • Прибавка веса • Метаболический синдром
α _{1/2}	антиадренергическое	<ul style="list-style-type: none"> • Гипотония
Na	Подавление обратного захвата норадреналина	<ul style="list-style-type: none"> • Тремор • Тахикардия • Беспокойство • Нарушения сна • Гипертония
5-HT	Подавление обратного захвата серотонина	<ul style="list-style-type: none"> • Тошнота • Подавление аппетита • Потеря веса • Головная боль • Беспокойство • Нарушения сна • Сексуальная дисфункция • Серотониновый синдром • SIADH⁹ • Повышение риска кровотечения

⁹ синдром нарушения нормальной секреции антидиуретического гормона, что может приводить к гипонатриемии и генерализованным эпилептическим приступам

11.2.1. Привыкание к антидепрессантам

Аддикция или зависимость от некоторых препаратов, особенно алкоголя и опиатов, представляет большую проблему для здравоохранения. DSM-IV определяет «химическую зависимость» как сочетание толерантности, синдрома отмены и компульсивного поведения, связанного с приемом препарата, сопровождающегося обычно желанием получить позитивный эффект от данного препарата. Haddad (Haddad, 1999) выявил 21 сообщение на английском языке о привыкании к антидепрессантам (по DSM-IV критериям «химической зависимости»), опубликованных с 1963 года. Шестнадцать из них касались транилципромина или аминептина, обладающего атипичной допаминергической и стимулирующей активностью. Характеристики пациентов включали мужской пол (14/21), личностные проблемы (10/21) и неправильный первоначальный прием препарата (14/21). Такие признаки зависимости, как толерантность и непреодолимое влечение к приему препарата, наблюдаются исключительно редко при приеме антидепрессантов. Антидепрессанты не имели также финансовых преимуществ неправильного приема препарата, подлинного показателя возможности злоупотребления. Зависимость, в том понимании смысла этого слова, которое принято на сегодняшний день, не возникает при использовании большинства классов антидепрессантов.

Однако убежденность, что антидепрессанты вызывают зависимость, тем не менее, широко распространена в обществе. Этому способствуют анекдотические сообщения, в которых авторы сообщали об имевшихся у них тяжелых симптомах отмены и трудностях при прекращении приема антидепрессантов. Из этого такие непрофессиональные авторы, как Charles Medawer, нарисовали целый образ заговора для того, чтобы еще более негативно настроить общественное мнение на этот счет.

(<http://www.socialaudit.org.uk/60403162.htm>)

В буквальном и переносном смысле все лекарства в некоторой степени вызывают зависимость. Люди оказываются на «крючке» не столько самого лекарства, сколько идеи лекарства как универсального решения в случаях психических расстройств. Тонкое взаимодействие между реальным действием лекарства и зависимостью и подпитывает процесс увлечения лекарствами, как если бы это был заговор добра.

На основании этого привыкание приравнивается к побочным эффектам препаратов и даже к лекарственной терапии вообще. Можно предположить, что предметом споров может служить обоснованность использования термина «привыкание» или «пристрастие». Однако DSM-IV, несмотря на свои ограничения, более точно определяет риск развития привыкания. На

основании этого антидепрессанты как класс не являются препаратами, которые могут вызвать злоупотребление и вследствие этого не нужно описывать их как препараты, вызывающие привыкание.

Однако было бы странно, если бы психотропные препараты не вызывали некоторые симптомы отмены при прекращении их приема. Они принимаются относительно длительный период времени, и при их применении, имеет место значительная адаптация рецепторов. При отмене препарата эти изменения будут отражаться в нарушении баланса в работе нейротрансмиттеров и субъективно ощущаемых нежелательных явлениях. В проспективном обзоре 97 пациентов, прекративших прием СИОЗС (Bogetto et al., 2002), в среднем развитие симптомов наступало в течение 2 дней. Заметные эффекты часто возникали при приеме больших доз и при длительном лечении. В период менее пяти недель симптомы отмены очень редки и не должны быть ожидаемы. Синдром отмены, если он наступает, особенно выражен у новорожденных, чьи матери лечились серотонинергическими препаратами вплоть до родоразрешения (Isbister et al., 2001; Misri et al., 2002; Nijhuis et al., 2001; Wen et al., 2006).

Закономерно то, что существует определенное число случаев, когда течение отклоняется от нормального, что может способствовать быстрой отмене препарата. При этом наиболее выражены симптомы отмены у препаратов с относительно коротким периодом полувыведения, таких как пароксетин и венлафаксин (Rosenbaum et al., 1998). У СИОЗС и венлафаксина наблюдаются следующие симптомы: нарушение равновесия (слабость или даже головокружение), сенсорные нарушения (например, головная боль), гастроинтестинальные нарушения (например, тошнота), общие соматические нарушения (например, вялость), нарушения сна и аффективные нарушения (Fava et al., 1997; Haddad, 1998). Конечно, информация о возможности развития этих эффектов должна входить в перечень информации, которую получает пациент. Эти эффекты могут прекратиться при возобновлении приема отмененного препарата или их можно избежать при замене отмененного препарата флуоксетином, так как он имеет более длительный период полувыведения.

В отношении дискуссии по поводу слов и их значений можно сказать, что некоторые авторы считают, что слово «отмена» следует использовать как синоним зависимости и аддикции, а термин «прекращение» следует использовать в тех случаях, когда симптомы слишком слабые, чтобы их считать проявлением серьезной проблемы. Ключевой вопрос - частота и тяжесть симптомов отмены. Симптомы отмены после длительного применения антидепрессантов – это симптомы не относящиеся к заболеванию, но только к снижению дозы или отмене препарата. Они должны дифференцироваться от рекурренции настоящего депрессивного эпизода и от возврата симптомов в более тяжелой форме (Bauer et al., 2002a). К сожалению, измерение симптомов отмены не имеет ясности и в условиях их ожидания могут быть неправильно

оценены. Наиболее чувствительной оценкой будет, скорее всего, то, что эффекты отмены вообще обнаружены. Однако совершенно неправильно было бы подразумевать, что завершение лечения у большинства пациентов представляет серьезную проблему (Bogetto et al., 2002). При сравнении показателей, которые получают у клиницистов и пациентов, в ходе двойных слепых исследований, достигается высокий уровень соответствия (Rosenbaum et al., 1998). Это важно, так как иногда делаются заявления, что фармацевтические компании и врачи находятся в сговоре по отрицанию тяжести этих симптомов.

Однако было бы странно, если бы отсутствовали индивидуальные различия в сложностях, возникающих при прекращении приема препарата, и которые, к сожалению, могут включать неприятные физические симптомы. В период с января 1999 года по май 2002 в рамках дискуссии на веб-сайт «seroxat-пользователи» (<http://www.seroxatusergroup.org.uk/>) пришло около пятидесяти сообщений по вопросу отмены пароксетина. В них существует объяснимое соответствие с симптомами, описанными в литературе, хотя, в самом деле, эти эффекты часто описываются как очень тяжелые и неожиданные. Сообщения эти несут в себе очевидное отсутствие соответствующей информации о возможности таких эффектов. Существует также недооцениваемая враждебность по отношению к врачам, которые выписывают препараты (обычно ими оказываются врачи общей практики). Это своего рода серьезная задача – знание того, как оценивать это явление количественно, а также качественно относительно мотивации и нужд людей, которые черпают данные из интернет-дискуссий. Это по-настоящему явная возможность использовать интернет-опыт, полученный пациентами. Но доступные всем рекомендации, в конечном счете, становятся неинформативными, так как, по-видимому, страдают от разнообразия сбивающих с толку предупреждений. Существует сложность, что там, по-видимому, проявляется перспектива вторичной выгоды от требований мультинациональных компаний, собственников патента, на индивидуальные лекарства. Этот вопрос имеет отношение к более широкой прибыли, которая состоит в улучшении существующего на данный момент наблюдения за препаратом после его регистрации.

В заключение, отойдем от вопроса о привыкании к препарату и посмотрим на все это с точки зрения, важной для практических задач. Конечно, остается возможность того, что пациенты, прекратившие прием препаратов, могут иметь рецидив симптомов тревоги и депрессии, которые побуждают к использованию антидепрессантов (Geddes et al., 2003). В тех случаях, когда это происходит, должен быть сделан клинический выбор между продолжением терапии при контроле симптоматики и прекращением терапии с риском возврата симптомов. Нет убедительных данных, что использование антидепрессантов способствует возвращению тревоги или небольшому ухудшению депрессивных симптомов, но очевидно, что цена и

преимущества длительного лечения любым препаратом должны быть оценены в каждом отдельном случае.

В заключение, эксперты сходятся во мнении, что антидепрессанты не вызывают зависимости в общепринятом смысле этого слова, которое, к примеру, применимо к опиатам. Однако, что может быть применимо и ко всем антидепрессантам, их преимущества сопоставляются с нежелательными явлениями. Эти нежелательные явления включают соматические симптомы отмены. Широта распространения, приписываемая малым симптомам или синдромам, достигает того, что риск вреда воспринимается превышающим пользу. Несомненно существуют некоторые проблемы при приеме и, особенно, при прекращении приема антидепрессантов, что заслуживает клинического внимания, ясного обозначения этих явлений и информирования о них пациентов. С этими предостережениями выглядит недостаточно убедительным, что их прием может быть небезопасным. Это представляет собой обычную практику работы психиатров при оказании специализированной помощи.

11.2.2 Использование антидепрессантов во время беременности, при послеродовой депрессии и в период грудного вскармливания

Считается, что при беременности и в послеродовом периоде существует относительно высокий риск развития большого депрессивного эпизода у женщин (смотри обзор Cohen et al., 2004; Nonacs et al., 2003). Как купирующее, так и профилактическое лечение БДР в ходе беременности может оказаться сложной проблемой и требует индивидуального анализа соотношения пользы/риска. В период беременности как лечение, так и профилактика «большой депрессии» может быть сложной терапевтической проблемой и требует оценки соотношения риск/польза в каждом индивидуальном случае. Кроме того, любой из антидепрессантов, принимаемых в течение антидепрессивной терапии после родов, проникает в грудное молоко и может оказывать влияние на младенца при кормлении (смотри обзор Burt et al., 2001; Suri et al., 1998).. Должен оцениваться риск отсутствия лечения депрессии, так как это оказывает влияние на материнский организм, на плод, на исход родов и увеличивает риск суицида. С другой стороны, при лечении антидепрессантами увеличивается риск пороков развития, нарушений роста, фетальной и неонатальной токсичности и возможных поведенческих расстройств (Wisner et al., 2000).

Преимущества и риск фармакотерапии депрессии должен быть сравнен с другими нефармакологическими методами лечения, например, ЭСТ (глава 0), которая безопасна и может быть назначена в период беременности и кормления (Rabheru, 2001; Walker et al., 1994). Кроме того, при назначении должны приниматься во внимание такие методы лечения, как депривация сна (глава 15.3.5) (Parry et al., 2000) или терапия ярким светом (глава 15.3.7) (Oren

et al., 2002). Так как не опубликовано ни одного контролируемого исследования об использовании антидепрессантов в период беременности, поэтому должны быть тщательно проанализированы единичные наблюдения, серии наблюдений и эпидемиологические данные, включая анализ историй болезни пациентов. В расчет берется не только риск пороков развития и неонатальных осложнений, но также и возможный риск влияние на развитие поведения, например ненормальное эмоциональное поведение у детей до сих пор не может быть исключено. Недавние исследования на животных, которые показали влияние серотонинового лечения и СИОЗС на поведенческие фенотипы, что привело к гипотезе, что эти эффекты могут показывать критическую роль серотонина в процессе зрелости систем головного мозга, которые модулируют эмоциональную функцию (Ansorge et al., 2004).

При лечении ТЦА и флуоксетином или другим СИОЗС не отмечалось увеличения риска внутриутробной гибели плода или врожденных аномалий (Wisner et al., 1999). Однако при этом наблюдалось увеличение числа неонатальных осложнений. У детей, матери которых принимали флуоксетин в течение первого триместра беременности, отмечалась меньшая прибавка веса матери в период беременности (что также отмечалось и в отсутствие лечения БД) вместе с небольшой массой тела ребенка при рождении. Отмечен также более высокий риск преждевременных родов (Chambers et al., 1996). Кроме этого, лечение флуоксетином в период грудного вскармливания вызывает замедление роста у младенцев (Chambers et al., 1996). Показатели общего развития детей, матери которых принимали ТЦА или СИОЗС, не отличались от таковых из группы контроля (Wisner et al., 1999). Проведенный мета-анализ показал, что прием новых антидепрессантов, таких как СИОЗС, СИОЗН, ИОЗН, НаССА и ИОЗНД не сопровождается увеличением риска больших аномалий, по сравнению с исходным уровнем, который в популяции составляет 1-3 % (Einarson et al., 2005). Тем не менее, в одном из недавно проведенных исследований «случай-контроль» сообщалось о взаимосвязи между приемом матерью СИОЗС в поздние сроки беременности и упорной легочной гипертензией у новорожденных, которая, вероятно, вызывает значительное увеличение детской смертности (Chambers et al., 2006). Кроме того, предупреждение о том, что не стоит принимать пароксетин в первый триместр беременности было опубликовано в связи с двукратным увеличением риска развитие пороков сердечно-сосудистой системы (GSK Clinical Trial Register; <http://ctr.gsk.co.uk/Summary/paroxetine/epip083.pdf>). Поскольку недостаточно данных и исследований по новым антидепрессантам, то не рекомендуется использование таких препаратов, в качестве препаратов первой линии выбора при фармакотерапии депрессии в период беременности и кормления по поводу которых имеется недостаточная информация или нет информации информации о тератогенном риске, связанном с применением этого препарата (Gentile, 2005). Несмотря на это имеются отдельные сообщения о случаях

безопасного применения миртазапина для матерей и детей в период вскармливания (Aichhorn et al., 2004) или эсциталопрама (Rampono et al., 2000), их использование должно быть осторожным. Кроме того, специфичный профиль безопасности поддерживающего и продленного лечения должно учитываться в период беременности и в послеродовой период (Ernst et al., 2002).

11.2.3. Меры предосторожности при нарушениях лейкопоэза

Не только такие нейрорептики как клозапин и оланзапин (Duggal et al., 2004), но и такие нормотимики как карбамазепин (Sheehan et al., 1990) или ламотриджин (Ledrew et al., 2005; Ural et al., 2005) могут вызывать или увеличивать нейтропению и тромбоцитопению. Имеются сообщения о развитии нейтропении, при монотерапии антидепрессантами с использованием различных препаратов, включая ТЦА (Gibson, 1974; Gravenor et al., 1986) и препараты тетрациклической структуры, в частности миансерин (Thomas et al., 1990). Опубликованы противоречивые сообщения о новых антидепрессантах, таких как СИОЗС (Ozcani et al., 2005; Trescoli-serrano et al., 1996), венлафаксин (Anghelescu et al., 2002; Lucht et al., 2000) и миртазапин (NN, 2004; Ozcanli et al., 2005). В них также сообщалось о негативном влиянии этих препаратов на лейкопоэз, но причинно-следственные отношения не ясны, так как эти сообщения редки и зачастую там имела место комбинированная терапия. Необходимо принимать во внимание дополнительное терапевтическое или даже профилактическое назначение лития не только с точки зрения усиления антидепрессивной терапии (Bauer et al., 2003), но также с целью стимуляции лейкопоэза (Hager et al., 2002).

11.3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

11.3.1 Эффективность

На сегодняшний день антидепрессанты из группы СИОЗС наиболее часто назначаются как препараты первой линии выбора. У каждого из существующих в настоящее время препаратов описана хорошая эффективность, независимо от этиологии и тяжести депрессии. Несмотря на наличие публикаций о некоторых статистически значимых различиях эффективности между некоторыми СИОЗС, трудно придавать клиническое значение этим результатам (Cipriani et al., 2005). Также были опубликованы статистически достоверные, но с клинической точки зрения минимальные преимущества эсциталопрама по сравнению с другими СИОЗС (Moore et al., 2005) и сравнимые с венлафаксином (Kennedy et al., 2006a). Предыдущий мета-анализ не показал ни статистической ни клинической значимости в эффективности (Edwards et al., 1999). Тем не менее, должно быть проведено больше РКИ, прежде чем может быть оценено

клиническое значение этих результатов и даны окончательные заключения и специфические рекомендации.

Несмотря на тот факт, что СИОЗС показали себя, в целом, не хуже, чем ТЦА в различных рандомизированных контролируемых исследованиях (Möller et al., 1998) и мета-анализах (Geddes et al., 2000), существуют некоторые данные о преимуществах в эффекте и клинической эффективности ТЦА в подгруппе больных стационара, по сравнению с амбулаторными больными (Anderson, 1998; Anderson 2000a). Это особенно наглядно при сравнении ТЦА амитриптилина с СИОЗС. Принималось также в расчет, что у госпитализированных пациентов в большинстве случаев была более тяжелая депрессия и большее число случаев меланхолической депрессии.

СИОЗС и необратимые ингибиторы МАО показали также сходную эффективность в лечении депрессии, однако, у амбулаторных пациентов, которые страдали от атипичной депрессии (глава 5.2.1.4.3) более эффективными могут оказаться необратимые ИМАО (Thase et al., 1995). К тому же, ИМАО показали преимущества при лечении в ультра-высоких дозах резистентной депрессии, тогда как наращивание доз СИОЗС не давало значительного улучшения (Adli et al., 2005).

11.3.2 Безопасность и переносимость¹⁰

По сравнению с ТЦА, СИОЗС значительно более безопасны и лучше переносятся (Mase et al., 2000). В частности, при лечении ТЦА наиболее часто возникают антихолинергические побочные эффекты. Таким образом, при лечении СИОЗС можно ожидать лучшую переносимость побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, а также меньший риск развития задержки мочи или нарушения мочеиспускания. При использовании СИОЗС также реже возникают антихолинергические побочные эффекты со стороны органов зрения, такие как нарушение аккомодации и повышение риска ухудшения состояния при закрытоугольной глаукоме¹¹. В результате этого – меньшее число прекращения приема препарата при лечении СИОЗС (Peretti et al., 2000). К тому же СИОЗС более безопасны в случае передозировки, по сравнению с ТЦА (Barbey et al., 1998; Cheeta et al., 2004; Mason et al., 2000), что обеспечивает большую безопасность лечения антидепрессантом, особенно при суицидальном риске. К тому же упрощенный режим приема по сравнению с ТЦА уменьшает вероятность лечения антидепрессантами в дозах ниже терапевтических. Указанные факторы вносят свой вклад в эффективность и рентабельность при терапии первой линии выбора, по сравнению с ТЦА, несмотря на более высокую цену выписываемых препаратов (Goldstein et al., 1998). Тем не менее, клиницисты должны знать специфический профиль побочных эффектов СИОЗС (Ferguson, 2001; Lader, 1996). Наиболее частые побочные эффекты после

короткого курса лечения – это гастроэнтерологические нарушения, такие как тошнота, диарея и рвота. Также наиболее распространенными являются: беспокойство и агитация, нарушения сна, головокружение, головная боль. Возникающие при длительной терапии СИОЗС такие проявления сексуальной дисфункции, как потеря либидо, аноргазмия и эректильная дисфункция и нарушение эякуляции у мужчин ограничивают терапию СИОЗС. Эти симптомы менее выражены при терапии флувоксамином по сравнению с другими СИОЗС (Waldinger et al., 1998). Предполагается, что пароксетин больше других вызывает задержку эякуляции (Montejo-Gonzalez et al., 1997). Такие симптомы, как дезориентировка, беспокойство, миоклония вместе с гиперрефлексией, тремор и болевые синдромы представляют собой так называемый серотониновый синдром. Он может развиваться в результате взаимодействия при комбинировании СИОЗС и ИМАО или другими серотонинергическими веществами (например, С-ТЦА или триптаны, используемые в течение острых атак мигрени), в том числе и после лечения в зависимости от периода полувыведения этих препаратов. Поэтому в большинстве случаев рекомендуется проводить двухнедельный «отмывочный» период, а комбинация СИОЗС и ИМАО не назначается.

Более редко развиваются следующие побочные эффекты: прибавка веса, антихолинергические эффекты и наблюдаемые чаще у пациентов с болезнью Паркинсона экстрапирамидные двигательные нарушения. После прекращения приема СИОЗС могут развиваться даже симптомы отмены (Montgomery et al., 2004). (для более детальной информации смотри главу 11.2.1). При лечении СИОЗС может развиваться очень редкое для молодого возраста и частое у пожилых нежелательное явление – нарушение секреции антидиуретического гормона (АДГ), что может вызвать нарушение электролитного баланса с гипонатриемией и увеличением риска эпилептического приступа (Arinzon et al., 2002; Degner et al., 2004; Finfgeld, 2003). Кроме того, совместный прием СИОЗС и препаратов, увеличивающих риск кровотечения, последний повышается вследствие блокады обратного захвата серотонина в тромбоцитах с последующим нарушением функции тромбоцитов (Serebruany, 2006). Риск желудочно-кишечных кровотечений может особенно увеличиваться при комбинации нестероидных противовоспалительных средств или аспирина с СИОЗС (Weinrieb et al., 2005). Симптомы отмены могут наступить после лечения СИОЗС (Haddad, 2001), но кажутся более редкими после лечения некоторыми более новыми СИОЗС, например, сертралином (Sir et al., 2005) или эсциталопрамом (Baldwin et al., 2005a).

¹⁰Все возможные взаимодействия антидепрессантов с другими фармпрепаратами, оцениваемые в данном обзоре, выборочны и не являются исчерпывающими.

¹¹Комментарий по пароксетину: противопоказан при закрытоугольной форме глаукомы из-за более выраженного, по сравнению с другими СИОЗС, антихолинергического эффекта

11.4 Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСнН)

11.4.1 Эффективность

СИОЗСН представляют собой группу новых, так называемых антидепрессантов «второго поколения» и действуют на обратный захват как серотонина, так и норадреналина. В настоящее время применяются три препарата из этой группы: венлафаксин, милнаципран и дулоксетин. Судить о сравнительной эффективности и клинической эффективности сложно, так как в целом антидепрессанты «второго поколения», вероятно, не имеют значительных различий этих параметров при лечении большого депрессивного расстройства (Hansen et al., 2005). Тем не менее, хотя предполагались сходные показатели эффективности этих трех СИОЗСН (Stahl et al., 2005), но венлафаксин оказался более предпочтительным в достижении ремиссии, тогда как скорость развития ответа на терапию была сопоставимой с таковой при лечении дулоксетином (Vis et al., 2005). При сравнении с СИОЗС сертралином (Sir et al., 2005) и эсциталопрамом (Bielski et al., 2005; Montgomery et al., 2004a) СИОЗСН венлафаксин продемонстрировал сопоставимое действие по эффективности терапии большой депрессии и влиянию на качество жизни (Sir et al., 2005), тогда как в мета-анализе было показано преимущество эффективности венлафаксина перед СИОЗС (Smith et al., 2002), но благодаря тому факту, что большинство включенных исследований изучали эффективность флуоксетина и пароксетина по сравнению СИОЗСН, эти результаты должны быть тщательно оценены перед тем как делать заключения об эффективности СИОЗС как фармакологического класса. Описанное преимущество наблюдается, если в качестве критерия эффективности используется не только достижение ремиссии, но и ответ на терапию (Stahl et al., 2005), но до сих пор не было опубликовано достаточных доказательств более быстрого ответа на СИОЗСН по сравнению с СИОЗС. В отличие от этого, при сравнении СИОЗСН и ТЦА не отмечено значительных или клинически значимых различий в эффективности (Samuelian et al., 1998; Van Amerongen et al., 2002).

11.4.2 Безопасность и переносимость

Лечение препаратами из группы СИОЗСН продемонстрировало более благоприятный профиль переносимости по сравнению с ТЦА, большинство нежелательных явлений развивалось на ранних этапах лечения и имело тенденцию уменьшаться или исчезать при продолжении терапии (Stahl et al., 2005). По сравнению с сертралином из группы СИОЗС

венфлаксин показал сопоставимое действие в отношении эффективности лечения большой депрессии и качестве жизни. Но сертралин продемонстрировал более благоприятный профиль переносимости в отношении симптомов, возникающих при прекращении терапии, и риска подъема артериального давления (Sir et al., 2005), что выглядит не столь выраженным у новых СИОЗН, таких как дулоксетин и милнаципран (Stahl et al., 2005). Также после прекращения приема СИОЗС эсциталопрама было отмечено меньшая частота развития острых симптомов отмены (Baldwin et al., 2005a). В большинстве исследований СИОЗН продемонстрировали большую эффективность по сравнению с СИОЗС и лучшую переносимость по сравнению с ТЦА, что, в конечном итоге, в случае с милнаципраном вносит положительный вклад в рентабельность при терапии антидепрессантами (Dardennes et al., 1999) (для получения более подробных сведений о рентабельности СИОЗН смотри главу 4.4.2). В случае передозировки индекс смертельной токсичности венфлаксина находится между СИОЗС и ТЦА (Koski et al., 2005).

11.5. Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН)

11.5.1 Эффективность

Редко встречаются данные по контролируемому прямому сравнению доступного препарата из группы СИОЗН ребоксетина и других антидепрессантов. В одном исследовании по сравнению ребоксетина и сертралина различий в развитии ответа на терапию спустя 5 недель лечения получено не было, тогда как были обнаружены преимущества ребоксетина в плане ремиссии между второй и четвертой неделями лечения (Eker et al., 2005). Были выявлены сходные показатели общей эффективности по сравнению с флуоксетином при БД, но ребоксетин был более эффективным в подгруппе пациентов с тяжелой депрессией (Massana et al., 1999). Имеются сообщения о различной эффективности у пациентов, страдающих постинсультной депрессией, по сравнению с циталопрамом при большей эффективности циталопрама при тревожной депрессии и большей эффективности ребоксетина при депрессии с заторможенностью (Rampello et al., 2004). Также было резюмировано, что ребоксетин по крайней мере также эффективен, как и другие классы антидепрессантов, включая ТЦА, а в подгруппе пациентов с признаками меланхолической депрессии показал свое преимущество перед ТЦА имипрамином (Montgomery, 1998).

11.5.2 Безопасность и переносимость

Во всех опубликованных исследованиях ребоксетин проявлял хороший профиль безопасности и переносимости. По сравнению с ТЦА как безопасность, так и переносимость были лучшими. Использование СИОЗН не сопровождалось увеличением риска эпилептических

приступов, ортостатической гипотензии или кардиоваскулярных побочных эффектов. К тому же сексуальная дисфункция, по-видимому, реже возникает при приеме ребоксетина, чем при приеме СИОЗС флуоксетина (Clayton et al., 2003). Ребоксетин имеет другой профиль побочных эффектов по сравнению с СИОЗС и показал преимущество в отношении беспокойства, нервозности, тревоги и гастроэнтерологических осложнений (Montgomery, 1998). Пациенты лечившиеся ребоксином иногда испытывают возбуждение и нарушение сна. Кроме того, гипергидроз может вызывать неприятные ощущения. Несмотря на низкую антихолинергическую активность, эти нарушения могут наступить. Также отмечалось увеличение частоты сердечных сокращений и повышение давления. Иногда отмечалось снижение веса.

11.6 Ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI, MAOBI, RIMA)

11.6.1 Эффективность

Есть сообщения о том, что профиль эффективности имеющихся в настоящее время необратимых ингибиторов МАО сходен с таковым у ТЦА. Однако это было верно в отношении амбулаторных пациентов (Thase et al., 1995), даже в случае неудачного лечения ТЦА. У пациентов стационара ТЦА были более эффективны, чем фенелзин и изокарбоксазид. Ответ на терапию И-МАО был выше у пациентов, страдающих депрессией с анергией и атипичной депрессией (Himmelhoch et al., 1991; Thase et al., 1992; Thase et al., 1995), но необходимо помнить, что анергическая депрессия исследовалась преимущественно при биполярном расстройстве. Несмотря на такой профиль эффективности, ИМАО считаются преимущественно препаратами второй линии терапии вследствие вероятности серьезных побочных эффектов (смотрите далее главу 11.6.2.) (Bauer et al., 2002b). При депрессии, резистентной к ТЦА, должна особенно предполагаться монотерапия ИМАО или комбинированная ИМАО с ТЦА или нормотимиками благодаря многообещающим сообщениям о клинических случаях и ретроспективному анализу данных (Amsterdam et al., 2005; Feighner et al., 1985; Schmauss et al., 1988). Предполагались также тактики лечения ИМАО с увеличением доз, но только в нескольких исследованиях было показано, что терапия транилципромином в ультравысоких дозах может быть эффективной при резистентной депрессии (Adli et al., 2005). Как описано в главе 5.2.6.2.3 ингибитор МАО типа В Селегилин, который преимущественно используется в комбинированной терапии при болезни Паркинсона, имеет также значительный, но иногда только умеренный, антидепрессивный

эффект (Amsterdam 2003; Bodkin et al., 2002), но до сих пор только трансдермальная система селегелина была подтверждена FDA в качестве антидепрессанта. Процесс регистрации в Европе еще не завершен. Обратимые ингибиторы моноаминоксидазы А (ОИМА) считаются столь же эффективными, как и ТЦА и СИОЗС, но несколько менее эффективными, чем необратимые ИМАО (Lotufo-neto et al., 1999). В случае моклобемида более высокие дозы препарата могут увеличить эффективность терапии при тяжелой депрессии (Lotufo-neto et al., 1999).

11.6.2 Безопасность и переносимость

За счет возможного взаимодействия преимущественно необратимых ИМАО с симпатомиметиками или тирамином пищи и развитием гипертонического криза с возможным летальным исходом, ИМАО рассматриваются только в качестве препаратов второй линии (Amsterdam et al., 2005). Необходимы ограничения в диете с ограничением пищи, насыщенной тирамином. Лечение ИМАО в ультравысоких дозах может вызывать развитие делирия. Описано также развитие таких симптомов отмены, как возбуждение, тревога, бессонница или сонливость после терапии необратимыми ИМАО; возможно также появление галлюцинаций и делирия после завершения терапии ИМАО (Disalver, 1988). Должен приниматься во внимание риск развития серотонинового синдрома при комбинации или случайном сочетании с другими антидепрессантами, повышающими уровень серотонина, - СИОЗС, С-ТЦА, СИОЗН или ССА. Для предотвращения развития тяжелых нежелательных явлений необходимо выдерживать интервал при назначении серотонинергических препаратов, который зависит от времени полувыведения используемых препаратов, но не менее двух недель до и после назначения необратимых ИМАО. При назначении ИМАО после флуоксетина свободный от приема препаратов интервал увеличивается до 4 недель. При назначении серотонинергических препаратов после обратимого ИМАО моклобемида, он может быть сокращен до 3 дней. Ограничения в диете тирамин-содержащих продуктов не столь строгие, как при использовании необратимых ИМАО, однако зависят от дозы, например, для моклобемида¹² при использовании в дозах свыше 900 мг/д риск взаимодействий с тирамином вновь становится клинически значимым (Bonnet, 2003). Обратимые ИМАО также взаимодействуют с одновременно назначаемыми препаратами, повышающими серотонин (Livingston et al., 1996), вызывая тяжелый серотониновый синдром (Dardennes et al., 1998; Guma et al., 1999; Roxansas et al., 1998).

¹² В течение процесса лицензирования с клинической точки зрения были рекомендованы слишком низкие дозы, возможно в связи с соображениями маркетинга/ценовой стратегии. В Великобритании при сравнении с другими странами была предложена доза 200%, в Германии, спустя несколько месяцев после введения на рынок, были даны такие же рекомендации.

11.7 Тетрациклические антидепрессанты, блокирующие α_2 рецепторы

11.7.1 Эффективность

Вплоть до настоящего времени тетрациклические антидепрессанты миансерин и мirtазапин представляют группу блокаторов α_2 рецепторов. Миртазапин представляет собой особый класс норадренергических и специфических серотонинергических антидепрессантов (NaSSA). В случае мirtазапина эффект блокирования α_2 рецепторов активизирует серотонинергическую систему, тогда как в случае миансерина блокирование α_1 рецепторов противодействует блокаде α_2 рецепторов. Кроме того, миансерин вызывает ингибирование обратного захвата норадреналина. Имеются описания, что миансерин (Möller et al., 1995) и мirtазапин (Benkert et al., 2002) так же эффективны, как и ТЦА, и имеют некоторые преимущества перед другими антидепрессантами второго поколения (Szegedi et al., 2005b). Миртазапин помимо антидепрессивного эффекта, значительно улучшает параметры сна, особенно при инсомнии, часто сопутствующей депрессивным расстройствам (Thase, 1999a). Описано также значительно более быстрое развитие эффекта по сравнению с СИОЗС (Benkert et al., 2000; Benkert et al., 2002; Blier, 2001; Blier, 2003; Quitkin et al., 2001; Tran et al., 2003). Так как некоторые из этих исследований имели ретроспективный характер, дальнейшее изучение гипотезы нашло подтверждение, что эти эффекты обусловлены не только седацией под действием мirtазапина, но и действием на специфические симптомы депрессии. По сравнению с так называемым третьим поколением антидепрессантов, таких как препараты двойного действия из групп СИОЗСН и СИОЗН, не отмечалось значимых различий в общей эффективности и скорости клинического ответа (Möller, 2000; Olver et al., 2001). Тем не менее, с клинической точки зрения значительное преимущество (и в то же время недостаток, что описано в главе 11.7.2) NaSSA - это фармакодинамический профиль, который включает антигистаминное действие, что полезно при лечении депрессии с нарушениями сна и позволяет не назначать дополнительные гипнотики.

11.7.2 Безопасность и переносимость

По сравнению с ТЦА NaSSA имеет существенно лучший профиль побочных эффектов (Blier, 2003; Montgomery, 1995; Tran et al., 2003). Безопасность сходна с таковой у СИОЗС (Olver et al., 2001), но такие типичные серотонинергические побочные эффекты, как сексуальная дисфункция или гастроэнтерологические жалобы значительно реже встречаются у пациентов, которые лечились мirtазапином (Montgomery, 1995). Наиболее часто были сообщения о

таком нежелательном явлении при терапии миртазапином, как антигистаминные эффекты: сонливость в начале терапии и головокружение, а также повышение аппетита и постепенная прибавка веса при длительной терапии (Tran et al., 2003). Редко встречаются серьезные и потенциально фатальные побочные эффекты, но клиницисты должны знать о возможности вызывать или увеличивать нейтропению (Ozcanli et al., 2005) вплоть до агранулоцитоза, особенно у пациентов с повышенной чувствительностью (см. главу 10.2.3) и при комбинированной терапии (Imbarlina et al., 2004).

11.8. Антидепрессанты - модуляторы серотонина (ССА)

11.8.1 Эффективность

Нефазодон и его структурный аналог тразодон блокируют 5-НТ₂ рецепторы и подавляет обратный захват серотонина и норадреналина. Имеются сообщения об их эффективности, равной таковой у ТЦА имипрамина и других старых антидепрессантов (Cyr et al., 1996; Ellingrod et al., 1995), а также о сходной эффективности по сравнению с СИОЗС флуоксетином, сертралином и пароксетином (Avila et al., 2003; Sussman et al., 2001). В отношении уменьшения симптомов депрессии эффективность тразодона равна СИОЗСН (венлафаксин), а в отношении нарушений сна – превышала эффективность последнего. Однако он меньше способствовал улучшению когнитивных нарушений и заторможенности (Cunningham et al., 1994). Препарат из группы НаССА миртазапин демонстрировал значительное клиническое преимущество в плане общей эффективности по сравнению с тразодоном (van Moffaert et al., 1995). Имеются предположения, что нефазодон благодаря своему седативному свойству особенно показан для агитированных пациентов и пациентов, страдающих инсомнией (Boerner et al., 1999; Thase, 1999a).

11.8.2 Безопасность и переносимость

По сравнению с ТЦА ССА имеют благоприятный профиль переносимости (Lader, 1996) с менее выраженным антихолинергическим и антигистаминным действием (Taylor et al., 1995). Предполагается, что с особенностью их действия на систему нейротрансмиттеров связана большая безопасность и переносимость в сравнении с ТЦА (Nemeroff, 1994). Профиль побочных эффектов также различен в сравнении с СИОЗС. Наиболее часто сообщаемые побочные эффекты: седация, сухость во рту, тошнота, сонливость и головокружение (Cunningham et al., 1994; Cyr et al., 1996); а при приеме тразодона увеличивается риск приапизма. По сравнению с СИОЗС сообщалось о меньшем числе жалоб на нервозность,

инсомнию, а также сексуальную дисфункцию (Prescorn, 1995). Тем не менее, имеются публикации о нескольких случаях острой печеночной недостаточности, развившейся при лечении нефазодона за счет его потенциальной тяжелой гепатотоксичности (Conway et al., 2004; Schirren et al., 2000; Tzimas et al., 2003). Это представляет собой важный аспект безопасности и требует надежного клинического контроля (Lucena et al., 2003). Из-за этих возможных осложнений оригинальный производитель препарата прекратил выпуск Нефазодона, но в некоторых странах, включая США, он все еще существует в виде дженерика.

11.9 Ингибиторы обратного захвата допамина и норадреналина (ИОЗДН)

11.9.1 Эффективность

При сравнении с СИОЗС сертралином (Coleman et al., 1999; Croft et al., 1999; Kavoussi et al., 1997), флуоксетином (Coleman et al., 2001; Feighner et al., 1991; Workman et al., 1993) и пароксетином (Weihs et al., 2000) бупроприон продемонстрировал значительную или, по меньшей мере, сходную антидепрессивную активность. Сходные данные имеют место и при сравнении с ТЦА доксепином (Feighner et al., 1986), но в группе доксепина чаще сообщалось об улучшении параметров сна. А при сравнении с ТЦА амитриптилином (Remick et al., 1982) и имипрамином (Workman et al., 1993) различий не отмечалось. В сходном сравнительном исследовании не было обнаружено различий в эффективности между СИОЗСН венлафоксином и ССА тразодоном (Workman et al., 1993).

11.9.2 Безопасность и переносимость

По сравнению с СИОЗС сертралином в группе пациентов, которые получали бупроприон, реже наблюдались такие серотонинергические побочные эффекты, как сексуальная дисфункция, гастроинтестинальные жалобы, инсомния и ажитация (Coleman et al., 1999; Croft et al., 1999; Kavoussi et al., 1997). Это также отмечалось при сравнении с терапией флуоксетином (Coleman et al., 2001). При сравнении с ТЦА, доксепином, антихолинергические и антигистаминные побочные эффекты развивались значительно чаще у пациентов, получавших доксепин (Feighner et al., 1986). Даже если риск развития генерализованных приступов считается редким осложнением при терапии бупроприоном (Montgomery, 2005), этот возможный риск должен учитываться при составлении плана лечения (Ross et al., 2005). По крайней мере, при случайной или преднамеренной передозировке развитие генерализованных приступов рассматривается как относительно частое осложнение (Pesola et al., 2002; Shepherd et al., 2004).

11.10 Три- и тетрациклические антидепрессанты (ТЦА)

После появления первого антидепрессанта имипрамина в течение длительного периода ТЦА играли важнейшую роль в лечении депрессий. ТЦА амитриптилин даже был упомянут ВОЗ в перечне жизненно необходимых лекарств (ВОЗ, 2005b). Тем не менее в последние годы три- и тетрациклические антидепрессанты утратили свою роль препаратов первой линии при лечении депрессий из-за своих специфических побочных эффектов и в связи с появлением антидепрессантов второго и третьего поколений. Несмотря на недостаток научных доказательств, с клинической точки зрения при планировании лечения антидепрессантами оправдано подразделение ТЦА не только по их седативным и активирующим свойствам, но и в зависимости от их влияния на серотонинергическую, норадренергическую, дофаминергическую нейротрансмиссию. Недавно произошло пополнение знаний по поводу фармакологических свойств тианептина, модифицированного ТЦА, стимулирующего захват серотонина (Wilde et al., 1995). Было предположено, что нейропротективные эффекты (McEwen et al., 2005) могут вносить вклад в уже известные свойства этого антидепрессанта (Defrance et al., 1988). Таким образом, изменения нейрогенеза и нейропластичность, например в гиппокампе, может играть значительную роль в эффективности ТЦА, в случае тианептина может даже большую, чем эффект обратного захвата серотонина. В тех случаях, когда врач сталкивается с трудностями лечения и резистентностью к фармакотерапии, кажется целесообразным переход от серотонинергических на норадренергические или ТЦА смешанного действия. Однако, контролируемых исследований, подтверждающих этот подход, недостаточно.

11.10.1 Эффективность

Как уже было сказано в предыдущих главах, терапия ТЦА эффективна при большой депрессии, вне зависимости от подтипа и тяжести депрессии. В главах 10.3-10.9 описаны контролируемые исследования, в которых сравнивались ТЦА с другими классами антидепрессантов. ТЦА смешанного действия по сравнению с СИОЗС особенно предпочтительны при лечении пациентов, госпитализированных с тяжелой депрессией (Anderson, 1998: Anderson, 2000a). В свою очередь, СИОНЗС и ингибиторы МАО предпочтительны при депрессиях с чертами анергии и атипичности (Himmelhoch et al., 1991: Thase et al., 1992: Thase et al., 1995). С клинической точки зрения, хотя и не подкрепленной достаточными данными литературы (Sartorius, 1974), назначение ТЦА с менее выраженным седативным эффектом, таких как кломипрамин, дезипрамин, более предпочтительно при депрессиях с анергией и заторможенностью, а ТЦА с выраженными антигистаминными

эффектами (доксепин, амитриптилин или досулепин) - при ажитации и значительных нарушениях сна.

11.10.2 Безопасность и переносимость

Основная причина отказа от использования ТЦА как препаратов первой линии – это их антихолинергические и антигистаминергические побочные эффекты, по существу определяющие переносимость и комплайенс. Седативный эффект можно использовать при лечении связанных с депрессией нарушений сна, но дневная сонливость и седация зачастую ведут к прекращению лечения. При длительном приеме ТЦА повышение аппетита, а впоследствии и массы тела, увеличивает и без того высокий риск метаболических синдромов при депрессии. Безопасность терапии можно увеличить применением современных более селективных антидепрессантов с хорошей переносимостью и с меньшим риском развития кардиоваскулярных и неврологических побочных эффектов. Кроме того, модифицированный ТЦА тианептин не вызывает побочные когнитивные, психомоторные нарушения, нарушения сна, сексуальную дисфункцию, сердечно-сосудистую и не оказывает влияния на вес. Вторая причина, по которой следует быть очень осторожным при назначении ТЦА как препаратов первой линии – это частота суицидов, в то время как СИОЗС, норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НасСА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) ассоциируются с меньшим риском завершенных суицидальных попыток при передозировке препаратами. В литературе описана прямая связь между приемом ТЦА и фатальным исходом суицидальных попыток (Frey et al., 2002; Gibbons et al., 2005; Jonson et al., 2004). Причиной этого, несмотря на эффективность ТЦА при лечении депрессии, может быть более высокая токсичность ТЦА по сравнению с более селективными новыми антидепрессантами. Передозировка ТЦА особенно опасна своим выраженным кардиотоксическим эффектом.

11.11 Комбинированное лечение

11.11.1 Комбинация различных антидепрессантов

11.11.1.1 Эффективность

Несмотря на тот факт, что пока не существует научных данных по специфической и эффективной стратегии лечения резистентного к терапии БДР, и она находится в стадии разработки (Rush et al., 2004), в случае отсутствия реакции на лечение антидепрессантами или

в случае частичной реакции, обычной стратегией является сочетание антидепрессантов (de la Gandara et al., 2005a).

В большинстве случаев антидепрессанты с разными фармакологическими характеристиками комбинируются. В последнем литературном обзоре Dodd et al. (Dodd et al., 2005) обнаружили только 8 рандомизированных исследований, изучавших комбинации антидепрессантов с 1978-2004 гг., и 5 из них включали флуоксетин. Кроме того, было обнаружено 16 открытых исследований, большинство из которых касалось по меньшей мере одного СИОЗС.

Одним из наиболее частых терапевтических подходов является комбинирование антидепрессантов с преимущественно серотонинергической и норадренергической активностью, т.е. назначение СИОЗС и СИОЗСиН (de la Gandara et al., 2005a). Кроме того, часто используется комбинация НаССА и СИОЗС. Комбинация СИОЗС флуоксетина и тетрациклического альфа-блокатора миансерина (S-TCA) в нескольких исследованиях показала более высокую эффективность по сравнению с плацебо (Dam et al., 1998; Ferreri et al., 2001). В клинической практике возможно применение двух препаратов, обладающих двойным действием, таких как миртазапин и венлафаксин, особенно в случае первичной резистентности к терапии, при условии проведения большего числа контролируемых исследований, подтверждающих более высокую эффективность такой комбинации (de la Ganda et al., 2005b; Rojo et al., 2005). Кроме того, комбинирование различных антидепрессантов обосновано их специфическими эффектами, например, использование антигистаминных свойств антидепрессанта для раннего лечения нарушений сна и улучшения аппетита при гериатрической депрессии. Снизить частоту побочных эффектов, например, сексуальной дисфункции, вызванной СИОЗС, можно было бы комбинированием более низкой дозы антидепрессанта и бупропиона.

11.11.1.2 Безопасность и переносимость.

Комбинирование двух или более антидепрессантов способно улучшить переносимость в связи с клинической эффективностью меньших дозировок. В то же время разнообразие возможных фармакокинетических взаимодействий (Baumann, 1996) способно увеличить риск серьезных побочных эффектов. Это заслуживает особого внимания, поскольку мониторинг этих препаратов не так широко распространен. Кроме того, риск этот увеличивается и в случае коморбидных соматических заболеваний, которые требуют дополнительной фармакотерапии.

11.11.2 Комбинация ЭСТ и антидепрессантов

11.11.2.1 Эффективность

По сравнению с фармакотерапией ЭСТ у пациентов с депрессией показала более ранний ответ и больший процент ответа и ремиссий. Около 75-85% пациентов с депрессией отвечает на эффективную ЭСТ (Husain et al., 2004). Однако, после применения умеренных доз унилатеральной ЭСТ (Sackeim et al., 2000) в литературе появились указания на более низкую частоту ответа 50-60%, особенно у пациентов с безуспешной повторной терапией. Более ранние публикации сообщали, что применение низкой стимуляции билатеральной ЭСТ по сравнению с унилатеральной ЭСТ оказалось более эффективным (Sackeim et al., 1987; Sackeim et al., 1993). Однако, в последние годы было установлено, что унилатеральная ЭСТ по эффективности может соответствовать билатеральной, если режим дозирования позволяет использовать более высокую энергию стимуляции (Husain et al., 2004; Sackeim et al., 2000). Однако в таком случае более высокая эффективность сопровождается увеличением побочных эффектов со стороны когнитивной сферы, следовательно, унилатеральная ЭСТ имеет очень ограниченные преимущества (McCall et al., 2000). В некоторых случаях последующий клинический ответ достигается при использовании битемпоральной или бифронтальной ЭСТ или более высоких доз ЭСТ. Следующим этапом повышения эффективности курса ЭСТ может быть одновременное применение антидепрессантов. Однако, результаты исследований о предполагаемых преимуществах комбинирования ЭСТ и ТЦА (Lauritzen et al., 1996; Nelson et al., 1989) и менее эффективной комбинации с другими антидепрессантами, например СИОЗС, все еще вызывают дискуссию и остаются сомнительными (Lauritzen et al., 1996). Эффективность комбинирования ЭСТ и новых антидепрессантов, т.е. антидепрессантов с двойным действием, таких как мirtазапин и венлафаксин, в контролируемых исследованиях еще не изучена.

При тяжелых депрессивных синдромах у пациентов после неудачной фармакотерапии рекомендовано комбинировать ЭСТ и антидепрессанты в средних дозах в течение всего курса лечения или по меньшей мере последних двух недель ЭСТ для профилактики обострения депрессии после ЭСТ, до тех пор, пока не достигнут ответ на терапию антидепрессантами или продолжить ЭСТ (см. главу 15,2,3).

11.11.2.2 Безопасность и переносимость.

Полагают, что комбинирование ЭСТ с ТЦА и СИОЗС – безопасно (Lauritzen et al., 1996; Nelson et al., 1989). Кроме того, в литературе представлены данные и о комбинации современных антидепрессантов с ЭСТ: так, в последнем исследовании венлафаксина было показано, что в дозировках меньше 300 мг/сутки его комбинация с ЭСТ безопасна. В более высоких

дозировках (более 300 мг/сутки) такая комбинация при применении анестезии пропофолом чаще вызывала побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, например транзиторную асистолию или брадикардию (Lauritzen et al., 1996). Применение ЭСТ в сочетании с ИМАО требует особой осторожности, а по возможности его следует избежать в связи с высоким риском осложнений после назначения фармакотерапии, особенно в ранний период (Nagiub et al., 2002). Применение ЭСТ на фоне приема препаратов лития увеличивает анестезионные риски (Hill et al., 1976; Hill et al., 1977; Reimherr et al., 1977), риски пролонгированных приступов (seizure) (Sartorius et al., 2005c) и когнитивных нарушений, несмотря на сообщения безопасности данной комбинации и особый риск в случае прерывания терапии препаратами лития.

11.12 Растительные антидепрессанты

11.12.1 Эффективность

Причиной постоянной дискуссии является вопрос, могут ли растительные антидепрессанты классифицироваться как антидепрессанты (Bauer et al., 2002b), несмотря на то, что они обоснованно выписываются в некоторых странах, например в Германии, наряду с другими антидепрессантами. Основная причина заключается в том, что в РКИ не была доказана их эффективность при тяжелой депрессии; другая причина заключается в том, что неизвестен точный фармакологический механизм антидепрессивных эффектов. Тем не менее, было изучено несколько травяных субстанций с возможным антидепрессивным эффектом в менее современных исследованиях и/или у пациентов с не очень тяжелой депрессией. Для большинства из них, например, экстракта кава-кава, антидепрессивная активность не была доказана. Наибольшее количество исследований было посвящено применению зверобоя (*hypericum perforatum*). Следует напомнить, что множество различных препаратов зверобоя доступно в аптечной сети без рецепта, и они различаются количеством, концентрацией и балансом активных и неактивных, полезных и потенциально вредных компонентов. В литературе обсуждались модели как серотонинергического, так и механизма ингибиции МАО, опосредующие антидепрессивную активность зверобоя (Deltito et al., 1998). Кроме того, было показано, что в малых дозах механизм его действия подобен СИОЗС (Kasper et al., 1999). Несмотря на некоторые противоречия в результатах исследования (Shelton et al., 2001a), все же был сделан вывод о приемлемости применения препаратов зверобоя при депрессивных синдромах легкой и средней степеней тяжести (Kalb et al., 2001; Kasper, 2001; Lecrubier et al., 2002; Uebelhack et al., 2004; Wong et al., 1998), если концентрация зверобоя в препаратах была достаточной. В некоторых странах уже были утверждены показания к этому.

Рандомизированные, контролируемые исследования показали, что зверобой терапевтически эквивалентен СИОЗС флуоксетину (Behnke et al., 2000; Schrader, 2000), пароксетину (Szegedi et al., 2005a) и сертралину (Brenner et al., 2000; Gastpar et al., 2005). Непрямое сравнение с флуоксетином не показало значимых различий в эффективности препаратов (Volz et al., 2005) и даже продемонстрировало преимущество зверобоя (Fava et al., 2005a), но преимущество обоих активных компонентов по сравнению с плацебо было статистически не значимым. Однако, частота ремиссий была выше среди пациентов, получавших СИОЗС (Bjerkenstedt et al., 2005). При лечении мягких и умеренных депрессий (Philipp et al., 1999; Woelk, 2000) была показана терапевтическая эквивалентность зверобоя имипрамину и преимущество по сравнению с плацебо. Последние метаанализы демонстрируют противоречивые результаты (Linde et al., 2005). Утверждалось, что зверобой демонстрирует эффективность, эквивалентную низкодозированным ТЦА (Kim et al., 1999) или СИОЗС (Kasper et al., 2002), но особенности дизайна некоторых исследований не позволяют нам сделать такие выводы.

11.12.2 Безопасность и переносимость

Сравнительные исследования показали значительно лучшую переносимость зверобоя по сравнению с СИОЗС и ТЦА (Bjerkenstedt et al., 2005; Szegedi et al., 2005a; Woelk, 2000). При терапии зверобоем отсутствовали антихолинергические побочные эффекты, седация, желудочно-кишечные расстройства и сексуальная дисфункция (Trautmann-Sponsel et al., 2004). Исследователи считают, что зверобой безопаснее ТЦА в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему (Czekalla et al., 1997). Тем не менее, следует помнить о риске фотосенсибилизации (Kasper et al., 1999; Kasper, 2001). В связи с участием серотонинергического механизма или ингибиции МАО при терапии зверобоем следует избегать одновременного применения СИОЗС и ингибиторов МАО (Deltito et al., 1998). При лечении зверобоем, индуктором CYP_{3A4} и белка транспортера Р-гликопротеина, могут возникнуть фармакокинетические взаимодействия благодаря индукции ферментов печени с серьезными клиническими последствиями, такими как потеря эффективности сопутствующей терапии (Henderson et al., 2002; Hennessy et al., 2002; Izzo et al., 2001), что было обнаружено в случае взаимодействия с дигоксином (Johns et al., 1999), циклоспорином (Ruschitzka et al., 2000) или низкодозированными оральными контрацептивами (Murphy et al., 2005).

11.13. Омега -3 полиненасыщенные жирные кислоты

11.13.1 Эффективность

Вскоре после публикации о потенциальной эпидемиологической связи между низким потреблением рыбы и депрессией (Hibbeln, 1998) было обнаружено снижение содержания

омега-3-жирных кислот у пациентов с депрессией и у женщин в течение перинатального периода (Rees et al., 2005). В четырех из семи двойных-слепых рандомизированных контролируемых исследований было показано, что регулярные инъекции эйкозапентановой кислоты, омега-3-жирной кислоты, в качестве дополнения к лечению антидепрессантами по сравнению с плацебо (Nemets et al., 2002; Peet et al., 2002) (для получения более подробной информации смотри обзор Sontrop et al., 2006) приводило к значительному уменьшению симптомов депрессии (Sontrop et al., 2006). Но публикация отрицательных результатов другого исследования (Silvers et al., 2005) заставила усомниться в том, обладает ли этот вид терапии чистым антидепрессивным эффектом. Более того, остается непонятным, был бы этот метод лечения эффективен независимо от терапии другими антидепрессантами или он эффективен только у пациентов с ненормально низким уровнем омега-3-жирных кислот.

11.13.2 Безопасность и переносимость

Безопасность и переносимость омега-3-жирных кислот кажутся превосходными. Опубликованы данные о хорошей переносимости даже при послеродовой депрессии (Freeman et al., 2006). Очень распространенным побочным эффектом является диарея, и хотя явной угрозы для состояния пациента она не представляет, но может оказывать влияние на процедуру двойного слепого исследования. Предполагают, что у пациентов с высокими кардиоваскулярными рисками улучшается даже соматическое состояние, но для подтверждения этого требуются дальнейшие исследования в этом направлении (Frazure-Smith et al., 2004).

11.14 Стратегии аугментации

11.14.1 Концепция терапевтической резистентности

Резистентными к терапии принято называть пациентов, которые не отвечают на монотерапию как минимум двумя антидепрессантами (в более широких определениях - одним). Однако, такого рода «терапевтическая резистентность» может обуславливаться разными причинами и зачастую вовсе не отражать истинную терапевтическую резистентность. Согласно определению, данному Ananth (Ananth, 1998), резистентностью пациента к терапии следует называть «отсутствие адекватного ответа на два последовательных курса монотерапии фармакологически разными антидепрессантами, назначенными в адекватных дозах в течение достаточного времени». Это определение требует соблюдения таких условий, как правильный диагноз, адекватные дозировки и длительность лечения, комплаенс и неудачная предшествующая терапия.

Прежде чем перейти на другой антидепрессант, следует оценить длительность лечения (см. главу «Лечение в остром периоде») и адекватность дозировок. В сомнительных случаях для определения адекватного уровня препарата в крови следует проводить мониторинг лекарств (Corruble et al., 2000). Adli et al. (Adli et al., 2005) провели систематический обзор с целью определить, приводит ли повышение дозы препарата к улучшению, если терапия на средних терапевтических дозах была неудачной. Исследователи пришли к выводу, что «имеющиеся данные говорят о разнице в эффективности фармакологических препаратов тех или иных классов в дозировках, превышающих средние. Нет прямого доказательства того, что с повышением дозы СИОЗС увеличивается и эффективность лечения; однако не прямые доказательства позволяют предполагать повышение эффективности при увеличении дозы ТЦА. Некоторые клинические данные свидетельствуют об эффективности ультравысоких доз необратимого ИМАО транилципромина при резистентной депрессии. Данных о других селективных антидепрессантах недостаточно, чтобы сделать вывод об их эффективности в высоких дозах».

Помимо собственно фармакологической резистентности, к недостаточно благоприятному исходу могут приводить также и коморбидные психические заболевания, такие как алкоголизм, наркомания, расстройства личности, тревожное и паническое расстройства (Adli et al., 2005). Кроме того, Sharan и Saxena определили еще несколько факторов, позволяющих предсказать недостаточный ответ: отягощенность семейного анамнеза аффективными расстройствами, тяжесть депрессии, суицидальные попытки, количество предшествующих эпизодов заболевания, длительность депрессии до начала лечения, отрицательные события в жизни и недостаточная поддержка социума. Таким образом, знание этих факторов и адекватные действия, например, применение психотерапии в отношении отрицательных событий в жизни, должны предшествовать внесению изменений в фармакотерапию.

Резистентная к терапии депрессия может оказывать влияние также и на течение других психических заболеваний. Так, частота деменций значительно возрастает у старых пациентов, терапия депрессии которых была недостаточной (Shim et al., 2006). Такие находки при МРТ, как уменьшение объема гиппокампа у пациентов с рефрактерной к лечению депрессией, также свидетельствуют в пользу этого утверждения, таким образом, повышение нейропластичности и клеточной устойчивости к внешним воздействиям может быть новым направлением в развитии более совершенных методов лечения малокурабельной депрессии (Manji et al., 2003). На рис. 3 представлена врачебная тактика в отношении пациентов, не ответивших на терапию первым антидепрессантом.

Рис. 3

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

Неадекватный ответ на первый антидепрессант

Уточнение диагноза

Исключение коморбидных соматических или психических заболеваний

Пересмотр дозы

Пациент очевидно резистентен к оптимальной/достаточной дозе*	Повысить дозы первого антидепрессанта
--	---------------------------------------

Продолжить увеличение дозы до 4 недель

Отсутствие ответа

Неполный ответ

Смена препарата на антидепрессант из другого фармакологического класса или с двойным действием	Пересмотреть дозу и продолжать лечение в оптимальной дозировке в следующие 2 недели
--	---

Улучшение отсутствует

Неполный ответ

Добавить антидепрессант из другого фармакологического класса или применить аугментатор из «не-антидепрессантов» (например литий)

* Предполагается, что терапевтический лекарственный мониторинг (ТМЛ) должен стать рутинной процедурой (Mann et al., 2006b), особенно это рекомендуется в случае отсутствия эффекта терапии.

11.14.2 Комбинирование и аугментация

В случаях, абсолютной неэффективности предшествующей монотерапии, даже после попытки применить максимальную дозу, как правило, рекомендуют смену препарата (Kennedy et al., 2001). В недавно опубликованном анализе исследования Star*D было отмечено, что у около 25% пациентов нонреспондеров на циталопраме, произошло улучшение при переходе на сертралин, бупропион и венлафаксин (Rush et al., 2006). Однако, в случае неполного ответа прерывание предшествующей терапии зачастую оказывается неоправданным и повышает риск ухудшения симптоматики. Т.о. следует рассмотреть вариант комбинирования с другим антидепрессантом или наращивания дозы, и в настоящее время имеются достаточные доказательства того, что комбинирование антидепрессантов или стратегия аугментации у некоторых пациентов могут быть более эффективными, чем монотерапия (Kennedy et al., 2001). Под комбинированным лечением понимается добавление к имеющемуся препарату другого, не вызывающего потенциацию эффективности первого. При этом положительные эффекты, как и побочные являются дополнительными. Для комбинированной терапии, как правило, выбирается препарат с альтернативной и отличающейся фармакологией или препарат с двойным механизмом действия. В отличие от этого, аугментация подразумевает добавление другого вещества, которое само по себе не используется в качестве специфического препарата для лечения депрессии, но способно усилить ответ на принимаемый антидепрессант. Примерами такого рода препаратов, применяемых обычно у нон- или частичных респондеров, могут служить литий, тиреоидные гормоны, пиндолол и буспирон и с недавнего времени еще и атипичные антипсихотики. В таб. 11 представлены общие стратегии аугментации.

Таблица 11

Стратегии биологического лечения пациентов с «большой депрессией» с неполным ответом и с его отсутствием. Адаптировано из WFSBP Руководства по биологическому лечению униполярного и биполярного депрессивного расстройства, часть 1 ((Bauer et al., 2002b).

Стратегия лечения	Механизм/ Классификация препарата
Фармакологическая аугментация Литий Вальпроат, карбамазепин Пиндолол Буспирон Стимуляторы Бромокриптин Перголид Резерпин Оланзапин, рисперидон Гормональная аугментация Т3 Т4 Эстрогены (только для женщин) Дегидроэпиандростерон (DHEA) Смешанные Кетоконазол, метирапон L-триптофан	Стабилизатор настроения Антиконвульсант/стабилизатор настроения Антагонист 5-НТ 1А ауторецепторов, блокатор бета-рецепторов Агонист 5-НТ 1А и D2 рецепторов Ингибция выброса и обратного захвата дофамина и норадреналина Агонист дофамина (D2) Агонист дофамина (D1/D2) Ингибитор обратного захвата биогенных аминов Антипсихотик Антагонизм 5-НТ2 Тиреоидный гормон Тиреоидный гормон Стероидный гормон яичников Андрогенный гормон надпочечников Периферическая супрессия кортизола Незаменимая аминокислота, предшественник 5-НТ
Нефармакологическая ЭСТ Транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS) Вагусная стимуляция (VNS)	Электрическая стимуляция, вызывающая эпилептиформные приступы в мозге Неинвазивная стимуляция коры головного мозга Автономные сигналы адресованные лимбической и кортикальной функциям

Стратегии аугментации имеют некоторые преимущества по сравнению с переходом на другие антидепрессанты. Они исключают период трансмиссии с одного антидепрессанта на другой и позволяют рассчитывать на частичный ответ. Т.о., если они «работают», то эффект от их применения достигается быстро, и также они могут повышать переносимость и безопасность. Поскольку комбинированное лечение широко рассматривалось в предыдущей главе (см. главу 11,11), мы остановимся лишь на различных стратегиях аугментации, тестированных на примере униполярной депрессии.

11.14.2.1 Литий

Среди всех стратегий, представленных в таб. 12, аугментация лития имеет наиболее широкое научное обоснование (Bauer et al., 2003). Множество открытых и 12 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, включая метаанализ (Bauer et al., 2003) подтверждают эффективность аугментации литием при большой резистентной к лечению униполярной депрессии в остром периоде. Эффективность аугментации литием была обнаружена при применении широкого спектра антидепрессантов, включая ТЦА (Bauer et al., 1999; (Bauer et al., 2003) и СИОЗС (Joffe et al., 1993; Katona et al., 1995). Метаанализ Bauer и Doepfmer (Bauer et al., 1999) также продемонстрировал преимущество аугментации литием по сравнению с аугментацией плацебо, с частотой ответа приблизительно 40-50% на 3-4 неделе исследования, но только у 20% начало ответа отмечалось на первой неделе. Для наиболее точной оценки способности пациента ответить на терапию, аугментация литием должна проводиться по меньшей мере 4 недели, с сывороточной концентрацией лития в пределах 0,6-0,8 ммоль/л (Bauer et al., 2002b). Однако такие побочные эффекты, как полиурия, мышечная слабость или тремор могут ограничивать применение аугментации литием. Пока не решено играет ли потенциальная нейротоксичность лития большую роль в клинической практике или имеет только определенный нейропротективный эффект. Этот вопрос будет обсуждаться в обширном обзоре, который вскоре будет опубликован (Fountoulakis et al., 2006). Также остается неясным одинакова ли эффективность аугментации литием у различных возрастных групп. Имеется несколько публикаций, указывающих на низкий уровень ответа и высокий уровень тяжелых побочных эффектов у пожилых. Токсический эффект лития может наступить даже при терапевтическом уровне в плазме и может проявляться клинической картиной, которую не всегда можно дифференцировать от утяжеления депрессии. ЭЭГ является важным инструментом в дифференциальном диагнозе в этой клинической ситуации (Gallinat et al., 2000). Кроме того, в связи с относительным пренебрежением литием, особенно в

североамериканских руководствах в течение последних десятилетий, многие молодые доктора не так хорошо знакомы с литием и поэтому могут воздерживаться от его применения.

11.14.2.2 Тиреоидные гормоны

По меньшей мере 13 проспективных исследований (9 открытых и 4 контролируемых двойных-слепых исследований) подтвердили пригодность 3-йодтиронина (Т3) в дозировках 25-35,5 мг/сут. В большинстве исследований (Bauer et al., 2002b). Результаты трехфазного, двойного слепого контролируемого исследования показали одинаковую эффективность аугментации Т3 и литием, а также ее преимущество по сравнению с плацебо (Joffe et al., 1993). Однако последующий мета-анализ обнаружил непостоянные результаты в пользу аугментации Т3 (Aronson et al., 1996), поскольку не все контролируемые двойные-слепые исследования продемонстрировали достоверные результаты. В последнее время высказывались предположения, что аугментация L-тироксинном (Т4) может быть альтернативой Т3, что и было подтверждено открытыми исследованиями и функциональной нейровизуализацией (Aronson et al., 1996; Joffe et al., 1993), однако двойные-слепые контролируемые исследования все еще не завершены. Суммированные данные свидетельствуют, что до настоящего времени применялись субфизиологические дозы Т4; сравнение Т4 в дозе 150 мг/сут. с 37,5 мг/сут. Т3 показало значительно более низкую частоту ответа для Т4 (24% против 53%) (Svestka et al., 1990). В некоторых исследованиях были продемонстрированы хорошая эффективность и удовлетворительная переносимость Т4 в дозировках свыше 500 мг/сут. (Svestka et al., 1990). Тем не менее, применение Т4 при лечении резистентной униполярной депрессии находится в стадии эксперимента и большее число данных существует о Т3.

11.14.2.3 Антиконвульсанты

Неожиданно для всех были опубликованы данные о потенциальном эффекте аугментации антиконвульсантов при униполярной депрессии. В открытых исследованиях высказывалось предположение о наличии у вальпроата (Davis et al., 1996; Svestka et al., 1990) и карбамазепина (Post et al., 1986) антидепрессивных свойств (Normann et al., 2002; Post et al., 1986). Однако, это предположение все еще не было подтверждено в двойных слепых исследованиях, и кроме того, исследования аугментации карбамазепином, показали, что он индуцирует метаболизм венлафаксина и циталопрама, и таким образом может быть необходимо проводить адаптацию дозы антидепрессанта (Ciusani et al., 2004; Steinacher et al., 2002). Для ламотриджина в качестве аугментатора пароксетина в двойном слепом исследовании к терапии показано более быстрое начало ответа, но различия в исходах через 10 недель были не значимы (Normann et al., 2002).

В некоторых открытых исследованиях (Cullen et al., 1991; Rybakowsky et al., 1999; Varney et al., 1993) представлены свидетельства эффективности аугментации карбамазепином при терапии терапевтически резистентной депрессии (ТРД). Эффективность аугментации ламотриджина была описана в открытом и ретроспективном исследованиях (Barbee et al., 2002), а также в одном малого объема двойном слепом исследовании (Barbosa et al., 2003); однако большинство этих исследований (Barbosa et al., 2003; Blier et al., 2003) проводилось на смешанных выборках униполярных и биполярных II пациентов без проведения сепаратного (отдельного) анализа, что не позволяет нам сделать четкие выводы, поскольку это касается ТРД. В общем, доказательства полезности аугментации антиконвульсантами остаются слабыми.

11.14.2.4 Пиндолол

В течение последних десяти лет внимание некоторых исследователей было сфокусировано на потенциальной роли 5НТ 1А агонистов в лечении депрессии и тревоги (Blier et al., 2003). Пиндолол, являясь антагонистом бета-адренорецепторов, также блокирует 5НТ 1А и 5НТ 1В/1D рецепторы, и, следовательно, должен предотвращать нежелательный эффект обратной связи, выражающийся повышением концентрации соматодендритического серотонина (Dawson et al., 2000). Как следствие, это может ускорить начало действия антидепрессантов (Artigas et al., 2001; Artigas et al., 2006).

Результаты метаанализа Ballesteros и Callado (Ballesteros et al., 2004) девяти рандомизированных контролируемых исследований аугментативного эффекта пиндолола по отношению к СИОЗС показали, что уже через 2 недели после добавления пиндолола ответ на терапию повышался. Однако, спустя шесть недель разницы в исходе не наблюдалось. Вопреки позитивным открытым исследованиям три из четырех контролируемых исследований не продемонстрировали преимуществ перед плацебо в лечении рефрактерных пациентов (Moreno et al., 1997; Perez et al., 1999; Segrave et al., 2005); лишь одно небольшое исследование, в котором раз в день применялись высокие дозировки пиндолола (7,5 мг), продемонстрировало его существенное преимущество (Sokolsky et al., 2004). В обзоре Segrave and Nathan (Segrave et al., 2005) высказывается предположение, что доза пиндолола 2,5 мг 3 раза в день, применявшаяся во всех, кроме одного из этих исследований, может являться субоптимальной для достижения достоверного и значительного блока 5-НТ 1А ауторецепторов, как было показано в данных PET (Rabiner et al., 2001), и может объяснить противоречивую природу результатов исследования аугментации пиндололом.

11.14.2.5 Буспирон

Буспирон – это частичный антагонист 5-НТ 1А, который, как полагают, активирует постсинаптические 5-НТ 1А рецепторы и тем самым может усиливать действие СИОЗС. Кроме того, главный метаболит буспилона усиливает выброс норадреналина. Следовательно, буспирон может также иметь и двойной механизм действия. Однако, в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях аугментация буспионом ни к флуоксетину, ни к циталопраму не продемонстрировала достоверного преимущества перед плацебо (Appelberg et al., 2001; Landen et al., 1998). В исследовании Appelberg, однако, было допущено существование по меньшей мере потенциального преимущества при более тяжелых депрессиях в post-hoc sub-analysis (Appelberg et al., 2001). Недавно в исследовании STAR*D изучалась эффективность аугментации буспионом по сравнению с бупропионом у нонреспондеров СИОЗС. В большинстве случаев, уровень улучшения был одинаковым для обоих препаратов, тем не менее, применение буспилона было связано с большим количеством проблем переносимости (Trivedi et al., 2006). Для уточнения аугментативной роли 5-НТ 1А агонистов по отношению к антидепрессантам, несомненно, требуются дальнейшие контролируемые исследования.

11.14.2.6 Атипичные антипсихотики

В последнее время встречаются рекомендации по применению аугментации действия антидепрессантов атипичными антипсихотиками, в том числе и в случаях непсихотической «большой депрессии». Исследования Zhang et al. выявили сильное и продолжительное повышения внеклеточного уровня дофамина и норадреналина в префронтальной коре крыс до 361 \pm 28% и 272 \pm 16% от исходного уровня соответственно в ответ на комбинацию оланзапина и флуоксетина (Zhang et al., 2000). Т.о., комбинация оланзапина и флуоксетина была исследована в нескольких контролируемых исследованиях как при униполярной, так и (более широко) биполярной депрессии. Эту стратегию подтверждает и небольшое плацебо-контролируемое исследование добавления оланзапина к флуоксетину (Shelton et al., 2001b). Впоследствии более крупное двойное-слепое исследование, в котором монотерапия флуоксетином, нортриптилином и оланзапином сравнивалась с комбинацией оланзапина/флуоксетина у пациентов с ТРД, показало достоверное преимущество комбинации антидепрессант/антипсихотик (Shelton et al., 2005). Кроме того, крупное открытое исследование обнаружило у резистентных к терапии СИОЗС (циталопрам) пациентов резкий ответ при аугментации низкими дозами (0,25 – 2 мг/д, в зависимости от возраста) рисперидона (Nemeroff et al., 2004). К концу шестинедельной фазы аугментации 68,1% пациенты с ТРД, получавшие еще и рисперидон были расценены как респондеры. Однако в последующей

двойной слепой фазе исследования достоверного преимущества перед монотерапией циталопрамом представлено не было.

Недавно было представлено еще одно плацебо-контролируемое исследование аугментации рисперидоном у пациентов с ТРД, которое включало 97 пациентов, с униполярной депрессией с отсутствием ответа или частичным ответом на монотерапию антидепрессантами в адекватных дозах в течение минимум 5 недель. Первичный исход (ремиссия) определялся по шкале депрессии Монтгомери (MADRS) ≤ 10 к указанной ремиссии. К концу четвертой недели лечения 51,6% пациентов с ремиссией в группе аугментации рисперидона были сравнены с 24,2% пациентов в группе аугментации плацебо ($p=.011$) (Nemeroff et al., 2004).

В небольшом двойном-слепом исследовании аугментация рисперидоном была также сравнена с добавлением к СИОЗС бупропиона в качестве второго антидепрессанта. И хотя ни в одном из результатов в конце исследования (на 6 неделе) не было обнаружено достоверных различий, рисперидон вызвал более выраженный эффект уже на первой неделе (Papakostas et al., 2004).

Первые открытые данные говорят в пользу аугментативной эффективности зипразидона (Papakostas et al., 2004) и арипипразола (Barbee et al., 2004; Papakostas et al., 2005; Papakostas, 2005; Simon et al., 2005), однако контролируемые исследования еще не были опубликованы.

В заключение следует отметить, что были описаны аугментативные эффекты нескольких атипичных антипсихотиков, однако контролируемые подтверждения пока что редки, сравнительные исследования с установленными стратегиями, такими как аугментация литием, еще недостаточны и необходим больший клинический опыт их применения при лечении резистентной депрессии.

11.14.2.7 Другие стратегии аугментации

Изучение при депрессивных расстройствах L- триптофана и 5-гидрокситриптофана как предшественников серотонина имело неоднозначные результаты. Некоторые небольшие исследования L-триптофана продемонстрировали потенцирование эффекта ИМАО и аугментацию серотониновых антидепрессантов при ТРД (см. обзор Nelson, 2000) и при сезонной депрессии, рефрактерной к светотерапии (Lam et al., 1997). Однако, еще недостаточно контролируемых исследований с определенными результатами.

После открытого пилотного исследования Wharton метилфенидата при ТРД (Wharton et al., 1971) использование стимуляторов задокументировано в серии наблюдений и в одном крупном ретроспективном обзоре по эффективности при лечении рефрактерной депрессии (Stotz и др., 1999). Однако до сих пор ни в одном рандомизированном контролируемом исследовании метилфенидата при ТРД не установлено значимых различий с плацебо.

Совсем недавно, модафинил был протестирован в открытом пилотном исследовании как дополнение к антидепрессантам, показавшем 43% респондеров (Rasmussen и др., 2005). В плацебо-контролируемом исследовании, однако, выявлено значительное превышение относительных респондеров в группе СИОЗС по слабости и инсомнии, но только тенденция к улучшению по шкалам депрессии (Fava и др., 2005b). Необходимо больше рандомизированных исследований со сходными результатами. Помимо воздействия на возбуждение или нарушения сна, у антидепрессантов могут быть другие аугментивные эффекты на антидепрессивную терапию (Furukawa et al., 2000; Furukawa et al., 2001). Тем не менее, их длительное применение не поощряется из-за риска развития зависимости.

Исходя из данных небольших пилотных исследований (Morgan и др., 2005; Rasgon и др., 2002; Schneider и др., 1997; Schneider и др., 2001) при некоторых состояниях, например, перименопаузальная депрессия, рекомендована аугментация с эстрогеном. Однако, применение эстрогена чревато риском развития рака эндометрия и груди и возможности тромбозов. Недавнее рандомизированное двойное слепое пилотное исследование аугментации с селективным модулятором эстрогенных рецепторов – ралоксифеном – показало хорошую переносимость ралоксифена, с незначимой тенденцией повышения числа ремиссий после 8 недель наблюдения (Grigoriadis и др. 2005). Необходимы контролируемые исследования на выборке адекватного размера.

11.14.2.8 Обобщение

Обобщая сказанное, за исключением данных по литию и ТЗ, недостаточно исследований с хорошим методологическим подходом по методам аугментации. С недавних пор, эта область привлечет много внимания, и продолжающиеся исследования, такие как Последовательные Терапевтические Альтернативы в Устранения Депрессий (STAR D) (Fava et al., 2003; Trivedi et al., 2004), Техасский Медикаментозный Алгоритм (Rush et al., 2003a; Trivedi et al., 2004) или Берлинский Проект Алгоритма (Adli et al., 2002; Adli et al., 2003), принесут дополнительные данные для ведения терапевтически резистентных пациентов.

11.15 Новые возможности и неисследованные подходы фармакологического лечения

Терапевтическая латентность, частота нон-респондеров, составляющая 30%, и побочные эффекты, имеющиеся у всех антидепрессантов, являются достаточно важными причинами для продолжения поиска дальнейших возможностей терапии депрессивных расстройств. В следующих главах описаны некоторые современные фармакологические принципы, которые раскрывают новые подходы к лечению депрессии (Baghai et al., 2006; Rupprecht et al., 2004).

11.15.1 Влияние мелатонинергической нейротрансмиссии

Секреция мелатонина подчиняется определенным циркадным ритмам (Lesieur et al., 1998). Она регулируется передачей сигнала посредством каскадных реакций с участием цАМФ. (Foulkes et al., 1997). Множество исследований на животных и клинических исследований на депрессивных пациентах позволяют считать, что агомелатин, синтетический агонист MT1 и MT2 мелатонинергических рецепторов (Millan et al., 2003) и антагонист (5-HT)_{2c} серотонинергических рецепторов (Millan et al., 2003) ЦНС, обладает антидепрессивными свойствами (Tuma et al., 2002). Агомелатин является представителем нового класса агонистов мелатонина и селективных антагонистов серотонина (MASSA). Антидепрессивные свойства и хорошая толерантность агомелатина в сравнении с известными антидепрессантами, такими, как пароксетин и венлафаксин, а также по сравнению с плацебо продемонстрированы в нескольких клинических испытаниях (Kennedy et al., 2005; Montgomery et al., 2004; Olie et al., 2005). Кроме того, жалобы, обусловленные нарушением сна, уменьшаются при применении агомелатина и не наблюдается дневной сонливости. В дальнейшем мультицентровое двойное слепое рандомизированное исследование может показать устранение симптоматики у пациентов в состоянии ремиссии после терапии агомелатином (Montgomery et al., 2004). Резюмируя, можно сказать, что агомелатин представляет собой многообещающую стратегию в лечении депрессии.

11.15.2 Серотонинергические антидепрессанты

Это гепирон или азапирон, подобные буспиرونу, которые действуют как частичные агонисты 5-HT_{1a} рецепторов (Silva et al., 2000; Van Reeth et al., 1999). В исследованиях на животных гепирон показывает анксиолитические и антидепрессивные свойства (Silva et al., 2000; Van Reeth et al., 1999). До настоящего времени опубликованы 3 двойных слепых плацебо-контролируемых исследования на депрессивных пациентах (Feiger, 1996; Feiger et al., 2003; Wilcox et al., 1996). У 123 пациентов с депрессией как гепирон, так и имипрамин в большей степени, чем плацебо, снижали показатели по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D) после 6-8 недель лечения (Feiger, 1996). Дополнительно, при лечении гепироном показана лучшая переносимость и меньший процент отсева в сравнении с имипрамином. У 209 пациентов, страдающих умеренным и тяжелым депрессивными расстройствами, кратковременная терапия гепироном (20-80 мг/сутки в течение 56 дней) большого депрессивного расстройства была более эффективной, чем плацебо (Feiger et al., 2003). Более того, было проведено исследование (3 ветви) с использованием более низких (10-50 мг) и более высоких (20-100 мг) доз гепирона

для лечения депрессии в сравнении с плацебо на 145 амбулаторных пациентах. В этом исследовании более высокие дозы гепирона значительно улучшали показатели шкалы HAM-D в сравнении с плацебо, уже после первой недели лечения. Обнаруживались следующие побочные эффекты: головная боль, тошнота, сонливость и инсомния (Wilcox et al., 1996). Хотя эти данные свидетельствуют о возможных антидепрессивных свойствах гепирона, производители приостановили его разработку. Прежде чем в достаточной степени оценить антидепрессивные свойства этого соединения, необходимы дальнейшие двойные слепые контролируемые исследования и мультицентровые испытания, в особенности у стационарных пациентов с тяжелой депрессией. Была также приостановлена разработка и других серотонинергических веществ с потенциально антидепрессивными свойствами, таких, как ипзапирон, флезиноксан и тандоспирон.

11.15.3 Антагонисты тахикининовых рецепторов

Пептидное семейство тахикининов (Stout et al., 2001), в особенности субстанция P(SP), привлекают внимание к новым разработкам в рамках фармакотерапии антидепрессантами (Kramer et al., 1998; Stout et al., 2001). Тахикининовые NK1 рецепторы – рецепторы для SP, расположены совместно с моноаминами в некоторых областях ЦНС (Stout et al., 2001). Более того, интрацеребровентрикулярное введение SP повышает концентрацию катехоламина и это показывает, что “выключение” NK1- рецепторов у мышей проявляется редукцией тревоги и связанного со стрессом поведения (Stout et al., 2001). Вдобавок сообщалось, что после применения уже известных антидепрессантов наблюдается стимуляция гиппокампального нейрогенеза (Kramer et al., 1998; Stout et al., 2001). Несмотря на тот факт, что в наличии имеются несколько синтетических антагонистов NK1-рецепторов, опубликованы результаты клинических исследований только двух соединений. В двойном-слепом исследовании антагонист NK1 был сопоставлен с лечением СИОЗС и было обнаружено его превосходство в сравнении с плацебо (Kramer et al., 1998). Показатели по шкалам депрессии и тревоги Гамильтона значительно редуцировались. В дальнейшем исследовании не было обнаружено превосходства МК 869 в сравнении с плацебо. Последующие соединения хорошо изучены, но в сравнении с плацебо в редукции показателей шкалы HAM-D выявлено их незначительное превосходство (Kramer, 2002). Кроме того, современные исследования подтверждают антидепрессивные свойства дополнительного антагониста NK1 (Kramer et al., 2004), но эти первые, многообещающие находки не подтверждаются клиническими данными дальнейших испытаний. Из-за этой неопределенности возникает необходимость перепроверить описанные результаты, однако предполагается, что антагонизм NK1-рецепторов - это многообещающий

на данный момент принцип антидепрессивного лечения, имеющий великолепный профиль переносимости. К настоящему времени NK1-антагонисты одобрены органами здравоохранения не как антидепрессанты, а как противорвотные вещества.

11.15.4 Терапевтические стратегии, влияющие на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему (HPA)

11.15.4.1 Антагонисты CRH1 рецепторов

Вплоть до настоящего времени у депрессивных пациентов был исследован один антагонист CRH1-рецептора. В открытом исследовании на безопасность и переносимость этого соединения, в котором не предусматривалась проверка эффективности, у 20 пациентов с депрессией была обнаружена редукция показателей шкал HAM-D и HAM-A в рамках 4х недель лечения (Zobel et al., 2000). Активность HPA системы не изменялась после введения антагониста CRH1 рецептора. Это указывает на то что, соединение избирательно блокирует рецепторы CRH1, в то время как HPA система находится под контролем CRH2 рецепторов. После прекращения применения исследуемого лекарственного средства было обнаружено определенное ослабление депрессивной симптоматики. Соединение было изъято из дальнейших разработок, поскольку при рутинном лабораторном обследовании выявлялось повышение уровня печеночных ферментов. Из-за недостатка двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний в дальнейших клинических исследованиях с использованием других антагонистов CRH1 рецепторов необходимо выяснить возможный антидепрессивный потенциал этих субстанций.

11.15.4.2 Ингибиторы стероидного синтеза

Сообщается, что ингибиторы стероидного синтеза, такие, как кетоконазол или метирапон оказывают антидепрессивное действие. В серии наблюдений и открытых исследований выявлены антидепрессивные свойства фунгицида кетоконазола (Anand et al., 1995; Ghadirian et al., 1995; Murphy, 1991; Sovner et al., 2002; Thakore et al., 1995; Wolkowitz et al., 1993). В плацебо-контролируемом исследовании предполагаемой антидепрессивной активности кетоконазола такие свойства были найдены только среди пациентов с гиперкортизолемией, но не у пациентов с нормокортизолемией (Wolkowitz et al., 1999a). Другое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование терапевтически-резистентных пациентов не показало достаточной антидепрессивной эффективности (Malison et al., 1999). В серии наблюдений и открытых испытаний сходные антидепрессивные свойства выявлены также для метирапона (Ghadirian et al., 1995; Murphy et al., 1991; Murphy, 1991; Raven et al., 1996). В дополнение к

этому опубликованы результаты двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования. В исследовании на 8 пациентах была описана редукция показателей шкалы депрессии Монтгомери-Асберг(MADRS) более чем на 50% в рамках двухнедельной терапии. (O'Dwyer et al., 1995). Можно увидеть существенное ускорение наступления антидепрессивного эффекта при использовании метирапона в сочетании с терапией серотонинергическим антидепрессантом в сравнении с плацебо (Jahn et al., 2004). Однако, подтвержденные доказательства антидепрессивных свойств кетоконазола и метирапона отсутствуют.

Дополнительным ограничением при терапии ингибиторами стероидного синтеза является риск развития надпочечниковой недостаточности и необходимость восполнения гидрокортизона (O'Dwyer et al., 1995). Тем не менее, данный экспериментальный терапевтический подход может учитываться, по крайней мере, в случае выраженной терапевтической резистентности у пациентов с гиперкортизолемией и тяжелой депрессией.

11.15.4.3 *Нейроактивные стероиды*

Нейроактивные стероиды модулируют нейротрансмитерные рецепторы (Rupprecht et al., 1999) и обнаруживают антидепрессивные и анксиолитические свойства в исследованиях на животных (Bitran et al., 1991; Khisti et al., 2000). Антидепрессанты, в особенности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) увеличивают концентрацию эндогенных Зальфа-редуцированных нейроактивных стероидов в различных областях мозга (Rupprecht et al., 1999). Эти механизмы, возможно, могут играть роль при антидепрессивной терапии. Однако, в нашем распоряжении пока нет синтетических аналогов Зальфа-редуцированных нейроактивных стероидов для лечения психических расстройств.

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА, DHEA) - нейроактивный стероид, который обнаруживает и свойства антагониста GABA_A рецепторов, и антиглюкокортикоидный эффект (Rupprecht, 1997; Rupprecht et al., 1999; Wolkowitz et al., 1996b). Одно открытое исследование (Wolkowitz et al., 1997) навело на мысль о возможном антидепрессивном эффекте ДГЭА. Первое проведенное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с использованием добавления к терапии у пациентов с депрессией ДГЭА показало значительную редукцию баллов по шкале депрессии Гамильтона у этих пациентов (Wolkowitz et al., 1996b). В то же время в сравнении со здоровыми добровольцами у пациентов с депрессией было обнаружено увеличение концентрации ДГЭА (Heuser et al., 1998), что, возможно, противоречит показанию применения ДГЭА в качестве терапии депрессивных расстройств.

11.15.4.4 Антагонисты глюкокортикоидных рецепторов.

Синтетические антагонисты глюкокортикоидных рецепторов блокируют эффекты кортизола на глюкокортикоидные рецепторы. Антагонист глюкокортикоидно-прогестеронового рецептора мифепристон, используемый в некоторых странах для прекращения первого триместра беременности, в первых казуистических исследованиях обнаруживает положительное влияние на депрессивную симптоматику у пациентов, резистентных к терапии антидепрессантами (Murphy et al., 1993). На примере открытого маркированного исследования пациентов с психотической депрессией показана редукция по шкалам BPRS в большинстве случаев (Belanoff et al., 2002). Симптомы, свидетельствующие об улучшении, появляются после 7 дней терапии в высоких дозах. Серия плацебо-контролируемых случаев на 5 пациентах, страдающих психотической депрессией показывает редукцию баллов по шкале HAM-D до 26% (Belanoff et al., 2002).

Однако вследствие антагонистического влияния мифепристона на прогестероновые рецепторы, использование этого соединения, как антидепрессанта может быть ограничено. Были выполнены и дальнейшие исследования с использованием селективного антагониста глюкокортикоидного рецептора – Org 34517. Первые клинические эксперименты подтверждают возможную антидепрессивную эффективность антагонистов глюкокортикоидного рецептора. Однако, результаты двойных-слепых плацебо-контролируемых исследований достаточной эффективности и продолжительности лечения должны быть отложены, пока вопрос об антидепрессивном потенциале этих веществ не будет надежно решен.

12. Фармакологическая поддерживающая терапия .

12.1 Стабилизирующее лечение

Необходимость в стабилизирующем лечении (continuation treatment) хорошо продемонстрирована в плацебо-контролируемых исследованиях. Частота рецидивов варьирует от 31 до 80% у пациентов в состоянии ремиссии, переведенных на плацебо, а у получавших активное лечение трицикликами этот показатель составил лишь от 0 до 31% (Prien et al., 1986; Prien, 1990). Исследования с длительной терапией СИОЗС, аминептином, нефазодоном и ребоксетином показали сходные результаты. В систематическом обзоре проведенном Hirschfeld (Hirschfeld, 2001) выявлено, что от одной трети до половины пациентов с хорошей стабилизацией состояния в ходе купирующей терапии на фоне отсутствия продолжения лечения отмечались рецидивы, а у пациентов, продолжающих терапию, показатель рецидивов составил 10-15%. Более того, рекомендуется в течение фазы длительной терапии, прием успешного первого антидепрессанта или комбинированной терапии (Thase, 1999b). Для пациентов, перешедших в ремиссию на стратегии аугментации с литием, комбинированная стратегия зарекомендовала себя более эффективной чем лечение только антидепрессантом в течение продленной терапии (Bauer et al., 2000; Bschor et al., 2002).

Обычно цитируются данные метаанализа проведенного Geddes и коллегами (Geddes et al., 2003), сфокусированного на стабилизирующем лечении и предотвращении ранних рецидивов. Из 31 рандомизированного исследования, включенного в этот метаанализ, большинство имело длительность в 12 месяцев и проводилось на недавних респондерах в ходе терапии антидепрессантами. Это по-настоящему длительное лечение. Однако, некоторое число исследований длились почти 3 года и также подтвердили эффективность.

Некоторые исследования показывают, что не для большинства пациентов, но возможна дестабилизация состояния и на фоне стабилизирующего лечения (Hirschfeld, 2000). Однако по окончании обзора Fava заключил, что нет оснований считать, что антидепрессанты могут ухудшить течение депрессии и этот феномен не стоит обобщать, это скорее редкое явление. Если в анамнезе пациента нет указаний на негативные эффекты стабилизирующей терапии, то длительное лечение антидепрессантами показано каждому пациенту с наступившей ремиссией. Ситуация может отличаться в случае определенных разновидностей депрессии, например, в рамках биполярного аффективного расстройства с быстрой сменой фаз, но эти особые состояния – не в фокусе рассмотрения данного обзора.

12.2 Профилактическое лечение

Отдаленная цель при лечении любого психического заболевания – предотвратить повторение острой симптоматики и улучшить социальное функционирование и качество жизни пациентов. Нет исключения и для униполярной депрессии. Профилактический эффект длительного лечения антидепрессантами показан в мультицентровых исследованиях (Geddes et al., 2003; Hirschfeld, 2000). (смотри рис.4)

Рисунок 4

Кокрановский мета-анализ эффективности антидепрессантов в рекуррентной профилактике униполярной депрессии; риск рецидива, odds ratios в зависимости от типа препарата (взято у Geddes et al., 2003).

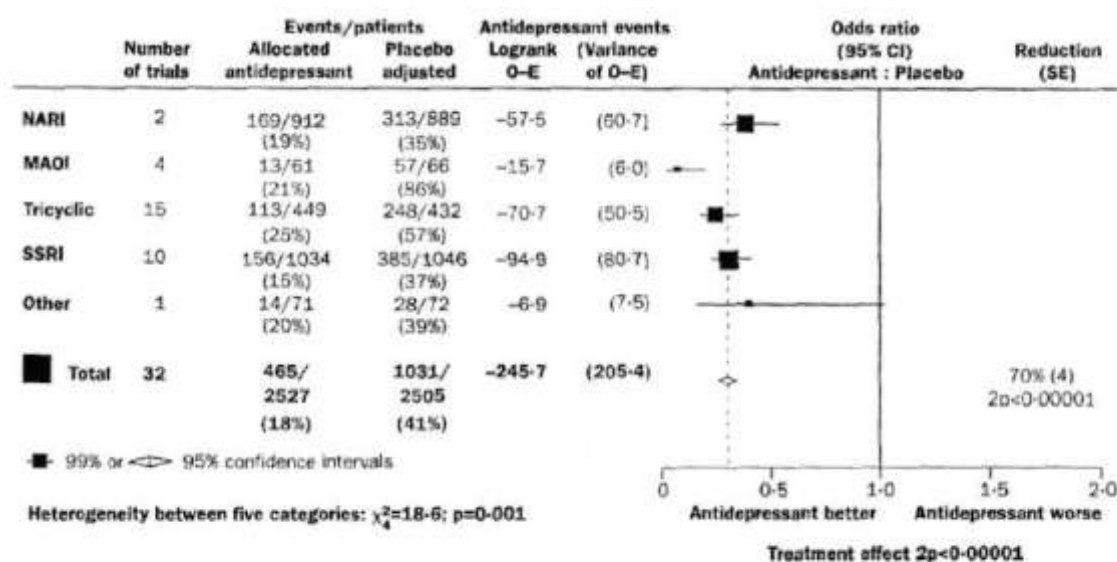


Figure 1: Risk of relapse: odds ratios by drug type

NARI=noradrenaline (norepinephrine) reuptake inhibitor, MAOI=monoamine oxidase inhibitor, SSRI=selective serotonin reuptake inhibitor.

Как подробно описано в главе задач лечения, длительное профилактическое лечение после стабилизирующего лечения рекомендовано пациентам с рекуррентным течением эпизодов. Помимо профилактики рецидивов, у антидепрессантов есть дополнительные ценные нейропротективные качества (Sheline et al., 2003). Приблизительно 60% пациентов находятся в состоянии повышенного риска рекуррентного депрессивного эпизода в течение первого года при отсутствии лечения, а среди пациентов, получающих поддерживающую терапию, возможность рецидива колеблется в промежутке от 10 до 30% (Hirschfeld, 2001). При сомнениях в назначении поддерживающего (maintenance) лечения – более раннее решение в пользу поддерживающей терапии повысит длительность периода выздоровления. Solomon (Solomon et al., 2000) показал, что каждый рекуррентный эпизод повышает риск

возникновения последующего на 16%. Если в анамнезе пациента есть данные о предшествующих двух (Paykel et al., 1992) или трех (Prien et al., 1984) эпизодах, необходимо профилактическое лечение. Поддерживающие дозировка должны быть идентичны терапевтическим, а при продленном лечении, за исключением случаев терапевтической резистентности, необходимо снижать дозировку. Однако большинство включенных в исследования пациентов составили лишь небольшую часть от всех возможных, что в полной мере не позволяет сделать окончательные выводы. В рандомизированном, контролируемом исследовании по сравнению имипрамина и лития, как в отдельности, так и в комбинации, по отношению к плацебо, выполненным Prien (Prien et al., 1984), были получены очевидные доказательства профилактической эффективности как антидепрессанта, так и лития. Данные об эффективности имипрамина опираются также на исследование Frank (Frank et al., 1990), проходившее в течении 36 месяцев. Сходные данные о долговременной профилактической эффективности получены для нортриптилина (Reynolds, III et al., 1999), сертралина (Keller et al., 1998) и циталопрама (Klysner et al., 2002), а также для ИМАО фенелзина (Robinson et al., 1991). В 31 исследовании включенном в метаанализ Geddes (Geddes et al., 2003) пять исследований имели продолжительность 3 года и шесть – два года.

12.2.1 Альтернативные варианты длительной терапии антидепрессантами

12.2.1.1 Литий

Если пациенты не отвечают на профилактическое лечение антидепрессантами или плохо переносят возникающие побочные эффекты, первой альтернативой для поддерживающего лечения является литий. Несмотря на то, что он может быть более эффективен при биполярном расстройстве, установлена эффективность лития в профилактике рецидивов при униполярной депрессии (Corpen, 2000; Dunner, 1998; Paykel, 2001; Schou, 1995). 2 метаанализа подтверждают то, что литий более эффективен, чем плацебо, в случаях профилактики рекуррентных эпизодов униполярной депрессии (Angst et al., 2002a; Souza et al., 1991). Кроме профилактики новых эпизодов, литий также демонстрирует редукцию риска возникновения суицида (Angst et al., 2002a; Souza et al., 1991) и нормализацию повышенного уровня смертности от цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии у пациентов с аффективными расстройствами (Angst et al., 2002a). Заслуживают внимания также современные данные Müller-Oerlinghausen et al. (Müller-Oerlinghausen et al., 2006). Представляют интерес нейротропное действие лития при назначении длительной терапии, в том числе в отношении профилактики болезни Альцгеймера. Для

профилактического лечения униполярной депрессии рекомендуемый уровень лития в плазме крови составляет 0.5-0.8 ммоль/л, но возможны индивидуальные колебания.

Использование пролонгированных форм лития особо приветствуется, так как дает возможность однократного суточного приема и меньшее количество побочных эффектов, что вместе повышает терапевтический комплайенс (приверженность лечению).

12.2.1.2 *Антиконвульсанты в профилактике униполярной депрессии*

Карбамазепин и литий при лечении рекуррентной депрессии изучены в ходе двух небольших двойных слепых сравнительных исследований (Angst et al., 2002a; Rush, 1999). Оба исследования подтверждают одинаковую эффективность лития и карбамазепина. Однако при использовании карбамазепина с целью профилактического лечения необходимо помнить о его свойствах индуцировать не только собственную метаболизацию в печени, но и метаболизм других лекарственных средств за счет индукции печеночных ферментов CYP 3A4. Некоторые антидепрессанты, такие, как венлафаксин, нефазодон, ребоксетин и имипрамин, являясь субстратами CYP 3A4, таким образом, не могут достигать достаточной концентрации в плазме крови при совместном применении с карбамазепином. CYP_{1A2} и CYP_{2C9}, которые участвуют также в метаболизме карбамазепина, могут ингибироваться флувоксамином. Таким образом, исходя из возможных взаимодействий и недостаточностью научных данных плацебо-контролируемых исследований, карбамазепин может быть рекомендован только как препарат последнего выбора, когда все другие попытки были неудачными. Для других антиконвульсантов опубликованы только единичные сообщения и серии небольших случаев их использования для профилактики униполярной депрессии, но нет контролируемых исследований.

В общих рекомендациях профилактическое лечение униполярной депрессии не ограничивается только фармакотерапией. Очень важными являются также поддержание хороших взаимоотношений врач-пациент, мониторинг комплайенса и психообразовательная работа. Готовя пациентов и их родственников к длительному профилактическому лечению, они должны быть особенно хорошо проинформированы по таким темам, как: возможность терапевтического выбора, эффективность лекарственной терапии и возможные побочные эффекты, ежедневное использование шкал самоотчета настроения с целью раннего выявления начальных признаков рецидива или рекуррентного эпизода, прогнозе и, если это возможно, предполагаемые сроки окончания лечения. Пациенты должны быть также обучены умению отличить спонтанные, кратковременные колебания настроения (blips) и достоверные признаки нового эпизода, которые необходимо начинать лечить как можно быстрее (Rush, 1999). К тому же психотерапия, особенно интерперсональная и когнитивно-бихевиоральная, должны

быть включены в общий перечень врачебных методик (Baghai et al., 2006). Однако, детальное описание доказательной эффективности психотерапии в дополнение к медикаментозному лечению выходит за рамки данного обзора.

13 Суицидальность и антидепрессанты

Суицид – это неадекватный угрожающий и самый разрушительный выход из состояния депрессии. Уровень суицидов у депрессивных пациентов в длительных (более 10 лет) катамнестических исследованиях варьирует от 4 до 10.6% (Angst et al., 2005). Inskip в мета-анализе 27 исследований уровня смертности (Inskip et al., 1998), с использованием сравнительных данных и современных аналитических техник, проведена оценка суицидального риска в течении жизни у пациентов с аффективной патологией, этот уровень составляет 6%. Другой мета-анализ Harris и Barraclough (Harris et al., 1988) выявил стандартный уровень смертности (SMR) для пациентов с «большой депрессией» -21.24, что даже превышает расчеты для биполярных пациентов. Давая репрезентативную оценку смертности от суицида, можно столкнуться с методологическими недостатками, очерченными Jules Angst (Angst et al., 2005):

- Выборка наиболее тяжелых случаев заболевания госпитализируемых пациентов не является репрезентативной;
- Отсутствие пожизненных катамнестических наблюдений;
- Диагностика суицидов ретроспективна;
- Для того, чтобы компенсировать недостаток десятка длительных катамнестических исследований, оценка риска основывается на длительности лет, при условии, что не доказан линейный, связанный со временем риск и,
- Возможно, самая значительная методологическая проблема - это неопределенная граница между биполярным расстройством и депрессией, вытекающая из неправильной диагностики гипомании, что ведет к недооценке биполярного расстройства II типа.

Возможно, самое решающее, когортное длительное исследование суицидального риска при аффективных расстройствах на большой когорте проведено Angst, который проследил 406 случаев у пациентов с аффективными расстройствами на протяжении с 1963 по 2003 г.г. (Angst et al., 2005). К 2003 году 11.1% из этих пациентов совершили суицид, притом, самый высокий SMR 26.4 у пациентов с униполярной депрессией. Эти данные подчеркивают ведущую роль ранней диагностики и лечения депрессии для профилактики суицида.

Ранняя диагностика и общественное образование оказались эффективными инструментами в редуцировании суицидальных попыток и завершенных суицидов в крупных популяционных исследованиях. Например, Nurnberg Bundnis gegen Depression (Нюрнбергский альянс против депрессии) может продемонстрировать, что количество суицидальных попыток снижается до 26% в течение 2-х лет с начала обучения врачей общей практики и проведения государственных программ (Althaus et al., 2006; Hegerl et al., 2006).

Когда диагностируется депрессия эффективная фармакотерапия - это самый надежный путь редукции суицидального риска. Множество эпидемиологических исследований показало снижение суицидальности в региональных популяциях в связи с назначением антидепрессантов (Caristen et al., 2001; Hall et al., 2003; Ohberg et al., 1998; Rihmer et al., 2000), для краткого обзора см. Isacsson et al., 2005; Yevernian et al., 2004. Суицид, к счастью, является редким исходом в контролируемых исследованиях, поэтому не может быть надежно оценен. Вместе с тем, вторичный анализ Moller шестинедельного двойного-слепого контролируемого исследования сравнения пароксетина и amitриптилина показал характерную редукцию суицидальных мыслей для обоих препаратов (Moller et al., 1998). Подобно этому, Szanto (Szanto et al., 2003) демонстрирует полную ремиссию суицидальных идей у пожилых пациентов с депрессией после 12 недель приема каждого из препаратов (амитриптилина и пароксетина). Обзор Moller (Moller, 2003) данных нескольких контролируемых исследований также демонстрирует большую пользу СИОЗС в редукции суицидальных идей в сравнении с плацебо.

Пока еще существует некая неоднозначность в оценке причинно-следственной связи между применением антидепрессантов и суицидальностью. В отличие от мнения, бытующего в большинстве других стран, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в марте 2004 года предупредило врачей и пациентов о повышенном риске суицида при применении 10 новых антидепрессантов. Были некоторые наблюдения контролируемых исследований, что СИОЗС могут вызывать, очень редко, повышение суицидального риска (Healy et al., 2003). Этот риск, вероятно наиболее высок в подростковом и юношеском возрасте, но этот вопрос все еще обсуждается (для более детальной информации смотри главу 9.2.1.6). Следующий за этим предупреждением, Simon и др. (Simon et al., 2006) провели компьютерный анализ медико-санитарной документации 82285 эпизодов антидепрессивного лечения в период с 1-го января 1992 года до 30 июня 2003 года. Идентифицируя смерть от суицида и серьезные суицидальные попытки, они обнаружили, что риск суицидальной попытки был самым высоким в течение месяца перед началом антидепрессивного лечения и прогрессивно падал после начала терапии, и не был значительно выше в течение месяца после начала лечения в сравнении с последующими месяцами. Сравнивая 10 новейших антидепрессантов, включенных в список FDA Black Box, с более старыми антидепрессантами, можно отметить более вероятное увеличение риска суицида при приеме старых лекарственных препаратов, чем новых антидепрессантов. Кроме того, недавно проведенный совместный анализ всех плацебо контролируемых исследований депрессии и тревоги с применением эсциталопрама, не выявил никаких данных о повышенном риске суицида при активном медикаментозном лечении. С другой стороны, суицидальные мысли,

оцененные пунктом 10 шкалы MADRS, достоверно снизились после 1 недели активного лечения (Pedersen, 2005). Другой важный аргумент против повышенного уровня суицида при применении СИОЗС был получен в ходе контролируемого токсикологического анализа всех жертв суицида в период в 8 лет в Швеции, который говорит о том, что СИОЗС представлены мало и что у жертв суицида в возрасте до 15 лет ($n=52$) было обнаружено 7 различных антидепрессантов, среди которых не было СИОЗС (Isacsson et al., 2005a). Кроме антидепрессантов, также другие препараты, включая литий и антипсихотики, могут значительно сокращать суициды у пациентов с аффективными расстройствами, как продемонстрировано в исследовании Angst (Angst et al., 2005). Для антидепрессантов, SMR снижается от 33.3 при отсутствии терапии депрессии, до 13.8 ($p<0.05$). При оценке соотношения риск-польза для антидепрессантов возникают споры по поводу того, что передозировка антидепрессантов потенциально смертельна и, таким образом, это может быть рискованным для депрессивных пациентов с потенциальным намерением суицида. Кроме того факта, что новые антидепрессанты показывают большую границу безопасности, затрудняющую летальную интоксикацию, это продемонстрировано в нескольких исследованиях, описывающих, что данные лекарственные средства редко являются способом суицидальной попытки (Bradvik et al., 2005; Henriksson et al., 2001. Isacsson et al., 1997). В дополнение к этому продемонстрировано, что уровень фатальной токсичности снижается с введением более новых антидепрессантов, что уменьшает использование старых трициклических (Morgan et al., 2004).

В итоге становится очевидным, что антидепрессанты - это один из самых ценных инструментов в профилактике суицидов при депрессии; хотя достаточно редкий риск летальной интоксикации от антидепрессантов все еще требует замены старых препаратов на более современные средства. Преждевременные меры, такие как предупреждение FDA Black Box Warning в марте 2004 года, могут приносить больше вреда, чем пользы для депрессивных пациентов.

14 Антидепрессанты в лечении тревожных расстройств

Доказанная эффективность антидепрессивных препаратов в ослаблении тревожных симптомов у пациентов с депрессивными расстройствами, естественно, побуждает к исследованиям их способности ослаблять симптомы и восстанавливать связанную с заболеванием нетрудоспособность пациентов с тревожными расстройствами, включая генерализованное тревожное расстройство (ГТР), паническое расстройство, социальную фобию (известную также как социальное тревожное расстройство), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и обсессивно-компульсивное расстройство. В клинической практике необходимость лечения может быть определена тяжестью и устойчивостью симптоматики, уровнем нетрудоспособности и влиянием на социальное функционирование; на выбор лечения влияют некоторые характеристики пациента, (такие, как предыдущий опыт лечения, сопутствующая терапия и наличие противопоказаний), обоснование использования препаратов, предпочтения врача и пациента и локальная доступность предложенного лечения.

14.1 Генерализованное тревожное расстройство

В случае ГТР, систематические обзоры и плацебо-контролируемые, рандомизированные исследования свидетельствуют, что такие селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, как эсциталопрам, пароксетин и сертралин; ингибитор обратного захвата серотонина, норадреналина венлафаксин и трициклический антидепрессант имипрамин одинаково эффективны для “купирующего” лечения (Baldwin et al., 2005; Mitte et al., 2005). Небольшое количество сравнительно-контролируемых исследований не выявило каких-либо различий в эффективности между активными субстанциями (Mitte et al., 2005). Психологические симптомы тревоги при использовании антидепрессивных препаратов могут редуцироваться лучше, чем при применении бензодиазепинов (Baldwin et al., 2005). Двойные слепые исследования среди пациентов, прошедших “купирующее” лечение, указывают на то, что продолжение приема СИОЗС и СИЗСН связано с дальнейшим увеличением числа респондеров. Исследование противорецидивного лечения у пациентов, которые ответили на предшествующую “купирующую терапию”, обнаруживает значимое преимущество продолжения приема действующих препаратов (эсциталопрама или пароксетина) по сравнению с переходом на плацебо в течение 6 месяцев (Baldwin et al., 2005). В то время как однократно проведенное фармакологическое или психологическое лечение с целью “купирующей” терапии имеет практически одинаковую эффективность, то сравнительная эффективность медикаментозного лечения и психологических подходов при более

продолжительном периоде коррекции не установлена. До сих пор неясно, связана ли комбинированная терапия (психологическая и медикаментозная) с большей эффективностью по сравнению с изолированным применением каждого из методов (Baldwin et al., 2005).

14.2. Паническое расстройство.

Рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования антидепрессантов указывают на то, что все селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, некоторые трициклические антидепрессанты (кломипрамин, имипрамин), ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксин и селективный ингибитор обратного захвата норадреналина ребоксетин эффективны для “купирующей” терапии. Сравнительно-контролируемые исследования обеспечивают некоторые доказательства эффективности миртазапина и моклобемида. Тяжесть побочных эффектов, связанных с применением СИОЗС в лечении панического расстройства, выражена в меньшей степени по сравнению с другими классами психотропных препаратов (Baldwin et al., 1998). После “купирующей” терапии продолжение приема СИОЗС или кломипрамина связано с увеличением числа респондеров, и плацебо-контролируемые исследования противорецидивного лечения среди пациентов, которые получали предшествующую “купирующую” терапию показывают значимое преимущество продолжения приема действующих препаратов (флуоксетин, пароксетин, сертралин, имипрамин) по сравнению с переходом на плацебо в течение 6 месяцев (Baldwin et al., 1998). Выборочный анализ и рандомизированные клинические исследования указывают на то, что отдельное применение медикаментозного или психологического лечения одинаково эффективно для “купирующей” терапии, однако предлагаемая КБТ может быть лучше, чем трициклические антидепрессанты в профилактике рецидива (van Balkom et al., 1997). До сих пор остается неясным, связана ли комбинированная терапия (психологическая и медикаментозная) с большей общей эффективностью по сравнению с изолированным применением каждого из методов (Barlow et al., 2000; van Balkom et al., 1997).

14.3 Социальная фобия

Систематические обзоры и плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования указывают на эффективность ряда антидепрессантов, включающих большинство ингибиторов обратного захвата серотонина (эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин), ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксин, ИМАО фенелзин и ОИМАО моклобемид. Двойные слепые исследования указывают на то, что продолжительная терапия СИОЗС и ИОЗСН (от 12 до 24

недель) вызывает увеличение числа респондеров. Плацебо-контролируемые исследования противорецидивного лечения у пациентов, получавших предшествующую “купирующую” терапию, показывает значимое преимущество продолжения приема действующих препаратов (эсциталопрама, пароксетина, сертралина) по сравнению с переходом на плацебо в течение 6 месяцев (Baldwin et al., 2005; Blanco et al., 2003). В то время как однократно проведенное фармакологическое или психологическое воздействие имеет одинаковую эффективность при “купирующей” терапии, “купирующее” лечение путем когнитивной психотерапии снижает риск развития рецидива в дальнейшем. До сих пор неясно, связано ли повышение общей эффективности в случаях совместного применения, медикаментозного и психотерапевтического лечения в сравнении только с изолированным применением лекарственной терапии (Baldwin et al., 2005; Blanco et al., 2003).

14.4 Посттравматическое стрессовое расстройство

По исходным результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований обеспечиваются доказательства эффективности некоторых СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, сертралин), ИОЗСН венлафаксина, ТЦА amitриптилина и имипрамина, ИМАО фенелзина и миртазапина (Baldwin et al., 2005; Stein et al., 2000). После ответа на “купирующую” терапию продолжение приема венлафаксина и сертралина в течение 6 месяцев обеспечивает постепенное увеличение числа респондеров. Плацебо-контролируемые исследования противорецидивного лечения среди пациентов, которые получали предшествующую “купирующую” терапию показывает значимое преимущество продолжения приема действующих препаратов, в частности, флуоксетина (Davidson et al., 2005; Martenyi et al., 2002) и сертралина (Davidson et al., 2001). Сравнительная эффективность фармакологического и психологического лечения, как для “купирующей”, так и для продолжительной терапии, остается неопределенной (Baldwin et al., 2005).

14.5 Обсессивно-компульсивное расстройство

Систематические обзоры и мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показывают, что ТЦА кломипрамин и СИОЗС (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин) эффективны в случаях “купирующей” терапии. По данным мета-анализа эффективность кломипрамина оказывается несколько выше, чем у СИОЗС (Ackerman et al., 2002), но толерантность СИОЗС обычно выше (Fineberg et al., 2005). Доза-зависимые сравнительные исследования представляют противоречивые доказательства соотношения доза-ответ для СИОЗС, по некоторым, но не всем оценкам

большие дозы вызывают большую эффективность (Fineberg et al., 2005). Длительные (до 12 месяцев) двойные слепые исследования показывают преимущество продолжения медикаментозного лечения у пациентов, отвечающих на “купирующую” терапию. Большинство исследований противорецидивного лечения среди пациентов, получавших предшествующую “купирующую” терапию, показывает значимое преимущество продолжения приема действующих препаратов (кломипрамина, пароксетина, сертралина и флуоксетина в высоких дозах), в сравнении с переходом на плацебо (Fineberg et al., 2005). Возможности комбинированной терапии могут быть выше, чем психологическое лечение или лечение серотонинергическими антидепрессантами в отдельности. Доказательства повышения эффективности терапии кломипрамином противоречиво, но флувоксамин показывает повышение эффективности данной терапии как и КБТ. Частота рецидивов может быть выше после первоначального лечения фармакологическими препаратами, чем после психологического вмешательства (Simpson et al., 2004).

15 Другие методы лечения

15.1 Психотерапия*

13.1.1 Отчет консенсуса CINP по рекомендациям психотерапевтического лечения

Эмпирически подтвержденная психотерапия является действенной альтернативой, и ее эффект повышается в комбинации с антидепрессивными средствами. Эффективность психотерапии может быть особенно полезной у депрессивных пациентов, таких, как, например, беременные женщины, которые предпочитают избегать приема лекарственных средств. В неиндустриальных странах такая психотерапия, возможно, будет единственной доступной по цене в случаях депрессии (Bolton et al., 2003).

Интерперсональная психотерапия (ИПТ) – ограниченная во времени, сфокусированная на диагнозе, оказывается эффективной как для ‘купирующего’, так и для поддерживающего лечения большого депрессивного расстройства, что показано в многократных рандомизированных контролируемых исследованиях (Weissman et al., 2000). ИПТ определяет депрессию, как излечимую медицинскую патологию, в которой нет вины пациента. Она делает акцент на взаимосвязи между настроением пациента и межличностными жизненными обстоятельствами. ИПТ демонстрирует не только уменьшение симптомов депрессии, но и укрепляет социальные навыки. ИПТ имеет более умеренную пользу для дистимического расстройства (Browne et al., 2002; Markowitz et al., 2005). Одно крупное исследование указывает на эффективность адаптированного варианта ИПТ (Интерперсональная терапия социальных ритмов) как вспомогательного лечения биполярного расстройства (Frank et al., 2005). Другие исследования свидетельствуют о том, что интерперсональное консультирование (ИПК), кратковременная, менее «жесткая» версия ИПТ, снижает симптомы субсиндромальной депрессии (Weissman et al., 2000).

На основании выявленной в исследованиях эффективности, ИПТ вместе с когнитивной и поведенческой терапией (КБТ), должны быть включены в алгоритмы стандартного лечения депрессивных расстройств. ИПТ и КБТ терапия уже включены в многочисленные профессиональные и национальные терапевтические руководства (Karasu et al., 1993).

*см. главу 18.6 в Приложении для более детальной информации.

15.2 Электросудорожная терапия (ЭСТ)

ЭСТ- это безопасная индукция серии генерализованных эпилептических пароксизмов для терапевтических целей с использованием техники коротко-импульсной стимуляции под анестезией и мышечной релаксацией. Обязательным является информированное согласие

пациента или ответственного законного опекуна. Со времен первых публикаций превосходная терапевтическая эффективность этого метода была описана в обширных исследованиях (Abrams, 2002; Baghai et al., 2005; ECT review group, 2003).

15.2.1 ЭСТ как метод первого выбора (первой линии терапии)

В случае отказа от употребления пищи и жидкости и тяжелых психомоторных нарушений, ЭСТ является одной из самых безопасных терапевтических возможностей самого быстрого облегчения симптомов (Gangadhar et al., 1982). Следовательно, депрессивный ступор и истощение, как при меланхолической, так и при психотической депрессии, могут быть показаниями первой линии для ЭСТ, опережая другие методы лечения. Если предполагаются такие состояния, как тяжелая психотическая симптоматика и высокий суицидальный риск, когда быстрое улучшение является решающим для пациента, возможность проведения ЭСТ, должна быть рассмотрена раньше других терапевтических стратегий (Комитет Американской психиатрической ассоциации по ЭСТ, 2001). В случаях психотической депрессии уровень ремиссии при применении ЭСТ приближается к 90%, с облегчением в течение 10-14 дней (Petrides et al., 2001). Риск суицида, являющийся показателем тяжелого психического заболевания быстро снижается при применении ЭСТ, хотя в дальнейшем нужно уделять больше внимания стабилизирующему лечению для поддержания положительных эффектов терапии (Kellner et al., 2005). Также другие острые психотические синдромы, такие, как тяжелое возбуждение, например, при спутанной мании и злокачественной кататонии в рамках системных заболеваний (как системная красная волчанка), злокачественный нейролептический синдром и токсичность (непереносимость) лекарственных препаратов, возможно, требуют ЭСТ в качестве терапии первой линии (Abrams, 2002; Baghai et al., 2005). Интенсивная ЭСТ, особенно применяемая ежедневно, снижает высокий уровень смертности, связанный со злокачественной кататонией и спутанной манией (Fink, 1999; Fink et al., 2003). К тому же, когда депрессия, мания и психотические симптомы присутствуют в рамках системных заболеваний или в течение ранних сроков беременности и периода грудного вскармливания, назначение медикаментозных средств часто противопоказано и ЭСТ становится полезной терапевтической возможностью. В случае тяжелой депрессии, развития угрожающих жизни побочных явлений при приеме антидепрессантов и в случаях тяжелых нежелательных явлений вследствие приема нейролептиков пациентами с психотической депрессией монотерапия ЭСТ может быть безопасной терапевтической стратегией первой линии. Это также является оправданным для пациентов, страдающих тяжелыми соматическими заболеваниями, если есть риск их ухудшения при приеме антидепрессантов и антипсихотиков (Beliles et al., 1998; Franco-Bronson, 1996; Rothchild, 1996). В дополнение к этому нужно учитывать, что

длительное и хроническое течение эпизода при депрессивных расстройствах – это предикторы терапевтической резистентности к фармакотерапии и ЭСТ (Beliles et al., 1998; Prudic et al., 1990). Поэтому в будущем как можно большее число пациентов должны быть информированы обо всех этих вариантах терапевтического ответа, для того, чтобы совместно участвовать в принятии решения по поводу их антидепрессивного лечения. Однако это инвалидизирующая и стигматизирующая процедура, и в некоторых юрисдикциях имеются даже законодательные ограничения ее использования (Ottoson et al., 2004). Необходимо подписанное согласие пациента перед применением ЭСТ. Препятствием для использования ЭСТ является то, что необходимым условием должно быть подписанное лично согласие, что не требуется в случае использования других способов лечения этих состояний. Пациенты в ступоре, маниакальном возбуждении, кататоническом мутизме и остром параноидном состоянии не могут предоставить подписанное согласие и, в таком случае, могут применяться альтернативные варианты процедуры согласия, которые изменяются в зависимости от юрисдикций разных стран. Для тех практикующих врачей, которые ответственны за более острых и тяжелых психиатрических пациентов, будет полезно принимать во внимание ЭСТ в качестве приоритетного показания и познакомиться со всеми способами надлежащих соглашений, необходимых для лечения, в пределах их юрисдикции.

15.2.2 ЭСТ как метод второй линии терапии

Больше всего ЭСТ используется у пациентов, у которых не было достигнуто ремиссии с помощью медикаментозной терапии или у тех, у кого курс терапии был прерван из-за токсичности препарата (Abrams, 2002; Baghai et al., 2005). Тем не менее в случаях отсутствия клинического эффекта после первых двух курсов фармакологического лечения (при так называемой терапевтической резистентности) пациенты редко получают ЭСТ (Moller, 1997; Prudic et al., 1996; Sackeim, 2001; Warneke, 1993). Использование ЭСТ значительно улучшает уровень терапевтического ответа (Davidson et al., 1978; Folkerts et al., 1997; Kroessler, 1985). Это особенно проявляется у пациентов, страдающих психотической депрессией, даже тех, которые до этого принимали антипсихотики в достаточных дозировках (Комитет Американской психиатрической ассоциации по ЭСТ, 2001; Folkerts et al., 1997). Непереносимость побочных эффектов антидепрессивной терапии, коморбидные соматические расстройства, возникающие в процессе фармакологического лечения (Комитет Американской психиатрической ассоциации по ЭСТ, 2001; Rasmussen et al., 2002) или ухудшение депрессивных проявлений, включающее выраженную суицидальность, в процессе

антидепрессивной терапии, также могут быть основанием для применения курса ЭСТ (Комитет Американской психиатрической ассоциации по ЭСТ, 2001).

Показания первой и второй линии и критерии “последней надежды” суммированы в таблице 12.

Таблица 12

Показания для электросудорожной терапии, принятые Baghai et al., 2005

Категория ЭСТ	Показания
ЭСТ как терапия первой линии	<ul style="list-style-type: none"> • Фебрильная кататония* • Злокачественный нейролептический синдром* • Тяжелый депрессивный эпизод** • Шизоаффективный психоз** • Шизофрения**,*** • Случаи угрожающих жизни побочных эффектов психофармакотерапии
ЭСТ как терапия второй линии	<p>Неэффективность медикаментозной терапии при:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Депрессии • Шизоаффективном психозе • Шизофрении • Мании • Депрессивных и психотических симптомах в случае органических заболеваний
ЭСТ, как терапия “последней надежды”	<p>Терапевтическая резистентность при:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Обсессивно-компульсивном расстройстве • Дискинезии • Синдроме Жиль де ля Туретта • Терапевтически резистентной эпилепсии • Болезни Паркинсона

*- (Fink et al., 2003)

****** при суицидальности, с которой нельзя справиться даже в стационарных условиях, психотических симптомах депрессивного ступора, “позитивных” симптомах или острой опасности самоповреждения или причинения вреда другим.

*******- (Fink et al., 1996b)

15.2.3 ЭСТ* как стабилизирующая терапия (С-ЭСТ)

Как описано в главах 10.15 и 10.15 , кроме фармакологического и психотерапевтического стабилизирующего лечения, особенно после неэффективности фармакотерапии, ЭСТ также является эффективным профилактическим инструментом (Kellner et al., 2005; Sartorius et al., 2005a; Sartorius et al., 2005b), даже если доказательства для использования ЭСТ в качестве поддерживающего лечения ограничены из-за отсутствия контролируемых исследований.

Продолжение ЭСТ должно быть принято во внимание в случаях возврата депрессивной симптоматики, особенно, когда адекватная фармакотерапия неэффективна. Даже если в анамнезе отдельного пациента обнаруживается повышенный риск возврата депрессивной симптоматики в течение продолжительной фармакотерапии, как антидепрессантами, так и нормотимиками, С-ЭСТ должна быть частью лечебного плана (Frey et al., 2001; McCall, 2001; Rabheru et al., 1997). Обычная клиническая процедура – это продление интервалов лечения согласно индивидуальным клиническим требованиям. В процессе “купирующего” лечения пациент обычно получает два или три курса ЭСТ в неделю. В последующем - обычно один раз в неделю на протяжении 4-8 недель, затем один - каждые 2 недели и один - каждые 4 недели. Такая частота должна поддерживаться на протяжении 6 месяцев. Часто используются альтернативные стратегии (так называемый “стиль кафетерия”- cafeteria style), когда индивидуально решается, использовать ли С-ЭСТ, если появляются первые признаки возврата депрессивной симптоматики (Abrams, 2002; Fink et al., 1996a). Регулярная еженедельная оценка помогает судить о необходимости сокращать свободные от терапии интервалы на индивидуальных основаниях. Такая оценка обязательна во время попытки прекратить проведение ЭСТ после 6 месяцев. Когда снова появляется депрессивная симптоматика, ЭСТ должна быть возобновлена как можно быстрее.

* Термины стабилизирующее лечение и стабилизирующая ЭСТ (С-ЭСТ) в основном используются для характеристики поддерживающего лечения после успешной терапии начальной фазы. Это иногда отличается от поддерживающей терапии и поддерживающей ЭСТ (П-ЭСТ) (Sartorius et al., 2005a) из-за теоретических рассуждений о переходе к профилактическому лечению в предотвращении новых эпизодов депрессии. Так как этот интервал не может быть точно определен у каждого конкретного пациента, в дальнейшем в тексте будет использоваться только термин С-ЭСТ.

15.2.4 Побочные эффекты

15.2.4.1 Соматические побочные эффекты

Чаще всего быстровозникающие побочные эффекты ЭСТ- это головная боль, тошнота и рвота (необходимо различать с действием анестезии). Головная боль и тошнота лучше всего лечатся симптоматически, а, если они тяжелые - путем замены вводимых лекарственных средств. Другими частыми осложнениями ЭСТ могут быть кардиоваскулярные явления, возникающие вследствие применения анестезии. В редких случаях пароксизмы длятся дольше ожидаемых 30 секунд, до 180 секунд (Комитет Американской психиатрической ассоциации по ЭСТ, 2001). Лечащие анестезиологи и психиатры обеспечивают окончание приступа внутривенным введением бензодиазепинов (например, диазепама), анестетиков или другими антиконвульсантами. В таких случаях, а также в случаях бессудорожных пароксизмов, лучше всего вести пациентов под ЭЭГ-мониторингом во время приступа и в период после него (Grogan et al., 1995).

15.2.4.2 Когнитивные побочные эффекты

Все пациенты после приступа находятся в состоянии спутанного сознания. Продолжительность и тяжесть постприступного делирия меняется в зависимости от возраста пациента (чем старше пациент, тем тяжелее и длительнее период спутанности), дозировок и типа анестезии, характеристик лекарственных средств, как психоактивных, так и общих, предписанных пациенту. Особого внимания заслуживают седатики и анксиолитики, антипсихотики и литий, которые могут усиливать синдром спутанности.

Преходящие когнитивные нарушения - это типичные побочные эффекты, которые чаще встречаются при билатеральной, чем при монолатеральной методике, и при высоких дозировках в сравнении с низкими (EST review group, 2003). Уровень когнитивных нарушений зависит от дозы и способа электростимуляции (Devanand et al., 1991; Krystal et al., 1997). Иногда пациенты испытывают глубокую потерю памяти, достаточную для того, чтобы быть препятствием для их способности вернуться к работе. Такие примеры встречаются крайне редко, но вносят свою лепту в недовольство по поводу ЭСТ (Abrams, 2002; Ottoson et al., 2004). Однако современные усовершенствования в использовании ЭСТ включают методы поддержания хорошей терапевтической эффективности вместе с улучшением устойчивости относительно развития когнитивных нарушений. Если, вопреки этим предосторожностям, когнитивные нарушения все же возникают, в большинстве случаев может наблюдаться быстрое улучшение в течение 1-4 недель (Ghaziuddin et al., 2000). Катамнестические исследования показывают редукцию когнитивных побочных эффектов после курса ЭСТ или

даже улучшение, в сравнении с периодом, предшествующим этому лечению (Baghai et al., 2005).

15.2.5 Медицинские ограничения и особые состояния

После многих десятилетий исследований и клинических опытов практические врачи разработали протоколы для безопасного лечения пациентов, оправдывающие ЭСТ, невзирая на возраст, медицинский статус и физическое состояние. Но абсолютные противопоказания все же признаны. Индивидуальный и интердисциплинарный анализ соотношения риск-польза необходим, если такие риски присутствуют, и пациенты, родственники или ответственные законные опекуны информируются о соотношении риск-польза, чтобы участвовать в принятии решения по поводу лечения. Различные состояния, требующие особого внимания, описаны ниже (Abrams, 2002; Baghai et al., 2005) и суммированы в таблице 13.

15.2.6 Безопасность

В общем, ЭСТ-это самый хорошо переносимый способ антидепрессивной терапии с низким риском развития тяжелых осложнений, даже ниже, чем при применении трициклических антидепрессантов (Abrams, 2002; Комитет Американской психиатрической ассоциации по ЭСТ, 2001). Уровень смертности в процессе ЭСТ варьирует от 1:50,000 до 1:25,000 случаев лечения (Abrams, 2002; Комитет Американской психиатрической ассоциации по ЭСТ, 2001). В менее чем 1 на 10,000 случаев лечения возникают тяжелые осложнения, требующие специального внимания (Комитет Американской психиатрической ассоциации по ЭСТ, 2001).

Таблица 13

Клинические состояния, нуждающиеся в специальном внимании перед проведением и в процессе ЭСТ (разработаны Baghai et al., 2005)

Категория	Клиническое состояние
Повышенное внутричерепное давление*	в настоящее время
Церебральный инфаркт*	не менее чем 3 месяца назад
Инфаркт миокарда*	не менее чем 3 месяца назад
Интрацеребральная опухоль*	включая интрацеребральный отек
Какой-либо угрожающий жизни риск от анестезии*	в настоящее время
Кардиоваскулярные расстройства	сердечная аритмия, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (старше чем 3 месяца), миокардиальная недостаточность, пороки клапанов сердца, недостаточно скорректированная гипер- или гипотония, аневризма аорты
Медицинские расстройства	нарушения свертываемости крови, тяжелые заболевания печени, тяжелые легочные заболевания, феохромоцитома
Неврологические расстройства	интрацеребральная неоплазия, интракраниальное кровоотечение, интрацеребральная сосудистая мальформация, церебральная ишемия, церебральная воспаления, гидроцефалия, деменция, заболевания базальных ганглиев, краниотомия, тяжелые церебральный травмы
	остеопороз
	повышенный риск аспирации; рекомендуемая интубация
Ортопедические расстройства	Если ЭСТ повышает риск или заболевания снижают эффективность ЭСТ
Пищеводная грыжа	
Сопутствующее фармакологическое лечение	

* в прежние времена полагали, что это абсолютные противопоказания; сегодня необходим индивидуальный анализ соотношения риск-польза.

15.3 Недавно разработанные и другие нефармакологические методы лечения

15.3.1 Введение

В течение последнего десятилетия наряду с новыми антидепрессивными препаратами исследовались и некоторые новые биофизические подходы в лечении большого депрессивного расстройства: повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS), вагусная стимуляция (VNS), магнитоконвульсивная терапия (MST) и, совсем недавно, глубокая стимуляция мозга (DBS). Эти методы принято объединять, так как, их действие прямо или опосредованно направлено на те области мозга, которые имеют отношение к патопсихологии «большой депрессии». Все методы, за исключением MST, отличаются от электросудорожной терапии относительно их предполагаемых механизмов действия, однако они часто обсуждаются именно в сравнении с ЭСТ. VNS, rTMS, MST и DBS разрабатываются в соответствии с гипотезой, снованной на распространенном взгляде на депрессию как церебральное расстройство, которое влияет на проводящие пути, соединяющие кортикальные, субкортикальные и лимбические отделы, и на их нейротрансмиттеры и молекулярные медиаторы (Padberg et al., 2003). Тем не менее эти методы мозговой стимуляции используют разные “окна” доступа к анатомически определенным проводящим путям, связанным с функциональными изменениями в течение острого эпизода, и, вероятно, модулируют систему в направлении нормальной регуляции настроения и эмоций. В настоящее время rTMS главным образом направлена на кортикальные префронтальные участки (George et al., 2003; Padberg et al., 2003), тогда как VNS включает систему центростремительной афференции к вагусным ядрам и ядрам солитарного тракта в стволе мозга, которые связаны с областями мозга, вовлеченными в регуляцию настроения, такими, как амигдала, гиппокамп и голубое пятно (George et al., 2003).

При проведении MST используется такой эффект ЭСТ, как индуцирование генерализованных терапевтических припадков с целью лечения депрессии. Вместе с тем, метод кажется более избирательным по сравнению с ЭСТ в смысле минимизации побочных эффектов, и частично проявляет свои эффекты на уровне фронтальных и субфронтальных кортикальных и субкортикальных областей (Lisanby et al., 2003b). Совсем недавно интересные данные были представлены при использовании DBS для стимуляции цингулярной области (область Бродмана 25), которая метаболически избыточно активна при резистентной к терапии депрессии, и после выздоровления была показана нормализация этой активности

(Greenblatt et al., 1964; Lisanby et al., 2003b). Тем не менее, и другие регионы в базальных ганглиях и их проводящих путях в префронтальную лимбическую область могут стать предполагаемыми целями для дальнейших исследований.

Психирургические методы, такие, как стереотаксическое использование билатеральных орбитально-медиальных повреждений для преодоления тяжелой резистентной депрессии, развиваются в том же направлении, однако имеют несущественное клиническое значение в настоящее время (Sachdev et al., 2005). Более того, moxibustion также упоминалась среди физических вариантов лечения депрессии, однако эмпирические данные недостаточны и могут в основном играть роль в традиционной китайской медицине (Cheng et al., 2005).

15.3.2 Магнитно-конвульсивная терапия (MST).

MST – это вариант повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции (rTMS), которая использует более сильные факторы стимуляции (40% большей мощности в сравнении со стандартной rTMS-стимуляцией, более высокая частота и пролонгированный импульс около 0,4 мс) в сравнении с обычной rTMS для умышленного развития эпилептического припадка в терапевтических целях. Предполагается, что MST может стать видом конвульсивной терапии, которая сохранит терапевтическую эффективность ЭСТ со снижением побочных эффектов, поскольку MST должна индуцировать вторичный генерализованный припадок более селективно в определенных областях мозга (Lisanby et al., 2003b), т.к. магнитное поле может беспрепятственно проходить сквозь кожу и кости черепа. Были опубликованы исследования на животных и данные клинических пилотных испытаний об эффективности при депрессии, которые подтверждают эту идею (Lisanby et al., 2001c; Lisanby et al., 2003a; Moscrip et al., 2005). Антидепрессивная эффективность MST в настоящее время исследуется, и до сих пор имеются в распоряжении только отчеты о единичных случаях (Lisanby et al., 2001a; Moscrip et al., 2005). MST остается на ранней стадии разработки (Lisanby et al., 2003a), и поэтому применение его ограничено только в экспериментальных терапевтических моделях.

15.3.3. Повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS)¹.

Транскраниальная магнитная стимуляция (TMS) была впервые введена в 1985 году Barker et al. как неинвазивный инструмент для электромагнитной стимуляции первичной двигательной коры у человека (Lisanby et al., 2003b), и превратилась в мощный

¹ См. главу **18.3** для более подробной информации в Приложении 3. – Дополнительная информация о транскраниальной магнитной стимуляции.

исследовательский инструмент в нейрофизиологии и в когнитивных нейроисследованиях. В качестве антидепрессивной терапии мишенью rTMS обычно является дорсолатеральная префронтальная кора, что основано на имитационных данных, показывающих обратимые функциональные изменения в этой области. В большинстве исследований выбрана левая префронтальная кора в связи с наблюдаемой асимметрией префронтальных функций, ассоциированных с большой депрессией (Lisanby et al., 2003b). В работах использовалось большое количество различных стимуляционных характеристик, например, частота и интенсивность стимуляции (Padberg et al., 2003), и обычная продолжительность лечения составляла от 1 до 4 недель терапии.

Было проведено около 25 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний, включающие около 750 пациентов, страдающих большими депрессивными эпизодами, для изучения безопасности и эффективности rTMS как антидепрессивного вмешательства (Berman et al., 2000b; Dolberg et al., 2002; Garcia-Toro et al., 2001a; Garcia-Toro et al., 2001b; Rauffmann et al., 2004; Loo et al., 2003; Miniussi et al., 2005; Mosimann et al., 2004; Nahas et al., 2003; Padberg et al., 1999; Padberg et al., 2002; Padberg et al., 2003; Pascual-Leone et al., 1996; Rossini et al., 2005). В большинстве этих испытаний наблюдались значимые различия между плацебо и новым методом, когда антидепрессивные эффекты ранжировались от умеренных до значительных. Вследствие методологических ограничений многих из этих испытаний касательно очень маленьких объемов выборки, трудностей контролирования плацебо rTMS эффекта и коротких периодов наблюдения, настоящая оценка эффективности более скромная, чем в период начального энтузиазма по поводу терапевтического потенциала rTMS. Было проведено несколько мета-анализов (Berman et al., 2000b; Burt et al., 2002; Couturier, 2005; Dolberg et al., 2002; Ebmeier et al., 2006; Garcia-Toro et al., 2001a; Martin et al., 2003; Pascual-Leone et al., 1996; Schulze-Rauschenbach et al., 2005), поддерживающих антидепрессивную эффективность rTMS, но клинические эффекты не слишком сильны и клиническое значение остается сомнительным. rTMS также сравнивалось с ЭСТ в пяти параллельных исследованиях (Grunhaus et al., 2000; Grunhaus et al., 2003; Pridmore et al., 2000; Schulze-Rauschenbach et al., 2005), где было обнаружено, что rTMS сравнимо по эффективности с ЭСТ у пациентов, страдающих большими депрессивными эпизодами без соматических проявлений, но имеющих психотический уровень депрессии (Grunhaus et al., 2000). Четыре исследования изучали комбинированное лечение активным rTMS и антидепрессантом в сравнении с симуляцией rTMS и антидепрессантом в целях ответа на вопрос, может ли rTMS повышать эффективность антидепрессантов (Lisanby et al., 2001b; Rumi et al., 2005), но только в одном исследовании, где rTMS комбинировалось с амитриптилином, было обнаружено значимое преобладание эффективности комбинированной

активной терапии (Rumi et al., 2005). Отдельно от единичных работ и отчетов о единичных случаях, немного известно касательно стабильности эффектов и потенциальной поддерживающей терапевтической тактики (Pascual-Leone et al., 1996), и наиболее достоверные данные указывают на кратковременные эффекты после завершения rTMS терапии (Pascual-Leone et al., 1996; Schule et al., 2003). rTMS кажется безопасным и хорошо переносимым для пациентов методом в пределах определенного ряда характеристик стимуляции (Wassermann, 1998).

В заключение заслуживают внимания данные об антидепрессивной эффективности высокочастотной rTMS на левую дорсолатеральную префронтальную кору, применяемую в течение 2-4 недель, и rTMS может быть успешно использовано как вспомогательное средство при антидепрессивной терапии. Однако, согласно известным методологическим ограничениям предыдущих клинических испытаний, нет еще достаточно обоснованных доказательств антидепрессивной эффективности rTMS.

15.3.4. Стимуляция блуждающего нерва (VNS)²

В 80-е и 90-е годы прошлого столетия VNS разрабатывалась на животных моделях в связи с его предполагаемой антиконвульсивной активностью, и была внедрена в обычную терапевтическую практику лечения резистентных фокальных припадков около 10 лет назад, что включало согласие Управления Питания и Лекарственных средств США (U.S. FDA). Теоретический анализ функциональной анатомии блуждающего нерва, разрабатываемой не только в областях мозга, имеющих значение для контролирования настроения и эмоций, а также и результаты научных наблюдений изменения настроения у пациентов с эпилепсией, перенесших VNS, положили начало для использования VNS в практике депрессивных расстройств (George et al., 2003). VNS было исследовано в серии открытых и контролируемых исследований в группах депрессивных пациентов согласно специальной долгосрочной программе, и недавно были опубликованы результаты полного исследования (George et al., 2005; Nahas et al., 2005; Rush et al., 2000; Rush et al., 2005b; Rush et al., 2005a; Sackeim et al., 2001).

Результаты открытого пилотного исследования (Rush et al., 2000; Sackeim et al., 2001) дали основу для двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрального испытания, включающего 235 пациентов, которые получали как активную, так и плацебо-стимуляцию в течение 10-тинедельного периода (Rush et al., 2005a). После завершения купирующего периода терапии, все пациенты получали продолжение лечения, и недавно были опубликованы

² См. **главу 18.4** для более подробной информации в Приложении 4. Дополнительная информация о стимуляции блуждающего нерва

долгосрочные данные о 205 пациентах после 12-месячной стимуляции (Rush et al., 2005b). В настоящем исследовании не было найдено никакой разницы ни в первичных, ни во вторичных результатах, между группами пациентов, подвергшихся терапии VNS и плацебо (Rush et al., 2005a). Чтобы проверить клиническую значимость долговременной эффективности, было начато последующее сравнительное испытание с теми же заключительными критериями, что и в контролируемых исследованиях VNS, включающее 124 пациента, которые получали «обычную терапию» («treatment as usual» - TAU) (George et al., 2005). Спустя 12 месяцев клинический ответ наблюдался у 29,8% пациентов, включенных в VNS-исследование, тогда как только 12,5% ответили на TAU-терапию, ремиссия была достигнута в 17,1% при VNS-исследовании в сравнении с 6,7% при TAU-терапии (George et al., 2005). Относительно безопасности VNS, и результаты работ по эпилепсии существенно подтверждают это, при VNS наблюдались случаи развития вокальных нарушений, кашля, диспноэ, болей в шее, дисфагии, ларингоспазма, парестезий и фарингита (Rush et al., 2005a), эти побочные эффекты могли постепенно уменьшаться в течение терапии (Rush et al., 2005b).

Основываясь на эффективности и безопасности данных о VNS терапии, VNS недавно была одобрена U.S. FDA как дополнительное средство для поддерживающей терапии хронической или рекуррентной депрессии у пациентов от 18 лет, которые перенесли большой депрессивный эпизод и не дали должного ответа на 4 или более адекватно подобранных антидепрессанта. Несмотря на это одобрение до конца не известно, обладает ли VNS антидепрессивным эффектом, превышающим плацебо или другие способы терапии, и необходимо проводить дальнейшие контролируемые аналогичные долговременные испытания. Из-за своей инвазивной природы использование VNS необходимо ограничить для исключительных случаев, когда существует высокая потребность в таком лечении, другие вмешательства не дали результата и вероятен клинический эффект.

15.3.5 Глубокая стимуляция мозга.

Глубокая стимуляция мозга (DBS) – признанный способ терапии труднокупируемой болезни Паркинсона (PD) и других двигательных расстройств, при которых обычно наблюдается стимуляция субталамических ядер, внутреннего бледного шара или таламуса (Mayberg et al., 2005). Вживляемая стимуляционная система, подобная VNS, использует в качестве стереотаксической мишени релевантные области мозга и генерирует функциональные нарушения в областях, где развиваются симптомы PD и других двигательных расстройств. Об использовании DBS в лечении психических расстройств были опубликованы только отчеты о частных случаях обсессивно-компульсивного расстройства или синдрома Жилье де ля Туретта (Mayberg et al., 2005). Совсем недавно, Helen Mayberg с

коллегами (Mayberg et al., 2005) опубликовали 6 случаев пациентов, которым проводилась DBS сингулярной области, исследователи гипотетически опирались на предыдущие работы, показавшие вовлечение этой области при острой тоске у здоровых добровольцев, и показали антидепрессивный терапевтический эффект у депрессивных пациентов (Kopell et al., 2004; Mayberg et al., 1999; Mayberg et al., 2005). Авторы наблюдали выраженную и длительную ремиссию депрессивных симптомов у 4 из 6 пациентов, ассоциированную со значительной редукцией нарушения локального церебрального кровотока, также как изменения в нижней части лимбической и кортикальной областях, что было показано при помощи позитронной эмиссионной томографии (Wu et al., 1990).

Терапия DBS пока что ограничивается экспериментальными вмешательствами при депрессии, и необходимо провести дальнейшие экстенсивные методологические исследования для развития данного подхода с целью дальнейшего его клинического применения в терапии.

15.3.6. Полная или частичная депривация сна (терапия бессонницей).

Полная депривация сна (TSD) это нефармакологическое вмешательство, которое достигает быстрого антидепрессивного эффекта у около 60% депрессивных пациентов (Wu et al., 1990). Депривация позднего ночного сна (частичная депривация сна, PSD) также является эффективным и быстрым, как и TSD, методом лечения, но лучше переносится депрессивными пациентами (Schilgen et al., 1980). В противоположность этому ранняя ночная депривация сна не эффективна в лечении депрессии (Wu et al., 1990).

Клиническое применение TSD ограничилось с тех пор, как стали наблюдаться частые рецидивы после депривации сна у большинства пациентов (Wu et al., 1990). Для предотвращения рецидива после депривации сна использовались комбинации с литием (Benedetti et al., 1999; Grube et al., 1990), пиндололом (Smeraldi et al., 1999), терапией светом (Colombo et al., 2000; Neumeister et al., 1996) или с последовательным применением PSD до 2 раз в неделю (Kuks et al., 1996; Kuks et al., 1998). Позднее было показано в нескольких клинических испытаниях, что «фаза прогресса» периода сна после депривации может быть использована для предотвращения рецидива у около 60% респондоров (Kuks et al., 1998; Lee et al., 1999). Тем не менее, в связи с общей более низкой эффективностью в сравнении с другой антидепрессивной терапией и кратковременностью эффектов депривация сна используется в клинической практике преимущественно для усиления терапевтического эффекта, достигнутого за счет другой терапии.

15.3.7. Терапия ярким светом (фототерапия).

При сезонных аффективных расстройствах терапия ярким белым светом дает отчетливый антидепрессивный эффект (Lee et al., 1999; Rosenthal et al., 1985). Для других заболеваний, таких как БДР или биполярная депрессия, была рассмотрена необходимость проведения дальнейших исследований для установления эффективности фототерапии (Benedetti et al., 2001; Compton et al., 2000; Prasko et al., 2002). Некоторые работы показали хороший результат у депрессивных пациентов, получавших терапию ярким светом в качестве аугментации к антидепрессивной фармакотерапии (Benedetti et al., 2003; Loving et al., 2002). В недавних исследованиях фототерапия была также предложена как эффективный дополнительный метод лечения при нециркадных (не-сезонных) униполярных и биполярных депрессиях (Martiny et al., 2005a; Martiny et al., 2005b; Terman et al., 2005). Тем не менее, согласно факту, что часть сообщений об эффективности световой терапии не придерживаются строгой исследовательской модели, необходимо провести больше рандомизированных контролируемых испытаний для адекватной оценки терапевтического влияния фототерапии на несезонную депрессию (Golden et al., 2005). В связи с этим согласно части сомнительных результатов до сих пор фототерапия рекомендуется как метод первой линии для лечения сезонной депрессии, в то время как при других формах депрессии она якобы должна использоваться как дополнительный метод для повышения эффективности лечения депрессии (Craft et al., 2004).

15.3.8. Упражнения.

Ряд публикаций обсуждают теоретические основы полезного эффекта физических упражнений в лечении БДР. Кроме того, в статьях говорится о рекомендации физических упражнений в качестве многообещающего поведенческого метода, по крайней мере, в качестве дополнения к основной терапии депрессии (Craft et al., 2004; North et al., 1990). Были описаны даже долговременные изменения и антидепрессивная эффективность в течение 20 недель терапии упражнениями (Singh et al., 2001). Тем не менее, в детальных сообщениях и мета-анализах было отмечено, что эффективность упражнений в редукции симптомов депрессии не может быть установлена из-за существующей до сих пор методологической слабости во всех опубликованных статьях по влиянию упражнений на БДР (Barbour et al., 2005; Lawlor et al., 2001). Поэтому необходимо констатировать, что в настоящее время упражнения могут быть рекомендованы только в качестве добавочного терапевтического метода во время основной антидепрессивной терапии. Кроме того, существует несколько ограниченных данных в поддержку эффективности йоги, дыхательных упражнений, как дополнительного метода

лечения депрессии (Jorm et al., 2002), но качество возможной эффективности в настоящее время оценить не возможно.

15.3.9. Акупунктура³.

15.3.9.1. Эффективность.

Согласно факту, что использование дополнительных и альтернативных методов лечения значительно распространено у пациентов, страдающих депрессивными расстройствами (Kessler et al., 2001), необходимо оценить фактические знания об основных терапевтических методах в этой области. Акупунктура имеет долгую историю в восточной культуре, и традиционная китайская медицина описывает влияние акупунктуры на баланс здоровья и энергии в человеческом теле. Традиционная акупунктура заключается в введении игл в специальные триггерные точки в различные части тела.

Несмотря на большое количество опубликованных работ в этой области, последние отчеты описывают недостаточность доказательств, чтобы оценить эффективность акупунктуры в сравнении с фармакологической антидепрессивной терапией (Smith et al., 2005). Также необходимо определить компетентность врачей и соответствие пациентов в клинических испытаниях при помощи стандартизации результатов прежде, чем давать клинические и научные рекомендации (Smith et al., 2005).

15.3.9.2. Безопасность и переносимость.

Описана абсолютная безопасность и переносимость акупунктуры. Особенно в исследованиях сравнении ТЦА и акупунктуры обычные побочные эффекты были намного меньше в группе лечения акупунктурой (Американская Психиатрическая Ассоциация, 1994). Работ по сравнению новых и лучше переносимых антидепрессантов до сих пор не было опубликовано.

16. Заключение и результаты.

Заключения, собранные в этом техническом отчете, будут дополнены после получения всех данных региональных конференций и определения основы CINP, проверки специальной комиссией и объединения в основной текст.

³ См. главу 18.5 для более подробной информации в Приложении 5 – Дополнительная информация по Акупунктуре.

Список литературы:

1. Aarre TF and Bugge P. (2002): ECT for patients taking lamotrigine. *Eur. Psychiatry* **17 Suppl** 1,135
2. Abrams,R. (2002): Electroconvulsive Therapy. Oxford University Press, New York, Oxford
3. Ackerman DL and Greenland S. (2002): Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol* **22**, 309-317
4. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. (2005): Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **255**, 387-400
5. Adli M, Berghofer A, Linden M, Helmchen H, Muller-Oerlinghausen B, Mackert A, Stamm T, Bauer M. (2002): Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of a 2-year observational algorithm study. *J. Clin. Psychiatry* **63**, 782-790
6. Adli M, Rush AJ, Moller HJ, Bauer M. (2003): Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time. *Pharmacopsychiatry* **36 Suppl 3**, S222-S229
7. AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research). (1999): Evidence report on Treatment of depression: Newer Pharmacotherapies. AHCPR, Washington DC
8. Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss U, Stuppaek C. (2004): Mirtazapine and breastfeeding. *Am. J. Psychiatry* **161**, 2325
9. Alfonso J, Frick LR, Silberman DM, Palumbo ML, Genaro AM, Frasca AC. (2006): Regulation of hippocampal gene expression is conserved in two species subjected to different stressors and antidepressant treatments. *Biol. Psychiatry* **59**, 244-251
10. Allen JJB and Schnyer RN. (1998): The Efficacy of Acupuncture in the Treatment of Major Depression in Women. *Psychol Sci* **9**, 397-402
11. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz SJ, Kessler RC, Kovess V, Lepine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G, Almansa J, Arbabzadeh-Bouchez S, Autonell J, Bernal M, Buist-Bouwman MA, Codony M, Domingo-Salvany A, Ferrer M, Joo SS, Martinez-Alonso M, Matschinger H, Mazzi F, Morgan Z, Morosini P, Palacin C, Romera B, Taub N, Vollebergh WA. (2004): Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* **21**-27
12. Altar CA. (1999): Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci.* **20**, 59-61
13. Althaus D, Niklewski G, Schmidtke A, Hegerl U. (2006): [Changes in the frequency of suicidal behaviour after a 2-year intervention campaign.]. *Nervenarzt*
14. Ambrosini PJ. (2000): A review of pharmacotherapy of major depression in children and adolescents. *Psychiatr. Serv.* **51**, 627-633
15. American Diabetes Association. (2003): Economic cost of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* **26**, 917-932
16. American Psychiatric Association. (1994): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4rd ed rev. Washington DC
17. American Psychiatric Association. (2000): Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am. J. Psychiatry.* **157**, 1-45
18. American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, Weiner,R.D., Coffey,C.E., Folk,J., Fochtmann,L.J., Greenberg,R.M, Isenberg,K.E., Kellner,C.H., Sackeim,H.A. & Moench.L.M. (2001): The Practice of Electroconvulsive Therapy. American Psychiatric Association, Washington
19. Amsterdam JD. (2003): A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* **64**, 208-214

20. Amsterdam JD and Shults J. (2005): MAOI efficacy and safety in advanced stage treatment-resistant depression-A retrospective study. *J. Affect. Disord.* 89, 183-188
21. Anand A, Malison RT, McDougle CJ, Price LH. (1995): Antigluco-corticoid treatment of refractory depression with ketoconazole: a case report. *Biol. Psychiatry* 37, 338-340
22. Ananth J. (1998): Treatment-resistant depression. *Psychother. Psychosom.* 67, 61-70
23. Anderson CS, Hackett ML, House AO. (2004): Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD003689
24. Anderson IM. (1998): SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress. Anxiety.* **7 Suppl 1**, 11-17
25. Anderson IM. (2000a): Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J. Affect. Disord.* 58, 19-36
26. Anderson J. (2000b): On variability of effects for a metaanalysis of rheumatoid arthritis radiographic progression. *J Rheumatol.* 27, 540-542
27. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen H-U, Olesen J. (2005): Cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology* 12, S1-S27
28. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, de Graaf R, Vollebergh W, Dragomirecka E, Kohn R, Keller M, Kessler RC, Kawakami N, Kilic C, Offord D, Ustun TB, Wittchen HU. (2003): The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int. J Methods Psychiatr. Res.* 12, **3-21**
29. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, Garcia-Munoz B, Gonzalez-Grande R, Pizarro A, Duran JA, Jimenez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borrás A, Soler A, Salmeron J, Martin-Vivaldi R. (2005): Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* **129**, 512-521
30. Andrews JM and Nemeroff CB. (1994): Contemporary management of depression. *Am. J. Med.* 97, 24S-32S
31. Anghelescu I, Klawe C, Dahmen N. (2002): Venlafaxine in a patient with idiopathic leukopenia and mirtazapine-induced severe neutropenia. *J. Clin. Psychiatry* **63**, 838
32. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. (2002a): Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect. Disord.* 68, 167-181
33. Angst J, Angst F, Gerber-Werder R, Gamma A. (2005): Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Arch Suicide Res.* 9, 279-300
34. Angst J, Angst K, Baruffol I, Meinherz-Surbeck R. (1992): ECT-Induced and Drug-Induced Hypomania. *Convuls. Ther.* 8, 179-185
35. Angst J, Gamma A, Gastpar M, Lepine JP, Mendlewicz J, Tylee A. (2002b): Gender differences in depression. Epidemiological findings from the European DEPRES I and II studies. *EurArch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **252**, 201-209
36. Ansorge MS, Zhou M, Lira A, Hen R, Gingrich JA. (2004): Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science* **306**, 879-881
37. Anton SF and Revicki DA. (1995): The use of decision analysis in the pharmacoeconomic evaluation of an antidepressant: a cost-effectiveness study of nefazodone. *Psychopharmacol. Bull.* **31**, 249-258
38. Appelberg BG, Syvalahti EK, Koskinen TE, Mehtonen OP, Muhonen TT, Naukkarinen HH. (2001): Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study. *J. Clin. Psychiatry.* **62**, 448-452
39. Arinzon ZH, Lehman YA, Fidelman ZG, Krasnyansky II. (2002): Delayed recurrent SIADH associated with SSRIs. *Ann. Pharmacother.* **36**, 1175-1177
40. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. (1996): Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry.* **53**, 842-848
41. Artigas F, Adell A, Celada P. (2006): Pindolol augmentation of antidepressant response. *Curr. Drug Targets.* 7, 139-147

42. Artigas F, Celada P, Laruelle M, Adell A. (2001): How does pindolol improve antidepressant action? *Trends Pharmacol. Sci.* **22**, 224-228
43. Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M, Maho P, Sastre F, Bello J. (2003): Does nefazodone improve both depression and Parkinson disease? A pilot randomized trial. *J. Clin. Psychopharmacol* **23**, 509-513
44. Baboolal NS. (2004): Venlafaxine withdrawal syndrome: report of seven cases in Trinidad. *J. Clin. Psychopharmacol.* **24**, 229-231
45. Baca E, Garcia-Garcia M, Porras-Chavarino A. (2004): Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with nonmelancholic depressive disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* **28**, 57-65
46. Baghai TC, Eser D, Schule C, Nothdurfter C, Moller H-J, Rupprecht R. (2005): Elektrokonvulsionstherapie bei depressiven Störungen. *Journal for Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* **4/2005**, 20-28
47. Baghai TC, Moller H-J, Rupprecht R. (2006): Recent Progress in Pharmacological and Non-Pharmacological Treatment Options of Major Depression. *Current Pharmaceutical Design* **12**, 503-515
48. Baghai TC, Schule C, Zill P, Deiml T, Eser D, Zwanzger P, Ella R, Rupprecht R, Bondy B. (2004): The angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism influences therapeutic outcome in major depressed women, but not in men. *Neurosci Lett.* **363**, 38-42
49. Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Zill P, Ella R, Eser D, Deiml T, Minov C, Rupprecht R, Bondy B. (2003): Influence of a functional polymorphism within the angiotensin I-converting enzyme gene on partial sleep deprivation in patients with major depression. *Neurosci Lett.* **339**, 223-226
50. Baldwin DS and Birtwistle J. (1998): The side effect burden associated with drug treatment of panic disorder. *J. Clin. Psychiatry* **59 Suppl 8**, 39-44
51. Baldwin DS, Montgomery SA, Nil R, Lader M. (2005a): Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1-12
52. Baldwin DS and Polkinghorne C. (2005b): Evidence-based pharmacotherapy of Generalized Anxiety Disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **8**, 293-302
53. Baldwin RC, Anderson D, Black S, Evans S, Jones R, Wilson K, Iliffe S. (2003): Guideline for the management of late-life depression in primary care. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **18**, 829-838
54. Ballesteros J and Callado LF. (2004): Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomized controlled trials. *J. Affect. Disord.* **79**, 137-147
55. Bano S, Akhter S, Afridi MI. (2004): Gender based response to fluoxetine hydrochloride medication in endogenous depression. *J Coll. Physicians Surg. Pak.* **14**, 161-165
56. Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. (2004): The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* **65**, 975-981
57. Barbee JG and Jamhour NJ. (2002): Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry.* **63**, 737-741
58. Barbey JT and Roose SP. (1998): SSRI safety in overdose. *J Clin. Psychiatry* **59 Suppl 15**, 42-48
59. Barbosa L, Berk M, Vorster M. (2003): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J. Clin. Psychiatry.* **64**, 403-407
60. Barbour KA and Blumenthal JA. (2005): Exercise training and depression in older adults. *Neurobiol Aging* **26 Suppl 1**, 119-123
61. Barden N, Reul JMHM, Holsboer F. (1995): Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends Neurosci.* **18**, 6-11
62. Barkin RL and Barkin S. (2005): The role of venlafaxine and duloxetine in the treatment of depression with decremental changes in somatic symptoms of pain, chronic pain, and the pharmacokinetics and clinical considerations of duloxetine pharmacotherapy. *Am. J. Ther.* **12**, 431-438

63. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. (2000): Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *JAMA* **283**, 2529-2536
64. Bauer M, Adli M, Baethge C, Berghofer A, Sasse J, Heinz A, Bschor T. (2003): Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Can. J. Psychiatry* **48**, 440-448
65. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghofer A, Strohle A, Muller-Oerlinghausen B. (2000): Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am. J. Psychiatry*. **157**, 1429-1435
66. Bauer M and Dopfmer S. (1999): Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J. Clin. Psychopharmacol.* **19**, 427-434
67. Bauer M, Hellweg R, Graf KJ, Baumgartner A. (1998): Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology* **18**, 444-455
68. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ. (2002a): 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. *World J. Biol. Psychiatry* **3**, 69-86
69. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller H-J, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. (2002b): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of unipolar depressive disorder, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* **3**, 4-43
70. Baumann P. (1996): Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.* **31**, 444-469
71. Baumann P and Eap CB. (2001): Enantiomeric antidepressant drugs should be considered on individual merit. *Hum. Psychopharmacol.* **16**, S85-S92
72. Baumann P, Ulrich S, Eckermann G, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Muller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G, Hiemke C (2005): The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: focus on therapeutic monitoring of antidepressants. *Dialogues. Clin. Neurosci.* **7**, 231-247
73. Baumann P, Zullino DF, Eap CB. (2002): Enantiomers' potential in psychopharmacology—a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **12**, 433-444
74. Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F. & Emery, G. (1979): *Cognitive Therapy of Depression*. Guilford, New York
75. Behnke K, Jensen GS, Graubaum HJ, Gruenwald J. (2002): Hypericum perforatum versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression. *Adv. Ther.* **19**, 43-52
76. Belanoff JK, Flores BH, Kalezhan M, Sund B, Schatzberg AF. (2001): Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone. *J. Clin. Psychopharmacol.* **21**, 516-521
77. Belanoff JK, Rothschild AJ, Cassidy F, DeBattista C, Baulieu EE, Schold C, Schatzberg AF. (2002): An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. *Biol. Psychiatry* **52**, 386-392
78. Beliles K and Stoudemire A. (1998): Psychopharmacologic treatment of depression in the medically ill. *Psychosomatics* **39**, S2-19
79. Bell C, Abrams J, Nutt D. (2001): Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *Br. J Psychiatry*. **178:399-405**, 399-405
80. Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. (1999): Ongoing lithium treatment prevents relapse after total sleep deprivation. *J. Clin. Psychopharmacol.* **19**, 240-245
81. Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. (2001): Morning sunlight reduces length of hospitalization in bipolar depression. *J. Affect. Disord.* **62**, 221-223
82. Benedetti F, Colombo C, Pontiggia A, Bernasconi A, Florita M, Smeraldi E. (2003): Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* **64**, 648-653

83. Benkert O, Grunder G, Wetzel H, Hackett D. (1996): A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia. *J Psychiatr. Res.* **30**, 441-451
84. Benkert O, Muller M, Szegedi A. (2002): An overview of the clinical efficacy of mirtazapine. *Hum. Psychopharmacol* **17 Suppl 1**, S23-S26
85. Benkert O, Szegedi A, Kohnen R. (2000): Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin. Psychiatry* **61**, 656-663
86. Bennett DS, Ambrosini PJ, Kudes D, Metz C, Rabinovich H. (2005): Gender differences in adolescent depression: do symptoms differ for boys and girls? *J Affect. Disord.* **89**, 35-44
87. Berard R, Fong R, Carpenter DJ, Thomason C, Wilkinson C (2006): An international, multicenter, placebo-controlled trial of paroxetine in adolescents with major depressive disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **16**, 59-75
88. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. (2000a): Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol. Psychiatry* **47**, 351-354
89. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, Charney DS, Boutros NN. (2000b): A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol. Psychiatry* **47**, 332-337
90. Berndt ER, Finkelstein SN, Greenberg PE, Howland RH, Keith A, Rush AJ, Russell J, Keller MB. (1998): Workplace performance effects from chronic depression and its treatment. *J. Health Econ.* **17**, 511-535
91. Bielski RJ, Bose A, Chang CC. (2005): A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann. Clin. Psychiatry* **17**, 65-69
92. Birkenhager TK, Renes JW, Pluijms EM. (2004): One-year follow-up after successful ECT: a naturalistic study in depressed inpatients. *J. Clin. Psychiatry* **65**, 87-91
93. Birmaher B, Brent DA, Benson RS. (1998): Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **37**, 1234-1238
94. Bitran D, Hilvers RJ, Kellogg CK. (1991): Anxiolytic effects of 3 α -hydroxy-5 α [P]-pregnan-20-one: endogenous metabolites of progesterone that are active at the GABAA receptor. *Brain Res.* **561**, 157-161
95. Bjerkenstedt L, Edman GV, Alken RG, Mannel M. (2005): Hypericum extract LI 160 and fluoxetine in mild to moderate depression: a randomized, placebo-controlled multi-center study in outpatients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **255**, 40-47
96. Black DW, Winokur G, Nasrallah A. (1993): A Multivariate Analysis of the Experience of 423 Depressed Inpatients Treated with Electroconvulsive Therapy. *Convuls. Ther.* **9**, 112-120
97. Blakely RD. (2001): Physiological genomics of antidepressant targets: keeping the periphery in mind. *J. Neurosci.* **21**, 8319-8323
98. Blanco C, Raza MS, Schneier FR, Liebowitz MR. (2003): The evidence-based pharmacological treatment of social anxiety disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **6**, 427-442
99. Blier P. (2001): Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies. *J Clin. Psychiatry* **62 Suppl 15**, 12-17
100. Blier P. (2003): The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **13**, 57-66
101. Blier P and Ward NM. (2003): Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression? *Biol. Psychiatry* **53**, 193-203
102. Bodkin JA and Amsterdam JD. (2002): Transdermal selegiline in major depression: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in outpatients. *Am. J. Psychiatry* **159**, 1869-1875
103. Boerner RJ and Moller HJ. (1999): The importance of new antidepressants in the treatment of anxiety/depressive disorders. *Pharmacopsychiatry* **32**, 119-126

104. Bogetto F, Bellino S, Revello RB, Patria L. (2002): Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical investigation. *CNS. Drugs* 16, 273-283
105. Bolton P, Bass J, Neugebauer R, Verdeli H, Clougherty KF, Wickramaratne P, Speelman L, Ndogoni L, Weissman M. (2003): Group interpersonal psychotherapy for depression in rural Uganda: a randomized controlled trial. *JAMA* 289, 3117-3124
106. Bolton P, Wilk CM, Ndogoni L. (2004): Assessment of depression prevalence in rural Uganda using symptom and function criteria. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 39, 442-447
107. Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Batzar E. (2000): Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am. J. Psychiatry* 157, 729-736
108. Bonnet U. (2003): Moclobemide: therapeutic use and clinical studies. *CNS. Drug Rev.* 9,97-140
109. Borghi J and Guest JF. (2000): Economic impact of using mirtazapine compared to amitriptyline and fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in the UK. *Eur Psychiatry.* 15,378-387
110. Bosker FJ, Westerink BH, Cremers TI, Gerrits M, van der Hart MG, Kuipers SD, van der PG, ter Horst GJ, Den Boer JA, Korf J. (2004): Future antidepressants: what is in the pipeline and what is missing? *CNS. Drugs* 18, 705-732
111. Bostic JQ, Rubin DH, Prince J, Schlozman S. (2005): Treatment of depression in children and adolescents. *J. Psychiatr. Pract.* 11, 141-154
112. Bouali S, Evrard A, Chastanet M, Lesch KP, Hamon M, Adrien J. (2003): Sex hormone-dependent desensitization of 5-HT_{1A} autoreceptors in knockout mice deficient in the 5-HT transporter. *Eur J Neurosci.* 18, 2203-2212
113. Bradvik L and Berglund M. (2005): Suicide in severe depression related to treatment: depressive characteristics and rate of antidepressant overdose. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 255, 245-250
114. Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S, Pawlowska M. (2000): Comparison of an extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. *Clin. Ther.* 22, 411-419
115. Breslau N, Schultz L, Peterson E. (1995): Sex differences in depression: a role for preexisting anxiety. *Psychiatry Res.* 58, 1-12
116. Bridge JA, Salary CB, Birmaher B, Asare AG, Brent DA. (2005): The risks and benefits of antidepressant treatment for youth depression. *Ann. Med.* 37, 404-412
117. Briley M. (1998): Specific serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). A review of their pharmacology, clinical efficacy and tolerability. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 13, 99-111
118. Brown C, Battista DR, Bruhlman R, Sereika SS, Thase ME, Dunbar-Jacob J. (2005): Beliefs about antidepressant medications in primary care patients: relationship to self-reported adherence. *Med Care.* 43, 1203-1207
119. Brown CS and Bryant SG. (1988): Monoamine oxidase inhibitors: safety and efficacy issues. *DrugIntell. Clin. Pharm.* 22, 232-235
120. Brown,G.W. & Harris,T. (1978): Social origins of depression: a study of psychiatric disorder in women. Tavistock Publications, London
121. Brown MC, Nimmerrichter AA, Guest JF. (1999): Cost-effectiveness of mirtazapine compared to amitriptyline and fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in austria. *Eur Psychiatry.* 14, 230-244
122. Browne G, Steiner M, Roberts J, Garni A, Byrne C, Dunn E, Bell B, Mills M, Chalklin L, Wallik D, Kraemer J. (2002): Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. *J. Affect. Disord.* 68, 317-330
123. Bruck P, Antao CA, Henry JA. (1992): Generic prescribing of antidepressants. *J. R. Soc. Med.* 85, 682-685

124. Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S, Leonard B, Montgomery S, Nelson J, Paykel E, Versiani M, Racagni G. (2002): The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 12, 461-475
125. Bschor T, Berghofer A, Strohle A, Kunz D, Adli M, Muller-Oerlinghausen B, Bauer M. (2002): How long should the lithium augmentation strategy be maintained? A 1-year follow-up of a placebo-controlled study in unipolar refractory major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 22, 427-430
126. Burke.M.J. & Preskorn.S.H. (1995): Psychopharmacology: The fourth generation of progress. Bloom,F.E. & Kupfer,D.J. (eds.), pp. 1053-1065 (Raven Press, New York,
127. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. (2002): Neuropsychiatric applications of ranscranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 5, 73-103
128. Burt VK, Suri R, Altshuler L, Stowe Z, Hendrick VC, Muntean E. (2001): The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am. J. Psychiatry* **158**, 1001-1009
129. Campo-Arias A. (2004): [Antidepressants in migraine prophylaxis: an approximation]. *Rev. Neurol.* **38**, 864-868
130. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. (1997): Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI's) for major depression. Part II. The cost-effectiveness of SSRI's in treatment of depression. **Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment**, Ottawa
131. Canadian Psychiatric Association and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). (2001): Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. *Can. J Psychiatry.* **46 Suppl 1:5S-90S.**, 5S-90S
132. Carlsten A, Waern M, Ekedahl A, Ranstam J. (2001): Antidepressant medication and suicide in Sweden. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **10**, 525-530
133. Carrasco GA, Barker SA, Zhang Y, Damjanoska KJ, Sullivan NR, Garcia F, D'souza DN, Muma NA, van De Kar LD. (2004): Estrogen treatment increases the levels of regulator of G protein signaling-Zl in the hypothalamic paraventricular nucleus: possible role in desensitization of 5-hydroxytryptamine1A receptors. *Neuroscience.* 127,261-267
134. Casciano J, Arikian S, Tarride JE, Doyle JJ, Casciano R. (1999): A pharmacoeconomic evaluation of major depressive disorder (Italy). *Epidemiol. Psichiatr. Soc.* 8, 220-231
135. Casciano J, Doyle J, Arikian S, Casciano R. (2001): The health economic impact of antidepressant usage from a payer's perspective: a multinational study. *Int. J. Clin. Pract.* **55**, 292-299
136. Casciano R. (2003): Effectiveness measures of major depressive disorder in pharmacoeconomic evaluations. *Manag. Care Interface.* **Suppl B: 14-5.**, 14-15
137. Castren E. (2005): Is mood chemistry? *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 241-246
138. Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG, Dick LM, Felix RJ, Johnson KA, Jones KL. (1999): Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. *Pediatrics* **104**, e61
139. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. (2006): Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N. Engl. J. Med.* **354**, 579-587
140. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. (1996): Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N. Engl. J. Med.* **335**, 1010-1015
141. Charney DS, Grothe DR, Smith SL, Brady KT, Kaltsounis-Puckett J, Wright CW, Laird LK, Rush AJ. (2002): Overview of psychiatric disorders and the role of newer antidepressants. *J. Clin. Psychiatry* 63, 3-9
142. Cheeta S, Schifano F, Oyefeso A, Webb L, Ghodse AH. (2004): Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998-2000. *Br. J Psychiatry* **184**, 41-47
143. Chen F, Larsen MB, Sanchez C, Wiborg O. (2005): The S-enantiomer of R,S-citalopram, increases inhibitor binding to the human serotonin transporter by an allosteric mechanism. Comparison with other serotonin transporter inhibitors. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **15**, 193-198
144. Cheng K, Yan H, Duan KJ. (2005): [Advances in clinical and mechanism studies of acupuncture and moxibustion for treatment of depression]. *Zhongguo Zhen. Jiu.* **25**, 221-223

145. Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL. (2005): Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression. *J. Child Psychol. Psychiatry* 46, 735-754
146. Chisholm D, Healey A, Knapp M. (1997): QALYs and mental health care. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 32, 68-75
147. Chiu HF. (1997): Antidepressants in the elderly. *Int. J. Clin. Pract.* **51**, 369-374
148. Cipriani A, Brambilla P, Furukawa T, Geddes J, Gregis M, Hotopf M, Malvini L, Barbui C (2005): Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 4, CD004185
149. Ciusani E, Zullino DF, Eap CB, Brawand-Amey M, Brocard M, Baumann P. (2004): Combination therapy with venlafaxine and carbamazepine in depressive patients not responding to venlafaxine: pharmacokinetic and clinical aspects. *J. Psychopharmacol.* **18**, 559-566
150. Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Schwartz GE. (2003): Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **18**, 151-156
151. Cohen LS, Nonacs R, Viguera AC, Remnick A. (2004): Diagnosis and treatment of depression during pregnancy. *CNS. Spectr.* 9, 209-216
152. Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, Batey SR, Donahue RM, Houser TL, Ascher JA. (1999): Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. *Ann. Clin. Psychiatry* **11**, 205-215
153. Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, Book MJ, Segraves RT, Richard N, Ascher J, Batey S, Jamerson B, Metz A. (2001): A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin. Ther.* 23, 1040-1058
154. Collantes-Estevez E and Fernandez-Perez C. (2003): Improved control of osteoarthritis pain and self-reported health status in non-responders to celecoxib switched to rofecoxib: results of PA VIA, an open-label post-marketing survey in Spain. *Curr. Med. Res. Opin.* 19, 402-410
155. Colombo C, Lucca A, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. (2000): Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction. *Psychiatry Res.* 95, 43-53
156. Committee on Safety of Medicines. Report of the CSM Expert Working Group on the Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. (2006)(24-1-2006). Ref Type: Internet Communication
157. Compton MT and Nemeroff CB. (2000): The treatment of bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry* **61 Suppl 9**, 57-67
158. Compton SN, March JS, Brent D, Albano AM, Weersing R, Curry J. (2004): Cognitive-behavioral psychotherapy for anxiety and depressive disorders in children and adolescents: an evidence-based medicine review. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 43, 930-959
159. Conway CR, McGuire JM, Baram VY. (2004): Nefazodone-induced liver failure. *J. Clin. Psychopharmacol.* 24, 353-354
160. Coppen A. (2000): Lithium in unipolar depression and the prevention of suicide. *J. Clin. Psychiatry.* **61 Suppl 9:52-6.**, 52-56
161. Corruble E and Guelfi JD. (2000): Does increasing dose improve efficacy in patients with poor antidepressant response: a review. *Acta Psychiatr. Scand.* **101**, 343-348
162. Coryell W. (1996): Psychotic depression. *J. Clin. Psychiatry* **57 Suppl** 3, 27-31
163. Coryell W. (1998): The treatment of psychotic depression. *J. Clin. Psychiatry* **59 Suppl 1**, 22-27
164. Coryell W, Pfuhl B, Zimmerman M. (1985): Outcome Following Electroconvulsive Therapy: A Comparison of Primary and Secondary Depression. *Convuls. Ther.* 1, 10-14
165. Couturier JL. (2005): Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci.* 30, 83-90
166. Craft LL and Perna FM. (2004): The Benefits of Exercise for the Clinically Depressed. *Prim. Care Companion. J. Clin. Psychiatry* 6, 104-111

167. Croft H, Settle E Jr, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. (1999): A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin. Ther.* 21, 643-658
168. Cullen M, Mitchell P, Brodaty H, Boyce P, Parker G, Hickie I, Wilhelm K. (1991): Carbamazepine for treatment-resistant melancholia. *J. Clin. Psychiatry* 52, 472-476
169. Culman J, Klee S, Ohlendorf C, Unger T. (1997): Effect of tachykinin receptor inhibition in the brain on cardiovascular and behavioral responses to stress. *J. Pharmacol Exp. Ther.* **280**, 238-246
170. Cummings JL and Masterman DL. (1999): Depression in patients with Parkinson's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 14, 711-718
171. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BI, Fischer DE, Hearst E. (1994): A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 14, 99-106
172. Curran S. (1995): Effect of paroxetine on seizure length during electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr. Scand.* 92, 239-240
173. Curry JF. (2001): Specific psychotherapies for childhood and adolescent depression. *Biol. Psychiatry* 49, 1091-1100
174. Cyr M and Brown CS. (1996): Nefazodone: its place among antidepressants. *Ann. Pharmacother.* 30, 1006-1012
175. Czekalla J, Gastpar M, Hubner WD, Jager D. (1997): The effect of hypericum extract on cardiac conduction as seen in the electrocardiogram compared to that of imipramine. *Pharmacopsychiatry* **30 Suppl 2**, 86-88
176. Dam J, Ryde L, Svejso J, Lauge N, Lauritsen B, Bech P. (1998): Morning fluoxetine plus evening mianserin versus morning fluoxetine plus evening placebo in the acute treatment of major depression. *Pharmacopsychiatry* 31, 48-54
177. Dantzer R. (2004): Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur. J. Pharmacol.* **500**, 399-411
178. Darcourt G, Souetre E, Pringuey D, Robert P, Feuillade P, Belugou JL. (1992): [Disorders of circadian rhythms in depression]. *Encephale* **18 Spec No 4**, 473-478
179. Dardennes R, Berdeaux G, Lafuma A, Fagnani F. (1999): Comparison of the cost-effectiveness of milnacipran (a SNRI) with TCAs and SSRIs: a modeling approach. *Eur. Psychiatry* 14, 152-162
180. Dardennes RM, Even C, Ballon N, Bange F. (1998): Serotonin syndrome caused by a clomipramine-moclobemide interaction. *J. Clin. Psychiatry* 59, 382-383
181. Davidson J, McLeod M, Law-Yone B, Linnoila M. (1978): A comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 35, 639-642
182. Davidson J, Pearlstein T, Lonnberg P, Brady KT, Rothbaum B, Bell J, Maddock R, Hegel MT, Farfel G. (2001): Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry* **158**, 1974-1981
183. Davidson J and Pelton S. (1986): Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs. *Psychiatry Res.* 17, 87-95
184. Davidson JR, Connor KM, Hertzberg MA, Weisler RH, Wilson WH, Payne VM. (2005): Maintenance therapy with fluoxetine in posttraumatic stress disorder: a placebo-controlled discontinuation study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 25, 166-169
185. Davis LL, Kabel D, Patel D, Choate AD, Foslien-Nash C, Gurguis GN, Kramer GL, Petty F. (1996): Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacol. Bull.* 32, 647-652
186. Dawling S, Lynn K, Rosser R, Braithwaite R. (1982): Nortriptyline metabolism in chronic renal failure: metabolite elimination. *Clin. Pharmacol. Ther.* 32, 322-329

187. Dawson LA and Nguyen HQ. (2000): The role of 5-HT(1A) and 5-HT(1B/1D) receptors on the modulation of acute fluoxetine-induced changes in extracellular 5-HT: the mechanism of action of (+/-)pindolol. *Neuropharmacology*. 39, 1044-1052
188. de la Gandara J, Aguera L, Rojo JE, Ros S, de Pedro JM. (2005a): Use of antidepressant combinations: which, when and why? Results of a Spanish survey. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 32-36
189. de la Gandara J, Rojo JE, Ros S, Aguera L, de Pedro JM. (2005b): Neuropharmacological basis of combining antidepressants. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 11-3, 36
190. Defrance R, Marey C, Kamoun A. (1988): Antidepressant and anxiolytic activities of tianeptine: an overview of clinical trials. *Clin. Neuropharmacol.* **11 Suppl 2**, S74-S82
191. Degner D, Grohmann R, Kropp S, Ruther E, Bender S, Engel RR, Schmidt LG. (2004): Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry* **37 Suppl 1**, S39-S45
192. Delgado PL. (2004): How antidepressants help depression: mechanisms of action and clinical response. *J. Clin. Psychiatry* **65 Suppl 4**, 25-30
193. Deltito J and Beyer D. (1998): The scientific, quasi-scientific and popular literature on the use of St. John's Wort in the treatment of depression. *J. Affect. Disord.* 51, 345-351
194. Demolis JL, Angebaud P, Grange JD, Coates P, Funck-Brentano C, Jaillon P. (1996): Influence of liver cirrhosis on sertraline pharmacokinetics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 42, 394-397
195. Demyttenaere K. (1998): Noncompliance with antidepressants: who's to blame? *Int. Clin. Psychopharmacol.* **13 Suppl 2:S19-25.**, S19-S25
196. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, Angermeyer MC, Bernert S, de Girolamo G, Morosini P, Polidori G, Kikkawa T, Kawakami N, Ono Y, Takeshima T, Uda H, Karam EG, Fayyad JA, Karam AN, Mneimneh ZN, Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, de Graaf R, Ormel J, Gureje O, Shen Y, Huang Y, Zhang M, Alonso J, Haro JM, Vilagut G, Bromet EJ, Gluzman S, Webb C, Kessler RC, Merikangas KR, Anthony JC, Von Korff MR, Wang PS, Brugha TS, Aguilar-Gaxiola S, Lee S, Heeringa S, Pennell BE, Zaslavsky AM, Ustun TB, Chatterji S. (2004): Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA.* 291,2581-2590
197. Demyttenaere K, Hemels ME, Hudry J, Armenians L. (2005): A cost-effectiveness model of escitalopram, citalopram, and venlafaxine as first-line treatment for major depressive disorder in Belgium. *Clin. Ther.* 27, 111-124
198. Depression Guideline Panel. (1993): Clinical Practice Guideline. Depression in Primary Care. **Rockville, MD,**
199. Derouesne C and Lacomblez L. (2004): [Depression and dementia]. *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* **2 Suppl 1**, S35-S42
200. Devanand DP, Sackeim HA, Prudic J. (1991): Electroconvulsive therapy in the treatment-resistant patient. *Psychiatr. Clin. North Am.* 14, 905-923
201. Dewa CS, Hoch JS, Lin E, Paterson M, Goering P. (2003): Pattern of antidepressant use and duration of depression-related absence from work. *Br. J. Psychiatry.* **183:507-13.**, 507-513
202. Dilsaver SC. (1988): Monoamine oxidase inhibitor withdrawal phenomena: symptoms and pathophysiology. *Acta Psychiatr. Scand.* **78**, 1-7
203. Dingemans J, Kneer J, Fotteler B, Groen H, Peeters PA, Jonkman JH. (1995): Switch in treatment from tricyclic antidepressants to moclobemide: a new generation monoamine oxidase inhibitor. *J. Clin. Psychopharmacol.* 15, 41-48
204. Dingemans J, Wallnofer A, Gieschke R, Guentert T, Amrein R. (1998): Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between fluoxetine and moclobemide in the investigation of development of the "serotonin syndrome". *Clin. Pharmacol. Ther.* 63,403-413
205. Dodd S, Horgan D, Malhi GS, Berk M. (2005): To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *J. Affect. Disord.* 89, 1-11

206. Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, Grunhaus L. (2002): Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar. Disord.* **4 Suppl 1**, 94-95
207. Doyle JJ, Casciano J, Arikian S, Tarride JE, Gonzalez MA, Casciano R. (2001): A multinational pharmacoeconomic evaluation of acute major depressive disorder (MDD): a comparison of cost-effectiveness between venlafaxine, SSRIs and TCAs. *Value. Health.* **4**, 16-31
208. Drummond.M. & McGuire,A. (2001): Economic evaluation in health care: merging theory with practice. Oxford University Press, Oxford
209. Drummond.M., Sculpher,M.J., Torrance,G.W., O'Brein.B.J. & Stoddart,G.L. (2005): Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford University Press, Oxford
210. Duggal HS, Gates C, Pathak PC. (2004): Olanzapine-induced neutropenia: mechanism and treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* **24**, 234-235
211. Duman RS and Monteggia LM. (2006): A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders. *Biol. Psychiatry*
212. Dunner DL. (1998): Lithium carbonate: maintenance studies and consequences of withdrawal. *J. Clin. Psychiatry.* **59 Suppl 6:48-55; discussion 56.**, 48-55
213. Dunningham W, de Aguiar WM, de Lourdes Costa Pinto M. (1994): A double-blind Brazilian study of efficacy and safety of moclobemide versus imipramine in the treatment of patients with geriatric depression. *Aquivos Brasileiros de Medicina* **68**, 402-405
214. Eaton WW. (2002): Epidemiologic evidence on the comorbidity of depression and diabetes. *J. Psychosom. Res.* **53**, 903-906
215. Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. (1996): Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* **19**, 1097-1102
216. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. (2006): Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* **367**, 153-167
217. ECT review group. (2003): Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **361**, 799-808
218. Edwards JG and Anderson I. (1999): Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* **57**, 507-533
219. Einarson TR, Addis A, Iskedjian M. (1997): Pharmacoeconomic analysis of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder. *Pharmacoeconomics.* **12**, 286-296
220. Einarson TR, Arikian S, Sweeney S, Doyle J. (1995): A model to evaluate the cost-effectiveness of oral therapies in the management of patients with major depressive disorders. *Clin. Ther.* **17**, 136-153
221. Einarson TR and Einarson A. (2005): Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* **14**, 823-827
222. Eker SS, Akkaya C, Akgoz S, Sarandol A, Kirli S. (2005): [Comparison of reboxetine and sertraline in terms of efficacy and safety in major depressive disorder]. *Turk. Psikiyatri. Derg.* **16**, 153-163
223. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, Glass DR, Pilkonis PA, Leber WR, Docherty JP,. (1989a): National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch. Gen. Psychiatry* **46**, 971-982
224. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, Glass DR, Pilkonis PA, Leber WR, Docherty JP,. (1989b): National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch. Gen. Psychiatry* **46**, 971-982
225. Ellingrod VL and Perry PJ. (1995): Nefazodone: a new antidepressant. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **52**, 2799-2812
226. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Hoog SL, Wagner KD, Findling RL, McCracken JT, Nilsson ME, Jacobson JG. (2004): Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children

- and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 43, 1397-1405
227. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, Nilsson M, Jacobson JG. (2002): Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 41, 1205-1215
 228. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, Rintelmann J. (1997): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 1031-1037
 229. Emslie GJ, Ryan ND, Wagner KD. (2005): Major depressive disorder in children and adolescents: clinical trial design and antidepressant efficacy. *J. Clin. Psychiatry* **66 Suppl** 7, 14-20
 230. Emslie GJ, Wagner KD, Kutcher S, Krulwicz S, Fong R, Carpenter DJ, Lipschitz A, Machin A & Wilkinson C. Paroxetine Treatment in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. (2006) *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. Ref Type: In Press
 231. Ernst CL and Goldberg JF. (2002): The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J. Clin. Psychiatry* **63 Suppl** 4, 42-55
 232. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR, Nemeroff CB, Bremner JD, Carney RM, Coyne JC, DeLong MR, Frasure-Smith N, Glassman AH, Gold PW, Grant I, Gwyther L, Ironson G, Johnson RL, Kanner AM, Katon WJ, Kaufmann PG, Keefe FJ, Ketter T, Laughren TP, Leserman J, Lyketsos CG, McDonald WM, McEwen BS, Miller AH, Musselman D, O'Connor C, Petitto JM, Pollock BG, Robinson RG, Roose SP, Rowland J, Sheline Y, Sheps DS, Simon G, Spiegel D, Stunkard A, Sunderland T, Tibbits P, Jr., Valvo WJ. (2005): Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol. Psychiatry* 58, 175-189
 233. Fava GA. (2003 a): Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? *J. Clin. Psychiatry* 64, 123-133
 234. Fava M. (2002): Somatic symptoms, depression, and antidepressant treatment. *J. Clin. Psychiatry* 63, 305-307
 235. Fava M. (2003b): The role of the serotonergic and noradrenergic neurotransmitter systems in the treatment of psychological and physical symptoms of depression. *J. Clin. Psychiatry* **64 Suppl** 13, 26-29
 236. Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D, Otto MW, Zajecka J, Murck H, Rosenbaum JF. (2005a): A Double-blind, randomized trial of St John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 25, 441-447
 237. Fava M, Mulroy R, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. (1997): Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am. J. Psychiatry* **154**, 1760-1762
 238. Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, Nierenberg AA, Thase ME, Sackeim HA, Quitkin FM, Wisniewski S, Lavori PW, Rosenbaum JF, Kupfer DJ. (2003): Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatr. Clin. North Am.* 26, 457-94, x
 239. Fava M, Thase ME, DeBattista C. (2005b): A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin. Psychiatry.* 66, 85-93
 240. Feiger AD. (1996): A double-blind comparison of gepirone extended release, imipramine, and placebo in the treatment of outpatient major depression. *Psychopharmacol. Bull.* 32, 659-665
 241. Feiger AD, Heiser JF, Shrivastava RK, Weiss KJ, Smith WT, Sitsen JM, Gibertini M. (2003): Gepirone extended-release: new evidence for efficacy in the treatment of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 64, 243-249

242. Feighner J, Hendrickson G, Miller L, Stern W. (1986): Double-blind comparison of doxepin versus bupropion in outpatients with a major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 6, 27-32
243. Feighner JP, Gardner EA, Johnston JA, Batey SR, Khayrallah MA, Ascher JA, Lineberry CG. (1991): Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. *J. Clin. Psychiatry* 52, 329-335
244. Feighner JP, Herbstein J, Damlouji N. (1985): Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* 46, 206-209
245. Ferguson JM. (2001): SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim. Care Companion. J Clin. Psychiatry* 3, 22-27
246. Fernandez JL, Montgomery S, Francois C. (2005): Evaluation of the cost effectiveness of escitalopram versus venlafaxine XR in major depressive disorder. *Pharmacoeconomics.* 23, 155-167
247. Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ. (2001): Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr. Scand.* **103**, 66-72
248. Fineberg NA and Gale TM. (2005): Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 8, 107-129
249. Finfgeld DL. (2003): SSRI-related hyponatremia among aging adults. *J Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* **41**, 12-16
250. Fink M. (1990): Is Catatonia a Primary Indication for ECT? *Convuls. Ther.* 6, 1-4
251. Fink M. (1992): Catatonia and DSM-IV. *Convuls. Ther.* 8, 159-162
252. Fink, M. (1999): *Electroshock: Restoring the mind.* Oxford University Press, New York
253. Fink M, Abrams R, Bailine S, Jaffe R. (1996a): Ambulatory electroconvulsive therapy: report of a task force of the association for convulsive therapy. Association for Convulsive Therapy. *Convuls. Ther.* 12, 42-55
254. Fink M and Sackeim HA. (1996b): Convulsive therapy in schizophrenia? *Schizophr. Bull.* 22, 27-39
255. Fink, M. & Taylor, M.A. (2003): *Catatonia. A clinician's guide to diagnosis and treatment.* Cambridge University Press, Cambridge
256. Finkelstein FO, Watnick S, Finkelstein SH, Wuerth D. (2002): The treatment of depression in patients maintained on dialysis. *J. Psychosom. Res.* 53, 957-960
257. Folkerts HW, Michael N, Tolle R, Schonauer K, Mucke S, Schulze-Monking H. (1997): Electroconvulsive therapy vs. paroxetine in treatment-resistant depression — a randomized study. *Acta Psychiatr. Scand.* 96, 334-342
258. Forder J, Kavanagh S, Fenyo A. (1996): A comparison of the cost-effectiveness of sertraline versus tricyclic antidepressants in primary care. *J. Affect. Disord.* 38, 97-111
259. Foulkes NS, Borjigin J, Snyder SH, Sassone-Corsi P. (1997): Rhythmic transcription: the molecular basis of circadian melatonin synthesis. *Trends Neurosci.* 20, 487-492
260. Fountoulakis, KN, Vieta, E, Bouras, C, Notaridis, G, Giannakopoulos, P, Kaprinis, G & Akiskal, HS. Lithium toxicity. A systematic review of existing data. (2006). Ref Type: Unpublished Work
261. Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E, Zanardi R. (1998): Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 59, 229-232
262. Franco-Bronson K. (1996): The management of treatment-resistant depression in the medically ill. *Psychiatr. Clin. North Am.* 19, 329-350
263. Francois C, Sinronen H, Toumi M. (2002): Introduction of escitalopram, a new SSRI in Finland: comparison of cost-effectiveness between the other SSRs and SNRI for the treatment of depression and estimation of the budgetary impact. *J. Medical Economics* 5, 91-107
264. Francois C, Toumi M, Aakhus AM, Hansen K. (2003): A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram, a new selective serotonin reuptake inhibitor. Comparison of cost-effectiveness

- between escitalopram, citalopram, fluoxetine, and venlafaxine for the treatment of depression in Norway. *Eur J. Health Econ.* 4, 12-19
265. Frank E, Carpenter LL, Kupfer DJ. (1988): Sex differences in recurrent depression: are there any that are significant? *Am. J Psychiatry.* 145, 41-45
 266. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Comes C, Jarrett DB, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ. (1990): Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 47, 1093-1099
 267. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, Grochocinski V, Houck P, Scott J, Thompson W, Monk T. (2005): Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 996-1004
 268. Frasurre-Smith N, Lesperance F, Julien P. (2004): Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol. Psychiatry* 55, 891-896
 269. Frasurre-Smith N, Lesperance F, Talajic M. (1993): Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 270, 1819-1825
 270. Frazer A. (2001): Serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors: prediction of clinical effects from in vitro potencies. *J. Clin. Psychiatry* 62, 16-23
 271. Freeman H, Arikian S, Lenox-Smith A. (2000): Pharmacoeconomic analysis of antidepressants for major depressive disorder in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics.* 18, 143-148
 272. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Brumbach BH, Watchman M, Gelenberg AJ. (2006): Randomized dose-ranging pilot trial of omega-3 fatty acids for postpartum depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 113, 31-35
 273. Frey R, Schreinzer D, Heiden A, Kasper S. (2001): [Use of electroconvulsive therapy in psychiatry]. *Nervenarzt* 72, 661-676
 274. Frey R, Schreinzer D, Stimpfl T, Vycudilik W, Berzlanovich A, Kasper S. (2002): [Fatal poisonings with antidepressive drugs and neuroleptics. Analysis of a correlation with prescriptions in Vienna 1991 to 1997]. *Nervenarzt* 73, 629-636
 275. Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. (1999): Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by association studies, meta-analyses, and sequencing of the promoter. *Am. J. Med. Genet.* 88, 398-406
 276. Furukawa T, McGuire H, Barbui C (2003): Low dosage tricyclic antidepressants for depression. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD003197
 277. Furukawa T, Streiner DL, Young LT. (2000): An antidepressant plus benzodiazepine for major depression. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD001026
 278. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. (2001): Is antidepressant-benzodiazepine combination therapy clinically more useful? A meta-analytic study. *J. Affect. Disord.* 65, 173-177
 279. Gallagher P & Young AH. Mifepristone (RU-486) treatment for depression and psychosis: a review of the therapeutic implications. (2006) *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Ref Type: In Press
 280. Gallagher SM, Allen JJ, Hitt SK, Schnyer RN, Manber R. (2001): Six-month depression relapse rates among women treated with acupuncture. *Complement Ther. Med.* 9, 216-218
 281. Gallinat J, Boetsch T, Padberg F, Hampel H, Herrmann WM, Hegerl U. (2000): Is the EEG helpful in diagnosing and monitoring lithium intoxication? A case report and review of the literature. *Pharmacopsychiatry* 33, 169-173
 282. Gangadhar BN, Kapur RL, Kalyanasundaram S. (1982): Comparison of electroconvulsive therapy with imipramine in endogenous depression: a double blind study. *Br. J. Psychiatry* 141, 367-371
 283. Garcia-Toro M, Mayol A, Arnillas H, Capllonch I, Ibarra O, Crespi M, Mico J, Lafau O, Lafuente L. (2001a): Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *J. Affect. Disord.* 64, 271-275

284. Garcia-Toro M, Pascual-Leone A, Romera M, Gonzalez A, Mico J, Ibarra O, Arnillas H, Capllonch I, Mayol A, Tormos JM. (2001b): Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry*. 71, 546-548
285. Gardner DM and Lynd LD. (1998): Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. *Ann. Pharmacother*. 32, 33-38
286. Gareri P, Stilo G, Bevacqua I, Mattace R, Ferreri G, De Sarro G. (1998): Antidepressant drugs in the elderly. *Gen. Pharmacol*. 30, 465-475
287. Garner EM, Kelly MW, Thompson DF. (1993): Tricyclic antidepressant withdrawal syndrome. *Ann. Pharmacother*. 11, 1068-1072
288. Gastpar M, Singer A, Zeller K. (2005): Efficacy and tolerability of hypericum extract STW3 in long-term treatment with a once-daily dosage in comparison with sertraline. *Pharmacopsychiatry* 38, 78-86
289. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. (2003): Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 361, 653-661
290. Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. (2000): SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. *Cochrane. Database. Syst. Rev*. CD001851
291. Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, Kranzler JD, Ribeiro S, Gracely RH, Williams DA, Mease PJ, McLean SA, Clauw DJ. (2005): Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J. Rheumatol*. 32, 1975-1985
292. Gentile S. (2005): The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 28, 137-152
293. George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Moreno F, Rittberg B, Dunner D, Schwartz T, Carpenter L, Burke M, Ninan P, Goodnick P. (2005): A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 58, 364-373
294. George MS, Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB. (2003): Vagus nerve stimulation (VNS): utility in neuropsychiatric disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 6, 73-83
295. Gerson S, Belin TR, Kaufman A, Mintz J, Jarvik L. (1999): Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings. *Harv. Rev. Psychiatry* 7, 1-28
296. Ghadirian AM, Engelsmann F, Dhar V, Filipini D, Keller R, Chouinard G, Murphy BEP. (1995): The psychotropic effects of inhibitors of steroid biosynthesis in depressed patients refractory to treatment. *Biol. Psychiatry* 37, 369-375
297. Ghaziuddin N, Laughrin D, Giordani B. (2000): Cognitive side effects of electroconvulsive therapy in adolescents. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol*. 10, 269-276
298. Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. (2005): The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 165-172
299. Gibson AC. (1974): Letter: Agranulocytosis after treatment with clomipramine infusion. *Br. J. Psychiatry* 125, 111-112
300. Goldberg JF. (2003): When do antidepressants worsen the course of bipolar disorder? *J. Psychiatr. Pract.* 9, 181-194
301. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, Wisner KL, Nemeroff CB. (2005): The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am. J. Psychiatry* 162, 656-662
302. Goldstein BJ and Goodnick PJ. (1998): Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders—III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. *J Psychopharmacol* 12, S55-S87
303. Goodwin GM. (2003): Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 17, 149-173

304. Gould TD and Manji HK. (2004): The molecular medicine revolution and psychiatry: bridging the gap between basic neuroscience research and clinical psychiatry. *J. Clin. Psychiatry* **65**, 598-604
305. Gravenor DS, Leclerc JR, Blake G. (1986): Tricyclic antidepressant agranulocytosis. *Can. J. Psychiatry* **31**, 661
306. Greenberg L and Fink M. (1992): The use of electroconvulsive therapy in geriatric patients. *Clin. Geriatr. Med.* **8**, 349-354
307. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, Corey-Lisle PK. (2003): The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J. Clin. Psychiatry.* **64**, 1465-1475
308. Greenblatt M, Grosser GH, Wechsler HA. (1964): Differential response of hospitalized depressed patients in somatic therapy. *Am. J. Psychiatry* **93**, 935-943
309. Grigoriadis S, Kennedy SH, Srinivisan J, McIntyre RS, Fulton K. (2005): Antidepressant augmentation with raloxifene. *J Clin. Psychopharmacol.* **25**, 96-98
310. Grogan R, Wagner DR, Sullivan T, Labar D. (1995): Generalized nonconvulsive status epilepticus after electroconvulsive therapy. *Convuls. Ther.* **11**, 51-56
311. Grote NK and Frank E. (2003): Difficult-to-treat depression: the role of contexts and comorbidities. *Biol. Psychiatry* **53**, 660-670
312. Grube M and Hartwich P. (1990): Maintenance of antidepressant effect of sleep deprivation with the help of lithium. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **240**, 60-61
313. Grundemar L and Hakanson R. (1994): Neuropeptide Y effector systems: perspectives for drug development. *Trends Pharmacol. Sci.* **15**, 153-159
314. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, Lefkifker E. (2000): Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol. Psychiatry* **47**, 314-324
315. Grunhaus L, Pande AC, Brown MB, Greden JF. (1994): Clinical characteristics of patients with concurrent major depressive disorder and panic disorder. *Am. J. Psychiatry* **151**, 541-546
316. Grunhaus L, Rabin D, Greden JF. (1986): Simultaneous panic and depressive disorder: response to antidepressant treatments. *J. Clin. Psychiatry* **47**, 4-7
317. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN. (2003): A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol. Psychiatry* **53**, 324-331
318. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, Vieta E, Moller HJ. (2002): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression. *World J. Biol. Psychiatry* **3**, 115-124
319. Guma M, Clemente F, Segura A, Costa J. (1999): [The serotoninergic syndrome: moclobemide and citalopram]. *Med. Clin. (Barc.)* **113**, 677-678
320. Gureje, O, Lasebikan, VO, Kola, L & Makanjuola, VA. Lifetime and 12-month prevalence of mental disorders in the Nigerian Survey of Mental Health and Wellbeing. (2006) *British Journal of Psychiatry*, Ref Type: In Press
321. Hackett ML, Anderson CS, House AO. (2004): Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD003437
322. Haddad P. (1998): The SSRI discontinuation syndrome. *J. Psychopharmacol.* **12**, 305-313
323. Haddad P. (1999): Do antidepressants have any potential to cause addiction? *J. Psychopharmacol.* **13**, 300-307
324. Haddad PM. (2001): Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf.* **24**, 183-197
325. Hager ED, Dziambor H, Winkler P, Hohmann D, Macholdt K. (2002): Effects of lithium carbonate on hematopoietic cells in patients with persistent neutropenia following chemotherapy or radiotherapy. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **16**, 91-97

326. Hall WD, Mant A, Mitchell PB, Rendle VA, Hickie IB, McManus P. (2003): Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991-2000: trend analysis. *BMJ* 326, 1008
327. Hamalainen J, Isometsa E, Laukkala T, Kaprio J, Poikolainen K, Heikkinen M, Lindeman S, Aro H. (2004): Use of health services for major depressive episode in Finland. *J. Affect. Disord.* 79, 105-112
328. Hameed U, Schwartz TL, Malhotra K, West RL, Bertone F. (2005): Antidepressant treatment in the primary care office: outcomes for adjustment disorder versus major depression. *Ann. Clin. Psychiatry* 17, 77-81
329. Hamilton, J.A., Grant, M. & Jenvold, M.F. (1995): Psychopharmacology of Women: Sex, Gender and Hormonal Considerations. Jenvold, M.F., Halbreich, U. & Hamilton, J.A. (eds.) (American Psychiatric Press, Washington DC,
330. Hamilton M. (1967): Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J Soc. Clin. Psychol.* 6, 278-296
331. Hamilton M. (1986): The Hamilton rating scale for depression. In: Sartorius N., Ban, 71 A. (Ed.) *Assessment of Depression*. Springer, Berlin, pp. 143-152
332. Hammad, T.A. Relationship between psychotropic drugs and pediatric suicidality. (2006)(24-1-2006). Ref Type: Internet Communication
333. Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS. (2005): Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann. Intern. Med.* 143, 415-426
334. Hantz P, Caradoc-Davies G, Caradoc-Davies T, Weatherall M, Dixon G. (1994): Depression in Parkinson's disease. *Am. J Psychiatry* 151, 1010-1014
335. Harris EC and Barraclough B. (1998): Excess mortality of mental disorder. *Br. J Psychiatry.* 173:11-53., 11-53
336. Harvey BH, McEwen BS, Stein DJ. (2003): Neurobiology of antidepressant withdrawal: implications for the longitudinal outcome of depression. *Biol Psychiatry.* 54, 1105-1117
337. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. (2005): Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1097-1106
338. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. (2004): Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology* 29, 1765-1781
339. Hatzianandreu EJ, Brown RE, Revicki DA, Turner R, Martindale J, Levine S, Siegel JE. (1994): Cost utility of maintenance treatment of recurrent depression with sertraline versus episodic treatment with dothiepin. *Pharmacoeconomics.* 5, 249-268
340. Hatzinger M, Hemminger UM, Baumann K, Brand S, Holsboer-Trachsler E. (2002): The combined DEX-CRH test in treatment course and long-term outcome of major depression. *J Psychiatr. Res.* 36, 287-297
341. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. (2002): Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD002317
342. Healy D and Whitaker C. (2003): Antidepressants and suicide: risk-benefit conundrums. *J. Psychiatry Neurosci.* 28, 331-337
343. Hegerl, U., Althaus, D., Schmidtke, A. & Niklewski, G. The Alliance against Depression: Two Year Evaluation of a Community Based Intervention to Reduce Suicidality. (2006) Psychol. Med. Ref Type: In Press
344. Helgason T, Tomasson H, Zoega T. (2004): Antidepressants and public health in Iceland. Time series analysis of national data. *Br. J. Psychiatry* 184, 157-162
345. Hemels ME, Kasper S, Walter E, Einarson TR. (2004a): Cost-effectiveness analysis of escitalopram: a new SSRI in the first-line treatment of major depressive disorder in Austria. *Curr. Med. Res. Opin.* 20, 869-878

346. Hemels ME, Kasper S, Walter E, Einarson TR. (2004b): Cost-effectiveness of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression. *Ann. Pharmacother.* **38**, 954-960
347. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. (2002): St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **54**, 349-356
348. Henkel V, Mergl R, Allgaier AK, Kohnen R, Moller HJ, Hegerl U. (2006): Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Res.* **141**, 89-101
349. Hennessy M, Kelleher D, Spiers JP, Barry M, Kavanagh P, Back D, Mulcahy F, Feely J. (2002): St John's wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **53**, 75-82
350. Henriksson S, Boethius G, Isacson G. (2001): Suicides are seldom prescribed antidepressants: findings from a prospective prescription database in Jamtland county, Sweden, 1985-95. *Acta Psychiatr. Scand.* **103**, 301-306
351. Heuser I, Deuschle M, Luppä P, Schweiger U, Standhardt H, Weber B. (1998): Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**, 3130-3133
352. Hibbeln JR. (1998): Fish consumption and major depression. *Lancet* **351**, 1213
353. Hickie I, Scott E, Naismith S, Ward PB, Turner K, Parker G, Mitchell P, Wilhelm K. (2001): Late-onset depression: genetic, vascular and clinical contributions. *Psychol. Med.* **31**, 1403-1412
354. Hildebrandt MG, Steyerberg EW, Stage KB, Passchier J, Kragh-Soerensen P. (2003): Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants? *Am. J. Psychiatry.* **160**, 1643-1650
355. Hill GE, Wong KC, Hodges MR. (1976): Potentiation of succinylcholine neuromuscular blockade by lithium carbonate. *Anesthesiology* **44**, 439-442
356. Hill GE, Wong KC, Hodges MR. (1977): Lithium carbonate and neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* **46**, 122-126
357. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. (1991): Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am. J. Psychiatry* **148**, 910-916
358. Hirschfeld RM. (2000): Antidepressants in long-term therapy: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* **403:35-8.**, 35-38
359. Hirschfeld RM. (2001): Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Br. J. Psychiatry Suppl.* **42:S4-8.**, S4-S8
360. Hirschfeld RM, Montgomery SA, Aguglia E, Amore M, Delgado PL, Gastpar M, Hawley C, Kasper S, Linden M, Massana J, Mendlewicz J, Moller HJ, Nemeroff CB, Saiz J, Such P, Torta R, Versiani M. (2002): Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options. *J. Clin. Psychiatry* **63**, 826-837
361. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, Amsterdam JD, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Young PR, Haman KL, Freeman BB, Gallop R. (2005a): Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **62**, 417-422
362. Hollon SD, Jarrett RB, Nierenberg AA, Thase ME, Trivedi M, Rush AJ. (2005c): Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? *J. Clin. Psychiatry* **66**, 455-468
363. Hollon SD, Jarrett RB, Nierenberg AA, Thase ME, Trivedi M, Rush AJ. (2005b): Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? *J. Clin. Psychiatry* **66**, 455-468
364. Hollon SD, Thase ME, Markowitz JC. (2002): Treatment and Prevention of Depression. *Psychological Science in the Public Interest* **3**, 39-77
365. Holsboer F. (2001): Antidepressant drug discovery in the postgenomic era. *World J. Biol. Psychiatry* **2**, 165-177
366. Holsboer F and Barden N. (1996): Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr. Rev.* **17**, 187-205

367. Hosak L, Tuma I, Harms H, Straka L. (2000): Costs and outcomes of use of amitriptyline, citalopram and fluoxetine in major depression: exploratory study. *Ada Medica. (Hradec. Kralove)*. 43, 133-137
368. Howard P and Knight C. (2004): A clinical and cost-effectiveness comparison of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the management of patients with major depressive disorders from the perspective of an Austrian sickness fund. *J. Medical Economics* 7, 93-106
369. Hu TW. (2004): The economic burden of depression and reimbursement policy in the Asia Pacific region. *Australas. Psychiatry*. 12 SupphSI 1-5., SI 1-S15
370. Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, Rummans T, Biggs MM, O'Connor K, Rasmussen K, Litle M, Zhao W, Bernstein HJ, Smith G, Mueller M, McClintock SM, Bailine SH, Kellner CH. (2004): Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J. Clin Psychiatry* 65, 485-491
371. Imbarlina MJ, Sarkar S, Marwah S, Parepally H, Johnston PR, Brar JS, Chengappa KN. (2004): Leukopenia in clozapine treated patients may be induced by other drugs: a case series. *Eur. Psychiatry* 19, 506-509
372. Inskip HM, Harris EC, Barraclough B. (1998): Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br. J Psychiatry*. 172:35-7., 35-37
373. Isacsson G, Holmgren P, Ahlner J. (2005a): Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of suicide: a controlled forensic database study of 14,857 suicides. *Ada Psychiatr. Scand.* III, 286-290
374. Isacsson G, Holmgren P, Druid H, Bergman U. (1997): The utilization of antidepressants~a key issue in the prevention of suicide: an analysis of 5281 suicides in Sweden during the period 1992-1994. *Ada Psychiatr. Scand.* 96, 94-100
375. Isacsson G and Rich CL. (2005b): Antidepressant drug use and suicide prevention. *Int Rev. Psychiatry*. 17, 153-162
376. Isbister GK, Dawson A, Whyte IM, Prior FH, Clancy C, Smith AJ. (2001): Neonatal paroxetine withdrawal syndrome or actually serotonin syndrome? *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed* 85, F147-F148
377. Izzo AA and Ernst E. (2001): Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 61, 2163-2175
378. Jacobson NS, Dobson KS, Truax PA, Addis ME, Koerner K, Gollan JK, Gortner E, Prince SE. (1996): A component analysis of cognitive-behavioral treatment for depression. *J Consult Clin. Psychol.* 64, 295-304
379. Jahn H, Schick M, Kiefer F, Kellner M, Yassouridis A, Wiedemann K. (2004): Metyrapone as additive treatment in major depression: a double-blind and placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 1235-1244
380. Janicak PG, Davis JM, Gibbons RD, Ericksen S, Chang S, Gallagher P. (1985): Efficacy of ECT: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 142, 297-302
381. Jansson M, Gatz M, Berg S, Johansson B, Malmberg B, McClearn GE, Schalling M, Pedersen NL. (2004): Gender differences in heritability of depressive symptoms in the elderly. *Psychol. Med.* 34,471-479
382. Jick H, Kaye JA, Jick SS. (2004): Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA* **292**, 338-343
383. Joffe P, Larsen FS, Pedersen V, Ring-Larsen H, aes-Jorgensen T, Sidhu J. (1998): Single-dose pharmacokinetics of citalopram in patients with moderate renal insufficiency or hepatic cirrhosis compared with healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 54, 237-242
384. Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C (1993): A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 50, 387-393

385. Johne A, Brockmoller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. (1999): Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin. Pharmacol. Ther.* **66**, 338-345
386. Jonsson A, Holmgren P, Ahlner J. (2004): Fatal intoxications in a Swedish forensic autopsy material during 1992-2002. *Forensic Sci. Int.* **143**, 53-59
387. Jönsson B and Bebbington PE. (1994): What price depression? The cost of depression and the cost-effectiveness of pharmacological treatment. *Br. J. Psychiatry.* **164**, 665-673
388. Jorm AF, Christensen H, Griffiths KM, Rodgers B. (2002): Effectiveness of complementary and self-help treatments for depression. *Med. J. Aust.* **176 Suppl**, S84-S96
389. Joyce PR, Mulder RT, Luty SE, McKenzie JM, Miller AL, Rogers GR, Kennedy MA. (2003): Age-dependent antidepressant pharmacogenomics: polymorphisms of the serotonin transporter and G protein beta3 subunit as predictors of response to fluoxetine and nortriptyline. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **6**, 339-346
390. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB. (1998): A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* **55**, 694-700
391. Kahn.L.S. & Halbreich,U. (2005): Estrogen effects in psychiatric disorders. Bergemann,N. & Riecher-Rossler,A. (eds.), pp. 145-173 (Springer Verlag, Wien, New York,
392. Kalb R, Trautmann-Sponsel RD, Kieser M. (2001): Efficacy and tolerability of hypericum extract WS 5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients. A randomized double-blind multicenter clinical trial. *Pharmacopsychiatry* **34**,96-103
393. Kamlet MS, Paul N, Greenhouse J, Kupfer D, Frank E, Wade M. (1995): Cost utility analysis of maintenance treatment for recurrent depression. *Control Clin. Trials.* **16**, 17-40
394. Kanner AM. (2003): When did neurologists and psychiatrists stop talking to each other? *Epilepsy Behav.* **4**, 597-601
395. Kanner AM. (2005a): Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. *Epilepsy Curr.* **5**,21-27
396. Kanner AM. (2005b): Should neurologists be trained to recognize and treat comorbid depression of neurologic disorders? Yes. *Epilepsy Behav.* **6**, 303-311
397. Karasu TB, Docherty JP, Gelenberg A, Kupfer DJ, Merriam AE, Shadoan R. (1993): Practice guideline for major depressive disorder in adults. American Psychiatric Association. *American Journal of Psychiatry* **150**, 1-26
398. Kasper S. (2001): *Hypericum perforatum*~a review of clinical studies. *Pharmacopsychiatry* **34 Suppl 1**, S51-S55
399. Kasper S and Dienel A. (2002): Cluster analysis of symptoms during antidepressant treatment with *Hypericum* extract in mildly to moderately depressed out-patients. A meta-analysis of data from three randomized, placebo-controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)* **164**, 301-308
400. Kasper S, Rogers SL, Madden PA, Joseph-Vanderpool JR, Rosenthal NE. (1990): The effects of phototherapy in the general population. *J. Affect. Disord.* **18**, 211-219
401. Kasper S and Schulz V. (1999): [High dose St. John's wort extract as a phytogetic antidepressant]. *Wien. Med. Wochenschr.* **149**, 191-196
402. Kato T. (2001): Molecular genetics of bipolar disorder. *Neurosci Res.* **40**, 105-113
403. Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac B A, Edwards DR, Lock T, Burns RA, Robertson MM. (1995): Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br. J. Psychiatry.* **166**, 80-86
404. Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE. (2004): Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Depress. Anxiety.* **19**, 59-62
405. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. (1997): Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J. Clin. Psychiatry* **58**, 532-537

406. Keller MB, Kocsis JH, Thase ME, Gelenberg AJ, Rush AJ, Koran L, Schatzberg A, Russell J, Hirschfeld R, Klein D, McCullough JP, Fawcett JA, Kornstein S, LaVange L, Harrison W. (1998): Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: a randomized controlled trial. *JAMA*. **280**, 1665-1672
407. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, Markowitz JC, Nemeroff CB, Russell JM, Thase ME, Trivedi MH, Zajecka J. (2000): A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1462-1470
408. Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, Hagino OR, Koplewicz H, Carlson GA, Clarke GN, Emslie GJ, Feinberg D, Geller B, Kusumakar V, Papatheodorou G, Sack WH, Sweeney M, Wagner KD, Weller EB, Winters NC, Oakes R, McCafferty JP. (2001): Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **40**, 762-772
409. Kellner CH, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain M, Rummans T, Mueller M, Bernstein H, Rasmussen K, O'Connor K, Smith G, Rush AJ, Biggs M, McClintock S, Bailine S, Malur C (2005): Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *Am. J. Psychiatry* **162**, 977-982
410. Kendler KS. (1998): Gender differences in the genetic epidemiology of major depression. *J Gend. Specif. Med.* **1**, 28-31
411. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. (2006a): Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci.* **31**, 122-131
412. Kennedy SH and Emsley R. (2006b): Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **16**, 93-100
413. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV. (2001): Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can. J. Psychiatry* **46 Suppl 1**, 38S-58S
414. Kent JM. (2000): SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* **355**, 911-918
415. Kessler RC. (2003): Epidemiology of women and depression. *J. Affect. Disord.* **74**, 5-13
416. Kessler RC, Berglund P, Dernier O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. (2003): The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* **289**, 3095-3105
417. Kessler RC, Soukup J, Davis RB, Foster DF, Wilkey SA, Van Rompay MI MI, Eisenberg DM. (2001): The use of complementary and alternative therapies to treat anxiety and depression in the United States. *Am. J. Psychiatry* **158**, 289-294
418. Khan A, Brodhead AE, Schwartz KA, Kolts RL, Brown WA. (2005): Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol.* **25**, 318-324
419. Khisti RT, Chopde CT, Jain SP. (2000): Antidepressant-like effect of the neurosteroid 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one in mice forced swim test. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **67**, 137-143
420. Kielholz P. (1967): [The action spectra of antidepressive agents]. *Med. Welt.* **10**, 537-538
421. Kielholz P. (1979): The classification of depressions and the activity profile of the antidepressants. *Prog. Neuropsychopharmacol.* **3**, 59-63
422. Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, Carroll BJ. (2000): Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* **11**, 215-219
423. Kim HL, Streltzer J, Goebert D. (1999): St. John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. *Nerv. Merit. Dis.* **187**, 532-538
424. Kimmel PL and Peterson RA. (2005): Depression in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: tools, correlates, outcomes, and needs. *Semin. Dial.* **18**, 91-97
425. Kind P and Sorensen J. (1995): Modelling the cost-effectiveness of the prophylactic use of SSRIs in the treatment of depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **10 Suppl 1:41-8.**, 41-48

426. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmoller J. (2004): Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol. Psychiatry* 9, 442-473
427. Kitada M. (2003): Genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes in Asian populations: focus on CYP2D6. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* **23**, 31-35
428. Klysner R, Bent-Hansen J, Hansen HL, Lunde M, Pleidrup E, Poulsen DL, Andersen M, Petersen HE. (2002): Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br. J. Psychiatry.* **181:29-35.**, 29-35
429. Knuuttila JE, Toronen P, Castren E. (2004): Effects of antidepressant drug imipramine on gene expression in rat prefrontal cortex. *Neurochem. Res.* 29, 1235-1244
430. Kole MH, Swan L, Fuchs E. (2002): The antidepressant tianeptine persistently modulates glutamate receptor currents of the hippocampal CA3 commissural associational synapse in chronically stressed rats. *Eur. J. Neurosci.* 16, 807-816
431. Kopell BH, Greenberg B, Rezai AR. (2004): Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *J. Clin. Neurophysiol.* 21, 51-67
432. Kornstein SG, Sloan DM, Thase ME. (2002): Gender-specific differences in depression and treatment response. *Psychopharmacol Bull.* 36, 99-112
433. Koski A, Vuori E, Ojanpera I. (2005): Newer antidepressants: evaluation of fatal toxicity index and interaction with alcohol based on Finnish postmortem data. *Int. J. Legal Med.* **119**, 344-348
434. Kramer MS. (2002): Clinical update: substance P antagonists in patients with major depression. *Eur. Psychiatry* **17**, 10
435. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snively D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicchi GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Carlson EJ, Hargreaves RJ, Rupniak NMJ. (1998): Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* **281**, 1640-1645
436. Kramer MS, Winokur A, Kelsey J, Preskorn SH, Rothschild AJ, Snively D, Ghosh K, Ball WA, Reines SA, Munjack D, Apter JT, Cunningham L, Kling M, Bari M, Getson A, Lee Y. (2004): Demonstration of the efficacy and safety of a novel substance P (NK1) receptor antagonist in major depression. *Neuropsychopharmacology* 29, 385-392
437. Krauchi K, Cajochen C, Mori D, Graw P, Wirz-Justice A. (1997): Early evening melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature. *Am. J. Physiol* 272, R1178-R1188
438. Krause P, Genz A, Knorr W. (1988): [Prospective study of the late sequelae of electroconvulsive treatment]. *Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. (Leipz.)* **40**, 532-536
439. Krishnan KR and McDonald WM. (1995): Arteriosclerotic depression. *Med. Hypotheses* **44**, 111-115
440. Kroessler D. (1985): Relative efficacy rates for therapies of delusional depression. *Convuls. Ther.* 1, 173-182
441. Krupnick JL, Sotsky SM, Simmens S, Moyer J, Elkin I, Watkins J, Pilkonis PA. (1996): The role of the therapeutic alliance in psychotherapy and pharmacotherapy outcome: findings in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Consult Clin. Psychol.* 64, 532-539
442. Krystal AD and Coffey CE. (1997): Neuropsychiatric considerations in the use of electroconvulsive therapy. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 9, 283-292
443. Kuehner C (2003): Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr. Scand.* **108**, 163-174
444. Kuhs H, Farber D, Borgstadt S, Mrosek S, Tolle R. (1996): Amitriptyline in combination with repeated late sleep deprivation versus amitriptyline alone in major depression. A randomised study. *J. Affect. Disord.* 37, 31-41

445. Kuhs H, Kemper B, Lippe-Neubauer U, Meyer-Dunker J, Tolle R. (1998): Repeated sleep deprivation once versus twice a week in combination with amitriptyline. *J. Affect. Disord.* 47, 97-103
446. Kupfer DJ. (1991): Long-term treatment of depression. *J. Clin. Psychiatry* **52 Suppl**, 28-34
447. Kupfer DJ and Charney DS. (2003): "Difficult-to-treat depression". *Biol. Psychiatry* 53,633-634
448. Kupfer DJ and Rush AJ. (1983): Recommendations for depression publications. *Arch. Gen. Psychiatry* **40**, 1031
449. Laakmann G, Faltermaier-Temizel M, Bossert-Zaudig S, Baghai T. (1996): Are benzodiazepines antidepressants? *Psychopharmacology (Berl)* **124**, 291-292
450. Laakmann G, Schule C, Baghai T, Kieser M. (1998): St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry* **31 Suppl 1**, 54-59
451. Lader MH. (1996): Tolerability and safety: essentials in antidepressant pharmacotherapy. *J Clin. Psychiatry* **57 Suppl 2**, 39-44
452. Lam RW, Levitan RD, Tarn EM, Yatham LN, Lamoureux S, Zis AP. (1997): L-tryptophan augmentation of light therapy in patients with seasonal affective disorder. *Can. J. Psychiatry.* 42, 303-306
453. Lambert MT, Trutia C, Petty F. (1998): Extrapyramidal adverse effects associated with sertraline. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 22, 741-748
454. Landen M, Bjorling G, Agren H, Fahlen T. (1998): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J. Clin. Psychiatry.* 59, 664-668
455. Lauritzen L, Odgaard K, Clemmesen L, Lunde M, Ohrstrom J, Black C, Bech P. (1996): Relapse prevention by means of paroxetine in ECT-treated patients with major depression: a comparison with imipramine and placebo in medium-term continuation therapy. *Acta Psychiatr. Scand.* 94, 241-251
456. Lave JR, Frank RG, Schulberg HC, Kamlet MS. (1998): Cost-effectiveness of treatments for major depression in primary care practice. *Arch. Gen. Psychiatry.* 55, 645-651
457. Lawlor DA and Hopker SW. (2001): The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 322, 763-767
458. Le Pen C, Levy E, Ravily V, Beuzen JN, Meurgey F. (1994): The cost of treatment dropout in depression. A cost-benefit analysis of fluoxetine vs. tricyclics. *J. Affect. Disord.* 31, 1-18
459. Lecrubier Y, Clerc G, Didi R, Kieser M. (2002): Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry* **159**, 1361-1366
460. Lederbogen F, Deuschle M, Heuser I. (1999): [Depression—a cardiovascular risk factor]. *Internist (Berl)* 40, 1119-1121
461. Lederbogen F, Gilles M, Maras A, Hamann B, Colla M, Heuser I, Deuschle M. (2001): Increased platelet aggregability in major depression? *Psychiatry Res.* **102**, 255-261
462. LeDoux JE. (2000): Emotion circuits in the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 23, 155-184
463. LeDrew K, Phillips L, Hogan M, MacCallum A. (2005): Lamotrigine-induced neutropenia. *Can. J. Psychiatry* 50, 242
464. Lee TM and Chan CC. (1999): Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* **99**, 315-323
465. Leff J, Vearnals S, Brewin CR, Wolff G, Alexander B, Asen E, Dayson D, Jones E, Chisholm D, Everitt B. (2000): The London Depression Intervention Trial. Randomised controlled trial of antidepressants v. couple therapy in the treatment and maintenance of people with depression living with a partner: clinical outcome and costs. *Br. J. Psychiatry.* **177:95-100.**, 95-100
466. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. (1999): Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. *Int. Clin. Psychopharmacol* 14, 329-337

467. Lemke MR. (2002): Effect of reboxetine on depression in Parkinson's disease patients. *J. Clin. Psychiatry* **63**, 300-304
468. Lenox-Smith A, Conway P, Knight C (2004): Cost effectiveness of representatives of three classes of antidepressants used in major depression in the UK. *Pharmacoeconomics*. **22**, 311-319
469. Leonard, B.E. (2001): Antidepressants. Leonard, B.E. (ed.), pp. 109-120 (Birkhäuser Verlag, Basel,
470. Leproult R, Van OA, L'hermite-Baleriaux M, Van CE, Copinschi G. (2005): Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* **63**, 298-304
471. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. (1996): Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* **274**, 1527-1531
472. Lesch KP and Gutknecht L. (2004): Focus on The 5-HT_{1A} receptor: emerging role of a gene regulatory variant in psychopathology and pharmacogenetics. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **7**, 381-385
473. Lesieur D, Leclerc V, Chavatte P, Marcot C, Renard P, Guardiola-Lemaitre B. (1998): Melatonin: a pertinent prototype for therapeutic intervention. *Thérapie* **53**, 429-437
474. Leslie LK, Newman TB, Chesney PJ, Perrin JM. (2005): The Food and Drug Administration's deliberations on antidepressant use in pediatric patients. *Pediatrics* **116**, 195-204
475. Lieberman A. (2006): Depression in Parkinson's disease - a review. *Acta Neurol. Scand.* **113**, 1-8
476. Linde K, Berner M, Egger M, Mulrow C. (2005): St John's wort for depression: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Psychiatry* **186**, 99-107
477. Linkowski P, Mendlewicz J, Kerkhofs M, Leclercq R, Goldstein J, Brasseur M, Copinschi G, van Cauter E. (1987): 24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: effect of antidepressant treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **65**, 141-152
478. Lisanby SH, Lubner B, Finck AD, Schroeder C, Sackeim HA. (2001a): Deliberate seizure induction with repetitive transcranial magnetic stimulation in nonhuman primates. *Arch. Gen. Psychiatry*. **58**, 199-200
479. Lisanby SH, Lubner B, Schlaepfer TE, Sackeim HA. (2003a): Safety and Feasibility of Magnetic Seizure Therapy (MST) in Major Depression: Randomized Within-Subject Comparison with Electroconvulsive Therapy. *Neuropsychopharmacology* **28**, 1852-1865
480. Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Devanand DP, Sackeim HA. (2000): The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Arch. Gen. Psychiatry* **57**, 581-590
481. Lisanby SH, Morales O, Payne N, Kwon E, Fitzsimons L, Lubner B, Nobler MS, Sackeim HA. (2003b): New developments in electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy. *CNS. Spectr.* **8**, 529-536
482. Lisanby SH, Pascual-Leone A, Sampson SM, Boylan LS, Burt T, Sackeim HA. (2001b): Augmentation of sertraline antidepressant treatment with transcranial magnetic stimulation. *Biological Psychiatry* **49**, 81S
483. Lisanby SH, Schlaepfer TE, Fisch HU, Sackeim HA. (2001c): Magnetic seizure therapy of major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **58**, 303-305
484. Liu JLY, Maniadas N, Gray A, Rayner M. (2002): The economic burden of coronary heart disease in the UK. *Heart* **88**, 597-603
485. Livingston MG and Livingston HM. (1996): Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug Saf* **14**, 219-227
486. Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, Sachdev PS. (2003): Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol. Med.* **33**, 33-40

487. Loo H, Hale A, D'haenen H. (2002): Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 17, 239-247
488. Lothgren M, Hemels M, Francois C, Jonsson B. (2004): A cost- effectiveness analysis of escitalopram as first line treatment of depression in Sweden. *Primary Care Psychiatry* 9, 161
489. Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME. (1999): Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 20, 226-247
490. Loving RT, Kripke DF, Shuchter SR. (2002): Bright light augments antidepressant effects of medication and wake therapy. *Depress. Anxiety.* 16, 1-3
491. Lucena MI, Carvajal A, Andrade RJ, Velasco A. (2003): Antidepressant-induced hepatotoxicity. *Expert. Opin. Drug Saf* 2, 249-262
492. Lucht MJ, Kleinschmidt R, Maier W, Rietschel M. (2000): Agranulocytosis during treatment with mianserin and venlafaxine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 20, 490-491
493. Ludwig J and Marcotte DE. (2005): Anti-depressants, suicide, and drug regulation. *J. Policy Anal. Manage.* 24, 249-272
494. Mace S and Taylor D. (2000): Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression. *Expert. Opin. Pharmacother.* 1, 917-933
495. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. (2000): Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci.* 20, 9104-9110
496. Malhotra AK, Murphy GM, Jr., Kennedy JL. (2004): Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am. J. Psychiatry* **161**, 780-796
497. Malison RT, Anand A, Pelton GH, Kirwin P, Carpenter L, McDougale CJ, Heninger GR, Price LH. (1999): Limited efficacy of ketoconazole in treatment-refractory major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 19, 466-470
498. Mamdani MM, Parikh SV, Austin PC, Upshur RE. (2000a): Use of antidepressants among elderly subjects: trends and contributing factors. *Am. J. Psychiatry* **157**, 360-367
499. Mamdani MM, Parikh SV, Austin PC, Upshur RE. (2000b): Use of antidepressants among elderly subjects: trends and contributing factors. *Am. J. Psychiatry* **157**, 360-367
500. Manber R, Allen JJ, Morris MM. (2002): Alternative treatments for depression: empirical support and relevance to women. *J Clin. Psychiatry* 63, 628-640
501. Manber R, Schnyer RN, Allen JJ, Rush AJ, Blasey CM. (2004): Acupuncture: a promising treatment for depression during pregnancy. *J Affect. Disord.* 83, 89-95
502. Mancama D and Kerwin RW. (2003): Role of pharmacogenomics in individualising treatment with SSRIs. *CNS. Drugs* **17**, 143-151
503. Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, Sumner GS, Parker JL. (1997): Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol. Bull.* 33, 149-154
504. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. (2001): The cellular neurobiology of depression. *Nat. Med.* 7, 541-547
505. Manji HK and Lenox RH. (1999): Ziskind-Somerfeld Research Award. Protein kinase C signaling in the brain: molecular transduction of mood stabilization in the treatment of manic-depressive illness. *Biol. Psychiatry* 46, 1328-1351
506. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, Gray A, Zarate CA, Jr., Charney DS. (2003): Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol. Psychiatry.* 53, 707-742
507. Mann JJ, Emslie G, Baldessarini RJ, Beardslee W, Fawcett JA, Goodwin FK, Leon AC, Meltzer HY, Ryan ND, Shaffer D, Wagner KD. (2006a): ACNP Task Force report on SSRIs and suicidal behavior in youth. *Neuropsychopharmacology* 31, 473-492
508. Mann K, Hiemke C, Schmidt LG, Bates DW. (2006b): Appropriateness of therapeutic drug monitoring for antidepressants in routine psychiatric inpatient care. *Ther. Drug Monit.* **28**, 83-88

509. Manning DW, Markowitz JC, Frances AJ. (1992): A Review of Combined Psychotherapy and Pharmacotherapy in the Treatment of Depression. *J Psychother Pract Res* 1,103-116
510. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, Burns B, Domino M, McNulty S, Vitiello B, Severe J. (2004): Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* **292**, 807-820
511. Marcus SM, Young EA, Kerber KB, Kornstein S, Farabaugh AH, Mitchell J, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Trivedi MH, Rush AJ. (2005): Gender differences in depression: findings from the STAR*D study. *J Affect. Disord.* 87, 141-150
512. Markowitz JC. (1993): Psychotherapy of the Postdysthymic Patient. *J Psychother Pract Res* 2, 157-163
513. Markowitz JC, Kocsis JH, Bleiberg KL, Christos PJ, Sacks M. (2005): A comparative trial of psychotherapy and pharmacotherapy for "pure" dysthymic patients. *J. Affect. Disord.* **89**, 167-175
514. Martell,C.R., Addis,M.E. & Jacobson,N.S. (2001): Depression in Context: Strategies for Guided Action. W.W. Norton, New York
515. Martenyi F, Brown EB, Zhang H, Koke SC, Prakash A. (2002): Fluoxetine v. placebo in prevention of relapse in post-traumatic stress disorder. *Br. J. Psychiatry* **181**, 315-320
516. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. (2003): Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry.* **182:480-91.**, 480-491
517. Martinez C, Rietbrock S, Wise L, Ashby D, Chick J, Moseley J, Evans S, Gunnell D. (2005): Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* **330**, 389
518. Martiny K, Lunde M, Uden M, Dam H, Bech P. (2005a): Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: results from clinician-rated depression scales. *Acta Psychiatr. Scand.* **112**, 117-125
519. Martiny K, Lunde M, Uden M, Dam H, Bech P. (2005b): Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: results from patient-reported symptom and well-being scales. *Acta Psychiatr. Scand.* **111**, 453-459
520. Mason J, Freemantle N, Eccles M. (2000): Fatal toxicity associated with antidepressant use in primary care. *Br.J Gen. Pract.* 50, 366-370
521. Massana J, Moller III, Burrows GD, Montenegro RM. (1999): Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 14, 73-80
522. Mattia C, Paoletti F, Coluzzi F, Boanelli A. (2002): New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review. *Minerva Anesthesiol.* **68**, 105-114
523. Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Solomons K. (2004): The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thromb. Haemost.* 91, 119-128
524. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. (1999): Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am. J. Psychiatry.* **156**, 675-682
525. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH. (2005): Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron.* 45, 651-660
526. McCall WV. (2001): Electroconvulsive therapy in the era of modern psychopharmacology. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 4, 315-324
527. McCall WV, Reboussin DM, Weiner RD, Sackeim HA. (2000): Titrated moderately suprathreshold vs fixed high-dose right unilateral electroconvulsive therapy: acute antidepressant and cognitive effects. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 438-444
528. McCullough JP, Jr. (2003): Treatment for chronic depression using Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP). *J. Clin. Psychol.* 59, 833-846

529. McCusker J, Cole M, Keller E, Bellavance F, Berard A. (1998): Effectiveness of treatments of depression in older ambulatory patients. *Arch. Intern. Med.* **158**, 705-712
530. McDaid D, Curran C, Knapp M. (2005): Promoting mental well-being in the workplace: A European policy perspective. *International Review of Psychiatry* **17**, 365-373
531. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. (2003): Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol. Psychiatry* **54**, 363-375
532. McEwen BS and Olie JP. (2005): Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine. *Mol. Psychiatry* **10**, 525-537
533. Menza M, Marin H, Kaufman K, Mark M, Lauritano M. (2004): Citalopram treatment of depression in Parkinson's disease: the impact on anxiety, disability, and cognition. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **16**, 315-319
534. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. (2003): A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* **60**, 904-912
535. Millan MJ, Brocco M, Gobert A, Dekeyne A. (2005): Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade. *Psychopharmacology (Berl)* **177**, 448-458
536. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, Rivet JM, Cussac D. (2003): The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **306**, 954-964
537. Miller P, Chilvers C, Dewey M, Fielding K, Gretton V, Palmer B, Weller D, Churchill R, Williams I, Bedi N, Duggan C, Lee A, Harrison G. (2003): Counseling versus antidepressant therapy for the treatment of mild to moderate depression in primary care: economic analysis. *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* **19**, 80-90
538. Miniussi C, Bonato C, Bignotti S, Gazzoli A, Gennarelli M, Pasqualetti P, Tura GB, Ventriglia M, Rossini PM. (2005): Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) at high and low frequency: an efficacious therapy for major drug-resistant depression? *Clin. Neurophysiol.* **116**, 1062-1071
539. Misri S and Kostaras X. (2002): Benefits and risks to mother and infant of drug treatment for postnatal depression. *Drug Saf* **25**, 903-911
540. Mitchell AJ and Subramaniam H. (2005): Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am. J. Psychiatry* **162**, 1588-1601
541. Mitte K, Noack P, Steil R, Hautzinger M. (2005): A meta-analytic review of the efficacy of drug treatment in generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* **25**, 141-150
542. Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, Busto UE, Lanctot KL, Liu BA, Shulman KI, Silver IL, Narango C A, Shear NH. (1997): The efficacy, safety and tolerability of anti depressants in late life depression: a meta-analysis. *J. Affect. Disord.* **46**, 191-217
543. Moller,H.J. (1997): Therapieresistente Depressionen. Bauer ,M. & Berghofer,A. (eds.), pp. 3-15 (Springer, Berlin, Heidelberg,
544. Moller HJ. (2000): Are all antidepressants the same? *J. Clin. Psychiatry* **61 Suppl 6**, 24-28
545. Moller HJ. (2002): Anxiety associated with comorbid depression. *J Clin. Psychiatry* **63 Suppl 14**, 22-26
546. Moller HJ. (2003): Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* **73**-80
547. Moller HJ, Gallinat J, Hegerl U, Arato M, Janka Z, Pflug B, Bauer H. (1998): Double-blind, multicenter comparative study of sertraline and amitriptyline in hospitalized patients with major depression. *Pharmacopsychiatry* **31**, 170-177
548. Moller HJ, Grunze H, Broich K. (2006): Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? A conceptual review. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **256**, 1-16

549. Moller HJ, Kasper S, Muller H, Kissling W, Fuger J, Ruhrmann S. (1995): A controlled study of the efficacy and safety of mianserin and amitriptyline in depressive inpatients. *Pharmacopsychiatry* 28, 249-252
550. Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousono M, Calcedo A, Carrasco JL, Ciudad J, Daniel E, de la GJ, Derecho J, Franco M, Gomez MJ, Macias JA, Martin T, Perez V, Sanchez JM, Sanchez S, Vicens E. (1997): SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J. Sex Marital Ther.* **23**, 176-194
551. Montgomery DB, Roberts A, Green M, Bullock T, Baldwin D, Montgomery SA. (1994): Lack of efficacy of fluoxetine in recurrent brief depression and suicidal attempts. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **244**, 211-215
552. Montgomery SA. (1995): Safety of mirtazapine: a review. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **10 Suppl 4**, 37-45
553. Montgomery SA. (1998): Chairman's overview. The place of reboxetine in antidepressant therapy. *J. Clin. Psychiatry* **59 Suppl 14**, 26-29
554. Montgomery SA. (1999): New developments in the treatment of depression. *J Clin. Psychiatry* **60 Suppl 14**, 10-15
555. Montgomery SA. (2005): Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int. J. Clin. Pract.* 59, 1435-1440
556. Montgomery SA and Asberg M. (1979): A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* **134**, 382-389
557. Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. (2004a): A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 50, 57-64
558. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. (2004b): Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 19, 271-280
559. Montgomery SA, Prost JF, Solles A, Briley M. (1996): Efficacy and tolerability of milnacipran: an overview. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **11 Suppl 4**, 47-51
560. Moore N, Verdoux H, Fantino B. (2005): Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 20, 131-137
561. Moreno FA, Gelenberg AJ, Bachar K, Delgado PL. (1997): Pindolol augmentation of treatment-resistant depressed patients. *J. Clin. Psychiatry.* 58, 437-439
562. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. (2005): Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin. Psychiatry.* **66**, 774-780
563. Morgan O, Griffiths C, Baker A, Majeed A. (2004): Fatal toxicity of antidepressants in England and Wales, 1993-2002. *Health Stat. Q.* 18-24
564. Morrison A and Levy R. (2004): Toward individualized pharmaceutical care of East Asians: the value of genetic testing for polymorphisms in drug-metabolizing genes. *Pharmacogenomics.* 5, 673-689
565. Moscrip TD, Terrace HS, Sackeim HA, Lisanby SH. (2005): Randomized controlled trial of the cognitive side-effects of magnetic seizure therapy (MST) and electroconvulsive shock (ECS). *Int. J. Neuropsychopharmacol.* :1-11., 1-11
566. Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kosel M, Muri RM, Berkhoff M, Hess CW, Fisch HU, Schlaepfer TE. (2004): Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res.* **126**, 123-133
567. Moskos M, Olson L, Halbern S, Keller T, Gray D. (2005): Utah youth suicide study: psychological autopsy. *Suicide Life Threat. Behav.* 35, 536-546
568. Moskowitz H and Burns M. (1986): Cognitive performance in geriatric subjects after acute treatment with antidepressants. *Neuropsychobiology* **15 Suppl 1**, 38-43

569. Mottram P, Wilson K, Strobl J. (2006): Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database. Syst. Rev.* CD003491
570. Muller-Oerlinghausen, B., Ahrens, B. & Felber, W. (2006): Lithium in Neuropsychiatry - The Comprehensive Guide. Bauer, M., Grof, P. & Muller-Oerlinghausen, B. (eds.) (Informa Healthcare, Oxfordshire, OX14 4RN, U.K.,
571. Mulsant BH, Pollock BG, Nebes R, Miller MD, Sweet RA, Stack J, Houck PR, Bensasi S, Mazumdar S, Reynolds CF, III. (2001): A twelve-week, double-blind, randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in older depressed inpatients and outpatients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 9, 406-414
572. Murphy BEP. (1991): Treatment of major depression with steroid suppressive drugs. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 39, 239-244
573. Murphy BEP, Dhar V, Ghadirian AM, Chouinard G, Keller R. (1991): Response to steroid suppression in major depression resistant to antidepressant therapy. *J. Clin. Psychopharmacol.* **11**, 121-126
574. Murphy BEP, Filipini D, Ghadirian AM. (1993): Possible use of glucocorticoid receptor antagonists in the treatment of major depression: preliminary results using RU 486. *J. Psychiatry Neurosci* 18, 209-213
575. Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL. (2005): Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception* 71, 402-408
576. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. (1998): The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 580-592
577. Naguib M and Koorn R. (2002): Interactions between psychotropics, anaesthetics and electroconvulsive therapy: implications for drug choice and patient management. *CNS. Drugs* **16**, 229-247
578. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. (2003): Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar. Disord.* 5, 40-47
579. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Lisanby SH, Martinez JM, George MS. (2005): Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J. Clin. Psychiatry* **66**, 1097-1104
580. National Institute of Mental Health. (1976): 028 CGI. Clinical Global Impressions. In: Guy, W., Bonato, R. R. (Ed.) *Manual for the EDCEU Assessment Battery*, 2. Rev. Chevy Chase, Maryland, pp. 12-1-12-6
581. Navarro V, Gasto C, Torres X, Marcos T, Pintor L. (2001): Citalopram versus nortriptyline in late-life depression: a 12-week randomized single-blind study. *Acta Psychiatr. Scand.* **103**, 435-440
582. Nelson JC. (2000): Augmentation strategies in depression 2000. *J. Clin. Psychiatry.* **61 Suppl2**, 13-19
583. Nelson JP and Benjamin L. (1989): Efficacy and Safety of Combined ECT and Tricyclic Antidepressant Drugs in the Treatment of Depressed Geriatric Patients. *Convuls. Ther.* 5, 321-329
584. Nemeroff CB. (1994): Evolutionary trends in the pharmacotherapeutic management of depression. *J. Clin. Psychiatry* **55 Suppl**, 3-15
585. Nemeroff CB. (1996): The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol. Psychiatry* 1, 336-342
586. Nemeroff CB, Gharabawi GM, Canuso CM. (2004): Augmentation with risperidone in chronic resistant depression: a double-blind placebo-controlled maintenance trial. *Neuropsychopharmacology* **29**, 5159
587. Nemeroff CB, Widerlov E, Bisette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W. (1984): Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* **226**, 1342-1343
588. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. (2002): Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* 159, 477-479
589. Nestler EJ. (1998): Antidepressant treatments in the 21st century. *Biol. Psychiatry* 44, 526-533
590. Neumeister A, Goessler R, Lucht M, Kapitany T, Bamas C, Kasper S. (1996): Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biol. Psychiatry* 39, 16-21

591. Newhouse PA, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Richter EM, Batzar ED, Clary CM. (2000): A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. *J. Clin. Psychiatry* 61, 559-568
592. Niedermaier N, Bohrer E, Schulte K, Schlattmann P, Heuser I. (2004): Prevention and treatment of poststroke depression with mirtazapine in patients with acute stroke. *Clin. Psychiatry* 65, 1619-1623
593. Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, Gordon J, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M. (2000): Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am. J Psychiatry* 157, 1423-1428
594. Nijhuis IJ, Kok-Van Rooij GW, Bosschaart AN. (2001): Withdrawal reactions of a premature neonate after maternal use of paroxetine. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed* 84, F77
595. Nilsson FM and Kessing LV. (2004): Increased risk of developing stroke for patients with major affective disorder—a registry study. *Eur Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 254, 387-391
596. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, de Montigny C, Blier P, Diksic M. (1997): Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 5308-5313
597. NN. (2001): Extrapyramidal effects of SSRI antidepressants. *Prescrire. Int.* 10, 118-119
598. NN. (2002): Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord.* 17, 60-67
599. NN. (2004): Mirtazapine: seizures and neutropenia. *Prescrire. Int.* 13, 58
600. Nonacs R and Cohen LS. (2003): Assessment and treatment of depression during pregnancy: an update. *Psychiatr. Clin. North Am.* 26, 547-562
601. Normann C, Hummel B, Scharer LO, Horn M, Grunze H, Walden J. (2002): Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *J. Clin. Psychiatry.* 63, 337-344
602. North TC, McCullagh P, Tran ZV. (1990): Effect of exercise on depression. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 18, 379-415
603. Nuijten M, Hadjadjeba L, Evans C, van den BJ. (1998): Cost effectiveness of fluvoxamine in the treatment of recurrent depression in France. *Pharmacoeconomics.* 14, 433-445
604. Nuijten MJ, Hardens M, Souetre E. (1995): A Markov process analysis comparing the cost effectiveness of maintenance therapy with citalopram versus standard therapy in major depression. *Pharmacoeconomics.* 8, 159-168
605. Nutt DJ. (2002): The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 17 Suppl 1, SI-12
606. O'Connor MK, Knapp R, Husain M, Rummans TA, Petrides G, Smith G, Mueller M, Snyder K, Bernstein H, Rush AJ, Fink M, Kellner C (2001): The influence of age on the response of major depression to electroconvulsive therapy: a C.O.R.E. Report. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 9, 382-390
607. O'Dwyer A-M, Lightman SL, Marks MN, Checkley SA. (1995): Treatment of major depression with metyrapone and hydrocortisone. *J. Affect. Disord.* 33, 123-128
608. Obuchowicz E, Kowalski J, Labuzek K, Krysiak R, Pendzich J, Herman ZS. (2006): Amitriptyline and nortriptyline inhibit interleukin-1 release by rat mixed glial and microglial cell cultures. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 9, 27-35
609. Ohberg A, Vuori E, Klaukka T, Lonnqvist J. (1998): Antidepressants and suicide mortality. *J Affect. Disord.* 50, 225-233
610. Olfson M, Shaffer D, Marcus SC, Greenberg T. (2003): Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 978-982
611. Olie JP and Emsley R. (2005): Confirmed clinical efficacy of agomelatine (25-50 mg) in major depression: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 15, S416
612. Olver JS, Burrows GD, Norman TR. (2001): Third-generation antidepressants: do they offer advantages over the SSRIs? *CNS. Drugs* 15, 941-954
613. Oren DA, Wisner KL, Spinelli M, Epperson CN, Peindl KS, Terman JS, Terman M. (2002): An open trial of morning light therapy for treatment of antepartum depression. *Am. J. Psychiatry* 159, 666-669
614. Oshima A and Higuchi T. (1999): Treatment guidelines for geriatric mood disorders. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 53 Suppl, S55-S59
615. Ottoson, J.O. & Fink, M. (2004): The Ethics in Electroconvulsive Therapy. Brunner/Routledge, New York

616. Ozcanli T, Unsalver B, Ozdemir S, Ozmen M. (2005): Sertraline- and mirtazapine-induced severe neutropenia. *Am. J. Psychiatry* **162**, 1386
617. Pacher P, Kohegyi E, Kecskemeti V, Furst S. (2001): Current trends in the development of new antidepressants. *Curr. Med. Chem.* **8**, 89-100
618. Padberg F and Moller HJ. (2003): Repetitive transcranial magnetic stimulation : does it have potential in the treatment of depression? *CNS. Drugs* **17**, 383-403
619. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, Rupprecht P, Thoma H, Hampel H, Toschi N, Möller HJ. (2002): Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology* **27**, 638-645
620. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, Hampel H, Moller HJ. (1999): Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res.* **88**, 163-171
621. Papakostas GI. (2005): Augmentation of standard antidepressants with atypical antipsychotic agents for treatment-resistant major depressive disorder. *Essent. Psychopharmacol.* **6**, 209-220
622. Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, Burns AM, Worthington JJ, Alpert JE, Fava M, Nierenberg AA. (2005): Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* **66**, 1326-1330
623. Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, Murakami JL, Alpert JE, Rosenbaum JF, Fava M. (2004): Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* **65**, 217-221
624. Park RJ and Goodyer IM. (2000): Clinical guidelines for depressive disorders in childhood and adolescence. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **9**, 147-161
625. Parry BL, Curran ML, Stuenkel CA, Yokimozo M, Tarn L, Powell KA, Gillin JC. (2000): Can critically timed sleep deprivation be useful in pregnancy and postpartum depressions? *J Affect. Disord.* **60**, 201-212
626. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. (1996): Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* **347**, 233-237
627. Patel V, Chisholm D, Rabe-Hesketh S, Dias-Saxena F, Andrew G, Mann A. (2003): Efficacy and cost-effectiveness of drug and psychological treatments for common mental disorders in general health care in Goa, India: a randomised, controlled trial. *Lancet.* **361**, 33-39
628. Patten SB and Metz LM. (1997): Depression in multiple sclerosis. *Psychother. Psychosom.* **66**, 286-292
629. Paul IA, Nowak G, Layer RT, Popik P, Skolnick P. (1994): Adaptation of the N-methyl-D-aspartate receptor complex following chronic antidepressant treatments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **269**, 95-102
630. Pauwels PJ. (2000): Diverse signalling by 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors. *Biochem. Pharmacol.* **60**, 1743-1750
631. Paykel ES. (2001): Continuation and maintenance therapy in depression. *Br. Med. Bull.* **57**:145-59., 145-159
632. Paykel ES and Priest RG. (1992): Recognition and management of depression in general practice: consensus statement. *BMJ.* **305**, 1198-1202
633. Pearlman C and Obedian E. (1995): ECT-valproic acid interaction. *Gen. Hosp. Psychiatry* **17**, 456-457
634. Pedersen AG. (2005): Escitalopram and suicidality in adult depression and anxiety. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **20**, 139-143
635. Peet M and Horrobin DF. (2002): A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch. Gen. Psychiatry* **59**, 913-919
636. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, van Tilburg W. (2001): Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry* **58**, 221-227
637. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. (2000): Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* **403**, 17-25
638. Perez V, Soler J, Puigdemont D, Alvarez E, Artigas F. (1999): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. Grup de Recerca en Trastorns Afectius. *Arch. Gen. Psychiatry.* **56**, 375-379
639. Pesola GR and Avasarala J. (2002): Bupropion seizure proportion among new-onset generalized seizures and drug related seizures presenting to an emergency department. *J. Emerg. Med.* **22**, 235-239

640. Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RG, Rush AJ, Mueller M, Rummans TA, O'Connor KM, Rasmussen KG, Jr., Bernstein HJ, Biggs M, Bailine SH, Kellner CH. (2001): ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *J. ECT.* 17, 244-253
641. Peveler R, Kendrick T, Buxton M, Longworth L, Baldwin D, Moore M, Chatwin J, Goddard J, Thornett A, Smith H, Campbell M, Thompson C. (2005): A randomised controlled trial to compare the cost-effectiveness of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine. *Health Technol. Assess.* 9, 1-134, iii
642. Pevet P. (2002): Melatonin. *Dialogues Clin Neurosci* 4, 57-72
643. Pezawas L, Angst J, Kasper S. (2005): Recurrent brief depression revisited. *Int. Rev. Psychiatry* 17, 63-70
644. Pezawas L, Stamenkovic M, Kasper S. (2001): [Recurrent brief depressive episodes. Epidemiology, clinical aspects, diagnosis and therapy]. *Nervenarzt* 72, 169-180
645. Philibert RA, Richards L, Lynch CF, Winokur G. (1995): Effect of ECT on mortality and clinical outcome in geriatric unipolar depression. *J. Clin. Psychiatry* 56, 390-394
646. Philipp M, Kohnen R, Hiller KO. (1999): Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *BMJ* 319, 1534-1538
647. Phillips SD and Ringo P. (1995): Phenelzine and venlafaxine interaction. *Am. J. Psychiatry* 152, 1400-1401
648. Pincus HA, Zarin DA, Tanielian TL, Johnson JL, West JC, Pettit AR, Marcus SC, Kessler RC, McIntyre JS. (1999): Psychiatric patients and treatments in 1997: findings from the American Psychiatric Practice Research Network. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 441-449
649. Pisani F, Spina E, Oteri G. (1999): Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. *Epilepsia* 40 Suppl 10, S48-S56
650. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. (1986): Antidepressant effects of carbamazepine. *Am. J. Psychiatry* 143, 29-34
651. Praschak-Rieder N, Neumeister A, Hesselmann B, Willeit M, Barnas C, Kasper S. (1997): Suicidal tendencies as a complication of light therapy for seasonal affective disorder: a report of three cases. *J. Clin. Psychiatry* 58, 389-392
652. Prasko J, Horacek J, Klaschka J, Kosova J, Ondrackova I, Sipek J. (2002): Bright light therapy and/or imipramine for inpatients with recurrent non-seasonal depression. *Neuroendocrinol. Lett.* 23, 109-113
653. Preskorn SH. (1995): Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J. Clin. Psychiatry* 56 Suppl 6, 12-21
654. Price LH, Conwell Y, Nelson JC. (1983): Lithium augmentation of combined neuroleptic-tricyclic treatment in delusional depression. *Am. J. Psychiatry* 140, 318-322
655. Pridmore S, Bruno R, Turnier-Shea Y, Reid P, Rybak M. (2000): Comparison of unlimited numbers of rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT treatment sessions in major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol* 3,
656. Prien RF. (1990): Efficacy of continuation drug therapy of depression and anxiety: issues and methodologies. *J. Clin. Psychopharmacol.* 10, 86S-90S
657. Prien RF and Kupfer DJ. (1986): Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? *Am. J. Psychiatry.* 143, 18-23
658. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, Johnson WE. (1984): Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch. Gen. Psychiatry.* 41, 1096-1104
659. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM, Pettinati HM, Stephens S, Greenberg R, Rifas SL, Sackeim HA. (1996): Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am. J. Psychiatry* 153, 985-992
660. Prudic J, Sackeim HA, Devanand DP. (1990): Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res.* 31, 287-296
661. Puozzo C, Albin H, Vincon G, Deprez D, Raymond JM, Amouretti M. (1998): Pharmacokinetics of milnacipran in liver impairment. *Eur. J. Drug Metab Pharmacokinet.* 23, 273-279
662. Quitkin FM, Taylor BP, Kremer C. (2001): Does mirtazapine have a more rapid onset than SSRIs? *J. Clin. Psychiatry* 62, 358-361

663. Rabheru K. (2001): The use of electroconvulsive therapy in special patient populations. *Can. J. Psychiatry* 46, 710-719
664. Rabheru K and Persad E. (1997): A review of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. *Can. J. Psychiatry* 42, 476-484
665. Rabiner EA, Bhagwagar Z, Gunn RN, Sargent PA, Bench CJ, Cowen PJ, Grasby PM. (2001): Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: PET evidence that the dose used in clinical trials is too low. *Am. J. Psychiatry*. **158**, 2080-2082
666. Ramaekers JG. (2003): Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. *J. Clin. Psychiatry* 64, 20-29
667. Ramana R, Paykel ES, Cooper Z, Hayhurst H, Saxty M, Surtees PG. (1995): Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol. Med.* 25, 1161-1170
668. Rampello L, Chiechio S, Nicoletti G, Alvano A, Vecchio I, Raffaele R, Malaguarnera M. (2004): Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* **173**, 73-78
669. Rampono J, Kristensen JH, Hackett LP, Paech M, Kohan R, Ilett KF. (2000): Citalopram and demethylcitalopram in human milk; distribution, excretion and effects in breast fed infants. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 50, 263-268
670. Rao KM, Gangadhar BN, Janakiramaiah N. (1993): Nonconvulsive Status Epilepticus after the Ninth Electroconvulsive Therapy. *Convuls. Ther.* 9, 128-129
671. Rapaport MH, Schneider LS, Dunner DL, Davies JT, Pitts CD. (2003): Efficacy of controlled-release paroxetine in the treatment of late-life depression. *J. Clin. Psychiatry* 64, 1065-1074
672. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks LA, Dunkin JJ, Davtyan C, Elman S, Rapkin AJ. (2002): Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women. *J Clin. Psychiatry*. **63 Suppl 7:45-8.**, 45-48
673. Rasmussen KG, Sampson SM, Rummans TA. (2002): Electroconvulsive therapy and newer modalities for the treatment of medication-refractory mental illness. *Mayo Clin. Proc.* **77**, 552-556
674. Rasmussen NA, Schroder P, Olsen LR, Brodsgaard M, Unden M, Bech P. (2005): Modafinil augmentation in depressed patients with partial response to antidepressants: a pilot study on self-reported symptoms covered by the Major Depression Inventory (MDI) and the Symptom Checklist (SCL-92). *Nord. J Psychiatry*. 59, 173-178
675. Raven PW, O'Dwyer A-M, Taylor NF, Checkley SA. (1996): The relationship between the effects of metyrapone treatment on depressed mood and urinary steroid profiles. *Psychoneuroendocrinol.* 21, 277-286
676. Ravindran AV, Anisman H, Merali Z, Charbonneau Y, Telner J, Bialik RJ, Wiens A, Ellis J, Griffiths J. (1999): Treatment of primary dysthymia with group cognitive therapy and pharmacotherapy: clinical symptoms and functional impairments. *Am. J. Psychiatry* **156**, 1608-1617
677. Rees AM, Austin MP, Parker G. (2005): Role of omega-3 fatty acids as a treatment for depression in the perinatal period. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 39, 274-280
678. Reimherr FW, Hodges MR, Hill GE, Wong KC. (1977): Prolongation of muscle relaxant effects by lithium carbonate. *Am. J. Psychiatry* **134**, 205-206
679. Remick RA, Campos PE, Misri S, Miles JE, Van Wyck FJ. (1982): A comparison of the safety and efficacy of bupropion HCL and amitriptyline hcl in depressed outpatients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 6, 523-527
680. Revicki DA, Brown RE, Keller MB, Gonzales J, Culpepper L, Hales RE. (1997): Cost-effectiveness of newer antidepressants compared with tricyclic antidepressants in managed care settings. *J. Clin. Psychiatry*. **58**, 47-58
681. Reynolds CF, III, Frank E, Perel JM, Imber SD, Comes C, Miller MD, Mazumdar S, Houck PR, Dew MA, Stack JA, Pollock BG, Kupfer DJ. (1999): Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA*. **281**, 39-45
682. Richelson E. (2001): Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin. Proc.* 76, 511-527
683. Ridout F, Meadows R, Johnsen S, Hindmarch I. (2003): A placebo controlled investigation into the effects of paroxetine and mirtazapine on measures related to car driving performance. *Hum. Psychopharmacol.* **18**, 261-269

684. Riecher-Rossler A. (2000): Psychische Erkrankungen bei Frauen - Einige Argumente für eine geschlechtersensible Psychiatrie und Psychotherapie. [Mental diseases in women - some arguments for a gender-sensitive psychiatry and psychotherapy]. *Z. Psychosom. Med Psychother.* **46**, 129-139
685. Riecher-Rossler, A., Kuhl, H. & Bitzer, J. Psychische Störungen in Zeiten hormoneller Umstellung - eine selektive Übersicht. (2006) Neuropsychiatrie Ref Type: In Press
686. Rihmer Z, Appleby L, Rihmer A, Belso N. (2000): Decreasing suicide in Hungary. *Br. J Psychiatry.* **177**:84., 84
687. Risch NJ. (2000): Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* **405**, 847-856
688. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, Fanner A, Jablenski A, Pickens R, Regier DA. (1988): The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch. Gen. Psychiatry.* **45**, 1069-1077
689. Robinson DS, Lerfald SC, Bennett B, Laux D, Devereaux E, Kayser A, Corcella J, Albright D. (1991): Continuation and maintenance treatment of major depression with the monoamine oxidase inhibitor phenelzine: a double-blind placebo-controlled discontinuation study. *Psychopharmacol. Bull.* **27**, 31-39
690. Robinson WS. (1950): Ecological correlations and the behavior of individuals. *American Sociological Review* **15**, 351-357
691. Rocca P, Fonzo V, Ravizza L, Rocca G, Scotta M, Zanalda E, Bogetto F. (2002): A comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder. *J. Affect. Disord.* **70**, 313-317
692. Rohland BM, Carroll BT, Jacoby RG. (1993): ECT in the treatment of the catatonic syndrome. *J. Affect. Disord.* **29**, 255-261
693. Rojo JE, Ros S, Agüera L, de la GJ, de Pedro JM. (2005): Combined antidepressants: clinical experience. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* **25**-31, 36
694. Roman FJ, Pascaud X, Martin B, Vauche D, Junien JL. (1990): JO 1784, a potent and selective ligand for rat and mouse brain sigma-sites. *J. Pharm. Pharmacol.* **42**, 439-440
695. Romeo R, Patel A, Knapp M, Thomas C (2004): The cost-effectiveness of mirtazapine versus paroxetine in treating people with depression in primary care. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **19**, 125-134
696. Roose SP, Sackeim HA, Krishnan KR, Pollock BG, Alexopoulos G, Lavretsky H, Katz IR, Hakkarainen H. (2004): Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry* **161**, 2050-2059
697. Roose SP and Schatzberg AF. (2005): The efficacy of antidepressants in the treatment of late-life depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* **25**, S1-S7
698. Roschke J, Wolf C, Müller MJ, Wagner P, Mann K, Grozinger M, Bech S. (2000): The benefit from whole body acupuncture in major depression. *J. Affect. Disord.* **57**, 73-81
699. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. (1998): Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol. Psychiatry* **44**, 77-87
700. Rosenthal NE, Sack DA, Carpenter CJ, Parry BL, Mendelson WB, Wehr TA. (1985): Antidepressant effects of light in seasonal affective disorder. *Am. J. Psychiatry* **142**, 163-170
701. Ross S and Williams D. (2005): Bupropion: risks and benefits. *Expert. Opin. Drug Saf* **4**, 995-1003
702. Rossello J and Bernal G. (1999): The efficacy of cognitive-behavioral and interpersonal treatments for depression in Puerto Rican adolescents. *J. Consult Clin. Psychol.* **67**, 734-745
703. Rossini D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E. (2005): Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res* **137**,
704. Roth, A. & Fonagy, P. (2004): What Works for Whom? Guilford Press, New York
705. Rothschild AJ. (1996): Management of psychotic, treatment-resistant depression. *Psychiatr. Clin. North Am.* **19**, 237-252
706. Roxanas MG and Machado JF. (1998): Serotonin syndrome in combined moclobemide and venlafaxine ingestion. *Med. J. Aust.* **168**, 523-524
707. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, Mansur C, Myczkowski ML, Moreno RA, Marcolin MA. (2005): Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* **57**,
708. Rupprecht R. (1997): The neuropsychopharmacological potential of neuroactive steroids. *J. Psychiatr. Res.* **31**, 297-314

709. Rupprecht R, Baghai TC, Moller HJ. (2004): [New developments in pharmacotherapy of depression]. *Nervenarzt* 75, 273-280
710. Rupprecht R and Holsboer F. (1999): Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci.* 22, 410-416
711. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. (2000): Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 355, 548-549
712. Rush AJ. (1999): Strategies and tactics in the management of maintenance treatment for depressed patients. *J Clin. Psychiatry.* 60 Suppl 14:21-6; discussion 31-5., 21-26
713. Rush AJ, Crismon ML, Kashner TM, Toprac MG, Carmody TJ, Trivedi MH, Suppes T, Miller AL, Biggs MM, Shores-Wilson K, Witte BP, Shon SP, Rago WV, Altshuler KZ. (2003a): Texas Medication Algorithm Project, phase 3 (TMAP-3): rationale and study design. *J. Clin. Psychiatry.* 64, 357-369
714. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, Thase ME, Nierenberg AA, Quitkin FM, Kashner TM, Kupfer DJ, Rosenbaum JF, Alpert J, Stewart JW, McGrath PJ, Biggs MM, Shores-Wilson K, Lebowitz BD, Ritz L, Niederehe G. (2004): Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin. Trials* 25, 119-142
715. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK, Jr., Goodman R. (2000): Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 47,
716. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Rittberg BR, Burke WJ, Rapaport MH, Zajecka J, Nierenberg AA, Husain MM, Ginsberg D, Cooke RG. (2005a): Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol. Psychiatry* 58, 347-354
717. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, George MS, Brannan SK, Davis SM, Lavori P, Howland R, Kling MA, Rittberg B, Carpenter L, Ninan P, Moreno F, Schwartz T, Conway C, Burke M, Barry JJ. (2005b): Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol. Psychiatry* 58, 355-363
718. Rush,A.J. & Thase,M.E. (1999): Maj.M. & Sartorius,N. (eds.), pp. 161-206 (John Wiley & Sons, Chichester,
719. Rush AJ, Thase ME, Dube S. (2003b): Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biol. Psychiatry* 53, 743-753
720. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M. (2006): Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N. Engl. J. Med* 354, 1231-1242
721. Rybakowski JK, Suwalska A, Chlopocka-Wozniak M. (1999): Potentiation of antidepressants with lithium or carbamazepine in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology* 40, 134-139
722. Saarto T and Wiffen PJ. (2005): Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD005454
723. Sachdev PS and Sachdev J. (2005): Long-term outcome of neurosurgery for the treatment of resistant depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 17, 478-485
724. Sackeim HA. (2001): The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* 62 Suppl 16, 10-17
725. Sackeim HA, Decina P, Kanzler M, Kerr B, Malitz S. (1987): Effects of electrode placement on the efficacy of titrated, low-dose ECT. *Am. J. Psychiatry* 144, 1449-1455
726. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, McElhiney MC, Coleman EA, Settembrino JM. (1993): Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N. Engl. J. Med* 328, 839-846
727. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, Fitzsimons L, Moody BJ, Clark J. (2000): A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 425-434
728. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Johnson CR, Seidman S, Giller C, Haines S, Simpson RK, Jr., Goodman RR. (2001): Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 25, 713-728

729. Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castren M, Castren E. (2005): Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. *J. Neurosci.* **25**, 1089-1094
730. Samuelian JC and Hackett D. (1998): A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. *J. Psychopharmacol.* **12**, 273-278
731. Sanacora G, Mason GF, Krystal JH. (2000): Impairment of GABAergic transmission in depression: new insights from neuroimaging studies. *Crit Rev. Neurobiol.* **14**, 23-45
732. Sanchez C, Bogeso KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C (2004): Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology (Berl)* **174**, 163-176
733. Santarelli L, Gobbi G, Debs PC, Sibille ET, Blier P, Hen R, Heath MJ. (2001): Genetic and pharmacological disruption of neurokinin 1 receptor function decreases anxiety-related behaviors and increases serotonergic function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **98**, 1912-1917
734. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. (2003): Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* **301**, 805-809
735. Sartorius A and Henn FA. (2005a): [Continuation ECT]. *Psychiatr. Prax.* **32**, 408-411
736. Sartorius A and Henn FA. (2005b): [Treating depressive disorders with continuation electroconvulsive therapy.]. *Nervenarzt* **76**, 1363-1369
737. Sartorius A, Wolf J, Henn FA. (2005c): Lithium and ECT~concurrent use still demands attention: three case reports. *World J. Biol. Psychiatry* **6**, 121-124
738. Sartorius N. (1974): Description and classification of depressive disorders. Contributions for the definition of the therapy-resistance and of therapy resistant depressions. *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.* **7**, 76-79
739. Saxena S, Paraje G, Sharan P, Karam G, Sadana R. (2006): The 10/90 divide in mental health research: trends over a 10-year period. *Br. J. Psychiatry* **188**, 81-82
740. scamps-Francois C, Yous S, Chavatte P, Audinot V, Bonnaud A, Boutin JA, Delagrangé P, Bennejean C, Renard P, Lesieur D. (2003): Design and synthesis of naphthalenic dimers as selective MT1 melatoninergic ligands. *J. Med. Chem.* **46**, 1127-1129
741. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM, Jr. (2002): Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **10**, 541-550
742. Scheibe S, Preuschhof C, Cristi C, Bagby RM. (2003): Are there gender differences in major depression and its response to antidepressants? *J Affect. Disord.* **75**, 223-235
743. Schilgen B and Tolle R. (1980): Partial sleep deprivation as therapy for depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **37**, 261-21 \
744. Schillevoort I, van Puijenbroek EP, de BA, Roos RA, Jansen PA, Leufkens HG. (2002): Extrapyramidal syndromes associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a case-control study using spontaneous reports. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **17**, 75-79
745. Schirren CA and Baretton G. (2000): Nefazodone-induced acute liver failure. *Am. J. Gastroenterol.* **95**, 1596-1597
746. Schmauss M, Kapfhammer HP, Meyr P, Hoff P. (1988): Combined MAO-inhibitor and tri- (tetra) cyclic antidepressant treatment in therapy resistant depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **12**, 523-532
747. Schneider LS, Nelson JC, Clary CM, Newhouse P, Krishnan KR, Shiovitz T, Weihs K. (2003): An 8-week multicenter, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study of sertraline in elderly outpatients with major depression. *Am. J. Psychiatry* **160**, 1277-1285
748. Schneider LS, Small GW, Clary CM. (2001): Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women. *Am. J Geriatr. Psychiatry.* **9**, 393-399
749. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. (1997): Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. Fluoxetine Collaborative Study Group. *Am. J Geriatr. Psychiatry.* **5**, 97-106
750. Schou M. (1995): Prophylactic lithium treatment of unipolar and bipolar manic-depressive illness. *Psychopathology.* **28 Suppl 1:81-5.**, 81-85
751. Schrader E. (2000): Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **15**, 61-68

752. SchUle C, Zwanzger P, Baghai T, Mikhael P, Thoma H, Moller HJ, Rupprecht R, Padberg F. (2003): Effects of antidepressant pharmacotherapy after repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: an open follow-up study. *J. Psychiatr. Res.* 37, 145-153
753. Schulz R, Beach SR, Ives DG, Martire LM, Ariyo AA, Kop WJ. (2000): Association between depression and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.* **160**, 1761-1768
754. Schulze TG, Muller DJ, Krauss H, Scherk H, Ohlraun S, Syagailo YV, Windemuth C, Neidt H, Grassle M, Papassotiropoulos A, Heun R, Nothen MM, Maier W, Lesch KP, Rietschel M. (2000): Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder. *Am. J. Med. Genet.* 96, 801-803
755. Schulze-Rauschenbach SC, Harms U, Schlaepfer TE, Maier W, Falkai P, Wagner M. (2005): Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry* **186**,
756. Schuurman AG, Van den AM, Ensink KT, Metsemakers JF, Knottnerus JA, Leentjens AF, Buntinx F. (2002): Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* **58**, 1501-1504
757. Schwarz MJ and Ackenheil M. (2002): The role of substance P in depression: therapeutic indications. *Dialogues. Clin. Neurosci.* 4, 21-29
758. Scott AI and Freeman CP. (1992): Edinburgh primary care depression study: treatment outcome, patient satisfaction, and cost after 16 weeks. *BMJ.* **304**, 883-887
759. Segrave R and Nathan PJ. (2005): Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: accounting for the variability of results of placebo-controlled double-blind studies in patients with major depression. *Hum. Psychopharmacol.* **20**, 163-174
760. Serebruany VL. (2006): Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *Л/и. J. Med.* **119**, 113-116
761. Serretti A, Artioli P, Quartesan R. (2005): Pharmacogenetics in the treatment of depression: pharmacodynamic studies. *Pharmacogenet. Genomics* **15**, 61-67
762. Serretti A, Cusin C, Lattuada E, di Bella D, Catalano M, Smeraldi E. (1999): Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) is not associated with depressive symptomatology in mood disorders A Serretti /a, Cusin, E Lattuada, D Di Bella, M Catalano and E Smeraldi *Mol. Psychiatry* 4 280-283
763. Shea MT, Widiger TA, Klein MH. (1992): Comorbidity of personality disorders and depression: implications for treatment. *J. Consult Clin. Psychol.* **60**, 857-868
764. Sheehan JD and Shelley RK. (1990): Leucopenia secondary to carbamazepine despite concurrent lithium treatment. *Br. J. Psychiatry* **157**, 911-912
765. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. (2003): Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am. J. Psychiatry* **160**, 1516-1518
766. Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL, Hirschfeld R, Thase ME, Russell J, Lydiard RB, Crits-Cristoph P, Gallop R, Todd L, Hellerstein D, Goodnick P, Keitner G, Stahl SM, Halbreich U. (2001a): Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *JAMA* **285**, 1978-1986
767. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY. (2001b): A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am. J. Psychiatry.* **158**, 131-134
768. Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, Sanger TM, Van Campen LE, Case M, Briggs SD, Tollefson GD. (2005): Olanzapine/Fluoxetine Combination for Treatment-Resistant Depression: A Controlled Study of SSRI and Nortriptyline Resistance. *J. Clin. Psychiatry.* **66**, 1289-1297
769. Shepherd G, Velez LI, Keyes DC. (2004): Intentional bupropion overdoses. *J. Emerg. Med* **21**, 147-151
770. Shim YS and Yang DW. (2006): Depression as prognostic factor: 6 months follow-up in a geriatric institution. *Arch. Gerontol. Geriatr.* .
771. Silva RC and Brandao ML. (2000): Acute and chronic effects of gepirone and fluoxetine in rats tested in the elevated plus-maze: an ethological analysis. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 65, 209-216
772. Silvers KM, Woolley CC, Hamilton FC, Watts PM, Watson RA. (2005): Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins Leukot. Essent Fatty Acids* 72, 211 -218

773. Simeon JG, Dinicola VF, Ferguson HB, Copping W. (1990): Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **14**, 791-795
774. Simon GE, Heiligenstein J, Revicki D, VonKorff M, Katon WJ, Ludman E, Grothaus L, Wagner E. (1999a): Long-term outcomes of initial antidepressant drug choice in a "real world" randomized trial. *Arch. Fam. Med.* **8**, 319-325
775. Simon GE, Revicki D, Heiligenstein J, Grothaus L, VonKorff M, Katon WJ, Hylan TR. (2000a): Recovery from depression, work productivity, and health care costs among primary care patients. *Gen. Hosp. Psychiatry* **22**, 153-162
776. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. (2006): Suicide risk during antidepressant treatment. *Am. J. Psychiatry* **163**, 41-47
777. Simon GE, Von Korff M, Ludman EJ, Katon WJ, Rutter C, Unutzer J, Lin EH, Bush T, Walker E. (2002): Cost-effectiveness of a program to prevent depression relapse in primary care. *Med. Care* **40**, 941-950
778. Simon GE, VonKorff M, Heiligenstein JH, Revicki DA, Grothaus L, Katon W, Wagner EH. (1996): Initial antidepressant choice in primary care. Effectiveness and cost of fluoxetine vs tricyclic antidepressants. *JAMA* **275**, 1897-1902
779. Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J. (1999b): An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N. Engl. J. Med.* **341**, 1329-1335
780. Simon GE, VonKorff M, Rutter C, Wagner E. (2000b): Randomised trial of monitoring, feedback, and management of care by telephone to improve treatment of depression in primary care. *BMJ* **320**, 550-554
781. Simon JS and Nemeroff CB. (2005): Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* **66**, 1216-1220
782. Simpson HB, Liebowitz MR, Foa EB, Kozak MJ, Schmidt AB, Rowan V, Petkova E, Kjernisted K, Huppert JD, Franklin ME, Davies SO, Campeas R. (2004): Post-treatment effects of exposure therapy and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Depress. Anxiety* **19**, 225-233
783. Singh NA, Clements KM, Singh MA. (2001): The efficacy of exercise as a long-term antidepressant in elderly subjects: a randomized, controlled trial. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **56**, M497-M504
784. Sir A, D'Souza RF, Uguz S, George T, Vahip S, Hopwood M, Martin AJ, Lam W, Burt T. (2005): Randomized Trial of Sertraline Versus Venlafaxine XR in Major Depression: Efficacy and Discontinuation Symptoms. *J. Clin. Psychiatry* **66**, 1312-1320
785. Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ. (2004): Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **18**, 1-21
786. Smeraldi E, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Colombo C (1999): Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression. A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* **20**, 380-385
787. Smith CA and Hay PP. (2005): Acupuncture for depression. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD004046
788. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. (2002): Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* **180**, 396-404
789. Smith RS. (1991): The macrophage theory of depression. *Med. Hypotheses* **35**, 298-306
790. Sokolski KN, Conney JC, Brown BJ, DeMet EM. (2004): Once-daily high-dose pindolol for SSRI-refractory depression. *Psychiatry Res.* **125**, 81-86
791. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, Coryell W, Warshaw M, Turvey C, Maser JD, Endicott J. (2000): Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* **157**, 229-233
792. Sondergard L, Kvist K, Andersen PK, Kessing LV. (2006): Do antidepressants precipitate youth suicide? A nationwide pharmacoepidemiological study. *Eur. Child Ado J. Psychiatry*
793. Sontrop J and Campbell MK. (2006): omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: A review of the evidence and a methodological critique. *Prev. Med.* **42**, 4-13
794. Sotsky SM, Glass DR, Shea MT, Pilkonis PA, Collins JF, Elkin I, Watkins JT, Imber SD, Leber WR, Moyer J., (1991): Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am. J Psychiatry* **148**, 997-1008

795. Souza FG and Goodwin GM. (1991): Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. **158:666-75.**, 666-675
796. Sovner R and Fogelman S. (2002): Ketoconazole therapy for atypical depression. *J. Clin. Psychiatry* **57**, 227-228
797. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, Langfitt JT, Walczak TS, Pacia SV, Ebrahimi N, Frobish D. (2003): Initial outcomes in the Multicenter Study of Epilepsy Surgery. *Neurology* **61**, 1680-1685
798. Stahl SM. (1998): Selecting an antidepressant by using mechanism of action to enhance efficacy and avoid side effects. *J. Clin. Psychiatry* **59**, 23-29
799. Stahl SM. (2001): Effects of estrogen on the central nervous system. *J. Clin. Psychiatry* **62**, 317-318
800. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. (2005): SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS. Spectr.* **10**, 732-747
801. Starkstein SE, Petracca G, Teson A, Chmerinski E, Merello M, Migliorelli R, Leiguarda R. (1996): Catatonia in depression: prevalence, clinical correlates, and validation of a scale. *J. Neurol, Neurosurg. Psychiatry* **60**, 326-332
802. Stassen HH and Angst J. (1998): Delayed Onset of Action of Antidepressants- Fact or Fiction? *CNS. Drugs* **9**, 177-184
803. Stein DJ, Zungu-Dirwayi N, Der Linden GJ, Seedat S. (2000): Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD002795
804. Steinacher L, Vandel P, Zullino DF, Eap CB, Brawand-Amey M, Baumann P. (2002): Carbamazepine augmentation in depressive patients non-responding to citalopram: a pharmacokinetic and clinical pilot study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **12**, 255-260
805. Stotz G, Woggon B, Angst J. (1999): Psychostimulants in the therapy of treatment-resistant depression. Review of the literature and findings from a retrospective study in 65 depressed patients. *Dialogues. Clin. Neurosci.* **1**, 165-174
806. Stout SC, Owens MJ, Nemeroff CB. (2001): Neurokinin(1) receptor antagonists as potential antidepressants. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **41**, 877-906
807. Sturm R and Wells KB. (1995): How can care for depression become more cost-effective? *JAMA.* **273**, 51-58
808. Sugahara H, Tokunaga S, Kondo T, Akamine M, Yoshimasu K, Fujisawa K, Fukudome K, Kanemitsu Y, Kubo C. (2005): Comparative adherence to antidepressant drugs in a non-psychiatric outpatient clinic setting in Japan. *Primary Care & Community Psychiatry* **10**, 57-62
809. Sulser F, Vetulani J, Mobley PL. (1978): Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem. Pharmacol.* **27**, 257-261
810. Suri A, Reddy S, Gonzales C, Knadler MP, Branch RA, Skinner MH. (2005): Duloxetine pharmacokinetics in cirrhotics compared with healthy subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **43**, 78-84
811. Suri RA, Altshuler LL, Burt VK, Hendrick VC. (1998): Managing psychiatric medications in the breast-feeding woman. *Medscape. Womens Health* **3**, 1
812. Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. (2001): Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials. *J. Clin. Psychiatry* **62**, 256-260
813. Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, Flajolet M, Zhang X, El YM, Vaugeois JM, Nomikos GG, Greengard P. (2006): Alterations in 5-HT1B receptor function by pi 1 in depression-like states. *Science* **311**, 77-80
814. Svestka J, Rysanek R, Ceskova E. (1990): Sodium valproate in the treatment of endogenous depression. *Activ Nerv Super* **32**, 231 -232
815. Szanto K, Mulsant BH, Houck P, Dew MA, Reynolds CF, HI. (2003): Occurrence and course of suicidality during short-term treatment of late-life depression. *Arch Gen Psychiatry.* **60**, 610-617
816. Szegedi A, Kohnen R, Dienel A, Kieser M. (2005a): Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *5M/330*, 503
817. Szegedi A and Schwertfeger N. (2005b): Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability. *Expert. Opin. Pharmacother.* **6**, 631-641
818. Tamminga CA, Nemeroff CB, Blakely RD, Brady L, Carter CS, Davis KL, Dingedine R, Gorman JM, Grigoriadis DE, Henderson DC, RB BI, Killen J, Laughren TP, McDonald WM, GM Jr MM, Paul SM, Rudorfer MV, Sausville E, Schatzberg AF, Scolnick EM, Suppes T. (2002): Developing novel treatments for mood disorders: accelerating discovery. *Biol. Psychiatry* **52**, 589-609

819. Tardiff K, Marzuk PM, Leon AC. (2002): Role of antidepressants in murder and suicide. *Am. J. Psychiatry* **159**, 1248-1249
820. Taylor DP, Carter RB, Eison AS, Mullins UL, Smith HL, Torrente JR, Wright RN, Yocca FD. (1995): Pharmacology and neurochemistry of nefazodone, a novel antidepressant drug. *J. Clin. Psychiatry* **56 Suppl 6**, 3-11
821. Taylor MA and Fink M. (2003): Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am. J. Psychiatry* **160**, 1233-1241
822. Taylor, M.A. & Fink, M. (2006): Melancholia: The Diagnosis, Pathophysiology and Treatment of Depressive Illness. Cambridge University Press, Cambridge
823. Terman M and Terman JS. (2005): Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS. Spectr.* **10**, 647-663
824. Thakore JH and Dinan TG. (1995): Cortisol synthesis inhibition: A new treatment strategy for the clinical and endocrine manifestations of depression. *Biol. Psychiatry* **37**, 364-368
825. Thase ME. (1999a): Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J. Clin. Psychiatry* **60 Suppl 17**, 28-31
826. Thase ME. (1999b): Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery. *J. Clin. Psychiatry*. **60 Suppl 6**, 15-19
827. Thase ME. (2006): Managing depressive and anxiety disorders with escitalopram. *Expert. Opin. Pharmacother.* **7**, 429-440
828. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF, III, Pilonis PA, Hurley K, Grochocinski V, Kupfer DJ. (1997): Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch. Gen. Psychiatry* **54**, 1009-1015
829. Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. (1992): Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: A double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am. J. Psychiatry* **149**, 195-198
830. Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. (1995): MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* **12**, 185-219
831. Thiels C, Linden M, Grieger F, Leonard J. (2005): Gender differences in routine treatment of depressed outpatients with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline. *Int Clin Psychopharmacol.* **20**, 1-7
832. Thomas CM and Morris S. (2003): Cost of depression among adults in England in 2000. *Br. J. Psychiatry*. **183:514-9.**, 514-519
833. Thomas CS and Read DA. (1990): Mianserin, agranulocytosis, and suicide. *Lancet* **336**, 1511
834. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S. (1995): A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The Fluoxetine Collaborative Study Group. *Int. Psychogeriatr.* **7**, 89-104
835. Tossani E, Cassano P, Fava M. (2005): Depression and renal disease. *Semin. Dial.* **18**, 73-81
836. Tran PV, Bymaster FP, McNamara RK, Potter WZ. (2003): Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* **23**, 78-86
837. Trautmann-Sponsel RD and Dienel A. (2004): Safety of Hypericum extract in mildly to moderately depressed outpatients: a review based on data from three randomized, placebo-controlled trials. *J. Affect. Disord.* **82**, 303-307
838. Trescoli-Serrano C and Smith NK. (1996): Sertraline-induced agranulocytosis. *Postgrad. Med. J.* **72**, 446
839. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, Ritz L, Nierenberg AA, Lebowitz BD, Biggs MM, Luther JF, Shores-Wilson K, Rush AJ. (2006): Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N. Engl. J. Med.* **354**, 1243-1252
840. Trivedi MH, Rush AJ, Crismon ML, Kashner TM, Toprac MG, Carmody TJ, Key T, Biggs MM, Shores-Wilson K, Witte B, Suppes T, Miller AL, Altshuler KZ, Shon SP. (2004): Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project. *Arch. Gen. Psychiatry*. **61**, 669-680
841. Tuma S, Strubbe JJ, Mocaer E, Koolhaas JM. (2002): S20098 affects the free-running rhythms of body temperature and activity and decreases light-induced phase delay of circadian rhythms of the rat. *Chronobiol. Int.* **18**, 781-799
842. Tzimas GN, Dion B, Deschenes M. (2003): Early onset, nefazodone-induced fulminant hepatic failure. *Am. J. Gastroenterol.* **98**, 1663-1664

843. Uebelhack R, Gruenwald J, Graubaum HJ, Busch R. (2004): Efficacy and tolerability of Hypericum extract STW 3-VI in patients with moderate depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Adv. Ther.* 21, 265-275
844. Ural AU, Avcu F, Gokcil Z, Nevruz O, Cetin T. (2005): Leucopenia and thrombocytopenia possibly associated with lamotrigine use in a patient. *Epileptic. Disord.* 7, 33-35
845. Valuck RJ, Libby AM, Sills MR, Giese AA, Allen RR. (2004): Antidepressant treatment and risk of suicide attempt by adolescents with major depressive disorder: a propensity-adjusted retrospective cohort study. *CNS. Drugs* 18, 1119-1132
846. Van Amerongen AP, Ferrey G, Tournoux A. (2002): A randomised, double-blind comparison of milnacipran and imipramine in the treatment of depression. *J. Affect. Disord.* 72, 21-31
847. van Baardewijk M, Vis PM, Einarson TR. (2005): Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder. *Curr. Med. Res. Opin.* 21, 1271-1279
848. van Balkom AJ, Bakker A, Spinhoven P, Blaauw BM, Smeenk S, Ruesink B. (1997): A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatments. *J. Nerv. Ment. Dis.* 185, 510-516
849. van Calcker D. & Berger, M. (2000): Affektive Erkrankungen. Richtlinienentwurf der DGPPN. Steinkopff, Darmstadt
850. van Moffaert M, de WJ, Vereecken A, Dierick M, Evrard JL, Wilmotte J, Mendlewicz J. (1995): Mirtazapine is more effective than trazodone: a double-blind controlled study in hospitalized patients with major depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 10, 3-9
851. Van Reeth O, Olivares E, Zhang Y, Tripathi B, Turek FW. (1999): Chronobiotic effects of gepirone, a potential antidepressant with 5HT_{1A} receptor partial agonist properties. *Behav. Pharmacol.* 10, 119-130
852. van Waarde JA and Stek ML. (2001): [Electroconvulsive therapy effective and safe in 55 patients aged 56 years and older with mood disorders and physical comorbidity]. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 145, 1693-1697
853. Varney NR, Garvey MJ, Cook BL, Campbell DA, Roberts RJ. (1993): Identification of treatment-resistant depressives who respond favorably to carbamazepine. *Ann. Clin. Psychiatry* 5, 117-122
854. Vis PM, van BM, Einarson TR. (2005): Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann. Pharmacother.* 39, 1798-1807
855. Volz HP and Laux P. (2000): Potential treatment for subthreshold and mild depression: a comparison of St. John's wort extracts and fluoxetine. *Compr. Psychiatry* 41, 133-137
856. Wade AG, Toumi I, Hemels ME. (2005a): A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression in the United Kingdom. *Clin. Ther.* 27, 486-496
857. Wade AG, Toumi I, Hemels ME. (2005b): A probabilistic cost-effectiveness analysis of escitalopram, generic citalopram and venlafaxine as a first-line treatment of major depressive disorder in the UK. *Curr. Med. Res. Opin.* 21, 631-642
858. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, Childress A, Donnelly C, Deas D. (2003): Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 290, 1033-1041
859. Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Saikali K. (2006): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 45, 280-288
860. Wagner KD, Robb AS, Findling RL, Jin J, Gutierrez MM, Heydorn WE. (2004): A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am. J. Psychiatry* 161, 1079-1083
861. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. (1998): Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J. Clin. Psychopharmacol.* 18, 274-281
862. Walker R and Swartz CM. (1994): Electroconvulsive therapy during high-risk pregnancy. *Gen. Hosp. Psychiatry* 16, 348-353
863. Wallace AE, Neily J, Weeks WB, Friedman MJ. (2006): A cumulative meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric depression: did unpublished studies influence the efficacy/safety debate? *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 16, 37-58
864. Warneke L. (1993): Managing resistant depression. When patients do not respond to therapy. *Can. Fam. Physician* 39, 843-850

865. Wassermann EM. (1998): Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **108**,
866. Ween JE. (2005): Prophylactic mirtazapine may help to prevent post-stroke depression in people with good cognitive function. *Evid. Based. Ment. Health* **8**, 74
867. Weihs KL, Settle EC, Jr., Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA. (2000): Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J. Clin. Psychiatry* **61**, 196-202
868. Weinrieb RM, Auriacombe M, Lynch KG, Lewis JD. (2005): Selective serotonin re-uptake inhibitors and the risk of bleeding. *Expert. Opin. Drug Saf* **4**, 337-344
869. Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, Bilker WB, Balderston C, Duda JE, Katz IR, Stern MB. (2005): Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord.* **20**, 1161-1169
870. Weissman, M.M., Markowitz, J.C. & Klerman, G.L. (2000): Comprehensive Guide to Interpersonal Psychotherapy. New York
871. Wen SW, Yang Q, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Nimrod C, Walker M. (2006): Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **194**, 961-966
872. Wharton RN, Perel JM, Dayton PG, Malitz S. (1971): A potential clinical use for methylphenidate with tricyclic antidepressants. *Am. J. Psychiatry.* **127**, 1619-1625
873. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. (2004): Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* **363**, 1341-1345
874. WHO. (2005): WHO Resource Book on Mental Health, Human Rights and Legislation.
875. Wichers M and Maes M. (2002): The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **5**, 375-388
876. Wilcox CS, Ferguson JM, Dale JL, Heiser JF. (1996): A double-blind trial of low- and high-dose ranges of gepirone-ER compared with placebo in the treatment of depressed outpatients. *Psychopharmacol. Bull.* **32**, 335-342
877. Wilde MI and Benfield P. (1995): Tianeptine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depression and coexisting anxiety and depression. *Drugs* **49**, 411-439
878. Wilson K, Mottram P, Sivananthan A, Nightingale A. (2001): Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD000561
879. Wingen M, Bothmer J, Langer S, Ramaekers JG. (2005): Actual driving performance and psychomotor function in healthy subjects after acute and subchronic treatment with escitalopram, mirtazapine, and placebo: a crossover trial. *J. Clin. Psychiatry* **66**, 436-443
880. Winkler D, Pjrek E, Kasper S. (2005): Anger attacks in depression—evidence for a male depressive syndrome. *Psychother. Psychosom.* **74**, 303-307
881. Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarin D, Frank E. (1999): Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA* **282**, 1264-1269
882. Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES, Appelbaum PS, Gelenberg AJ, Leonard HL, Frank E. (2000): Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am. J. Psychiatry* **157**, 1933-1940
883. Wittchen HU. (1994): Reliability and validity studies of the WHO-Composite International Diagnostic Interview (CIDI): a critical review. *J Psychiatr. Res.* **28**, 57-84
884. Wittchen HU and Pittrow D. (2002): Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Hum. Psychopharmacol.* **17 Suppl 1:S1-11.**, S1-11
885. Woelk H. (2000): Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ* **321**, 536-539
886. Wohlfarth T, Storosum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ, Fouwels A, van den BW. (2004): Response to tricyclic antidepressants: independent of gender? *Am. J Psychiatry.* **161**, 370-372

887. Wohlfarth TD, van Zwieten BJ, Lekkerkerker FJ, Gispen-de Wied CC, Ruis JR, Elferink AJ, Storosum JG. (2006): Antidepressants use in children and adolescents and the risk of suicide. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **16**, 79-83
888. Wolkowitz OM, Reus VI, Chan T, Manfredi F, Raum W, Johnson R, Canick J. (1999a): Antigluco-corticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole. *Biol. Psychiatry* **45**, 1070-1074
889. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L, Roberts E. (1999b): Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am. J. Psychiatry* **156**, 646-649
890. Wolkowitz OM, Reus VI, Manfredi F, Ingbar J, Brizendine L, Weingartner H. (1993): Ketoconazole administration in hypercortisolemic depression. *Am. J. Psychiatry* **150**, 810-812
891. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, Manfredi F, Chan T, Raum WJ, Ormiston S, Johnson R, Canick J, Brizendine L, Weingartner H. (1997): Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol. Psychiatry* **41**, 311-318
892. Wong AH, Smith M, Boon HS. (1998): Herbal remedies in psychiatric practice. *Arch. Gen. Psychiatry* **55**, 1033-1044
893. Wong ML and Licinio J. (2004b): From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. *Nat. Rev. Drug Discov.* **3**, 136-151
894. Wong ML and Licinio J. (2004a): From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. *Nat. Rev. Drug Discov.* **3**, 136-151
895. Woods SW and Rizzo JA. (1997): Cost-effectiveness of antidepressant treatment reassessed. *Br. J. Psychiatry*. **170:257-63.**, 257-263
896. Workman EA and Short DD. (1993): Atypical antidepressants versus imipramine in the treatment of major depression: a meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* **54**, 5-12
897. World Health Organization. (1992): The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva, Switzerland
898. World Health Organization. The Global Burden of Disease Project. (2002). RefType: Internet Communication
899. World Health Organization. Depression. (2005a)WHO report on mental health http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/. RefType: Electronic Citation
900. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines. (2005b)(7-3-2006b). RefType: Internet Communication
901. Wu JC and Bunney WE. (1990): The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am. J. Psychiatry* **147**, 14-21
902. Wulsin LR and Singal BM. (2003): Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom. Med.* **65**, 201-210
903. Xia Z, DePierre JW, Nassberger L. (1996): Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 beta and TNF-alpha release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma in T cells. *Immunopharmacology* **34**, 27-37
904. Yang X, Liu X, Luo H, Jia Y. (1994): Clinical observation on needling extrachannel points in treating mental depression. *J Tradit. Chin Med.* **14**, 14-18
905. Yatham LN. (2005): Atypical antipsychotics for bipolar disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* **28**, 325-347
906. Yerevanian BI, Koek RJ, Feusner JD, Hwang S, Mintz J. (2004): Antidepressants and suicidal behaviour in unipolar depression. *Ada Psychiatr. Scand.* **110**, 452-458
907. Yonkers KA and Brawman-Mintzer O. (2002): The pharmacologic treatment of depression: is gender a critical factor? *J Clin Psychiatry.* **63**, 610-615
908. Zanardi R, Serretti A, Rossini D, Franchini L, Cusin C, Lattuada E, Dotoli D, Smeraldi E. (2001): Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol. Psychiatry* **50**, 323-330
909. Zanardi R and Smeraldi E. (2005): A double-blind, randomised, controlled clinical trial of acetyl-L-carnitine vs. amisulpride in the treatment of dysthymia. *Eur. Neuropsychopharmacol.*
910. Zarate CA, Jr., Tohen M, Baraibar G. (1997): Combined valproate or carbamazepine and electroconvulsive therapy. *Ann. Clin. Psychiatry* **9**, 19-25
911. Zhang W, Perry KW, Wong DT, Potts BD, Bao J, Tollefson GD, Bymaster FP. (2000): Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology.* **23**, 250-262

912. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, Friedman M, Attiullah N, Boerescu D. (2006): How Should Remission From Depression Be Defined? The Depressed Patient's Perspective. *Am. J Psychiatry*. **163**, 148-150
913. Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F. (2000): Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J. Psychiatr. Res.* 34, 171-181
914. Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes R-M, Holsboer F. (1999): Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. *Am. J. Psychiatry* **156**, 949-951
915. Zullino D and Baumann P. (2001): Lithium augmentation in depressive patients not responding to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry* 34, 119-127

18 Приложения.

18.1 Приложение – 1. Подробная информация о типах экономической оценки.

18.1.1. Исследования затраты-эффективность (cost-offset)

Простейшие из экономических исследований описываются только через затраты, (обычно) они рассматривают на исходы заболевания как незначимые критерии, потому что относительно терапии или других услуг в исследовании исходы заболевания, влияющие на здоровье и качество жизни, были уже получены из других испытаний, или (что более распространено) не измеримы из-за понятийных сложностей или ограничений результатов исследования. Одним из таких методов является исследование затрат и возмещения, которое сравнивает затраты с себестоимостью. Например, новый антидепрессант может иметь более высокую стоимость в сравнении со старым препаратом, но при его использовании может отпасть необходимость стационарирования пациента и, таким образом, снижается себестоимость препарата.

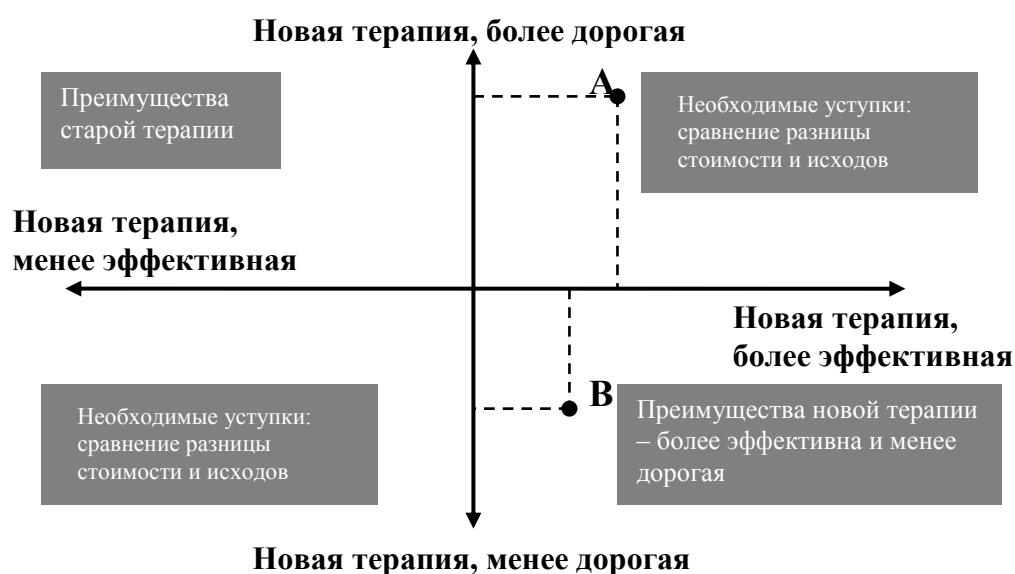
Пока исследования затрат и возмещения не имеют экономической оценки, и следовательно не могут ответить на вопрос: «Стоит ли оно того?», тем не менее, они обращаются с вопросом, что часто лежит в основе принятия решения в системе здравоохранения: возможно ли изменить терапию, имея фиксированный или даже сжатый бюджет (по крайней мере, в короткий срок)?

18.1.2. Анализ рентабельности (cost-effectiveness)

Возможно, наиболее интуитивные и простые методики экономической оценки - это анализ затрат и эффективности и анализ затрат и последствий. Оба типа анализа измеряют исход заболевания с использованием инструментов и шкал, схожих с клиническими исследованиями. Оба предназначены для того, чтобы помочь найти решение при выборе между доступностью альтернативного вмешательства в специальных группах пациентов и необходимостью использования его в этих группах. Анализ затрат и рентабельности (CEA) опирается на единичные величины исходов заболевания – такие как сохраненное число лет жизни, число дней без депрессии или продолжительность времени в ремиссии – и потом считает и сравнивает соотношение разницы в стоимости между двумя способами лечения, которые оценивались на предмет отличий в (первичных) исходах заболевания (возрастающий коэффициент затрат рентабельности или ICER).

Распространенный факт заключается в том, что новый метод лечения оказывается более эффективным (профили исхода лучше, чем для более старого или сравниваемого метода) и суммарно более дорогой. Ответственные лица, таким образом, сталкиваются с проблемой улучшения исхода заболевания при наличии более высоких расходов, необходимых для обеспечения этого. В таких случаях принятие решения не становится простым. Широко используемый «план» стоимости эффективности (Схема 4) показывает цепь возможных результатов АЭЭ и сложности, возникающие при принятии решений в некоторых направлениях.

Схема 4. Затраты и эффективность антидепрессивной терапии (Woods et al., 1997)



План исследования затраты-эффективность на Схеме 4 показывает возможные комбинации исходов и затрат, когда сравниваются два вмешательства или типа лечения. Точка, обозначенная В, показывает, что новая терапия (скажем, новый антидепрессант) и более эффективна (имеет лучший исход заболевания) и менее расходна, чем старая терапия. Задача ответственных лиц выглядит достаточно простой в таком случае: рекомендовать более широкой использование нового препарата. Однако, многие оценивают, что новый метод терапии обеспечивает лучший исход, чем старый, но имеет более высокую стоимость (показано точкой А). Выбор, стоящий перед ответственными лицами, тогда более сложный: стоит ли лучший исход более высокой стоимости?

Для принятия такого решения, экономисты разработали анализ полезности затрат (см. ниже) и позднее анализ выгоды, основанный на построении кривых приемлемой рентабельности (CEAC). Они показывают возможность того, что новое вмешательство будет оценено ответственными лицами как экономически выгодное при каждой доспецифической оценки, или оценки импликанта, улучшения исхода заболевания. Сравнения затем возможно сопоставить с достаточно несоизмеримыми клиническими областями (сравнивая, например, терапию депрессии с терапией деменции; или психиатрию с онкологией). Такой контекст принятия решения именно тот, который приближает ответственных лиц на один или два шага к пациентам.

Очевидная слабость точной методологии рентабельности – эта вынужденная направленность на измерение единичного исхода (в порядке вычислительных параметров), тогда как мы знаем, что многие пациенты с депрессией нуждаются в комбинированной терапии для поддержки и когда большинство клиницистов могут ждать улучшения при

сочетании нескольких типов терапии. Наличие нескольких исходов в анализе меньше поддается обработке, но возможны три варианта, связанные с тремя другими методиками экономической оценки. Первый вариант – анализ затрат результатов – нужен для сохранения всех или большинства параметров исхода заболевания (измерение с помощью стандартных клинических шкал). Другие два варианта рассматривают исход заболевания и в смысле денег (стоимость пользы), и в смысле затрат (полезность затрат).

Слабость, отмеченная ранее, состоит в том, что блок сравнения в исследовании может быть неподходящим, не дающим ответственным лицам доказательную базу, которая им нужна (в частных или более общих случаях).

18.1.3. Анализ полезности затрат (cost-utility).

Все чаще используемая оценочная методика, которая ищет способ снизить единичные измерения исходов заболевания, это анализ полезности затрат (CUA), который измеряет, а затем оценивает влияние нового метода в исчислении преимуществ, возникших с улучшением зависящего от здоровья больного качества жизни. Оценка улучшения качества жизни измеряется элементом «полезность», обычно выражающегося комбинированным индексом смертности и эффектов новой терапии, влияющих на качество жизни. Наиболее изученный и наиболее постоянный индекс – это Сохраненные Годы Качественной Жизни (QALY). CUA содержит некоторое количество определенных преимуществ, в том числе линейные единицы измерения влияния терапии, общие единицы измерения которых позволяют проводить сравнение независимо от диагностических или клинических групп (например, сравнение психиатрии с онкологией или кардиологией), и является исчерпывающей методикой для измерения преимуществ и оценки состояния здоровья. Но те же черты анализа иногда оказываются и недостатками: измерение полезности может стать слишком сокращенным, индикатор общего качества жизни может быть недостаточно чувствительным для некоторых изменений, ожидаемых от антидепрессивной терапии, и очевидный подход к построению шкал парадоксальным образом позволяет критику со стороны тех, кто ставит под сомнение полученные таким образом результаты (Chisholm et al., 1997).

С другой стороны, CUA избегает потенциальную двусмысленность, касающуюся мульти-пространственных исходов в исследованиях затрат и результатов, и является явно более общим, чем СЕА единичных исходов. Прозрачность подхода также приветствуется. Результатом является возрастающий уровень полезности затрат для каждого вмешательства, зависящий от некоторых блоков сравнения, который можно затем сравнить с теми же уровнями для других вмешательств (потенциально выше наиболее широкого диагностического ряда, т.е. не только психического здоровья). Эти уровни затрат через QALY

могут затем стать информативными для принятия решения о распределения ресурсов здравоохранения или выбора приоритетов в этой области.

18.1.4. Анализ затрат и выгоды (cost-benefit).

Анализ затрат и выгоды (CBA) задает вопрос, является ли терапия или курс лечения стоящей в наиболее широком смысле: Превышают ли доходы затраты? Этот вид анализа позволит ответственным лицам решить вопрос не только распределения ресурсов внутри здравоохранения, но также и поможет принять решение, нужно ли вкладывать деньги в другие области, такие как обеспечение жильем, образование или даже армия. Все затраты и результаты оцениваются в одних и тех же (денежных) единицах. Если прибыль превышает затраты, оценка позволит рекомендовать снабжение такой терапией, и наоборот. Имея одну или две альтернативы, терапия с наилучшей сетью обеспечения прибыли предполагается наиболее эффективной. CBA, таким образом, по существу довольно притягателен, но проведение его особенно проблематично из-за трудностей, связанных с оценкой исходов в денежном эквиваленте.

Последние методологические достижения в области экономики здоровья предлагают пути для получения прямой оценки исходов здоровья пациентами, родственниками или общей популяцией. В этих методиках пациентов просят определить сумму, которую они готовы были бы заплатить (гипотетически), чтобы получить данное состояние здоровья или улучшение здоровья, или наблюдают фактическое поведение пациентов и вносят в подразумеваемые оценочные шкалы. Тем не менее, они кажутся достаточно трудными для использования в контексте психического здоровья. Другой подход, используемый для оценки влияния на здоровье – это «сочетанный анализ». Пациентам предлагается распределить в ряд различные реальные жизненные сценарии, которые могут состоять из нескольких величин (в том числе, например, исход здоровья, затраты времени, дискомфорт, возможный внешний вид и стигма) и, используя затраты как одну из таких величин, можно установить денежную оценку. Пока ещё сложный, этот сочетанный анализ имеет преимущества, связанные с неспецифичностью опроса пациентов ставить денежную оценку состоянию здоровья или улучшению здоровья, что может сделать методику проще для дальнейшей оценки готовности платить за исследование.

18.1.5. Анализ затрат и результатов (cost-consequences)

Анализ затрат и результатов обладает способностью оценивать терапевтические стратегии и практики в том смысле, что они имеют близкое отношение к повседневной

реальности, но он также имеет некоторые ограничения. Для каждой терапевтической альтернативы оценка затрат и результатов просчитывает общую (и ее компонентов) стоимость и измеряет изменения отдельно каждой из зависимых исходных величин. Результаты затрат и исходов затем проверяются ответственными лицами, различные исходы уравниваются (неформально и субъективно) и сравниваются с затратами. Например, исследователи могут посчитать серию ICER (один для каждой исходной величины) для представления ответственным лицам. Заключительное исчисление определенно намного менее чистое и более сложное, чем когда используется коэффициент рентабельности или денежные величины или измерение полезности влияния (см. выше), но более вероятно, что ответственные лица в системе здравоохранения – от чиновников на макроуровне до отдельных психиатров на микроуровне – сталкиваются с таким типом задач ежедневно.

С другой стороны, процесс уравнивания различных исходов ответственными лицами субъективен, скрыт и «технократичен», тогда как выбор отдельных величин исходов в СЕА и утяжеление алгоритмов в других оценочных методиках (описанных выше) очевидно меньше подвержены влиянию личных пристрастий или оценочной позиции нескольких индивидов, и (потенциально) отражает социальную оценку.

18.1.6. Анализ минимизации затрат (cost-minimization).

Другой «только затратный» подход – это анализ минимизации затрат, который стремится обнаружить, какой из имеющихся методов лечения имеет наименьшие затраты. Анализ минимизации затрат выполняется одним из двух способов. Часто оказывается, что предыдущее исследование показало исходы заболевания, идентичные настоящей оценке терапии или альтернативного курса терапии. В этом смысле подход действительно более точный, если его описывать как «прерванный» анализ рентабельности (см. выше). Другой способ анализа минимизации затрат может перейти в сравнение затрат без какой-либо зависимости от исходов заболевания. Такой подход ограничен и потенциально обманчив и никогда не должен поддерживаться: это не экономическая оценка.

Хорошо проведенный анализ минимизации затрат может, таким образом, интерпретироваться как специальный вид анализа рентабельности, где факты эффективности не показывают никакой разницы между двумя или более вмешательствами. В большинстве случаев, однако, клинические исходы и качество жизни не будут эквивалентны; требуются более сложные оценки, которые сделает их намного более информативными, но соответственно более сложными для осуществления.

18.2. Приложение – 2. Подробная информация об электросудорожной терапии.

Электросудорожная терапия – это безопасная индукция серии генерализованных эпилептических припадков в терапевтических целях с использованием коротковолновой стимуляции под анестезией и мышечной релаксацией. Информированное согласие пациента или официального опекуна обязательно. С первой публикации плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, показавшее эффективность ЭСТ в лечении депрессии (Greenblatt et al., 1964), прекрасная терапевтическая эффективность этого метода описывалась в обширных исследованиях (Abrams, 2002; Baghai et al., 2005), что было собрано в недавнем отчете (ECT review group, 2003).

18.2.1. ЭСТ как метод выбора терапии (терапия первой линии).

В случае отказа от пищи и питья и тяжелой психомоторной заторможенности было показано, что ЭСТ является одним из наиболее безопасных терапевтических методик с наиболее быстрым устранением симптомов (Gangadhar et al., 1982). Следовательно, депрессивный ступор и апатия, в частности при меланхолической и /или психотической депрессии, могут быть первичными показаниями для проведения ЭСТ перед назначением другой терапии. Если опираться на другие состояния, например, тяжелые психотические симптомы и/или высокий суицидальный риск, быстрое улучшение имеет решающее значение для пациента, ЭСТ должно предполагать более раннее улучшение состояния, чем другие терапевтические методики (Комитет Американской Психиатрической Ассоциации по Электросудорожной терапии и др., 2001). При психотической депрессии уровень ремиссии для ЭСТ достигает 90% с четким снижением симптомов на 10-14 сутки (Ottoson et al., 2004; Petrides et al., 2001). Риск суицида, который характеризует тяжелые психические расстройства, быстро снижается при терапии ЭСТ, хотя необходимо обратить внимание на поддерживающую терапию для сохранения эффекта (Kellner et al., 2005). Кроме того, другие острые психопатические синдромы, такие как сильное возбуждение, например при делирии и злокачественной кататонии, которые сопровождаются системными болезнями, такими как системная красная волчанка, злокачественный нейролептический синдром и лекарственная интоксикация, требуют назначения ЭСТ как метода выбора (Abrams, 2002; Baghai et al., 2005). Интенсивная ЭСТ, обычно проводимая ежедневно (в блоке), уменьшает высокий уровень смертности, ассоциированный со злокачественной кататонией и делирием (Fink, 1999; Fink et al., 2003). Кроме того, когда депрессия, мания и психотические симптомы сопровождаются системными болезнями или возникают на ранних сроках беременности или в послеродовой

период кормления грудью, назначение препаратов часто ограничено, и ЭСТ становится первичным методом лечения. В случае тяжелых, угрожающих жизни побочных эффектов антидепрессантов и у пациентов с психотической депрессией, также в случае тяжелых побочных эффектов от нейролептиков, ЭСТ может стать безопасным методом выбора терапии. Это также относится к пациентам, страдающим тяжелыми соматическими заболеваниями, если есть риск ухудшения в связи с приемом антидепрессивной и нейролептической фармакотерапии (Beliles et al., 1998; Franco-Bronson, 1996; Rothschild, 1996). Кроме выше сказанного, длительно протекающие хронического течения эпизоды являются неблагоприятными признаками исхода депрессивного расстройства в смысле высокого риска резистентности к терапии лекарствами и ЭСТ (Beliles et al., 1998; Prudic et al., 1990), и больше пациентов, чем сейчас, должны быть информированы о таком возможном уровне ответа на терапию, чтобы они были лично вовлечены в принятие решения касательно выбора метода их антидепрессивной терапии. Тем не менее, первичное использование ЭСТ препятствуется труднопреодолимыми стигмами и даже законными ограничениями применения метода, которые используются в некоторых юрисдикциях (Ottoson et al., 2004). Препятствия такого использования ЭСТ – это требования получения индивидуального согласия, требования, которые не являются необходимыми для назначения другого вида терапии таких состояний. Пациенты в ступоре, маниакальном возбуждении, с кататоническим мутизмом и острым параноидным статусом могут быть не способны дать письменное согласие, и необходимо использовать другие способы разрешения этого вопроса, что решается с помощью судебных органов в различных странах, как описано ранее. Для клиницистов, которые ответственны за развитие более острого и тяжелого состояния психиатрического пациента, полезно рассмотреть назначение ЭСТ как метода выбора терапии и ознакомиться со всеми возможностями получения законного разрешения на лечение в рамках их юрисдикции.

18.2.2. ЭСТ как терапия второй линии.

Даже если пациенты получают ЭСТ только в редких случаях (сразу после выявления критериев фармакологической резистентности), именно эти терапевтические неудачи являются наиболее частыми показаниями для назначения ЭСТ (Moller, 1997; Prudic et al., 1990; Sackeim et al., 2001; Warneke, 1993). Использование ЭСТ значительно повышает уровень ответа на терапию (Davidson et al., 1978; Folkerts et al., 1997; Kroessler, 1985).

Таблица 15.

Назначение Электросудорожной терапии (адаптированная по Baghai et al., 2005).

Категории назначения ЭСТ	Состояния
ЭСТ как первичное звено терапии	<ul style="list-style-type: none"> • фебрильная кататония* • злокачественный нейролептический синдром* • тяжелый депрессивный эпизод** • шизоаффективный психоз** • шизофрения**,*** • в случае опасных для жизни и крайне тяжелых побочных эффектов от психофармакотерапии
ЭСТ как вторичное звено терапии	Резистентность к лекарственной терапии при <ul style="list-style-type: none"> • депрессии • шизоаффективных психозах • шизофрении • мании • депрессии или психотических симптомах в случае органических заболеваний
Крайние случаи использования ЭСТ	<ul style="list-style-type: none"> • лечение резистентного обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) • лечение резистентных дискинезий • лечение резистентного синдрома Жиль де ля Туретта • лечение резистентной эпилепсии • лечение резистентной болезни Паркинсона

* (Fank et al., 2003)

** с суицидальностью, которая может стать неуправляемой даже в специальных отделениях больницы, психотическими симптомами или депрессивным ступором, с позитивными симптомами или острой опасностью для себя или для других.

*** (Fank et al., 1996b)

Это особенно истинно для пациентов, страдающих психотической депрессией, даже если антипсихотическая терапия использовалась адекватно (Комитет Американской Психиатрической Ассоциации по Электросудорожной терапии и др., 2001; Folkerts et al., 1997). Излишние побочные эффекты антидепрессантов, соматические коморбидные проявления во время фармакологической терапии (Комитет Американской Психиатрической Ассоциации по Электросудорожной терапии и др., 2001; Rasmussen et al., 2002) или утяжеление депрессивных симптомов, в том числе тяжелая суицидальность, во время антидепрессивной фармакотерапии также могут стать основанием для назначения курсов ЭСТ (Комитет Американской Психиатрической Ассоциации по Электросудорожной терапии и др., 2001).

Первичное, вторичное и крайние случаи назначения ЭСТ собраны в таб. 15.

18.2.3. Эффективность ЭСТ при депрессивных синдромах различной этиологии.

18.2.3.1. Униполярная депрессия.

Общая эффективность и предпочтение ЭСТ в сравнении с антидепрессивной терапией описана в контролируемых клинических испытаниях и мета-анализах (ЭСТ отчетная группа, 2003). Отмечался 80-90 (Prudic et al., 1990 Prudic et al., 1996) и даже 100% (Sackeim et al., 2001) уровень ответа. Кроме того, более высокий уровень ответа около 50-60% был описан у пациентов, получавших унилатеральную ЭСТ, после некоторых неудач медикаментозного лечения (Sackeim et al., 2000). Тем не менее, в последних работах говорится об уровне ответа 80%, превышающем уровень ответа при фармакотерапии (до 70%), а уровень ремиссии 75% (до 87% в работах по изучению психотической депрессии) составил у пациентов с БДР, получавших оптимальную ЭСТ (Husain et al., 2004; Kellner et al., 2005; O'Connor et al., 2001; Petrides et al., 2001).

Описано улучшение на 20% в сравнении с трициклическими антидепрессантами и на 45% при сравнении с ИМАО (Janicak et al., 1985), также как и улучшение по сравнению с СИОЗС – пароксетином (Folkerts et al., 1997). Кроме того, опубликованы данные о более быстром улучшении в сравнении с фармакотерапевтическим подходом (Abrams, 2002; Petrides et al., 2001; Petrides et al., 1996; Sackeim et al., 1993). Большинство пациентов показывает более быстрый терапевтический ответ во время лечения ЭСТ в сравнении с фармакотерапией (Sackeim et al., 1987). Кроме того, было описано преимущество, касающееся скорости ответа при одинаковой эффективности фармакотерапевтических подходов, таких как добавление лития (Sackeim et al., 1993) после недостаточного эффекта при лечении ТЦА. Ожидался больший терапевтический интервал до появления полной ремиссии, особенно у пациентов, получавших ЭСТ после недостаточного эффекта фармакотерапии.

В упомянутых публикациях использовалась низкоинтенсивная (lower stimulation energy) стимуляционная интенсивная билатеральная ЭСТ, что показало большую эффективность, чем унилатеральная ЭСТ (ЭСТ отчетная группа, 2003; Sackeim et al., 1987; Sackeim et al., 1993). К тому же, унилатеральная ЭСТ может достигнуть уровня эффективности, идентичного с билатеральной ЭСТ, если режим дозирования превысит в 6-8 раз титруемый судорожный порог (McCall et al., 2000; Sackeim et al., 2000). В этом случае требуемая калибровка проводимого сеанса, возможно неэффективного в качестве антидепрессивной терапии, может показать медленное снижение выраженности депрессивных симптомов. Кроме того, в когнитивные побочные эффекты идентичны таковым при билатеральной ЭСТ.

18.2.3.2. Биполярная депрессия.

ЭСТ – эффективный метод антидепрессивной терапии независимо от того, депрессивный эпизод развился при БДР или биполярном расстройстве (Abrams, 2002; Комитет Американской Психиатрической Ассоциации по Электросудорожной терапии и др., 2001). Как описано в главе 5.2.2. повышение риска инверсии, т.е. развития противоположных состояний, таких как гипомания или мания, можно наблюдать во время любой высоко эффективной терапии антидепрессантами. Редкие случаи инверсии-переключения из депрессии в манию - могут появляться и во время курса ЭСТ (Комитет Американской Психиатрической Ассоциации по Электросудорожной терапии и др., 2001), но отсутствие рандомизированных контролируемых испытаний и частота инверсии при терапии любым антидепрессантом до 30% дает основание рассматривать эти клинические наблюдения как артефакты (Taylor et al., 2006). В противоположность терапии антидепрессантами, не требуется прекращения терапии, т.к. ЭСТ обладает антиманиакальными свойствами. Даже возможно назначение комбинированной терапии ЭСТ и антиконвульсантами в случае urgentных показаний для стабилизации настроения, что может дать клиническое преимущество (Aarre et al., 2002; Pearman et al., 1995; Zarate.Jr. et al., 1997).

18.2.3.3. Дистимия и двойная депрессия.

Хроническая депрессия в случае дистимии не является показанием для назначения ЭСТ. Тем не менее, если диагностические критерии БДР или двойной депрессии присутствуют, дистимия это не предиктор плохой эффективности ЭСТ (Abrams, 2002; Комитет Американской Психиатрической Ассоциации по Электросудорожной терапии и др., 2001)

18.2.3.4. Депрессивные синдромы при обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР).

У пациентов, страдающих ОКР и не реагирующих на фармакотерапию, можно ожидать ответ после назначения ЭСТ, если ОКР сопровождается депрессивными синдромами (Комитет Американской Психиатрической Ассоциации по Электросудорожной терапии и др., 2001), которые нередки в этом случае. Также есть данные об использовании ЭСТ во время поддерживающей терапии ОКР (Комитет Американской Психиатрической Ассоциации по Электросудорожной терапии и др., 2001).

18.2.3.5. Коморбидные расстройства личности

Коморбидные расстройства личности – предиктор слабого ответа на терапии ЭСТ, и необходима осторожность при рекомендации ЭСТ у таких пациентов (Abrams, 2002; O'Connor et al., 2001). Тем не менее назначение ЭСТ не должно исключаться у пациентов, страдающих БДР с коморбидными личностными расстройствами в случае фармакологической резистентности (Комитет Американской Психиатрической Ассоциации по Электросудорожной терапии и др., 2001). Информация о более низком уровне терапевтического ответа должна включаться в информацию для пациента о возможных исходах терапии.

18.2.3.6. Органическая депрессия, вследствие соматических расстройств

У пациентов, страдающих вторичной депрессией, ассоциированной с соматическими заболеваниями, выявляется более низкий уровень ответа на биологическую терапию или ЭСТ (Black et al., 1993; Coryell et al., 1997; Krystal et al., 1997) по сравнению с БДР. Тем не менее, ЭСТ клинически эффективна у пациентов, страдающих депрессией после инсульта («постинсультная депрессия») (Krystal et al., 1997; Sackeim et al., 1987; Sackeim et al., 2000). Но, конечно, у этой группы пациентов риск развития органических расстройств должен особенно детально рассматриваться при проведении междисциплинарной неврологической и психиатрической оценки состояния.

18.2.4. Комбинация ЭСТ и антидепрессантов.

Несмотря на более высокую, непосредственную и долговременную клиническую эффективность ЭСТ по сравнению с фармакотерапией, не все пациенты отвечают на обычную монотерапию ЭСТ. Большинство пациентов, у которых решается вопрос об ЭСТ, получали комбинированную терапию препаратами. Несмотря на это, можно ожидать высокий уровень ремиссии (до 90%) при психотической депрессии с использованием ЭСТ (Abrams, 2002; Husain et al., 2004; Petrides et al., 2001). Использование билатеральной или высокоинтенсивной (high-dose stimulation) унилатеральной стимуляции может увеличить эффективность ЭСТ терапии (Husain et al., 2004; Sackeim et al., 2000). Другой методикой для усиления эффекта ЭСТ может стать одновременное назначение антидепрессантов. Вместе с тем результаты исследований по предполагаемой пользе комбинации ЭСТ и ТЦА (Lauritzen et al., 1996; Nelson et al., 1989) и данные о недостаточной целесообразности одновременного назначения препаратов типа СИЗС до сих пор противоречивы (Lauritzen et al., 1996), а эффективность сочетания ЭСТ с такими современными антидепрессантами как препараты двойного действия мirtазапин и

венлафаксин, никогда не исследовалась в контролируемых испытаниях. Тем не менее, имеются некоторые данные о безопасности, например, венлафаксина в дозе ниже, чем 300 мг/с при комбинации с ЭСТ. В высоких дозах, более 300 мг/с, побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как транзиторная экстрасистолия или брадикардия, более часты, если терапия венлафаксином комбинируется с анестезией пропофолом во время ЭСТ (Lauritzen et al., 1996).

Опираясь на тяжесть депрессивных симптомов у пациентов после неудачного лечения препаратами, клинические рекомендации сводятся к комбинации ЭСТ и антидепрессантов в более низких дозах в течение всей терапии или по крайней мере в течение последних 2 недель ЭСТ с целью предотвращения усиления депрессии после окончания курса ЭСТ во время обычного латентного периода действия антидепрессантов до тех пор, пока не будет достигнут ответ на антидепрессант после начала фармакотерапии.

18.2.5. Стабилизирующая ЭСТ (С-ЭСТ)⁴.

Как описано в главах 12. и 12.2, кроме фармакологической и психотерапевтической стабилизирующей терапии, особенно после неудачи с психофармакотерапией, ЭСТ также является эффективным методом стабилизирующей терапии (Fink et al., 1996a; Kellner et al., 2005; Sartorius et al., 2005a; Sartorius et al., 2005b), даже если научные доказательства использования ЭСТ в этом качестве ограничены в связи с отсутствием контролируемых исследований. Стабилизирующая ЭСТ предполагается в случае рекуррентности депрессивных проявлений, несмотря на адекватно назначенную пролонгированную фармакотерапию. Даже если в анамнезе пациента установлен повышенный риск рекуррентности депрессии во время стабилизирующей фармакотерапии, включающей и антидепрессанты и нормотимики, С-ЭСТ должна стать частью планируемого лечения (Frey et al., 2001; McCall et al., 2001; Rabheri et al., 1997). Для пролонгирования терапевтического интервала, опираясь на индивидуальные клинические требования, используется обычная клиническая процедура. В последующем обычно применяют еженедельную терапию в течение 4-8 недель, затем раз в 2 недели, затем раз в 4 недели. Такая частота ЭСТ должна продолжаться по крайней мере 6 месяцев. Часто используемая альтернативная стратегия (т.к. *cafeteria style*) представляет собой сугубо индивидуальное решение, показана ли С-ЭСТ, когда регистрируются первые признаки возобновления депрессивных симптомов (Abrams, 2002; Fink et al., 1996a). Регулярная

⁴ Термины *стабилизирующая терапия (continuation treatment)* и стабилизирующая ЭСТ (С-ЭСТ) преимущественно используются для характеристики поддерживающей терапии после успешного лечения возникшей фазы. Иногда *стабилизирующую и поддерживающую (maintenance) терапию* и поддерживающую ЭСТ (П-ЭСТ) (Sartorius et al., 2005a) в связи с теоретическими положениями о переходе на профилактическое лечение для предотвращения развития нового эпизода депрессии, хотя этот временный раздел не может быть точно определен для каждого пациента.

еженедельная оценка состояния помогает судить о необходимости сокращения периодов, свободных от терапии, на индивидуальной основе. Такая же оценка необходима во время попытки прекратить ЭСТ по прошествии 6 месяцев. Как только депрессивные симптомы возвращаются, должно быть назначено продолжение ЭСТ.

18.2.6. Безопасность.

В общем, ЭСТ - одно из наиболее хорошо переносимых антидепрессивных методов лечения с низким риском развития тяжелых осложнений, даже ниже, чем во время использования ТЦА (Abrams, 2002; Комитет Американской Психиатрической Ассоциации по Электросудорожной терапии и др., 2001). Уровень смертности во время использования ЭСТ варьируется между 1:50000 и 1:25000 (Abrams, 2002; Комитет Американской Психиатрической Ассоциации по Электросудорожной терапии и др., 2001). Меньше, чем у 1 на 10000 больных наблюдались тяжелые побочные эффекты, что было особо отмечено (Комитет Американской Психиатрической Ассоциации по Электросудорожной терапии и др., 2001). ЭСТ, таким образом, предполагается как наиболее безопасный медицинский метод, требующий анестезии. Клинические состояния, требующие особого внимания до и во время ЭСТ описаны (Abrams, 2002; Baghai et al., 2005) и представлены в таблице №16.

Таблица №16.

Клинические состояния, требующие особого внимания до и во время ЭСТ (адаптировано по Baghai et al., 2005)

Категория	Клиническое состояние
Повышение внутричерепного давления*	В настоящее время
Инсульт*	Не более 3 месяцев назад
Инфаркт миокарда*	Не более 3 месяцев назад
Опухоль головного мозга*	Включая отек мозга
Риск летальных побочных эффектов анестезии	В настоящее время
Сердечно-сосудистые расстройства	Сердечные аритмии, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (более 3 месяцев назад), сердечная недостаточность, пороки сердца, нелеченная гипер- или гипотония, аневризма аорты.
Другие заболевания	Нарушение коагуляции крови, тяжелая печеночная недостаточность, феохромоцитома.
Неврологические расстройства	Мозговые неопластические процессы, кровоизлияния в мозг, пороки развития сосудов мозга, ишемия мозга, церебральные инфекции,

	гидроцефалия, деменция, болезни базальных ганглиев, краниотомии, тяжелые черепно-мозговые травмы.
Болезни опорно-двигательного аппарата	Остеопороз
Грыжа пищевода	Повышает риск аспирации, рекомендуется интубация
Одновременное назначение фармакотерапии	Если повышается или нивелируется эффект ЭСТ

* в прежние времена предполагалось как абсолютное противопоказание; сейчас необходима оценка степени риска и пользы от проводимой терапии.

18.2.7. Побочные эффекты.

18.2.7.1. Соматические побочные эффекты.

Наиболее частыми непосредственными побочными эффектами ЭСТ являются головная боль, тошнота и рвота (зависящая от анестетика). До 45% пациентов отмечают появление головной боли, которая купируется симптоматически с помощью таких анальгетиков, как аспирин или парацетамол, или, если возникают тяжелые головные боли, путем смены вызвавшей их терапии. В этом случае триптаны, например, суматриптан, могут быть назначен перорально или интраназально (Angst et al., 1992). Тошнота возникает изредка после внутривенной анестезии и может быть купирована с помощью метоклопрамида. Другими редкими осложнениями ЭСТ могут быть сердечно-сосудистые нарушения, возникающие при анестезии. В редких случаях припадок продолжается за пределами ожидаемых 30 сек. до 180 секунд (Комитет Американской Психиатрической Ассоциации по Электросудорожной терапии и др., 2001). Такой риск предположительно выше у пациентов, получающих теофиллин (Grogan et al., 1995; Rao et al., 1993). Для купирования анестезиолог или психиатр останавливают судорожное состояние путем внутривенного назначения бензодиазепинов (например, диазепама), анестетиков или других антиконвульсантов. Это состояние лучше всего проверяется иктальным и постиктальным мониторингом ЭСТ (Grogan et al., 1995), который можно также использовать в лечении несудорожных припадков, которые редко возникают после ЭСТ (Grogan et al., 1995; Rao et al., 1993).

В случае пролонгирования мышечной релаксации в связи с предрасположенностью или терапией литием (Hill et al., 1977; Reinherr et al., 1977), необходима более длительная искусственная вентиляция легких и последовательное измерение насыщаемости кислородом с помощью пальца или пульсовой оксиметрии для профилактики гипоксии. Мышечная боль предотвращается адекватной мышечной релаксацией и наблюдается редко.

У пациентов, страдающих биполярной депрессией, ЭСТ, как и любой другой антидепрессант, (Angst et al., 1992) может вызвать гипоманию или манию («инверсия») (Angst et al., 1992). Может быть использовано одновременное добавление лития (Zarate, Jr. et al., 1997), несмотря на более высокий риск побочных эффектов, таких как пролонгированная мышечная релаксация и спутанность сознания. Использование нормотимиков, таких как вальпроат или карбамазепин, возможно, несмотря на их противосудорожные свойства (Zarate, Jr. et al., 1997). Обе методики могут значительно снижать риск развития побочных эффектов.

18.2.7.2. Когнитивные побочные эффекты.

Все пациенты находятся в состоянии спутанности после припадка. Продолжительность и тяжесть спутанного сознания после припадка варьируется в зависимости от возраста пациента (у пожилых лиц спутанность более тяжелая и более длительная), дозировки и типа анестезии, характеристики препаратов, психоактивных и соматических, которые могли быть назначены больному.

Специальное внимание уделяется седатикам и анксиолитикам, антипсихотикам и литию, которые могут усилить помраченность сознания.

Типичными побочными эффектами, которые более заметны при билатеральной, чем при унилатеральной ЭСТ, и при более высоких дозировках ЭСТ (ЭСТ отчетная группа, 2003), являются транзиторные когнитивные нарушения. Они включают в себя кратковременные нарушения памяти у 30% пациентов, получавших ЭСТ (van Waarde et al., 2001). Постиктальное помрачение сознания, в том числе длительный период дезориентировки, и нарушения памяти, в том числе антероградная и ретроградная амнезия, могут различаться от редко возникающих нарушений до нарушения автобиографической долговременной памяти (Lisanby et al., 2000). К тому же может развиваться когнитивный дефицит, не зависящий от нарушений памяти, в частности затруднение концентрации внимания. У отдельных пациентов могут возникнуть трудности дифференцирования когнитивных побочных эффектов ЭСТ и когнитивных нарушений, вызванных самой депрессией (Lisanby et al., 2003a). В силу этого существует ряд пациентов, у которых происходит уменьшение когнитивных нарушений после курса ЭСТ (Devanand et al., 1991).

Как уже описывалось, уровень когнитивных нарушений зависит от дозировки и метода электрической стимуляции (Devanand et al., 1991; Krystal et al., 1997). Иногда у пациентов возникает глубокая и стойкая потеря памяти, значительно влияющая на их способность возвращения к работе. Такие состояния крайне редки, но принципиальная тяжесть состояния свидетельствует против назначения ЭСТ (Abrams, 2002; Ottoson et al., 2004).

Тем не менее, последние достижения в использовании ЭСТ включают методики сохранения хорошего терапевтического эффекта вместе с лучшей переносимостью в отношении когнитивных нарушений. Использование модифицированных ЭСТ техник (Ghaziuddin et al., 2000), в том числе унилатеральной и бифронтальной пульсовой волновой стимуляции, анестезии с мышечной релаксацией и достаточной оксигенацией, может существенно снизить риск развития этих осложнений (Ghaziuddin et al., 2000; Sackeim et al., 1993; Sackeim et al., 2000).

Если, несмотря на все эти предосторожности, развиваются когнитивные нарушения, можно наблюдать быстрое улучшение в течение 1-4 недель у большинства больных (Ghaziuddin et al., 2000). Дополнительные исследования показали полную обратимость когнитивных побочных эффектов после курса ЭСТ (Ghaziuddin et al., 2000; Krause et al., 1988) или даже улучшение по сравнению с периодом времени до проведения ЭСТ (Baghai et al., 2005; Krause et al., 1988). Множество отчетов о случаях, серии случаев и контролируемые исследования подтверждают, что ЭСТ не вызывает длительных функциональных (Krause et al., 1988) или какие-либо структурных повреждений в центральной нервной системе (Devanand et al., 1991; Krause et al., 1988; Lisanby et al., 2003b).

18.2.8. Клиническая предостережения и специальные положения.

На основе многих десятилетий исследований и клинического опыта клиницисты разработали протоколы безопасной ЭСТ у пациентов с учетом их возраста, медицинского статуса, физического состояния. Абсолютных противопоказаний к назначению ЭСТ неизвестно.

Состояниями, включающими более высокий риск соматических нарушений, являются недавний инфаркт миокарда и инсульт, высокое внутричерепное давление и любой медицинский и анестезиологический риск развития тяжелых и витальных осложнений. Хорошо купированные, эти состояния становятся относительно противопоказанными, и необходимо оценить соотношение риска развития побочных эффектов и пользы от терапии индивидуально для каждого пациента. Другими состояниями, включающими повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, могут быть ишемическая болезнь сердца, аритмии, недостаточно контролируемая лечением гипертония или аневризма. Другие медицинские состояния, такие как тяжелые легочные или печеночные заболевания, нарушения коагуляции крови и нелеченная феохромоцитома, могут повышать опасность ЭСТ и анестезии. Неврологические заболевания, такие как опухоль или кровоизлияние в мозг, пороки развития сосудов, ишемия мозга, острые инфекции и др., увеличивают терапевтическую опасность. В общем, каждый фактор, повышающий опасность развития побочных эффектов ЭСТ или анестезии, должен приниматься во внимание. В случае этих специфических

состояний необходима междисциплинарная врачебная комиссия. Впоследствии высокий риск развития соматических осложнений должен сравниваться с отсутствием адекватной терапии или большей длительностью психического заболевания. Пациенты и официальные опекуны должны быть информированы о соотношении пользы и риска побочных эффектов, чтобы прийти к общему решению.

18.3. Приложение 3. – Подробная информация о транскраниальной магнитной стимуляции.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) была первоначально внедрена в 1985 году Barker et al. как неинвазивный инструмент для электромагнитной стимуляции первичной двигательной коры у человека (Lisanby et al., 2003b). Позднее, rTMS стала мощным исследовательским инструментом в нейрофизиологии и в когнитивных нейроисследованиях. Обычно rTMS применяют в области префронтальной дорсолатеральной коры, что основано на имитационных данных, показывающих обратимые функциональные изменения в этой области при использовании различных нейровизуальных методик. В большинстве исследований выбрана левая префронтальная кора в связи с наблюдаемой асимметрией префронтальных функций, ассоциированных с «большой депрессией» (Lisanby et al., 2003b). В работах использовалось большое количество различных стимуляционных характеристик, например, частота и интенсивность стимуляции, и только в некоторых исследованиях сравнивались различные терапевтические методики (Padberg et al., 2003). Обычная продолжительность лечения составляла от 1 до 4 недель терапии, и в большинстве работ rTMS использовалась как дополнительное вмешательство к постоянной лекарственной антидепрессивной терапии.

Было проведено около 25 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний, включающие около 750 пациентов, страдающих большими депрессивными эпизодами, для изучения безопасности и эффективности rTMS как антидепрессивного вмешательства (Berman et al., 2000b; Dolberg et al., 2002; Garcia-Toro et al., 2001a; Garcia-Toro et al., 2001b; Rauffmann et al., 2004; Loo et al., 2003; Miniussi et al., 2005; Mosimann et al., 2004; Nahas et al., 2003; Padberg et al., 1999; Padberg et al., 2002; Padberg et al., 2003; Pascual-Leone et al., 1996; Rossini et al., 2005). 20 из этих работ было проведено параллельно, и 3 работы пересекались (Burt et al., 2002; Pascual-Leone et al., 1996). В большинстве этих испытаний наблюдались значимые различия между плацебо и новым методом, когда антидепрессивные эффекты ранжировались от умеренных до значительных. Вследствие методологических ограничений многих из этих испытаний из-за очень маленьких объемов выборки, иногда даже в тех работах, где использовались 3 терапевтические группы, трудностей контролирования

плацебо rTMS эффекта, модифицированных двойных слепых методик с персональным назначением rTMS, когда врачи осведомлены о назначении и пациенте, а также оценки психиатров, не знающих о проведении методики, и коротких периодов наблюдения, необходимый уровень доказательств хотя и достигался, но полученные данные еще нуждаются в усовершенствовании. Было проведено несколько мета-анализов (Berman et al., 2000b; Burt et al., 2002; Couturier, 2005; Dolberg et al., 2002; Ebmeier et al., 2006; Garcia-Toro et al., 2001a; Martin et al., 2003; Pascual-Leone et al., 1996; Schulze-Rauschenbach et al., 2005). Большинство этих работ поддерживают мнение об антидепрессивной эффективности rTMS, но клинические эффекты не слишком сильны и клиническое значение остается сомнительным. rTMS также сравнивалась с ЭСТ в пяти параллельных исследованиях (Grunhaus et al., 2000; Grunhaus et al., 2003; Pridmore et al., 2000; Schulze-Rauschenbach et al., 2005). В этих работах было обнаружено, что rTMS сравнима по эффективности с ЭСТ у пациентов, страдающих большими депрессивными эпизодами без соматических проявлений, но имеющих психотический уровень депрессии (Grunhaus et al., 2000). Удивительно, что только в одном исследовании сравнивались различные варианты rTMS с фармакотерапией антидепрессантами (кломипрамином), однако никакие выразительные объяснения результатов по вопросам эффективности не были возможны в силу малой выборки терапевтической группы (Lisanby et al., 2001b). Четыре исследования изучали комбинированное лечение активной rTMS и антидепрессантом в сравнении с симуляцией rTMS и антидепрессантом в целях ответа на вопрос, может ли rTMS повышать эффективность антидепрессантов (Lisanby et al., 2001b; Rumi et al., 2005). Только в одном исследовании, где rTMS комбинировалось с амитриптилином, было обнаружено значительное преобладание эффективности комбинированной активной терапии (Rumi et al., 2005), тогда как другие работы, где использовались СИОЗС и другие препараты, не обнаружили значимой разницы между терапевтическими группами. Эти результаты подтверждают то, что rTMS может быть частично эффективной при комбинации с некоторыми психофармакологическими средствами, и эта гипотеза должна методично учитываться при проведении будущих исследований. Отдельно от единичных работ и отчетов о единичных случаях, немного известно относительно стабильности эффектов и потенциальной поддержки терапевтической тактики (Pascual-Leone et al., 1996), и наиболее достоверные данные указывают на кратковременные эффекты после завершения rTMS терапии (Pascual-Leone et al., 1996; Schule et al., 2003).

rTMS был разработан, как безопасный и хорошо переносимый пациентами метод в пределах определенного ряда характеристик стимуляции (Wassermann, 1998). К побочным эффектам относятся риск развития припадка, что увеличивается с повышением интенсивности и частоты стимуляции, также как с более коротким промежуточным интервалом. С тех пор как

были опубликованы критерии безопасности для ограничения этих характеристик стимуляции, не наблюдалось ни одного припадка, если выполнялись данные ограничения. Часто наблюдаемые побочные эффекты – это легкие локальные болезненные остаточные эффекты стимуляции головы, включающие в себя мышечные подергивания у 10-30% пациентов, транзиторные головные боли после стимуляции (менее 5%) и единичные случаи вегетативных реакций, в том числе головокружения и обмороки (имеющие общее происхождение). Клиническими противопоказаниями являются имплантаты (водители ритма), интракраниальные типы ферромагнетиков, эпилептические припадки в анамнезе и травмы головного мозга или хирургические вмешательства. Существует только одна работа по использованию rTMS при беременности. Определенное внимание должно также отдаваться психиатрическим побочным эффектам rTMS, которые включают риск перехода в гипоманию/маниакальное состояние, особенно у пациентов с биполярным расстройством, и манифестацию психотических симптомов (Padberg et al., 2003; Rush et al., 2000).

В заключение следует обратить внимание на данные об антидепрессивной эффективности высокочастотной rTMS на левую дорсолатеральную префронтальную кору, применяемой в течение 2-4 недель, и rTMS может быть успешно использована как вспомогательное средство при антидепрессивной терапии. Оказалось, что пациенты с психотическими симптомами дают слабый ответ на rTMS. Нет доказательств того, что антидепрессивный эффект, ассоциированный с rTMS, остается стабильным после прекращения терапии. Поэтому поддерживающая терапия должна планироваться и начинаться в связи с рекомендациями имеющихся клинических указаний. Нет еще достаточно обоснованных доказательств антидепрессивной эффективности rTMS в связи с известными методологическими ограничениями предыдущих клинических испытаний, ожидаются результаты нескольких проводимых плацебо-контролируемых мультицентровых исследований в США и Германии, чтобы прояснить роль rTMS как вида антидепрессивной терапии. Дальнейшие исследования должны также сосредоточиться на комбинированном лечении rTMS и фармакотерапией антидепрессантами или психотерапией и на долгосрочных результатах лечения.

18.4. Приложение 4. – Подробная информация о стимуляции блуждающего нерва (VNS).

В 80-е и 90-е годы прошлого столетия VNS разрабатывалась на животных в связи с его предполагаемой антиконвульсивной активностью и была внедрена в обычную терапевтическую практику лечения резистентных фокальных припадков около 10 лет назад,

что включало согласие Управления Питания и Лекарственных средств США (U.S. FDA). Теоретический анализ функциональной анатомии блуждающего нерва, разрабатываемой не только в областях мозга, имеющих значение для контролирования настроения и эмоций, но также и результаты научных наблюдений изменений настроения у пациентов с эпилепсией, перенесших VNS, послужили отправной точкой использования VNS при депрессивных расстройствах (George et al., 2003). Для проведения VNS использовалась система нейрокибернетических процессов (НКП), состоящая из пульсового генератора, имплантированного в грудную клетку и подкожно имплантированных биполярных подводных проводков, сцепленных с левым блуждающим нервом. Эта система было исследована в серии открытых и контролируемых испытаний согласно специальной программе, и недавно были опубликованы результаты полного исследования (George et al., 2005; Nahas et al., 2005; Rush et al., 2000; Rush et al., 2005b; Rush et al., 2005a; Sackeim et al., 2001).

Первое открытое исследование (D-01) клинически показало выраженность эффектов в период свыше 2-х лет, уровень ответа составил 42-45% (если отмечалась редукция по крайней мере 50% баллов по шкале депрессии Гамильтона (HRSD)) и уровень ремиссии составил 21-22% (Rush et al., 2000; Sackeim et al., 2001). Однако все пациенты, включенные в первое открытое исследование, получали дополнительную терапию антидепрессантами, которая также менялась с течением времени. Многообещающие результаты этого открытого пилотного исследования дали основу для проведения двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового исследования (D-02), включающего 235 пациентов, которые получали как активную, так и плацебо-стимуляцию в течение 10-тинедельного периода (Rush et al., 2005a). После завершения купирующего периода терапии, все пациенты получали стабилизирующую терапию, и недавно были опубликованы долгосрочные данные о 205 пациентах после 12-тимесячной стимуляции (Rush et al., 2005b). Пациенты из контрольной плацебо-группы также получали активную терапию в течение длительного периода, и здесь допускались изменения при одновременном лечении препаратами и психотерапией, согласно клиническим требованиям («обычная терапия» – «treatment as usual» – TAU). Первичным критерием эффективности настоящего исследования стало количество респондеров в терапевтической группе. В остром периоде исследования не наблюдалось разницы между различными группами пациентов (15% ответа при активной терапии против 10% ответа в плацебо-группе), не было найдено значимых различий и при использовании вторичных критериев эффективности – шкалы оценки и самооценки (Rush et al., 2005a). Отрицательные результаты этого исследования были интерпретированы как низкий уровень интенсивности стимуляции, использованной в активной группе (0,67 мА против 0,96 мА в D-01). Чтобы разрешить вопрос

клинической значимости долговременной эффективности терапии, было начато сравнительное исследование (D-04), включающее 124 пациента, которые получали только - TAU (George et al., 2005). Это исследование имело те же заключительные критерии, что и D-02 исследование: хронический депрессивный эпизод (в течение более 2-х лет) или рекуррентная депрессия (4 эпизода, в том числе и настоящий эпизод), уровень шкалы HRSD более 20 баллов и отсутствие ответа после назначения 2-4 подходящих антидепрессантов. Спустя 12 месяцев клинический ответ наблюдался у 29,8% пациентов, включенных в D-02 исследование, тогда как только 12,5% респондеров отмечалось в D-04 исследовании, ремиссия была достигнута в 17,1% в D-02 исследовании в сравнении с 6,7% в D-04 исследовании (George et al., 2005).

Что касается безопасности VNS, результаты исследований по эпилепсии были надежно подтверждены. После активного периода терапии в D-02 исследовании появились вокальные нарушения у 55% пациентов против 3% из контрольной группы, кашель наблюдался в 24% случаев против 2% контрольной группы, диспноэ – в 19% против 2% контрольной группы, боли в шее – в 16% против менее 1% контрольной группы, дисфагия – в 13% случаев против 0% в контрольной группе, ларингоспазм – в 11% по сравнению 0% в контрольной группе, парестезии – в 10% против 3% в контрольной группе и фарингит в 8% против менее 1% в контрольной группе (Rush et al., 2005a). В течение длительного периода терапии более года большинство этих побочных эффектов значительно снизились, например, голосовые нарушения, боли в шее, диспноэ редуцировались на 30-50%, а другие побочные эффекты показали еще более высокий уровень редукции (Rush et al., 2005b).

Основываясь на эффективности и безопасности данных о VNS терапии, VNS недавно была одобрена U.S. FDA как дополнительное средство для поддерживающей терапии хронической или рекуррентной депрессии у пациентов от 18 лет, которые перенесли большой депрессивный эпизод и не дали должного ответа на 4 или более адекватно подобранных антидепрессанта. Были сформулированы следующие противопоказания: (1) билатеральная или левосторонняя ваготомия в анамнезе, (2) одновременное использование коротковолновой диатермии, микроволновой диатермии или терапевтической ультразвуковой диатермии.

Несмотря на последнее одобрение FDA, существенные доказательства того, что VNS обладает антидепрессивным эффектом, превышающим плацебо, ограничены и основаны в основном на долгосрочных данных, сравниваемых с традиционным лечением. Необходимо проводить плацебо-контролируемые испытания для прояснения данных, полученных при D-02 исследовании и для обеспечения новых фактов эффективности VNS при депрессии. Из-за своей инвазивной природы использование VNS необходимо ограничить для исключительных клинических случаев, когда существует высокая потребность в таком лечении, другие вмешательства не дали результата и вероятен клинический эффект. VNS должна быть

использована только тогда, когда будут найдены исчерпывающие медицинские дополнительные факты.

18.5. Приложение 5. – Дополнительная информация по акупунктуре.

18.5.1. Эффективность.

Согласно факту, что использование дополнительных и альтернативных методов лечения значительно распространено у пациентов, страдающих депрессивными расстройствами (Kessler et al., 2001), необходимо оценить фактические знания об основных терапевтических методах в этой области. Акупунктура имеет длительную историю в восточной культуре, и традиционная китайская медицина описывает влияние акупунктуры на баланс здоровья и энергии в человеческом теле. Традиционная акупунктура заключается во введении игл в специальные триггерные точки в различные части тела.

Несмотря на большое количество опубликованных работ в этой области, последние отчеты описывают недостаточность доказательств, чтобы оценить эффективность акупунктуры в сравнении с фармакологической антидепрессивной терапией (Smith et al., 2005). Причиной такой неопределенности является методологическое качество до сих пор публикуемых исследований. Тем не менее, некоторые из этих контролируемых испытаний в дальнейшем послужат для описания существующего состояния информации об акупунктуре.

В сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании проводилась терапия с использованием акупунктуры или ТЦА амитриптилина у 20 пациентов, страдающих депрессией. Не было найдено значимой разницы между обеими терапевтическими группами, но в связи с относительно малым количеством пациентов данное исследование не имеет большой силы (Yang et al., 1994). Дальнейшее изучение электроакупунктуры в сравнении с амитриптилином и плацебо проводилось в двух разделенных исследовательских группах. Не было найдено значимых различий лечебных эффектов в обеих терапевтических группах. Описан лучший терапевтический эффект в отношении тревоги и когнитивных симптомов после акупунктуры (Allen et al., 1998). Другие работы сравнивали (у 34 больных) влияние акупунктуры на депрессию и на другие заболевания у пациентов, ждавших акупунктуру. Пациенты, получавшие специально акупунктуру при депрессии, показали существенно большее улучшение, чем пациенты, получавшие неспецифическую акупунктуру, но не было найдено значимых различий между первой группой пациентов и плацебо эффектом у пациентов их списка ожидающих (Allen et al., 1998). Единичное слепое исследование сравнивало также специфическую антидепрессивную и неспецифическую акупунктуру с монотерапией миансерином у 70 пациентов. Дополнительное использование акупунктуры

лучше редуцировало симптомы депрессии, чем при терапии только миансерином. Не было значимых различий между обеими формами акупунктуры (Roschke et al., 2000). Кроме того, специфическая акупунктура показала больший и более продолжительный уровень снижения симптомов у женщин, страдающих депрессией во время беременности (Manber et al., 2004). Другие авторы описывают некоторые факты о клинической эффективности акупунктуры, но упоминают о соблюдении требований к дальнейшим испытаниям прежде, чем давать рекомендации (Gallagher et al., 2001; Manber et al., 2002). Кроме того, необходимо констатировать, что требуются не только рандомизированные контролируемые испытания адекватной мощности терапии, но также детальное описание стандартизированных процедур при акупунктуре, чтобы можно было сравнивать различные методики. Также необходимо определить формы «осложнения» метода для врачей и пациентов в клинических испытаниях с помощью стандартизации оценки результатов, прежде чем давать клинические и научные рекомендации (Smith et al., 2005).

18.5.2. Безопасность и переносимость.

Описана абсолютная безопасность и переносимость акупунктуры. Особенно в исследованиях по сравнению ТЦА и акупунктуры обычные побочные эффекты были намного меньше в группе лечения акупунктурой (Американская Психиатрическая Ассоциация, 1994). Работ по сравнению с новыми, с лучшей переносимостью, антидепрессантами до сих пор не было опубликовано.

18.6. Приложение 6 - Подробная информация о психотерапии.

Поддерживающие психотерапевтические методики эмпирически являются эффективной альтернативой и «аугменторами» в комбинации с терапией антидепрессантами. Несмотря на то, что психотерапии посвящено меньше работ, чем фармакотерапии, рандомизированные контролируемые исследования демонстрировали эффективность некоторых психотерапевтических вмешательств, достаточно сильную в качестве поддерживающего метода терапии, как при использовании монотерапии, так и в комбинации с другими видами лечения, такими как антидепрессанты. Рациональная психотерапия, в большинстве случаев когнитивная поведенческая терапия (Beck et al., 1979), межличностная терапия (Weissman et al., 2000), и поведенческая терапия (например, Martell et al., 2001), имеют преимущества и недостатки по сравнению с фармакотерапией, и в зависимости от индивидуальных модулирующих факторов эти виды психотерапии могут давать различную степень пользы пациентам.

Большинство исследований по психотерапии затрагивают индивидуальную психотерапию, тогда как групповой и семейной психотерапии посвящены только некоторые исследования. Рациональная психотерапия ограничена по времени, фокусирована на конкретном заболевании и в основном направлена на актуальную ситуацию, а не на прошлое. Из многих форм существующей психотерапии только некоторые получили эмпирическую оценку; антидепрессивная эффективность остальных остается неясной.

18.6.1. Психотерапия как первичное лечение аффективных расстройств.

После десятилетий развития, в течение которых психотерапевты избегали структурированных исследований, исследователи в 1970 гг. начали проводить рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) психотерапии непсихотических амбулаторных пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР). Кроме того, для соответствия исследовательским нормам фармакологических исследований (например, случайное распределение, слепая независимая оценка), исследователи написали руководство для определения ряда исследовательских подходов, таких как КБТ и ИПТ. Терапевтические сессии записывались, чтобы обеспечить строгость соблюдения правил терапевтического исследования врачом, что подкреплялось частой супервизией. Психотерапия вначале применялась к лицам из листа ожидания или лицам, поддающимся плохому контакту, но впоследствии также и как активное лечение, включая и антидепрессивную терапию (например, Elkin et al., 1989b).

Эти испытания привели к повторным доказательствам эффективности КБТ и ИПТ в качестве терапии БДР (Hollon et al., 2002), что привело к их вхождению в национальные и профессиональные терапевтические директивы (Американская Психиатрическая Ассоциация, 2000; Директива специалистов по депрессии, 1993; Karasu et al., 1993; Roth et al., 2004). Недостаточно субсидированные государством, психотерапевтические исследователи проводили меньше испытаний, чем исследователи, занимающиеся фармакотерапией. В общем, рациональные психотерапевтические методики демонстрировали тот же ответ и уровень ремиссии, что и при фармакотерапии у пациентов с БДР. Психотерапия улучшала настроение и дезорганизацию быстрее, чем нейровегетативные симптомы депрессии, противоположный эффект наблюдался при терапии антидепрессантами. Вне острого периода КБТ и ИПТ показали способность обеспечивать профилактику рецидива и возврата симптомов, когда назначались в качестве более редкой (например, ежемесячно) поддерживающей терапии (Frank et al., 1990; Hollon et al., 2005a). Исследования по КБТ предполагают даже только при использовании активной психотерапии возникновение длительного эффекта, который обычно не наблюдается после окончания фармакотерапии (Hollon et al., 2005c). Это

предположительно указывает на то, что психотерапия обеспечивает пациентов методом управления новыми психосоциальными проблемами, потенциальными триггерами депрессивного эпизода, которые появляются в их жизни после окончания активного лечения.

Эмпирические данные о психотерапии как монотерапии для лечения хронической депрессии редки и менее строги. Психотерапия в форме бихевиорального системного анализа (VcCullough, Jr., 2003) была так же эффективна, как и нефазодон в качестве поддерживающей терапии в одном большом исследовании (n=681) хронического БДР; эффект от комбинация нефазодона и данного метода психотерапии превышал таковой при монотерапии (Rtllte et al., 2000). Эти потрясающие результаты требуют подтверждения, т.к. это единственная публикация по данному варианту КБТ на сегодняшний день. ИПТ и КБТ показали меньший эффект, чем фармакотерапия, у пациентов с дистимией (Marcowitz et al., 2005; Ravindran et al., 1999), хотя в одном исследовании комбинация ИПТ и сертралина была экономически рентабельнее, чем только фармакотерапия (Browne et al., 2002).

18.6.2. Комбинированное лечение антидепрессантами и психотерапией.

Работы по комбинированной терапии часто опровергаются несоответствием степени заболевания, дифференцированным сотсоанием пациентов и другими методологическими трудностями. Требуется большой объем выборки, чтобы найти различия между активной монотерапией и комбинированным лечением. Тем не менее, не было еще проведено ни одного исследования, показывающего меньшую эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией антидепрессантами (Manning et al., 1992). Комбинированная терапия, требующая более высоких экономических затрат на здоровье, может лучше всего использоваться у пациентов с хронической, часто сочетающейся с другими заболеваниями, тяжелой депрессией, или когда существует высокий суицидальный риск (Hollon et al., 2005b; Rush et al., 1999).

18.6.3. Психотерапия как дополнение к фармакотерапии.

Некоторым пациентам отменяют терапию антидепрессантами, и для них требуется дополнительное лечение. У других, особенно пациентов с хронической депрессией, можно добиться симптоматического улучшения, однако, недостаточного для оптимального функционирования, или остается чувство неуверенности в связи с социальными рисками или трудоустройством. Таким пациентам можно помочь с помощью присоединения психотерапии (Marcowitz et al., 1993) с целью повышения социальной уверенности или разработки набора поведенческих реакций.

18.6.4. Различные психотерапевтические методики.

Поведенческая психотерапия помогает пациентам планировать приятную деятельность и избегать таковую, причиняющую боль. Когнитивная психотерапия, обычно комбинированная с поведенческими методиками, помогает пациентам идентифицировать когнитивные нарушения, связанные с депрессией, мысли, которые излишне болезненны и пессимистичны и которые мешают потенциально возможной активности. ИПТ (интерперсональная терапия) определяет депрессию как медицинское заболевание и сосредоточена на связи между настроением и социальными ситуациями или жизненными обстоятельствами; она учит социальным навыкам. Понятно, что эти психотерапевтические методики могут различаться по запросам и эффективности для различных пациентов, страдающих депрессией.

В нескольких РКИ прямо сравнивались ИПТ и КБТ (Elkin et al., 1989a; Rossello et al., 1999) или когнитивная и поведенческая методики психотерапии (Jacobson et al., 1996). Пока не найдено значимо различающихся результатов, эти исследования служат для оценки экспертами результатов терапии. Например, пациенты со сниженной концентрацией внимания могут дать лучший ответ на ИПТ, чем на КБТ, тогда как для уменьшения нехватки социальных навыков лучший эффект даст КБТ по сравнению с ИПТ (Sotsky et al., 1991). Необходимо проведение намного большего количества исследований по различным методикам психотерапии.

18.6.5. Сравнение фармакотерапии и психотерапии.

Фармакотерапия действует быстрее, чем психотерапия, и позволяет легче помочь большой популяции, хотя терапевтический альянс в равной степени важен для обеих модальностей (Krupnick et al., 1996). Рациональная психотерапия не имеет лекарственных взаимодействий, обладает малыми побочными эффектами и малым риском развития мании у пациентов с биполярным депрессивным расстройством. Она может влиять на социальные стрессовые факторы, такие как супружеское давление, которое может стать потенциальным толчком к развитию депрессивного эпизода. Психотерапия имеет потенциальное преимущество при работе с женщинами, страдающими депрессией во время беременности и кормления; может лучше переноситься подростками, особенно исходя из современных опасений по поводу селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в этой популяции; и хотя нет достаточных данных о влиянии психотерапии на детей с депрессивными нарушениями, ее можно использовать здесь ввиду неэффективности препаратов. В неиндустриальных странах такая психотерапия может стать единственно возможным, доступным средством терапии депрессии (Bolton et al., 2003).

Психотерапия не предназначена для лечения депрессии с психотическими симптомами, как и в качестве монотерапии биполярного расстройства (Frank et al., 2005; Marcowitz et al., 2003). Некоторые пациенты с тяжелой депрессией могут быть слишком истощены для эффективных занятий психотерапией. Потенциал пациентов – это предиктор исхода лечения и, следовательно, заслуживает рассмотрения при выборе терапии.

На основе установленных в контролируемых исследованиях преимуществ интерперсональная терапия, когнитивная терапия и поведенческая терапия должны быть включены в алгоритм стандартов лечения депрессивных расстройств.

Список литературы:

1. American Psychiatric Association. (2000): Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am. J. Psychiatry*. **157**, 1-45
2. Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F. & Emery, G. (1979): Cognitive Therapy of Depression. Guilford, New York
3. Bolton P, Bass J, Neugebauer R, Verdeli H, Clougherty KF, Wickramaratne P, Speelman L, Ndogoni L, Weissman M. (2003): Group interpersonal psychotherapy for depression in rural Uganda: a randomized controlled trial. *JAMA* **289**, 3117-3124
4. Browne G, Steiner M, Roberts J, Gafni A, Byrne C, Dunn E, Bell B, Mills M, Chalklin L, Wallik D, Kraemer J. (2002): Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. *J. Affect. Disord.* **68**, 317-330
5. Depression Guideline Panel. (1993): Clinical Practice Guideline. Depression in Primary Care. **Rockville, MD**,
6. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, Glass DR, Pilkonis PA, Leber WR, Docherty JP,. (1989a): National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch. Gen. Psychiatry* **46**, 971-982
7. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, Glass DR, Pilkonis PA, Leber WR, Docherty JP, . (1989b): National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch. Gen. Psychiatry* **46**, 971-982
8. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Comes C, Jarrett DB, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ. (1990): Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. **47**, 1093-1099

9. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, Grochocinski V, Houck P, Scott J, Thompson W, Monk T. (2005): Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 996-1004
10. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, Amsterdam JD, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Young PR, Haman KL, Freeman BB, Gallop R. (2005a): Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, AM-MI
11. Hollon SD, Jarrett RB, Nierenberg AA, Thase ME, Trivedi M, Rush AJ. (2005c): Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? *J. Clin. Psychiatry* 66, 455-468
12. Hollon SD, Jarrett RB, Nierenberg AA, Thase ME, Trivedi M, Rush AJ. (2005b): Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? *J. Clin. Psychiatry* 66, 455-468
13. Hollon SD, Thase ME, Markowitz JC. (2002): Treatment and Prevention of Depression. *Psychological Science in the Public Interest* 3, 39-77
14. Jacobson NS, Dobson KS, Truax PA, Addis ME, Koerner K, Gollan JK, Gortner E, Prince SE. (1996): A component analysis of cognitive-behavioral treatment for depression. *J Consult Clin. Psychol.* **64**, 295-304
15. Karasu TB, Docherty JP, Gelenberg A, Kupfer DJ, Merriam AE, Shadoan R. (1993): Practice guideline for major depressive disorder in adults. American Psychiatric Association. *American Journal of Psychiatry* **150**, 1-26
16. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, Markowitz JC, Nemeroff CB, Russell JM, Thase ME, Trivedi MH, Zajecka J. (2000): A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1462-1470
17. Krupnick JL, Sotsky SM, Simmens S, Moyer J, Elkin I, Watkins J, Pilkonis PA. (1996): The role of the therapeutic alliance in psychotherapy and pharmacotherapy outcome: findings in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Consult Clin. Psychol.* **64**, 532-539
18. Manning DW, Markowitz JC, Frances AJ. (1992): A Review of Combined Psychotherapy and Pharmacotherapy in the Treatment of Depression. *J Psychother PractResl*, 103-116
19. Markowitz JC. (1993): Psychotherapy of the Postdysthymic Patient. *J Psychother Pract Res* 2, 157-163
20. Markowitz JC, Kocsis JH, Bleiberg KL, Christos PJ, Sacks M. (2005): A comparative trial of psychotherapy and pharmacotherapy for "pure" dysthymic patients. *J. Affect. Disord.* 89, 167-175

21. Martell,C.R., Addis,M.E. & Jacobson,N.S. (2001): Depression in Context: Strategies for Guided Action. W.W. Norton, New York
22. McCullough JP, Jr. (2003): Treatment for chronic depression using Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP). *J. Clin. Psychol.* 59, 833-846
23. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. (2003): A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* **60**, 904-912
24. Ravindran AV, Anisman H, Merali Z, Charbonneau Y, Telner J, Bialik RJ, Wiens A, Ellis J, Griffiths J. (1999): Treatment of primary dysthymia with group cognitive therapy and pharmacotherapy: clinical symptoms and functional impairments. *Am. J. Psychiatry* **156**, 1608-1617
25. Rossello J and Bernal G. (1999): The efficacy of cognitive-behavioral and interpersonal treatments for depression in Puerto Rican adolescents. *J Consult Clin. Psychol.* 67, 734-745
26. Roth,A. & Fonagy,P. (2004): What Works for Whom? Guilford Press, New York
27. Rush,A.J. & Thase,M.E. (1999): Maj,M. & Sartorius,N. (eds.), pp. 161-206 (John Wiley & Sons, Chichester,
28. Sotsky SM, Glass DR, Shea MT, Pilkonis PA, Collins JF, Elkin I, Watkins JT, Imber SD, Leber WR, Moyer J,. (1991): Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am. J Psychiatry* 148, 997-1008
29. Weissman,M.M., Markowitz,J.C. & Klerman,G.L. (2000): Comprehensive Guide to Interpersonal Psychotherapy. New York

Перевод с английского подготовлен в Московском
НИИ психиатрии Росздрава

А. Гомозовой, О. Карпенко, А. Назаралиевой,
Н. Рыбиной, М. Семиглазовой, Е. Терёшкиной

Отпечатано в редакционно-издательской группе
Общероссийской общественной организации
инвалидов вследствие психических расстройств
и их родственников «Новые возможности»