



**ПОЛИФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К
ЛЕЧЕНИЮ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ
СОСТОЯНИЙ**

усовершенствованная медицинская технология

Санкт-Петербург
2007

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им.
В.М.Бехтерева

**ПОЛИФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К
ЛЕЧЕНИЮ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ
СОСТОЯНИЙ**

усовершенствованная медицинская технология

Санкт-Петербург
2007

Краткая аннотация

Описана усовершенствованная медицинская технология, разработанная для преодоления резистентности к терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) у пациентов с текущим эпизодом рекуррентной депрессии. Основу технологии составляет использование полифармакотерапевтического подхода с применением психотропных средств как традиционного, так и современного поколений. Приведены показания для назначения сочетаний препаратов при различных депрессивных структурах, резистентных к монотерапии СИОЗС.

Данная технология предназначена для использования врачами стационарной и амбулаторной психиатрической сети.

Заявитель: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева.

Авторы: Научный руководитель Отделения биологической терапии психических больных, д.м.н., профессор М.В.Иванов;
Ведущий научный сотрудник Отделения биологической терапии психических больных, д.м.н. Г.Э.Мазо.

Рецензенты: Руководитель отдела терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии - д.м.н., профессор С.Н.Мосолов;
Заведующий кафедрой психиатрии Санкт-Петербургского Государственного Университета - д.м.н., профессор Н.Н.Петрова.

© Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева, 2007

ВВЕДЕНИЕ

Депрессии резистентные к терапии – одна из проблем часто встречающаяся в клинической практике. Хронификация депрессивных расстройств ввиду недостаточной эффективности и, более того, неадекватности лекарственных воздействий рассматривается в ряду основных причин формирования терапевтической резистентности (Смулевич А.Б., 2001, 2003).

На современном этапе развития психофармакологической терапии депрессий по данным отечественных и зарубежных авторов (Козырев В.Н. с соавт. 2003; Depont F. et al., 2003; Kennedy S.H. et al., 2004) препаратами первого выбора являются антидепрессанты с избирательной активностью из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). При этом контролируемые клинические исследования продемонстрировали:

- около 30% больных большой депрессией не поддаются лечению антидепрессантом первого выбора, назначенным в адекватной дозе на период, достаточный для получения лечебного эффекта. (Cowen P.J., 1998).
- лимит эффективности монотерапии антидепрессантами как традиционными так и современными, в том числе СИОЗС, ограничен и не превышает 60% - 70% (Amsterdam J.D., Hornig-Rohan M., 1996; Fava M., 2003).

Подходы к лечению терапевтически резистентных депрессий разнообразны ввиду клинической и биохимической гетерогенности этих психопатологических расстройств. Конечно замена, при наличии признаков резистентности, одного антидепрессанта другим согласно существующим рекомендациям (Thase M., Rush A., 1997) представляется более простым и безопасным методом, чем полифармакотерапия. Однако

в повседневной практике использование только одного препарата для преодоления резистентности депрессии к фармакотерапии в большинстве случаев оказывается нерезультативно (Мосолов С.Н. 1995; Cowen P.J. et al., 1998, Fava M. 2003). Это обусловлено нарушениями медиаторного обмена при этих расстройствах, по меньшей мере, в трех нейрхимических системах соучаствующих в патогенезе заболевания: норадреналиновой, серотониновой и дофаминовой. Поэтому, когда речь идет о неэффективности монотерапии СИОЗС, преобладающим оказывается мнение исследователей о целесообразности применения полифармакологического подхода (Андрусенко М.П., Морозова М.А., 2001; Spiker D. G., et al, 1985).

В современной психофармакотерапии, согласно методическому разделению лекарственной полипрагмазии депрессий, рекомендовано отдельно рассматривать комбинированное использование психотропных средств и стратегии аугментации (англ. augmentation – прирост, увеличение) (Fava M., 2003; Sartorius N., Baghai T., Stewart B.D. et al., 2006). Под собственно комбинированным лечением понимается сочетанное использование антидепрессантов, т.е. препаратов из одного класса, но из двух разных фармакологических групп для сочетанного воздействия на норадреналиновые и серотониновые составляющие патогенеза депрессий (Anderson I., et al, 1994; Nelson J. 1998). Аугментация подразумевает добавление лекарственного вещества, которое не является специфическим для лечения депрессии и не входит в класс антидепрессантов, но способно усилить ответ на принимаемый антидепрессант. Добавление к курсу СИОЗС этих средств оказывает противорезистентный эффект как за счет дополнительного влияния на серотониновые рецепторы, так и ввиду их тропности к иным нейрональным структурам (дофаминовой, ГАМК-эргической, нейропептидной и др.).

В литературе обсуждаются различные варианты противорезистентных аугментационных подходов ориентированные в первую очередь на приведенную выше трехкомпонентную модель депрессий (варианты противорезистентного лечения: СИОЗС + антипсихотики классические или атипичные, СИОЗС + антагонисты серотониновых рецепторов), а также влияющие и на другие патогенетические звенья этих расстройств (СИОЗС + нормотимики или гормональные препараты). Нормотимики (препараты лития, антиконвульсанты) с 60 – 70 - х годов прошлого века, относятся к числу наиболее часто применяемых препаратов для аугментации, назначение которых в сочетании с антидепрессантами по данным метаанализа улучшает результаты лечения у примерно в половине случаев депрессий резистентных к монотерапии (Alvarez E., et al 1997; Dietrich D., et al, 1998; Bschor T., 2001). Мониторинг концентрации нормотимиков в крови является обязательным при этой тактике, что усложняет и удорожает лечение. О применении аугментации с противорезистентной целью препаратами других групп известно меньше и результаты не столь однородны. Рядом работ отмечена успешность таких воздействий при наложении на монотерапию СИОЗС тиреоидных гормонов (Joffe R., 1998) и антагониста серотониновых рецепторов типа 5HT_{1A} – пиндолола (Blier P., et al, 1998). Однако терапевтическая схема с использованием этих гормональных средств вызывает большое количество побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и поэтому ее использование ограничено, а прирост антидепрессивного эффекта за счет присоединения пиндолола к монотерапии СИОЗС полученный одними авторами не был подтвержден работами других (Perry E.V., 2004) и остается дискуссионным.

Варианты использования в терапии антипсихотиков одновременно с антидепрессантами имеют особое место в среде противорезистентных

аугментационных тактик. Данные прежних лет неоспоримо подтвердили эффективность противорезистентной терапии депрессий с применением антидепрессантов и классических нейролептиков (Вовин Р.Я., Аксенова И.О., 1982). Стремительное внедрение в клиническую практику поколения атипичных антипсихотиков сопровождалось выделением у них не только собственно антипсихотической, но также и тимотропной активности. Последнее объясняется наличием у этих средств тропности не столько к подкорковым дофаминовым рецепторам (прерогатива традиционных нейролептиков), сколько их влиянием на обмен серотонина, а также ГАМК и в подкорковых и корковых отделах мозга. Это сделало оправданным сочетанное применение атипичных антипсихотиков с СИОЗС для оптимизации терапии резистентных депрессивных расстройств (Shelton R.C., Tollefson G.D., Tohen M., et al., 2001; Thase M.E., Rush A.J., 1997 и др.). Однако в проведенных исследованиях были проанализированы только обобщенные показатели эффективности терапии, с опорой на психометрические шкальные оценки, и не содержится результатов сравнения для ответа на вопрос: какие же средства антипсихотического ряда (традиционные или атипичные) целесообразно присоединить к антидепрессивной монотерапии для преодоления резистентности?

Таким образом, перед практикующим психиатром, выявившим проявления резистентности к монотерапии антидепрессантами, при выборе дальнейшей лечебной тактики депрессии встает как минимум два последовательных вопроса:

- Какой вид полифармакотерапии терапии следует предпочесть: комбинированный или с использованием аугментационного подхода?
- При выборе сочетанного применения антидепрессантов с антипсихотиком: каковы клинико-психопатологические

ориентиры для предпочтительного назначения нейролептика из традиционного или из современного поколения атипичных средств?

Уточнению ответов на эти вопросы и посвящена предлагаемая технология преимущество которой по сравнению с работами - аналогами состоит в обосновании клинических ориентиров для дифференциации вида полифармакологической противорезистентной терапии депрессий.

АПРОБАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Предлагаемый метод внедрён в практику работы Отделения биологической терапии психически больных НИПНИ им. В.М.Бехтерева, психиатрической больницы №1 г. Санкт-Петербурга и психоневрологического диспансера Петроградского района г. Санкт-Петербурга.

ПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Пациенты с терапевтически резистентными депрессивными состояниями, диагностированные согласно рубрикам МКБ-10 в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (F33). Основанием для регистрации терапевтической резистентности служили данные о неэффективности курса монотерапии СИОЗС в терапевтической дозе длительностью 4 недели.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Противопоказаниями к использованию настоящей технологии являются:

- Беременность и период лактации.
- Индивидуальная непереносимость больными различных психофармакологических препаратов и их сочетаний.

МАТЕРИАЛЬНО–ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Технология основана на использовании клинико-терапевтического подхода и не требует применения специального оборудования. Для оценки результативности терапии применяется Шкала Депрессии Гамильтона (Hamilton M., 1960). Безопасность терапии оценивалась на основании шкалы побочных эффектов – UKU (Lingjaerde O. et al., 1987).

Предлагается использование двух основных групп лекарственных препаратов, разрешённых для применения на территории РФ:

I. Антидепрессанты.

А) Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС):

- флюоксетин (N008192, 28.04.97, Lannaher Heilmittel – Австрия),
- сертралин (N005324, 15.09.94, Pfizer International – США),
- флювоксамин (N009468, 22.05.97, Duphar – Голландия),
- пароксетин (N06AB059, 9.2, Smitkline Beecham - Германия),

Б) Трициклические антидепрессанты:

- амитриптилин (N007113,29.02.96, Slovakopharma – Словакия).

II. Антипсихотики.

А) *Традиционные антипсихотики:*

- трифтазин (N 67/85/61, Россия),

Б) *Атипичные антипсихотики:*

- рисперидон (N009643,31.07.97, Janssen Pharmaceutica – Бельгия).

- кветиапин (№010786,29.01.99, Великобритания)

Выбор для технологии амитриптилина из группы трициклических антидепрессантов объясняется установленным у него широким спектром активности (собственно антидепрессивный, анксиолитический эффект и др.), безопасностью сочетания с другими психотропными средствами, в частности с СИОЗС (РЛС, 2005; Машковский М.Д., 1985), а также большой частотой его применения в медицинской практике (Козырев В.Н. с соавт. 2003). Выбор трифтазина из группы традиционных нейролептиков был продиктован наличием стимулирующего компонента действия в спектре его психотропной активности, меньшей частотой побочных явлений в сравнении с другими фенотиазиновыми производными и отсутствием депрессивного эффекта при его назначении (РЛС, 2005; Машковский М.Д., 1985; Арnaudов Г.Д., 1975). Выбор рисперидона и кветиапина был продиктован наличием у этих атипичных антипсихотиков отчетливой тимо-тропной активности, в частности антидепрессивной (РЛС, 2005).

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Алгоритм преодоления терапевтической резистентности депрессий к монотерапии СИОЗС с использованием полифармакотерапевтического подхода состоит из нескольких последовательных этапов (Рисунок 1). При этом максимально полное и точное выполнение диагностических и лечебных мероприятий на каждом из них повышает эффективность применения предлагаемого метода.

Рисунок 1

Этапы преодоления терапевтической резистентности с использованием полифармакотерапевтического подхода



I этап

Регистрация резистентности депрессии к монотерапии СИОЗС

Признаки терапевтической резистентности депрессии регистрируются при отсутствии адекватного ответа на полноценный по длительности курс монотерапии СИОЗС, что соответствует первой стадии резистентности (Kasper S, Pletan Y, Solles A., 1996; Montgomery S, Dunitz M. 1998; Ananth A., 1998; Korn M.L., Pollock R.A., 2002). На этом этапе принципиально важно соответствие случая депрессии следующим критериям истинной терапевтической резистентности к СИОЗС:

- использование достаточных доз антидепрессанта, включая субмаксимальные и максимальные, индивидуальные для каждого из них;
- проведение лечения достаточно продолжительное время, которое в соответствии с современными представлениями об антидепрессивной терапии СИОЗС составляет не менее 4 недель.

В настоящей технологии не рассматриваются случаи терапии депрессивных расстройств с проявлениями псевдорезистентности (Kasper S, Pletan Y, Solles A., 1996), отрицательной резистентности (Вид В.Д., 1993) и вторичной резистентности или «феномена адаптации» (Мосолов С.Н., 2002) к антидепрессантам. Поскольку лечение таких пациентов требуют специальных лечебных тактик они на первом этапе исключаются из общего числа больных выявивших эти проявления резистентности к антидепрессантам из группы СИОЗС.

II этап.

Уточнение диагностической принадлежности резистентных депрессивных состояний по МКБ -10.

После регистрации истинной терапевтической резистентности необходима верификация диагноза депрессивного расстройства с использованием диагностических рубрик МКБ-10. Это продиктовано тем, что тактика терапии резистентных депрессий при различных эндогенных психических заболеваниях существенным образом различается.

Так, следует обратить внимание на полярность аффекта, поскольку в случаях терапевтически резистентных рекуррентных депрессий основной акцент должен делаться на применении психотропных средств с тимоаналептической активностью. Из когорты таких пациентов необходимо на основании клинико-психопатологического анализа исключить случаи, соответствующие диагностическим критериям МКБ–10 для биполярного аффективного расстройства, невротических депрессий, шизоаффективного расстройства и постприступной депрессии, которые на первом из приведенных этапов могли быть предварительно расценены в рамках рекуррентного депрессивного эпизода. Тактика ведения таких больных отличается от далее рассмотренной, поскольку в этих случаях акцент должен делаться на применении препаратов из других групп психотропных средств: нормотимках, транквилизаторах, антипсихотиках и др.

III этап.

Определение клинической структуры резистентной депрессии

При анализе структуры депрессии традиционно выделяется ведущий депрессивный аффект (Вертоградова О.П. с соавт., 1988; Нуллер Ю.Л. с

соавт., 1988), что позволяет определить три основные (типичные) структуры депрессий: меланхолическую, тревожную и апатическую. Однако, при формировании терапевтической резистентности для выбора терапевтической тактики целесообразно оценивать состояние больного с применением более дифференцированного подхода. Он состоит в выделении психопатологических нарушений наиболее четко контурируемых в психическом статусе и определяющих неудовлетворенность врача и пациента результатами лечения.

В разработанной технологии, суммирующей многолетние результаты лечения пациентов с резистентными депрессиями, для практического использования предлагается выделение и оценка выраженности с использованием Шкалы Депрессии Гамильтона (HDS) следующих психопатологических расстройств. клинике резистентной депрессии: идеомоторная заторможенность, тревога, обсессии, ипохондрические нарушения, диссомнические нарушения, проявления меланхолии. Для регистрации по шкале HDS проявлений меланхолии используются пункты 1-2, тревоги – п. 10 и 11, идеомоторной заторможенности – п.8, нарушений сна – п. 4-6, ипохондрии – п.15, обсессий – п.21. Определение выраженности приведенных расстройств имеет принципиальное значение перед назначением того или иного варианта из числа противорезистентных полифармакологических воздействий.

IV этап.

Выбор эффективных сочетаний психотропных препаратов

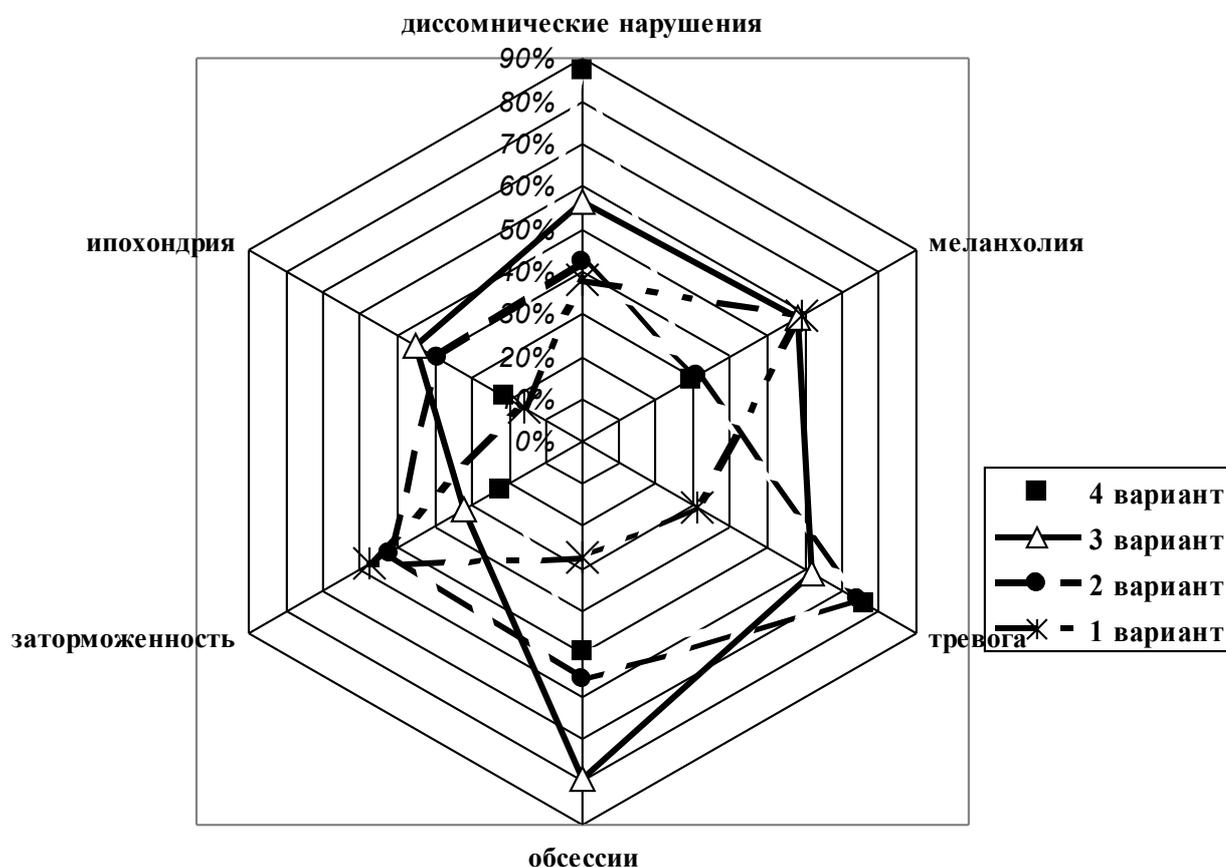
Данная технология, принимая во внимание широкое использование СИОЗС в отечественной психиатрической практике и их доступность для

больных, разрабатывалась преимущественно с ориентацией на использование именно этой группы антидепрессантов в контексте полифармакотерапевтических противорезистентных воздействий. Рассмотрение в предложенных вариантах группы СИОЗС в качестве единой составляющей терапевтического процесса без выделения эффектов присущих отдельным препаратам из её числа представлялось обоснованным ввиду единства основных патогенетических механизмов их действия, что подтверждает и аналогичная оценка этих препаратов авторитетными отечественными клиническими психофармакологами (Александровский Ю.А., 2004; Морозова М.А., 2003).

Для решения двух вопросов приведенных выше о характере последующей противорезистентной полифармакотерапии депрессии, при отсутствии положительного эффекта от предшествовавшего курса монотерапии СИОЗС, предлагается графическая модель приведенная на Рисунке 2. Эта модель разработана на основании выделения психопатологических нарушений наиболее четко контурируемых в психическом статусе на описанном этапе и определяющих неудовлетворенность врача и пациента результатами лечения. Она включает два вида полипрагмазии из которых второй делится на варианты с использованием атипичных антипсихотиков и традиционного нейролептика:

- Комбинированная терапия антидепрессантами:
СИОЗС и ТЦА (амитриптилин).
- Тактика аугментации:
СИОЗС и атипичный антипсихотик (рисперидон или кветиапин);
СИОЗС и традиционный нейролептик (трифтазин).

**Спектр психотропной активности полифармакологических подходов
для преодоления резистентности к монотерапии СИОЗС**



Условные обозначения вариантов:

1 - СИОЗС и амитриптилин; 2 – СИОЗС и рisperидон; 3 – СИОЗС и кветиапин;

4 – СИОЗС и трифтазин

Как следует из приведенных на этом рисунке данных при терапии резистентных к терапии проявлений меланхолии наиболее эффективным является использование комбинированной терапии (СИОЗС и амитриптилин). Использование стратегии аугментации в целом менее показано, из этих вариантов более предпочтительным является сочетанное применение СИОЗС с кветиапином.

Наоборот, полифармакологическое лечение резистентных депрессий с преобладанием тревожных расстройств целесообразно проводить с

использованием аугментации причем с назначением трифтазина в первую очередь, или рисперидона в качестве средств усиливающих эффекты терапии СИОЗС. Эти нарушения плохо реагируют на использование комбинации антидепрессантов.

При наличии в структурах депрессий проявлений идеомоторной заторможенности резистентных к монотерапии СИОЗС, наиболее показана комбинация СИОЗС и амитриптилина. Несколько уступает этому виду лечения использование варианта сочетанного применения СИОЗС и рисперидона. Низкой эффективностью обладают варианты аугментации с наслаиванием на монотерапию СИОЗС и кветиапина и трифтазина.

При регистрации в депрессивном статусе коморбидных расстройств (ипохондрических, обсессивных) малокурабельных при монотерапии СИОЗС показан переход к вариантам аугментации атипичными антипсихотиками: кветиапином, в первую очередь, или рисполептом. Несколько меньшей эффективностью обладает этот вид полифармакотерапии с использованием варианта СИОЗС и трифтазин, но он также является предпочтительным по сравнению с комбинированным использованием антидепрессантов.

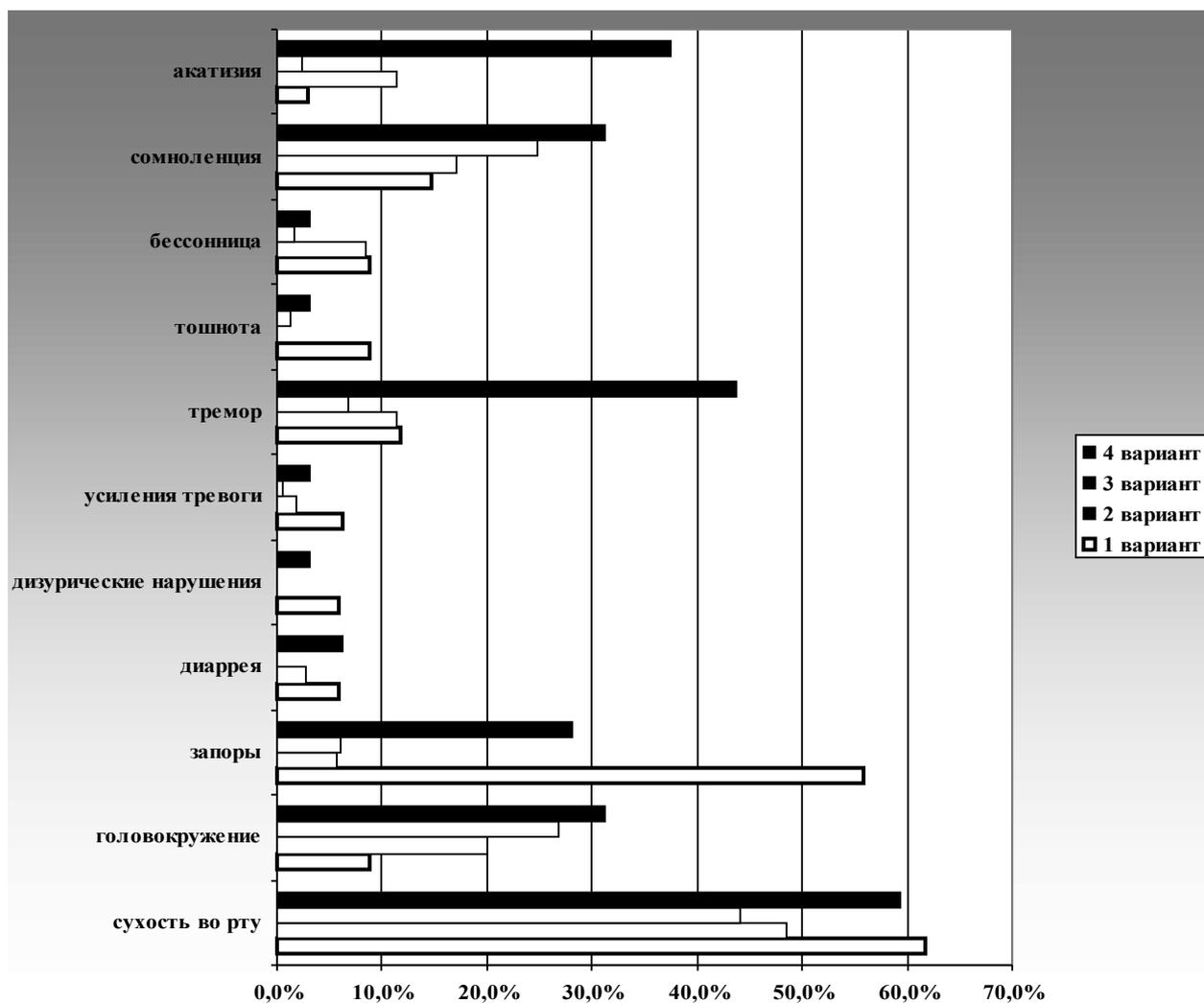
Стойкие нарушения сна при депрессиях хорошо реагируют на применение полифармакотерапии также преимущественно в виде наслаивания антипсихотиков на прием СИОЗС. Для этих случаев в первую очередь требуется назначение трифтазина; показано но с несколько меньшей эффективностью применение кветиапина или рисперидона. Прием комбинации СИОЗС и амитриптилина обладает наименьшей результативностью. Вместе с тем следует принять во внимание, что эти расстройства достаточно редко выступают изолированно, и чаще всего сочетается с другими резистентными проявлениями. В этих случаях при выборе метода противорезистентного воздействия следует ориентироваться на сопутствующие нарушениям сна другие психопатологические проявления.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

При использовании технологии тяжелых осложнений приводивших к отмене лечения зарегистрировано не было. Частота наблюдавшихся побочных эффектов терапии согласно показателям Шкалы UKU приведена на Рисунке 3.

Рисунок 3

Побочные эффекты противорезистентной полифармакотерапии депрессий



Как следует из данных приведенных на этом Рисунке частота встречаемости большинства побочных эффектов терапии с сочетанным применением антидепрессантов из группы СИОЗС и атипичных антипсихотиков не превышала 10 – 20%. Исключение составили только показатели частоты приступов головокружений и сухости во рту, достигали уровней: 30% и 40%. В приеме корректоров (циклодол в дозе 6-12 мг/сут.) для устранения экстрапирамидных расстройств нуждались 20% больных. Среднее суммарное количество побочных явлений при этом варианте составляло 1.2 на человека. Использование такого вида терапии, но с присоединением трифтазина сопровождалось наибольшим числом побочных эффектов - среднее число составляло 2.5 на человека. При этом может наблюдаться рост как адаптационных побочных эффектов (тошнота, головокружение, сонливость), так и экстрапирамидных нарушений. 84.4% больных этого варианта нуждались в приеме антихолинергических препаратов. Использование комбинированной терапии, чаще чем, рассмотренные варианты может сопровождаться запорами и проявлениями сухости во рту. При этом виде терапии среднее количество побочных эффектов составляло 1.7 на человека.

Таким образом наиболее безопасными следует считать либо сочетанное применение СИОЗС с атипичными антипсихотиками, либо комбинированную терапию СИОЗС с амитриптилином. Общими мерами для коррекции побочных эффектов при том и другом видах терапии являются временное снижение, особенно на ранних сроках лечения, препаратов наложенных на прием СИОЗС, а также назначение корректоров в вариантах с применением антипсихотиков.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Данная технология была разработана на основе результатов курсов терапии 174 пациентов, получавших стационарное лечение в отделении биологической терапии НИПНИ им. В.М.Бехтерева в период с 2001 по 2005 гг. В анализ были включены пациенты в возрасте от 18 до 68 лет (средний возраст – 38.9 ± 8.2 года).

Во всех случаях депрессий было диагностировано наличие признаков терапевтической резистентности к монотерапии СИОЗС.

По проводимой терапии все пациенты были разделены на 4 группы:

1 группа (36 больных)– сочетание СИОЗС и amitriptyline

2 группа (38 больных)– сочетание СИОЗС и risperidone

3 группа (52 больных)– сочетание СИОЗС и citalopram

4 группа (48 больных) – сочетание СИОЗС и triftazine

Длительность курса составила 4 недели.

При формировании материала исследования использовались следующие критерии отбора больных:

- Соответствие диагностическим критериям МКБ–10 F 33 («Депрессивный эпизод», «Реккурентное депрессивное расстройство»)
- Регистрация данных в исследованных случаях о неэффективности монотерапии антидепрессантом из группы СИОЗС (редукция баллов менее 50% по Шкале Депрессии Гамильтона), применявшемся 4 недели в терапевтической дозе (Флюоксетин – от 20 до 60 мг/сут.;

сертралин - от 50 до 150 мг/сут, флювоксамин - от 100 до 200 мг/сут., пароксетин - от 50 до 200 мг/сут).

Для проведения противорезистентного лечения в сочетании с СИОЗС использовались: амитриптилин в гибких дозах от 50 до 300 мг/сут, трифтазин – от 2,5 до 30 мг/сут., рisperидон – от 1 до 6 мг/сут., кветиапин – от 100 до 300 мг в сутки.

Основные клиническо – демографические характеристики в изучаемых группах приведенные в Таблице 1, указывают на их сопоставимость ($p \geq 0.5$).

Таблица 1

Характеристика основных клиническо – демографических показателей

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Возраст (лет)	36.8 ± 7.2	41.2 ± 6.3	39.2 ± 4.2	36.2 ± 3.2
Длительность заболевания (лет)	7.8 ± 3.8	9.2 ± 4.1	9.6 ± 3.7	8.6 ± 2.7
Число предшествующих депрессий	3.2 ± 1.7	4.1 ± 2.1	4.4 ± 2.4	4.1 ± 1.8
Длительность актуальной депрессии (мес)	2.7 ± 0.9	3.1 ± 1.4	3.3 ± 1.3	2.9 ± 1.1

В течение 4 недель полифармакологической противорезистентной терапии оценка при использовании Шкалы Депрессии Гамильтона показала, что, снижение рейтинга на 50% от исходного уровня произошло у 48% больных 1 группы, 61.9% 2 группы, 75% 3 группы и 62,5% пациентов 4 группы. Таким образом, в целом, полученные данные позволяют рассматривать как комбинированную терапию, так и тактику аугментации как эффективный метод оптимизации терапии больных,

резистентных к монотерапии антидепрессантами. Эти результаты соответствуют данным, приведенным в работах – аналогах. Так эффективность комбинированной терапии антидепрессантами из разных групп оценивается от 42% до 60% (Anderson I., et al, 1994; Nelson J. 1998). Использование аугментации антипсихотических препаратов оказывается эффективным противорезистентным методом у 60 – 80% больных (Shelton R.C., Tollefson G.D., Tohen M., et al., 2001; Thase M.E., Rush A.J., 1997). Таким образом, по эффективности использования различных схем противорезистентного лечения депрессии полученные нами результаты соответствовали данным мировой литературы. Однако, анализируя литературные источники, мы пришли к выводу о необходимости поиска клинических ориентиров для выбора конкретного подхода к терапии.

С этой целью был проведен анализ влияния предложенных терапевтических подходов на клинические симптомы, выделенные нами как основные причины недостаточной эффективности монотерапии СИОЗС: проявления меланхолии, симптомы тревоги (психической и соматической, нарушения сна: поздние засыпания, повторные пробуждения ночью, ранняя бессонница, психомоторная заторможенность, коморбидные депрессии расстройства: ипохондрия, obsessions). Для всех этих симптомов, согласно балльной оценке при использовании Шкалы депрессий Гамильтона объединяющим признаком являлось либо уменьшение их выраженности по сравнению с начальным уровнем менее чем на 50%, либо вообще отсутствовало.

В Таблице 2 приведена выраженность отмеченных проявлений депрессии перед началом противорезистентных мероприятий оцененных с использованием соответствующих показателей Шкалы депрессии Гамильтона.

Таблица 2

Показатели резистентности депрессий к монотерапии СИОЗС

Показатели шкалы депрессии Гамильтона	1 Группа (баллы)	2 Группа (баллы)	3 Группа (баллы)	4 Группа (баллы)
Ср. суммарная оценка	22.7± 8.6	25.2± 6.4	20.8± 4.8	21.8 ± 4.6
Меланхолия (п.1+п.2)	2.6 ±0.5	1.9 ± 1.3	2.1±0.8	2.2±1.1
Тревога (п.10 +п.11)	5.2±1.9	4.8±2.1	5.1±1.6	5.3±1.9
Заторможенность (п.8)	2.4±0.9	2.2±1.1	2.6±1.4	2.0±1.7
Диссомнические нарушения (п.4+п.5+п.6)	3.2±1.2	3.5±1.4	2.9±1.7	3.0±1.5
Ипохондрия (п.15)	1.9±0.8	2.2±1.3	2.0±1.4	2.1±1.2
Обсессии (п.21)	1.1±0.7	0.9±0.6	1.0±0.9	1.2±0.6

При сопоставимой выраженности начальных показателей, определяющих резистентность к монотерапии СИОЗС ($p \geq 0.5$) к окончанию курсов противорезистентного полифармакологического лечения были определены различия в характере их психотропной активности. При назначении на селективные серотонинергические антидепрессанты кветиапина, было отмечено более выраженное влияние, по сравнению с другими подходами с использованием аугментации ($p < 0.05$) на меланхолическую симптоматику (58% против 29% при назначении трифтазина и 31% - рисперидона). При комбинированной терапии антидепрессантами (СИОЗС и амитриптилин) эффективность по влиянию на проявления меланхолии была достаточно значима и

сравнима с результативностью лечения при насаивании кветиапина на терапию СИОЗС.

Проявления тревоги лучше редуцировались при использовании аугментационных подходов. Все три изучаемые терапевтические схемы продемонстрировали высокую эффективность в купировании этих проявлений. При наложении на проводимую терапию трифтазина уровень тревоги уменьшился на 76.2%, рисперидона – 74%. Использование кветиапина было несколько менее результативно (62%), но различия не были статистически достоверны. Использование комбинированной терапии в этих случаях было менее результативно и составило 31%.

По влиянию на обсессивные депрессивные нарушения явный приоритет был зарегистрирован при использовании тактики аугментации с применением атипичных антипсихотиков ($p < 0.05$), при этом наилучшие результаты получены в случаях сочетания СИОЗС с кветиапином (уменьшение выраженности этой симптоматики произошло на 79%.) Хорошие результаты были получены и в 3 группе (при добавлении к терапии рисперидона уменьшение выраженности симптоматики составило 56%) При использовании трифтазина этот показатель составил 49%. Комбинированная терапия снижала этот показатель только на 27%.

У пациентов с использованием сочетания СИОЗС с кветиапином была зарегистрирована выраженная динамика по влиянию на заторможенность. Снижение выраженности по соответствующему показателю составило 52%, и имело статистически достоверные отличия от альтернативных терапевтических подходов.

Проявления ипохондрии хорошо реагировали на присоединение к терапии атипичных антипсихотиков (45% в случае кветиапина и 39% -

рисперидона), в то время как дополнительное назначение трифтазина и амитриптилина было менее результативно (соответственно 21% и 16%).

Использование тактики аугментации в первую очередь существенно влияли на диссомнические нарушения. Эти расстройства меньше поддавались коррекции при проведении противорезистентной комбинированной терапии.

Таким образом, предложенная медицинская технология позволяет выделить показания для использования разных классов психотропных средств при полифармакологическом лечении резистентных депрессий. Использование такого лечебного подхода ориентирует врача на выбор оптимальной тактики терапии депрессий.

Библиография

1. Александровский Ю.А. Психиатрия и психофармакотерапия. Избранные лекции и выступления. - М., 2004, - 427 с.
2. Андрусенко М.П., Морозова М.А. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения // Ж Психиатрия и психофармакотерапия. М. Т.3, №1 – 2001. С. 4-9.
3. Арнаудов Г.Д. Лекарственная терапия.- София, 1975. – 1167 с.
4. Вертоградова О.П. с соавт. Возрастные особенности депрессий второй половины жизни // Ж. невропатол. психиатр. - 1986. Т. 86, вып. 9. - С. 1380 - 1384.
5. Вид В.Д. Психоаналитическая психотерапия при шизофрении. - С. Пб., 1993. - 236 с.
6. Вовин Р.Я., Аксенова И.О. Затяжные депрессивные состояния. - Л. : Медицина, 1982 - 187 с.
7. Козырев В.Н. с соавт. Частота применения антидепрессантов в психиатрической практике (Данные исследования психиатрических учреждений г. Москвы) // Ж. невропатол. психиатр. - 2003. Т. 103, вып. 6. - С. 1054 – 1059.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. 10. Т.1. М. Медицина, 1985. – С. 363.
9. Морозова М.А. Атипичные антипсихотики в терапии приступообразной-прогредиентной шизофрении: структурно динамический анализ. / Автореф. дисс. докт. мед. наук. – М., 2003 - 25с.

10. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. — СПб: Медицинское информационное агентство, 1995. — 568 с.
11. Нуллер Ю.Л., Михаленко И. Н. Аффективные психозы.- Л., Медицина, 1988. - 264с.
12. РЛС Энциклопедия лекарств. 2005 /12. ООО « РЛС – 2005». – С. 1503.
13. Смулевич А.Б. Дифференцированная терапия при депрессиях и коморбидной патологии. // Ж Психиатрия и психофармакотерапия. – М. -Т.3, №3. -2001 – С. 76-79.
14. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. – М. Медицинское информационное агентство, 2003, - 432с.
15. Alvarez E. et al. Predicting outcome of lithium added to antidepressant in resistant depression. J Affect Disor 1997: 176 – 178
16. Amsterdam J.D., Hornig-Rohan, M. Treatment algorithms in treatment-resistant depression. // J. Psychiatr. Clin. North Am., Saunders, Philadelphia, 1996, - P.371–386
17. Anderson I., Tomenson B. A meta analysis of the efficacy of serotonin reuptake inhibitors compared to tricyclic antidepressants in depression // Neuropsychopharmacology 1994; 10 (suppl) – P.106.
18. Blier P. et al. The use of pindolol to potentiate antidepressant medication J Clin Psychiatry 1998, 59, Suppl 5: 16 – 23.
19. Bschor T. et al. Predicting of response to lithium augmentation in tricyclic antidepressant resistant depression/ J. Affect disord 2001:261 – 265
20. Cowen P.J. Pharmacological management of treatment-resistant depression // Advances in Psychiatric Treatment. — 1998. — Vol. 4. — P. 320–327.

21. Dietrich D. et al. The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication J Clin Psychiatry 1998, 59, Suppl 5: 51 – 58.
22. Depont F. et al. Treatment – Resistant Depression. Acta Psychiatr Scand 2003; 108: 24-31.
23. Fava M. Diagnosis and definition of Treatment – Resistant Depression. Biol Psychiatry 2003;53:649 – 659.
24. 16. Hamilton M. A rating scale for depression // J. Neurol., Neurosurg. and Psychiat. - 1960. - N23. - P. 56 - 63.
25. Joffe R. The use of Thyroid Supplements to augment antidepressant medication. J Clin Psychiatry 1998, 59, Suppl 5: 26 – 29.
26. Kennedy SH et al., Treating depression effectively J Clin Psychiatry 2004, 78, Suppl 3: 44 – 49.
27. Lingjaerde O., Ahlfors I., Bech P. et al. The UKU Side Effects Rating Skale. Acta Psychiatr. Scand., 1987; (suppl. 334) : 85-100.
28. Nelson J.C. Augmentation strategies with serotonergic – noradrenergic combinations // J. Clin. Psychiatry 1998; 59, suppl. 5; - P.65 –68.
29. Sartorius N., Baghai T., Baldwin D., Brand U. The use and usefulness of antidepressants a technical review of avoidance by a task force of the ECNP. 2006- 276 p.
30. Perry E.B. Pindolol augmentation in depressed patients resistant to SSRIs. J Clin Psychiatry 2004 Feb 65 (2):238 – 243
31. Shelton R.C., Tollefson G.D., Tohen M., et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression // Am J Psychiatry. 2001;158 – P.131-134.
32. Souery D., Amsterdam J. et al 1999 Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. European Neuropsychopharmacology 9 (1999) 83-91

33. Spiker D.G., Weiss J.C., Dealy R.S. The pharmacological treatment of delusional depression. // American J of Psychiatry, 142, 1985 – P.430-436.
34. Svestka The Use and Usefulness of Antidepressants A Technical Review of evidence by a Task Force of the CINP? 2006
35. Thase M.E., Rush A.J. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders // J Clin Psychiatry. 1997; 58(suppl 13) – P.23-29.

Издательский центр Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М.Бехтерева приглашает всех заинтересованных лиц воспользоваться следующими услугами:

- Оперативная печать авторефератов, брошюр, методических пособий, буклетов.
- Копировально-множительные работы
- Издание монографий, сборников научных трудов, тезисов конференций малыми и средними тиражами.

Тел/факс: 365-20-80

Адрес: Санкт-Петербург, ул.Бехтерева, д.3, корп.6

Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М.Бехтерева

Полифармакотерапевтический подход к лечению резистентных депрессивных состояний: усовершенствованная медицинская технология / Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева; авторы: М.В.Иванов, Г.Э.Мазо. – СПб., 2007.– 28 с.

Подписано в печать 18.12.2007. Формат 60x84/16.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии СПб НИПНИ им В.М.Бехтерева

Печать ризографическая.

Заказ № 119. Тираж 100 экз.

Типография СПб НИПНИ им В.М.Бехтерева.
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д.3, тел. 365-20-80