



# Современные аспекты терапии резистентных депрессий

Мазо Г.Э.

Санкт-Петербургский НИПНИ им. В.М. Бехтерева

27 октября 2011





# Резистентность при депрессии



- Лимит эффективности монотерапии антидепрессантами не превышает 70% (Amsterdam J., Hornig-Rohan M., 1996).
- 60% пациентов не достигают полной редукции депрессивной симптоматики в течение лечения (Fava M., 2003).

# + Ключевые позиции теории ТРД



# + Концепция АД первого выбора

АД первого выбора	АД второго выбора
Агомелатин	Амитриптилин
Венлафаксин (эфевелон)	Кломипрамин
Дулоксетин	Другие ТЦА
Милнаципран	Тразодон
Миртазапин (миртазонал)	
Пароксетин (актапароксетин)	
Сертралин	
Флуоксетин	
Флувоксамин	
Циталопрам	
Эсциталопрам	

Адаптировано R.W. Lam et al., 2009

# + Выбор антидепрессанта

## Факторы, связанные с пациентом:

- возраст и пол,
- тяжесть депрессии,
- диагностический подтип депрессии,
- коморбидные нарушения,
- фармакологический анамнез.

## Факторы, связанные с терапией:

- эффективность препарата при различных подтипах депрессии
- спектр побочных эффектов
- безопасность применения
- потенциал межлекарственных взаимодействий
- простота применения
- Цена.



# Терапия первого выбора

(Kennedy, Lam, Nutt, Thase, 2007)

## Меланхолическая депрессия

- Достоверность 1 уровень.
- Миртазапин (миртазонал), пароксетин (актапарокссетин), венлафаксин (эфевелон).

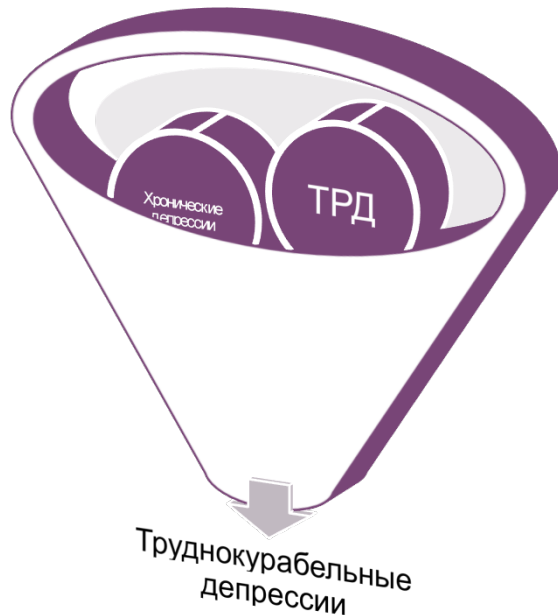
## Депрессия с психотическими симптомами

- Достоверность 1 уровня.
- ЭСТ.
- Достоверность 2 уровня.
- Антипсихотик + антидепрессант (оланзапин или рисперидон +СИОЗС).

## Депрессия с тревогой

- Достоверность 1 уровень.
- Циталопрам, эсциталопрам, миртазапин(миртазонал), моклобемид, пароксетин(актапарокссетин) , сертралин, венлафаксин (эфевелон), агомелатин.

# + Тактики ведения пациентов с труднокурабельными депрессиями



- Тактика оптимизации
- Тактика замены АД
- Тактика комбинации антидепрессантов
- Тактика аугментации

## + Сравнительная эффективность АД

антидепрессант	Препарат сравнения
Дулоксетин (уровень2)	Пароксетин, объединенная группа СИОЗС)
Эсциталопрам (уровень1)	Циталопрам, дулоксетин, пароксетин, объединенная группа СИОЗС)
Милнаципран (уровень2)	Флувоксамин, объединенная группа СИОЗС
Миртазапин (уровень 2)	Тразадон
Сертралин (уровень 1)	Флуоксетин, объединенная группа СИОЗС
Венлафаксин (уровень1)	Флуоксетин, дулоксетин, объединенная группа СИОЗС
	Lam R.W., Kennedy S.H., 2009



## Review

# No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy

Bschor T, Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy.

**Objective:** Switching antidepressants is a common strategy for managing treatment-resistant depressed patients. However, no systematic reviews have been conducted to date.

**Method:** We systematically searched MEDLINE/EMBASE/Cochrane Central Register of Controlled Trials and additional sources. We included double-blind studies of patients with depressive symptomatology who were not responding to initial antidepressant monotherapy and were subsequently randomized to another antidepressant or to continue the same antidepressant. Results were pooled for meta-analysis of response + remission rates using a fixed-effects model.

**Results:** A total of three studies were included. Switching to another antidepressant was not superior to continuing the initial antidepressant in any of these studies. Our meta-analysis showed no significant advantages to either strategy and no significant heterogeneity of results [OR for response rates: 0.85 (95% CI: 0.55–1.30) favoring continuing].

**Conclusion:** There is a discrepancy between the published evidence and the frequent decision to switch antidepressants, indicating an urgent need for more controlled studies. Pending such studies we recommend that physicians rely on more thoroughly evaluated strategies.

T. Bschor<sup>1,2</sup>, C. Baethge<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Jewish Hospital of Berlin, Berlin, <sup>2</sup>Department of Psychiatry, University Hospital, Technical University of Dresden, Dresden and <sup>3</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Cologne Medical School, Cologne, Germany

Key words: antidepressant; changing; depression; switching; treatment-resistant depression

Tom Bschor, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Jewish Hospital of Berlin, Heinz-Galinski-Str. 1, D-13347 Berlin, Germany.  
E-mail: bschor@mailbox.tu-dresden.de

Accepted for publication July 14, 2009



## Опрос психиатров:

1991 (Nierenberg A.) – «совместное использование АД допустимо только в редких случаях».

2005 (de la Gandara J.) – в 29,8% случаев при отсутствии эффекта от монотерапии АД врачи прибегают к комбинированной антидепрессивной терапии.

2007 (Horgan D.) 79% пациентов с положительным ответом на антидепрессивную терапию получали комбинированное лечение двумя антидепрессантами

- Несмотря на тот факт, что пока не существует научных данных по специфической и эффективной стратегии лечения резистентного к терапии депрессивного расстройства (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., 2005).
- В период с 1978-2004 гг. проведено только 8 рандомизированных исследований, изучавших комбинации антидепрессантов (Dodd et al., 2005).

# + Рекомендации использования комбинированной терапии АД, приведенные в алгоритмах ведения пациентов с ТРД

Алгоритмы	Рекомендации по использованию комбинации АД
Проект тexasского алгоритма для терапии депрессии (Crismon M., Trivedi M., et al., 1999).	Комбинация ТЦА и СИОЗС на 3-м – 5-м этапе преодоления терапевтической резистентности.
Рекомендации по биологической терапии униполярной депрессии Всемирной федерации биологической психиатрии (Bauer M., et al., 2002).	Комбинация антидепрессантов различных классов на 2-м – 3-м этапе преодоления терапевтической резистентности.
STAGED (Алгоритм для лечения гериатрических депрессий (Steffens D., McQuoid D., Krishnan K., 2002).	От 3-го до 5-го этапа преодоления ТР рекомендовано добавление бупропиона к СИОЗС. Только на 5-м этапе рекомендуется использовать комбинацию ТЦА и СИОЗС.
RANZCP Рекомендации для лечения депрессии в клинической практике (Ellis P., Hickie I., Smith D., 2003).	Комбинация АД может быть использована уже на втором этапе терапии при меланхолических и атипичных депрессиях.
Этапы лечения терапевтически резистентных депрессий (Мосолов С.Н., 1995).	Рекомендовано на 3-м этапе использовать сочетания ТЦА с ингибиторами МАО или миансерином или СИОЗС.

# + Фармакологически обоснованные типы комбинированной терапии антидепрессантами

## Потенцирующий тип

- Комбинация ТЦА и СИОЗС

## Дополняющий тип

- СИОЗС + бупропион

## Синергический тип

- Ингибиторы МАО + ТЦА
- СИОЗС + антидепрессанты рецепторного действия
- СИОЗСН+ антидепрессанты рецепторного действия (Эфевелон +Миртазонал)

# + Исследования потенцирующего типа комбинации АД

Авторы	Вид исследования	Группы сравнения	Результаты
Fava et al., 2002	Двойное слепое рандомизированное	Флуоксетин + дезипрамин Флуоксетин + литий Флуоксетин 40-60 мг в сутки +плацебо	Отсутствие статистических различий в эффективности.
Perlis et al., 2004	Двойное слепое рандомизированное	Флуоксетин + дезипрамин Флуоксетин + литий Флуоксетин 40-60 мг в сутки	Отсутствие статистических различий в эффективности.
Nelson et al., 2004	Двойное слепое рандомизированное	Флуоксетин + дезипрамин Сравнение: Флуоксетин Дезипрамин	Эффективность комбинации доказана по показателю «ремиссия».

# + Исследования дополняющего типа комбинации АД

Авторы	Вид исследования	Группы сравнения	Результаты
Lam R.W., et al., 2004	Открытое исследование	Циталопрам+ бупропион Сравнение: монотерапия циталопрамом или бупропионом	Эффективность комбинированной терапии > монотерапии.
DeBattista C., et al., 2003	Открытое проспективное исследование	Бупропион+СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, сертралин) или венлафаксин	54% респондеры.
Ramasubbu R. et al., 2002	Открытое исследование (анализ 7 случаев)	СИОЗС +литий+бупропион СИОЗС+литий+имипрамин	В группе пациентов, получавших бупропион, переносимость терапии была лучше.



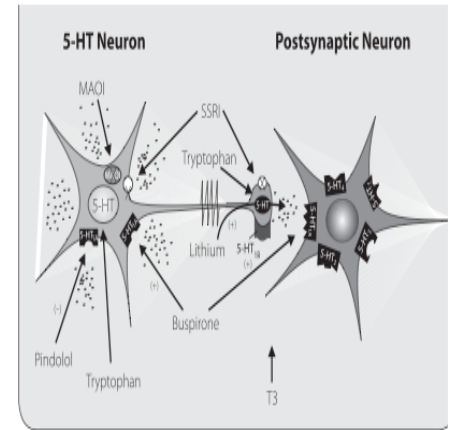
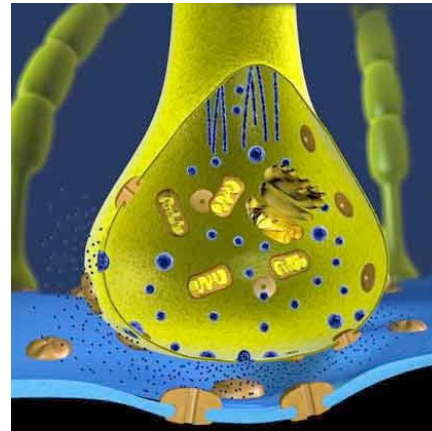
# Преимущества комбинации СИОЗС с бупропионом



- Опрос 801 практикующего врача: 30% врачей рассматривают присоединение бупропиона как один из эффективных подходов при недостаточном эффекте при использовании СИОЗС (Mischoulon, A.A. Nierenberg, L. Kizilbash, J.F. Rosenbaum and M. Fava, 2000).
- Дополнительные преимущества этой комбинации: присоединение бупропиона к СИОЗС рекомендуют для уменьшения сексуальных дисфункций, связанных с использованием СИОЗС (Mischoulon, A.A. Nierenberg, L. Kizilbash, J.F. Rosenbaum and M. Fava, et al., 2004).



# Синергический тип комбинации антидепрессантов



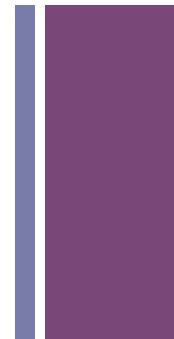


# + Механизм действия мirtазапина (миртазонaл)

- Миртазапин является первым представителем NaССА – норадренергическим специфическим серотонинергическим антидепрессантом.
- Блокируя  $\alpha 2$ -адренорецепторы, мirtазапин увеличивает высвобождение норадреналина.
- Миртазапин повышает и серотониновую трансмиссию посредством двух механизмов:
  1. влияние на  $\alpha 1$ -адренорецепторы, которые находятся на телах клеток серотонинергических нейронов. Стимуляция этих рецепторов приводит к увеличению скорости высвобождения серотонина.
  2. влияние на  $\alpha 2$ -адренорецепторы, которые расположены на терминалях серотонинергических нейронов, предотвращает ингибирующий эффект норадреналина на серотонинергическую передачу и увеличивает высвобождение серотонина.



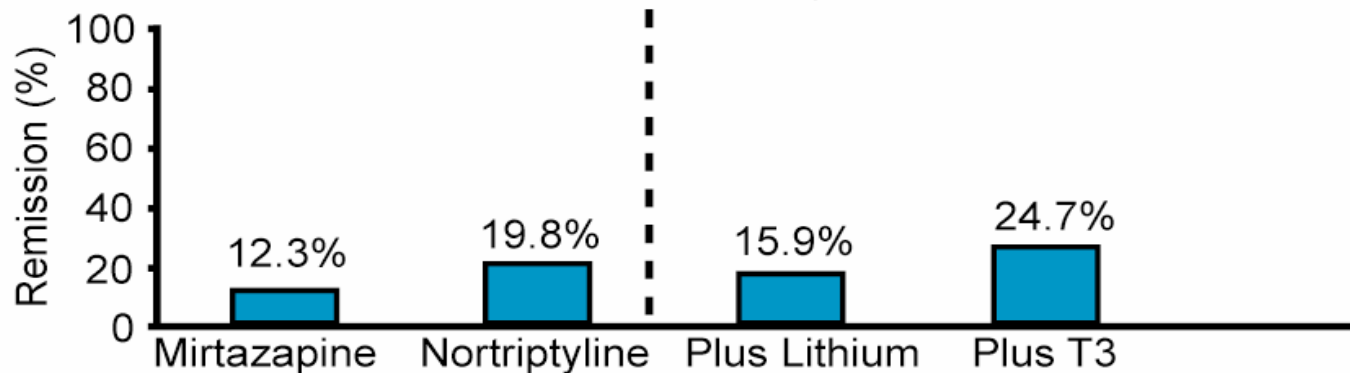
# Совместное использование миртазапина и СИОЗС



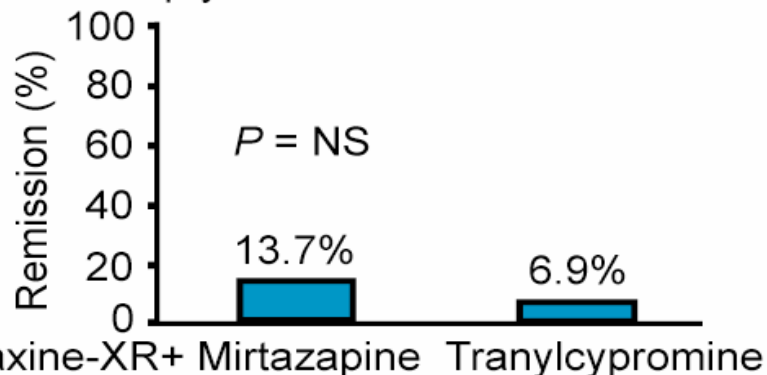
- Имеются данные о быстром терапевтическом ответе при использовании этой комбинации антидепрессантов у пациентов с терапевтически резистентной депрессией, а также ее положительном влиянии на апатию и нарушения сна (Blier P., et al., 2009).
- Совместное использование СИОЗС и миртазапина имеет дополнительное преимущество в вопросах переносимости. Миртазапин блокирует H1, 5-HT2 и 5-HT3 рецепторы, что уменьшает вероятность развития нарушений сна и тошноты, связанных с приемом СИОЗС (Debonnel G., Gobbi G., Turcotte J., et al., 2000).

## STAR\*D Study: Levels 3 and 4

- Level 3<sup>1</sup>: 376 pts; switch or add-on therapy



- Level 4<sup>2</sup>: 109 pts



STAR\*D conclusion: remission experienced by 1/3 of pts with initial SSRI monotherapy; but substantial percentage of pts who do not experience remission w/ initial treatment may attain remission w/ subsequent treatments

<sup>1</sup>Based on: Nierenberg AA et al. *Am J Psychiatry*. 2006;63:1519-1530.

<sup>2</sup>Based on: McGrath PJ et al. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1531-1541.



## Серотониновая трансмиссия

Ингибитор обратного захвата  
серотонина.

Влияние на  $\alpha 1$ -адренорецепторы,  
которые находятся на телах  
клеток серотонинергических  
нейронов. Стимуляция этих  
рецепторов приводит к  
увеличению скорости  
высвобождения серотонина.

Влияние на  $\alpha 2$ -адренорецепторы,  
которые расположены на  
терминалях серотонинергических  
нейронов, предотвращает  
ингибирующий эффект  
норадреналина на  
серотонинергическую передачу и  
увеличивает высвобождение  
серотонина.

## Норадреналиновая трансмиссия

Ингибиторы  
обратного захвата  
норадреналина.

Блокируя  $\alpha 2$ -  
адренорецепторы,  
миртазапин  
увеличивает  
высвобождение  
норадреналина.

## Допаминовая трансмиссия

Ингибитор  
обратного захвата  
допамина.



Замена АД

Комбинация АД

Простота применения

Безопасность

Минимизация побочных эффектов

Целесообразность назначения у патреспондеров

Скорость терапевтического эффекта

Выше эффективность





+

Спасибо за внимание