**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение**

**высшего образования**

**«Санкт-Петербургский государственный университет»**

**Медицинский факультет**

**Кафедра психиатрии и наркологии**

Допущен к защите

Заведующий кафедрой

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ д.м.н., проф. Петрова Наталия Николаевна

«\_\_»\_\_\_\_\_\_\_2018г

**ВЫПУСНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

НА ТЕМУ: СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ АФФЕКТИВНЫХ ПСИХОЗОВ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Выполнил:

студент 609 группы Потайной Николай Андреевич

Научный руководитель:

д.м.н., проф. Петрова Наталия Николаевна

Санкт-Петербург

2018

**Оглавление**

Стр.

Введение………………………………………………………………………5

1. Обзор литературы……………………………………………………..9
   * 1. Аффективные расстройства и их эпидемиология………...9

1.2.1. Цели и стратегия фармакотерапии при биполярной депрессии………………………………………………………….10

1.2.2. Электросудорожная терапия при биполярной депрессии…………………………………………………………18

1.2.3. Купирующая терапия биполярной депрессии…………..19

1.2.4. Продолженная терапия……….…………………………..21

1.2.5. Оценка эффективности лечения…………………………24

1.3.1. Терапевтический алгоритм рекуррентной депрессии….24

1.3.2. Первый этап терапии рекуррентной депрессии………..24

1.3.3. Второй этап терапии рекуррентной депрессии………...25

1.3.4. Третий этап терапии рекуррентной депрессии………...26

1.3.5. Четвертый этап терапии рекуррентной депрессии….30

1.3.6. Пятый этап терапии рекуррентной депрессии…………35

2. Материалы и методы исследования…………………………………...36

2.1. Материалы исследования ……………...……………………….……36

2.2. Протокол исследования………………………………………………36

2.3. Статистическая обработка……………………………………………36

3. Результаты исследования………………………………………………38

3.1. Оценка баллов на момент поступления и на момент выписки у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным аффективным расстройством…………………………………………….38

3.2. Оценка баллов в зависимости от проведенной фармакотерапии у пациентов с биполярным аффективным расстройством…………………..39

3.3. Оценка баллов в зависимости от проведенной фармакотерапии у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством………………...41

Заключение……………………………………………………………………43

Выводы………………………………………………………………………...44

Список литературы…………………………………………………………....45

**Перечень условных обозначений и символов**

АД – антидепрессанты

АВП – антипсихотики второго поколения

АПП – антипсихотики первого поколения

БАР I – биполярное аффективное расстройство первого типа

БАР II – биполярное аффективное расстройство второго типа

БД – биполярная депрессия

ГСМ – глубокая стимуляция мозга

ИМАО – ингибиторы моноаминооксидазы

КПТ – когнитивно-поведенческая терапия

НаССА – норадренергические и серотонинэргические антидепрессанты

ПАВ – психоактивные вещества

РДР – рекуррентное депрессивное расстройство

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

СБН – стимуляция блуждающего нерва

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захва- та серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного за- хвата серотонина и норадреналина

ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция

ТРЦА – тетрациклические антидепрессанты

ТЦА – трициклические антидепрессанты

ЭСТ – электросудорожная терапия

**Введение**

Аффективные расстройства в настоящее время являются одними из наиболее распространенных заболеваний в мире. Частота встречаемости аффективных расстройств в среднем составляет 10-30% при этом в отдельных субпопуляциях аффективная патология отмечается в 60% процентах случаев. По данным ВОЗ, число больных аффективными расстройствами в общемировой популяции постоянно увеличивается, отражаясь в стабильном росте аффективной заболеваемости (Дмитриева, Т. Б. 2008).

Психофармакотерапия аффективных расстройств является сложной задачей. К основным группам препаратов, применяемых для лечения данной патологии, относятся тимоаналептики и нормотимики. Несмотря на значительный прогресс тимоаналептической терапии и большого количества групп антидепрессантов, по-прежнему не существует препаратов, удовлетворяющих строгим требованиям к антидепрессанту: быстрое начало действия, высокая эффективность, оптимальная способность предотвращать рецидивы и суицидальные тенденции. Кроме того, при лечении любым АД у 20-50% больных эффект не достигается, а 30 % депрессий остаются резистентными к любой фармакотерапии.

Широкое, диагностически неправомерное применение антидепрессантов является, по мнению большинства авторов, одной из причин лекарственного патоморфоза психических расстройств и, в том числе, увеличение частоты быстроциклического течения БАР. Применение антидепрессантов и антипсихотиков в качестве средств купирования депрессивной, маниакальной и психотической симптоматики является неизбежным в периоды обострений БАР. При этом их влияние на течение заболевания имеет свои особенности. Показано, что применение антидепрессантов при купировании биполярной депрессии связано с высоким риском инверсии фазы, то есть с развитием гипоманиакального или маниакального состояния. При рекуррентной депрессии риск инверсии фазы крайне незначителен (Мосолов С.Н. 2012).

Фармакогенная инверсия фазы считается неблагоприятным фактором, утяжеляющим общее течение БАР. По современным представлениям число предшествующих эпизодов может быть связано с большим риском последующих обострений, те есть «фаза провоцирует фазу». По данным разных исследований, трициклические антидепрессанты провоцируют инверсию фазы при БАР в 11-74 % случаев. При этом частота инверсий имеет дозозависимый характер и тем выше, чем выше уровень применяемых дозировок (Hwu H.G. et al., 2009).

Как и в случаях неадекватного назначения антидепрессантов при БАР, длительное и не обоснованное необходимостью контроля психотической симптоматики применение классических нейролептиков, обладающих, помимо негативного соматотропного действия, собственным депрессогенным эффектом, может приводить к хронификации аффективно-бредовых расстройств и быстрой инвалидизации пациентов (Montgomery S.A. 2002).

Сказанное определяет непрекращающийся поиск лекарственного средства, которое могло бы обеcпечить все необходимые при БАР эффекты.

В связи с вышесказанным, была определена следующая цель работы:

**Цель работы:** Сравнить эффективность разных групп антидепрессантов на этапе купирующей терапии депрессивной симптоматики.

**Задачи исследования:**

1. Оценить подходы к терапии БАР и депрессии.
2. Оценить результаты терапии в зависимости от выбора групп антидепрессантов.
3. Оценить результаты терапии БАР при применении антидепрессантов
4. Проанализировать полученные результаты с использованием статистической обработки данных.
5. **Обзор литературы**
   * 1. **Аффективные расстройства и их эпидемиология**

Аффективные расстройства – общее название группы психических расстройств, связанных с нарушением аффекта, в МКБ-10 (F30-F39) аффективные расстройства представлены синдромологически, с учетом полюса и тяжести патологии аффекта и объединяют в группу различных по этиологии, патогенезу, клинической симптоматике психических расстройств, основным проявлением которых является патологически измененное настроение. К ним относятся маниакальные, депрессивные и смешанные состояния.

К началу 60-х гг. распространенность аффективных расстройств в развитых странах Европы и США составила 0,4—0,8 %, в 90-е гг. -5—10 % (UstQn, T. В. Et al., 1995). Тенденция к росту продолжает сохраняться и на современном этапе: распространенность расстройств настроения в течение жизни достигла 14,0 % в Европе и 20,8 % в США (Kessler R.C. et al., 2007), что выдвинуло патологию аффективной сферы в число глобальных проблем человечества XXI века. В настоящее время наблюдается тенденция к дальнейшему росту этих расстройств. Особенно она выражена среди лиц старших возрастных групп (Незнанов Н. Г. И др., 2008). Демографическая ситуация привела к заметному росту контингента пожилых людей, что определяет состояние психического здоровья населения (Ceccaldi M., 2006). В последние годы распространенность депрессий среди людей в возрасте 60 лет и старше составляет уже более 25 % (Семке В. Я., 2009). Повторные эпизоды депрессии возникают примерно у 60 % депрессивных больных, до 15-18 % из которых совершают суицидальные попытки (Степанов И. Л., 2002). Показатель смертности от суицидов в настоящее время лишь немного уступает аналогичному показателю при сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях. В России реальное число лиц, страдающих депрессией, приближается к 9 миллионам (Дмитриева Т. Б., 2008).

* + 1. **Цели и стратегия фармакотерапии при биполярной депрессии**

Подходы к терапии БД коренным образом отличаются от тех, которые используются при лечении депрессий в рамках других нозологических категорий. Депрессия при БАР не может рассматриваться в отрыве от основного заболевания, и выбор терапевтических мероприятий на этапе купирования симптоматики проводится с учётом анализа предшествующего, порой многолетнего опыта лечения заболевания в целом, а также стратегических задач терапии. Наряду с общими при лечении депрессии целями, такими как быстрейшее купирование симптоматики, предотвращение суицидальных попыток, борьба с формированием резистентности, при БАР, уже на первом этапе терапии дополнительная задача предотвращения риска инверсии фазы становится одной из приоритетных. Её выполнение во многом определяет дальнейшее течение заболевания и судьбу пациента.

При БД препаратами первого выбора являются нормотимики, которые обязательно должны назначаться уже на начальных этапах купирующей терапии с последующим непрерывным приёмом на протяжении жизни для профилактики рецидивов. Нормотимики, обладая более или менее выраженным антидепрессивным эффектом, позволяют также снизить риск инверсии фазы, обеспечивают профилактическое действие и позволяют продлевать эутимный период.

Применение трициклических антидепрессантов (ТЦА) и препаратов нейролептического действия в качестве средств купирования депрессивной и психотической симптоматики является неизбежным при БД. При этом их влияние на течение основного заболевания имеет свои особенности.

Показано, что применение антидепрессантов при купировании биполярной депрессии связано с высоким риском инверсии фазы, то есть развитием гипоманиакального или маниакального состояния. Фармакогенная инверсия фазы считается неблагоприятным фактором, утяжеляющим общее течение БАР. По современным представлениям число предшествующих эпизодов может быть связано с большим риском последующих обострений (Ehnvall A., Agren H., 2002), то есть «фаза провоцирует фазу». По данным (Prien R.F. et al., 1993), основанным на анализе результатов различных исследований антидепрессантов, ТЦА провоцируют инверсию фазы при БАР в 11-38 % случаев. Основываясь на результатах открытых исследований монотерапии биполярной депрессии ТЦА, указывают на ещё более высокие показатели инверсии фазы – 31-74 % (Goodwin F.K. et al., 1990). Частота инверсий имеет дозозависимый характер и тем выше, чем выше уровень применяемых дозировок. В связи с этим тактика применения антидепрессантов при БАР имеет свои особенности и ограничения по сравнению с правилами их назначения при депрессиях в рамках других нозологических категорий.

Длительность использования антидепрессантов при БД ограничена и, в отличие от тактики терапии рекуррентной депрессии, в эутимном периоде БАР они должны быть отменены.

Применение антипсихотиков при лечении БД с наличием в её структуре бредовых расстройств также имеет свои особенности. Показано, что больные БАР более подвержены риску развития экстрапирамидной симптоматики и поздней дискинезии по сравнению с пациентами других диагностических групп (Ahlfors U.G. et al., 1991). Кроме того, хорошо известно депрессогенное действие классических нейролептиков. В связи с этим при выборе антипсихотического препарата предпочтение должно отдаваться атипичным антипсихотикам.

Важную роль в комплексной терапии больных БАР играет и более дифференцированное психотерапевтическое воздействие. Основными его целями являются установление и поддержание терапевтического альянса с больным, определение психосоциальных стрессовых факторов и помощь в адаптации к ним.

Нормотимики являются препаратами первого выбора при лечении БД. Эта группа препаратов включает в себя традиционно применяющиеся карбонат лития, вальпроат натрия. карбамазепин и ламотриджин. Каждый из них обладает более или менее выраженным антидепрессивным эффектом, который, однако существенно уступает эффективности антидепрессантов.

Эффективность лития в качестве средства актуальной терапии депрессий показана в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях, однако число их незначительно, а группа испытуемых включает как пациентов с биполярной, так и с рекуррентной депрессией (Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990). Более поздний обзор 9 различных по дизайну плацебо-контролируемых исследований лития при БД, включавших в общей сложности 149 больных, обнаружил отчетливый антидепрессивный эффект в 36 % случаев, ещё у 79 % больных была отмечена положительная динамика (Zornberg G.L., Pope H.G., 1993). В наиболее свежем плацебо-контролируемом исследовании присоединения к литию антидепрессантов (имипрамина и пароксетина) у 117 амбулаторных больных с биполярной депрессией через 10 недель лечения эффективность во всех трёх группах была примерно одинаковой (Nemeroff C.B. et al., 2001). Из этого можно сделать вывод, что при биполярной депрессии монотерапия литием является достоточно эффективным средством лечения, а литий обладает собственным тимоаналептическим действием. Однако антидепрессивный эффект лития развивается медленно. При назначении его в период депрессивной фазы требуется в среднем 6-8 недель для достижения отчётливого клинического эффекта, поэтому монотерапия литием в остром периоде депрессивной фазы в большинстве случаев оказывается недостаточной.

Контролируемых исследований эффективности вальпроата при биполярной депрессии не проводилось, и клинически он представляется менее эффективным при лечении депрессии по сравнению с манией (Malhi G.S. et al., 2011).

Антидепрессивное действие карбамазепина выражено в меньшей степени, чем антиманиакальное, но больше, чем у лития и вальпроата. По мнению большинства исследователей (Post R.M., Unde T.W., Roy-Byrne P.P. et al., 2006), антидепрессивный эффект карбамазепина достигается только в 30-50 % случаев. В то же время для подтверждения антидепрессивного эффекта карбамазепина при БД, как и для вальпроата, необходимы чётко спланированные плацебо-контролируемые исследования на больших когортах больных. Кроме того, побочные эффекты этих препаратов, а также риск развития лекарственных взаимодействий в ряде случаев препятствуют проведению длительной терапии.

Новый препарат ламотриджин по спектру своего действия близок к карбамазепину. Механизм действия ламотриджина при БАР полностью не ясен. Его связывают со способностью ламотриджина стабилизировать нейрональную мембрану посредством блокады натриевых и кальциевых каналов в пресинаптических нейронах.

Антидепрессивный эффект ламотриджина при БАР-I показан в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 195 больных (Calabrese J.R. et al., 2009). Через 7 недель положительный эффект терапии достигался более чем у половины больных в группе ламотриджина (200 мг/сут) и почти у половины при применении дозы 50 мг/сут, что было статистически значимо выше по сравнению с группой плацебо. Анализ результатов исследования показал, что ламотриджин обладает дозозависимым эффектом при биполярной депрессии, который развивается достаточно быстро (в течение первых 3 недель терапии). При этом он не вызывал инверсии аффекта. Следует отметить, что до настоящего времени исследований каких-либо препаратов в качестве монотерапии при БАР-I с подобным строгим дизайном не проводилось.

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, выполненном в перекрестном дизайне, у 31 больного с резистентной к антидепрессантам депрессией в рамках БАР-I и БАР-II сравнивалась эффективность ламотриджина и габапентина (Frye, M.A. et al., 2010). Эффект был зарегистрирован у 45 % больных, принимавших ламотриджин, у 26 % – габапентин и у 16 % – плацебо. Хорошая переносимость ламотриджина как при кратковременном, так и при длительном использовании является его существенным преимуществом перед другими средствами этой группы. Единственным серьёзным, но редким побочным эффектом препарата было возникновение сыпи, что требовало отмены терапии.

В небольшом рандомизированном слепом исследовании присоединения к нормотимической терапии вальпроатом или литием антиконвульсанта топирамата или антидепрессанта бупропиона у 36 амбулаторных больных биполярной депрессией обнаружили равную эффективность препаратов с существенной редукцией депрессивной симптоматики уже через 2 недели лечения. Число респондеров через 8 недель терапии при присоединении топирамата в средней дозе 176 мг/сут составило 56 %, а бупропиона в дозе 250 мг/сут – 59 %. Инверсии фазы не было зарегистрировано ни у одного больного (McIntyre R.S. et al., 2012). В другом более раннем исследовании присоединения второго нормотимика или антидепрессанта пароксетина к нормотимической терапии были получены сходные результаты (Young L.T. et al., 2008). Обе тактики ведения больных приводили к быстрой редукции депрессии без появления маниакальных симптомов.

Монотерапия БД нормотимиками представляется целесообразной при лёгкой или умеренной выраженности симптоматики и у больных, не имеющих суицидального риска. Во всех остальных случаях лечение должно проводиться антидепрессантами на фоне терапии нормотимическими препаратами.

Риск развития инверсии фазы при назначении антидепрессантов нового поколения значительно ниже по сравнению с ТЦА. Например, мета-анализ данных по пароксетину, применявшемуся в достаточно высоких дозах, показал, что частота инверсий аффекта составляла 2-3 % (Montgomery S.A., 2002) по сравнению с 11 % для ТЦА. По результатам двойного слепого исследования (Sachs G.S. et al., 1994) сообщали также о значительно меньшем числе развития маниакальных состояний при лечении бупропионом (11 %) по сравнению с дезипрамином (50 %). По данным M. (Peet M. 1994), при лечении БАР частота инверсий аффекта статистически выше при лечении ТЦА по сравнению с СИОЗС и группой плацебо. При этом частота обострений в группах, получавших СИОЗС и плацебо, практически не имела различий.

Последний систематический обзор рандомизированных плацебо-контролируемых исследований применения антидепрессантов при БД, в целом, показал небольшой положительный эффект с относительно низкой частотой развития инверсии фазы для всех антидепрессантов, за исключением ТЦА (Gijsman H.J. et al., 2012). При применении только тимоаналептической терапии полноценная ремиссия при БД (то есть редукция симптоматики менее 7 баллов по шкале Гамильтона) отмечается лишь у 15-20 % больных. Более того, даже у пациентов с хорошим выходом в 20-25 % случаев в течение 4 месяцев наблюдается рецидив, независимо от того, был продолжен или отменён приём антидепрессанта (Sachs G.S. 2003).

Ретроспективные эпидемиологические данные также показывают, что у 19,5 % больных в процессе недифференцированной антидепрессивной терапии в течение 12 недель развивается маниакальное или гипоманиакальное состояние. Более того, примерно у 25 % больных БАР бесконтрольное применение антидепрессантов может привести к учащению фазообразования и формированию быстроциклического и континуального течения (Goldberg J. 2001).

Несмотря на очевидные преимущества современных антидепрессантов по сравнению с ТЦА при лечении БД и отсутствие каких-либо убедительных данных по продолжительности антидепрессивной терапии, в целом рекомендуется ограничивать длительность назначения тимоаналептиков минимальными сроками и уже на первом этапе терапии применять их в сочетании с препаратами нормотимического действия, позволяющими предотвратить инверсию фазы. Следует также избегать повторного применения тех антидепрессантов, при применении которых в предшествующих депрессивных эпизодах возникала инверсия фазы.

Атипичные антипсихотики оказывают действие не только на основную симптоматику депрессии, но также эффективны в отношении психотических симптомов. Они не вызывают инверсии фазы и обладают хорошей переносимостью.

Имеются лишь 3 двойных слепых плацебо-контролируемых исследования атипичных антипсихотиков при БД. Комбинированная терапия оланзапином и флуоксетином была достоверно более эффективной, чем плацебо или монотерапия оланзапином, которая также превосходила плацебо. Среднее время достижения ремиссии по шкале MADRS для оланзапина составило 57 дней, для плацебо – 59 дней, а при комбинированной терапии почти вдвое меньше – 32 дня (Tohen M. Et al., 2003].

Монотерапия кветиапином (600 или 300 мг/сут) значимо превосходила плацебо по эффективности и хорошо переносилась при лечении депрессивных эпизодов у 539 больных БАР, По основному показателю эффективности (число респондеров, т. е. больных, у которых редукция суммарного балла по шкале MADRS составляла не менее 50 %), кветиапин статистически достоверно превосходил плацебо. В группе кветиапина наблюдались следующие побочные эффекты: сухость во рту (у 43 % больных), седация (31 %), сонливость (26 %) и головокружения (20 %). В подгруппе, состоящей из 511 больных с БД, использовалась также оценка выраженности симптоматики тревоги по шкале НАМА. Результаты исследования показали статистически достоверное превосходство кветиапина над плацебо по редуцирующему влиянию на симптоматику тревоги (Macfadden W et al., 2004).

Другое слепое исследование включало 16 больных резистентной БД, у которых предшествующая четырехнедельная терапия антидепрессантами оказалась неэффективной. Этим больным к антидепрессанту добавлялся кветиапин или литий на восемь недель. Комбинация антидепрессант/кветиапин оказалась статистически достоверно более эффективной по сравнению с комбинацией антидепрессант/литий как по числу респондеров (88 и 50 % соответственно), так и по числу больных, достигших ремиссии (88 и 38 % соответственно) (Doree J.P., et al., 2004)..

Антидепрессивный эффект рисперидона по результатам двойных слепых исследований, включавших небольшое число пациентов, остался недоказанным (Stahl S.M. et al., 2001), хотя с другой стороны он усиливал эффект циталопрама при терапевтически резистентных депрессиях в открытом исследовании с достаточным числом испытуемых (Rapaport M.N. et al., 2004). Двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями показано также наличие антидепрессивного действия у амисульприда при его применении в небольших дозах. Однако эти исследования касались депрессивных состояний в рамках диагностических категорий, отличных от БАР (Cassano G.B. et al., 2002). Однако эффективность в качестве средства терапии БД требует дополнительного изучения.

* + 1. **Электросудорожная терапия при биполярной депрессии**

Обзор нескольких исследований, включающих в общей сложности около 300 больных, демонстрирует высокую эффективность электросудорожной терапии (ЭСТ) при БД (Zornberg G.L., Pope H.G 1993). Семь из них были сравнительными с антидепрессантами, в пяти из которых эффективность ЭСТ была значительно выше. Сравнительное исследование эффективности унилатеральной и билатеральной ЭСТ у больных рекуррентной и биполярной депрессией различий между двумя фенотипическими группами выявлено не было ни по общей эффективности, ни по степени сипмтоматического улучшения после проведённого курса ЭСТ (Daly J.J. et al., 2001). В то же время у больных БД отмечалось более быстрое наступление эффекта независимо от расположения электродов и использованной дозы импульсов. Рядом авторов применение ЭСТ при БД рекомендуется уже после первого неэффективного курса терапии антидепрессантом.

План терапии БД должен строиться на основании анализа множества индивидуальных факторов. Так, при решении вопроса о стационарном или амбулаторном проведении лечения необходимо учитывать не только тяжесть состояния и суицидальный риск, наличие или отсутствие психотической симптоматики, но также и анамнестические данные, касающиеся течения БАР, и условия микросоциального окружения пациента, и степень участия его близких в терапевтическом процессе. К примеру, терапия в условиях стационара может быть предпочтительна для одиноко проживающих больных, у которых БАР протекает сдвоенными фазами с быстрым переходом в развернутое маниакальное состояние, даже если депрессия имеет лёгкую или умеренную степень тяжести и не сопровождается суицидальными мыслями. В то же время, если пациент имеет родных, способных обеспечить ежедневный контроль его состояния и сотрудничающих с врачом в терапевтическом процессе, проведение амбулаторной терапии возможно даже при достаточно выраженной депрессии (Post R.M. et al., 2003).

* + 1. **Купирующая терапия биполярной депрессии**

Терапию БД рекомендуется начинать с назначения нормотимических препаратов у тех больных, которые не получают препараты этой группы (рисунок). Если пациент уже получает нормотимик, на первом этапе терапии рекомендуется попытка увеличения его дозы, а при невозможности – смена нормотимика или добавление второго нормотимика. В этом случае решение основывается на анализе предшествующей эффективности и переносимости использованного для профилактики препарата. Очевидно, что при установленной неэффективности профилактического действия целесообразна замена нормотимика. В случае его частичной эффективности, например, при редукции маниакальных фаз или существенном сокращении частоты, тяжести и длительности рецидивов, вероятно, следует рекомендовать использование комбинированной терапии двумя нормотимическими препаратами, применение которых должно быть продолжено с профилактической целью после купирования депрессии. Во всех случаях стратегия терапии с первых шагов купирования депрессивной симптоматики должна строиться с учётом последующего профилактического этапа.

Терапевтическая тактика для лёгкой, умеренной и тяжёлой депрессии без психотических симптомов при БАР-I и БАР-II идентична. При лёгкой и умеренной депрессии без суицидальных мыслей предпочтительнее монотерапия нормотимиками. Препаратами первого выбора являются ламотриджин, антидепрессивная эффективность которого, по данным контролируемых исследований, сравнима с эффективностью антидепрессантов, и карбоната лития. В случае известной интолерантности или противопоказаний к их применению, а также при наличии негативного опыта их использования в предшествующих депрессивных фазах возможно назначение карбамазепина или вальпроата натрия.

В случае неэффективности монотерапии нормотимиком возможно добавление в схему терапии второго препарата этой же группы или антидепрессанта, преимущественно СИОЗС на минимально короткий срок, присоединение психотерапии. При использовании комбинированной терапии необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия препаратов. При неэффективности второго курса возможна смена нормотимика или антидепрессанта, либо, в случае затяжных состояний, нарастающей социальной дезадаптации, – решение вопроса о применении ЭСТ. При неэффективности ЭСТ проводят медикаментозные и немедикаментозные мероприятия, применяемые при лечении резистентных к терапии депрессий (Post R.M. et al., 2003).

Противорезистентная медикаментозная сочетанная терапия может проводиться только в условиях стационара, поскольку имеется высокий риск развития побочных явлений, связанных с лекарственными взаимодействиями используемых препаратов.

Сочетанная терапия нормотимиком и антидепрессантом уже на первом этапе лечения рекомендуется при тяжёлой депрессии или наличии суицидальных мыслей. При неэффективности первого курса вначале рекомендуется попытка смены антидепрессанта, затем нормотимика, либо применение ЭСТ. На втором этапе терапии также рекомендуется присоединение психотерапии. При неэффективности ЭСТ проводят противорезистентные мероприятия.

При тяжёлой депрессии с психотической симптоматикой рекомендуется использование комбинации нормотимика, антидепрессанта и атипичного антипсихотика или проведение ЭСТ как наиболее быстрого, безопасного и эффективного метода интенсивной обрывающей терапии уже на первом этапе лечения. Для депрессии в рамках БАР-I предпочтение отдается ЭСТ, учитывая меньший риск инверсии фазы и развития развернутой мании при её использовании, а при БАР-II выбором первой линии является комбинация нормотимика, антидепрессанта и антипсихотика. При неэффективности комбинированной фармакотерапии возможна замена препаратов в пределах каждой из групп в зависимости от клинической динамики. При отсутствии противопоказаний ЭСТ является предпочтительной при неэффективности первого курса терапии. При неэффективности трех адекватных курсов терапии необходимо переходить к проведению противорезистентных мероприятий (Sachs G. 2004).

* + 1. **Продолженная терапия**

Вопрос о длительности поддерживающей терапии антидепрессантом, использованным для купирующей терапии БД, остается дискуссионным. Результаты нескольких плацебо-контролируемых исследований, проведенных в 90-е годы прошлого века, показали, что эффективность антидепрессантов по сравнению с литием при БД, в отличие от рекуррентной, не отличается от плацебо. Профилактическое же применение солей лития существенно снижало число последующих рецидивов при любом варианте течения заболевания. Считается, что отчасти это было связано с тем, что применявшиеся в те годы ТЦА чаще вызывали инверсию фазы и могли ускорять цикличность при БАР.

Последние исследования с использованием нового поколения антидепрессантов подвергают сомнению эти взгляды. На основании двух открытых исследований полагают, что прежние рекомендации как можно более быстрой отмены антидепрессантов во избежание инверсии фазы и развития мании должны быть пересмотрены. Первое из этих исследований было ретроспективным и основывалось на анализе историй болезни, во втором пациенты наблюдались проспективно. В обоих исследованиях пациенты либо продолжали приём антидепрессантов, либо они отменялись, как минимум, спустя 2 месяца стабильного состояния ремиссии, по усмотрению лечащего врача. В обоих исследованиях большее число рецидивов депрессии наблюдалось у тех, кому терапия была отменена (68 % – в ретроспективном и 71 % – в проспективном исследовании) по сравнению с больными, продолжавшими приём антидепрессанта (35 и 41 % соответственно). Более того, продолжительный приём антидепрессанта не приводил к увеличению частоты развития маний или гипоманий. В то же время эти заключения основываются на весьма небольшой выборке пациентов (15-20 % от общего числа включённых в исследование), так как большинство из них не преодолели барьер двухмесячного пребывания в ремиссии в связи с развитием рецидива депрессии или мании и были исключены из анализа(Altshuler L. et al., 2003).

Данные недавнего эпидемиологического исследования Фонда Стэнли, проведённые на большой когорте больных БАР в США, показывают, что частота развития инверсий фазы при продолжении в течение 1 года терапии БД современными антидепрессантами (бупропион, сертралин и венлафаксин) даже на фоне непрерывной нормотимической терапии остаётся высокой и с учётом гипоманиакальных состояний может достигать 35 %. Наибольшая частота инверсий в этом исследовании отмечалась при применении венлафаксина (Post R.M. et al., 2003).

Так же предлагается, что большинство пациентово продолжать приём антидепрессанта в комбинации с нормотимиком не менее 6-12 недель после купирования симптоматики. Если в анамнезе имели место БЦ, или настоящему эпизоду депрессии непосредственно предшествовало маниакальное состояние, рекомендуется отменять антидепрессанты как можно раньше – на второй неделе после достижения клинической ремиссии. При всех обстоятельствах желательно проводить постепенное снижение дозы (25-33 % каждые 2-4 дня). В случае рецидива депрессии в период снижения дозы или сразу после отмены антидепрессанта рекомендуется возобновление схемы купирующей терапии.

Несмотря на необходимость ограничения периода использования антидепрессантов, для больных с частыми рецидивами, развивающимися вследствие их отмены, они могут быть рекомендованы на длительный срок в сочетании с нормотимиками как часть программы профилактической терапии. Приблизительно 20 % больных БАР нуждаются в поддерживающей терапии антидепрессантами.

Во всех случаях при лечении БД следует избегать длительного назначения трициклических антидепрессантов и классических нейролептиков (Sachs G. 2004).

* + 1. **Оценка эффективности лечения**

Критерием эффективности купирующей терапии БД является достижение ремиссии (эутимного периода). При этом крайне важным является контроль инверсии фазы, т. е. отсутствие признаков гипомании. В частности, терапия считается эффективной, если при оценке по шкале HAM-D суммарный балл не выше 7, по шкале MADRS – не выше 12 и по шкале YMRS – нет признаков маниакальной симптоматики (Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. 2003).

**1.3.1. Терапевтический алгоритм рекуррентной депрессии**

Терапевтический алгоритм лечения рекуррентной депрессии (РДР) умеренной или тяжелой выраженности без психотических симптомов и без учета синдромальных особенностей депрессии предполагает последовательное применение всех вышеперечисленных стратегий и включает пять этапов (Мосолов С.Н. 2012).

**1.3.2. Первый этап терапии рекуррентной депрессии**

На первом этапе в качестве первого курса терапии некоего «усредненного» депрессивного эпизода можно выбрать любой антидепрессант с доказанной клинической эффективностью. Однако для лечения тяжелой депрессии лучше сразу выбрать препарат с широким спектром нейрохимического механизма действия (СИОЗСН, ТРЦА, ТЦА). При этом предпочтение в силу лучшей переносимости следует отдать СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин, милнаципран), а потом ТЦА (имипрамин, амитриптилин, кломипрамин) или другим гетероциклицеским препаратам первого поколения (мапротилин, пирлиндол, пипофезин, тразодон и др.), которые обладают несколько лучшей переносимостью, но меньшей эффективностью. Для лечения умеренно выраженной депрессии предпочтение отдается СИОЗС и другим антидепрессантам нового поколения (агомелатин, бупропион и др.). При наличии эффекта в течение 3–4 недель терапию продолжают вплоть до достижения ремиссии, а в случае отсутствия динамики или недостаточного эффекта (степень редукции симптоматики от 25 до 50 %) можно переходить ко второму этапу терапии (Мосолов С.Н. 2012).

**1.3.3. Второй этап терапии рекуррентной депрессии**

Данный этап заключается в смене препарата или, в случае подозрения на наличие псевдорезистентности, наращивание дозы до максимальной. Неэффективный антидепрессант обычно заменяют препаратом с другим механизмом действия. В мета-анализе (Papakostas et al. 2008) показано небольшое, но статистически значимое преимущество использования замены препаратом с другим механизмом действия (в качестве препаратов первой линии применялись СИОЗС). Более убедительные доказательства эффективности такой замены по сравнению с переключением на другой препарат из той же группы или одного механизма действия отсутствуют (Papakostas G.I. et al., 2008). Тем не менее современные определения терапевтически резистентной депрессии предполагают неэффективность (т. е. редукция симптоматики по шкале Гамильтона составляет не более 50 %) двух последовательных курсов адекватной монотерапии длительностью в среднем 3–4 недели фармакологически различных по структуре и нейрохимическому действию антидепрессантов (Мазо Г.Э. и соавт. 2012).

При недостаточности клинического эффекта и отсутствии явных причин такой неэффективности, включая ошибочную диагностику (например, БАР II), некомплаентность, коморбидные психические и соматические заболевания и другиефакторы, считается, что больному свойственна относительная резистентность и нужно переходить к третьему этапу терапии (Мосолов С.Н. 2012).

**1.3.4. Третий этап терапии рекуррентной депрессии**

На данном этапе осуществляется переход к противорезистентным мероприятиям, которые включают в себя:

а) комбинированную терапию антидепрессантами;

б) комбинированную терапию антидепрессантами с АВП;

в) аугментацию литием или трийодтиронином;

г) курс монотерапии ИМАО.

При этом в зависимости от ситуации можно выбрать любой вариант терапии с длительностью курса 3–4 недели, однако предпочтение следует отдавать средствам с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью, а также учитывать возможные лекарственные взаимодействия, в том числе возникающие вследствие конкурентного печеночного метаболизма. Рациональные сочетания антидепрессантов используют комплементарные механизмы действия для достижения синергического тимоаналептического эффекта. Комбинированная терапия позволяет не потерять частичный ответ от изначальной монотерапии. К негативным сторонам такой стратегии следует отнести повышенный риск взаимодействий между используемыми препаратами, усиление побочных эффектов и более высокие экономические затраты. Существуют лишь единичные данные РКИ, свидетельствующие в пользу комбинированной стратегии, в том числе сочетания ТЦА и СИОЗС (DeBattista C. Et al., 2003). Наиболее убедительные данные получены в девяти РКИ в отношении комбинации ингибиторов механизма обратного захвата (например, СИОЗС, ТЦА, СИОЗСН и др.) с блокаторами альфа-2-адренергических ауторецепторов (например, миртазапин, миансерин и др.). Преимуществом такой комбинации является седативный эффект, который оказывается полезным при бессоннице и тревоге, недостатком – повышенный риск антигистаминовых побочных эффектов (прибавка веса и избыточная седация) и антихолинергических побочных эффектов (снижение концентрации внимания и спутанность). Следует избегать сочетания ИМАО с СИОЗС и другими серотонинергическими антидепрессантами (например, кломипрамин, венлафаксин и др.) вследствие потенциальной возможности развития серотонинового синдрома (Finfgeld D.L. 2004).

Стратегия комбинированного использования антидепрессантов и антипсихотиков обычно применяется при психотической депрессии. В нескольких РКИ была показана эффективность присоединения кветиапина, арипипразола, оланзапина и рисперидона к СИОЗС при неэффективности первого курса монотерапии СИОЗС. Наиболее убедительные данные были получены в отношении кветиапина, арипипразола и оланзапина (последнего только в сочетании с флуоксетином). Вместе с тем при присоединении любого АВП возрастает общее число побочных эффектов, включая гиперпролактинемию, метаболические нарушения (увеличение массы тела, дислипидемия, нарушение углеводного обмена), лейкопению, седацию и сонливость, антихолинергические и экстрапирамидные побочные эффекты, что требует тщательной оценки отношения риск/польза при их использовании вместе с антидепрессантами. Рекомендуемой начальной дозой арипипразола, назначаемого в целях аугментации, является 2–5 мг/cут. Увеличение дозы выше 5 мг/день должно проводиться постепенно под контролем эффективности с интервалом не менее одной недели, с максимальной конечной дозой 15 мг/сут. При этом следует учитывать возможность развития акатизии. Согласно инструкции по применению кветиапина замедленного высвобождения, терапию следует начинать с однократного вечернего приема 50 мг, на 3-й день дозу можно увеличить до 150 мг (однократный вечерний прием) и далее до 300 мг/сут (применение более высоких доз не изучалось). Необходимо учитывать возможность появления седации и набора веса (Papakostas G.I. et al., 2007).

Имеются также более ранние открытые исследования по усилению тимоаналептического эффекта АД некоторыми АПП (сульпирид, флупентиксол, трифлуоперазин). Наиболее изученным средством аугментации действия различных АД являются соли лития, включая ТЦА и СИОЗС. Даже небольшие дозы лития (концентрация в крови 0,4–0,8 ммоль/л) в течение нескольких дней могут привести к улучшению в состоянии больного. Курс терапии не превышает 2–4 недель, однако в случае достижения эффекта терапию следует продолжить в течение нескольких месяцев. Комбинировать АД с литием следует осторожно, поскольку повышенные дозировки могут привести к развитию нейротоксических реакций (миоклония, атаксия, возбуждение, спутанность), а при сочетании с L-триптофаном («ньюкаслский» или «серотониновый» коктейль) – к серотониновому неврологическому синдрому (Crossley N.A. et all., 2007). Кроме того, нежелательные явления при терапии литием включают кардиотоксичность, нефротоксичность, тиреотоксичность и прибавку веса. По причине узкого терапевтического диапазона требуется регулярный контроль концентрации лития в крови. Считается, что литий может изменять рецепторную чувствительность постсинаптической мембраны и усиливать действие серотонина. Имеются отдельные открытые клинические исследования эффективности присоединения ламотриджина и карбамазепина, однако РКИ не обнаружили преимуществ по сравнению с плацебо. Нельзя исключить, что случаи эффективности были связаны с ошибочной диагностикой РДР и невыявлением у больных БАР II типа или «скрытой биполярности» (Grunze H. et al., 2010).

Среди других методов лекарственной аугментации эффекта АД при резистентных депрессиях наибольшую доказательность имеет применение трийодтиронина (Т3) в дозе 25–50 мг/сут в течение 1 месяца.

Эффект обычно наступает в первые дни лечения. Препарат мешает связыванию антидепрессантов с белками крови и повышает их свободную фракцию в крови. В процессе терапии нередко развиваются явления гипертиреоидизма (головные боли, гипергидроз, тахикардия, тремор, аритмия, боли в сердце), возможно повышение артериального давления. Несмотря на наличие нескольких РКИ с положительным результатом, мета-анализ статистически значимого превосходства над плацебо не обнаружил (Aronson R. et al., 1996). Внескольких открытых исследованиях был получен положительный эффект при использовании высоких дозировок L-тироксина. Результаты исследования, в котором рандомизировано изучалась аугментация с применением Т3 или лития у пациентов с недостаточной эффективностью монотерапии циталопрамом, показали недостоверные различия в эффективности, но при этом отмечалось меньшее число нежелательных эффектов (и прерывания терапии по этой причине) при использовании Т3 (Nierenberg A.A. et al., 2006).

Стратегия перевода на монотерапию необратимыми ИМАО широко применялась прежде, но не используется в последние годы вследствие возможности развития гипертонического криза и исчезновения этой группы АД из клинической практики. Тем не менее в ряде случаев перевод на селективные обратимые ИМАО (пирлиндол, моклобемид) может дать быстрый положительный эффект, поскольку речь идет о совершенно другом механизме действия и стимулировании выброса в синаптическую щель всех трех моноаминовых нейромедиаторов (Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. 1988).

В случае неэффективности указанных мероприятий переходят следующему этапу терапии.

**1.3.5. Четвертый этап терапии рекуррентной депрессии**

Четвертый этап также состоит из нескольких опций: – курс из 8–12 процедур билатеральной или унилатеральной ЭСТ;

• применение неиспользованных опций III этапа;

• другие специальные методы лекарственной аугментации эффекта антидепрессанта (пиндолол, буспирон, L-триптофан, метилфенидат, L-дофа и другие дофаминовые агонисты, иммуномодуляторы, токоферол, фолиевая кислота);

• другие методы электростимуляции мозга;

• другие методы нелекарственной терапии (депривация сна, светотерапия, плазмаферез, нормобарическая гипоксия, лазеротерапия, физические упражнения, рефлексотерапия.);

• присоединение адекватной психотерапии (например, КПТ и др.).

Центральной опцией этого этапа и одним из самых мощных методов преодоления терапевтической резистентности при депрессиях безусловно является проведение курса ЭСТ в виде монотерапии или на фоне применения АД. Эффективность курса из 8–12 сеансов ЭСТ (2–4 недели, 3 сеанса в неделю через день) хорошо доказана, составляет 50–80 % и превышает эффективность всех других стратегий. Поэтому при отсутствии противопоказаний с целью противодействия дальнейшего затягивания и хронификации депрессии ЭСТ следует предпочесть всем другим методам этого этапа. В настоящее время в качестве стандарта безопасности используется модифицированная ЭСТ с кратковременным внутривенным наркозом, применением миорелаксантов и искусственной вентиляции легких, при которой почти полностью устраняется судорожный компонент припадка. ЭСТ характеризуется хорошей безопасностью и переносимостью (нежелательные явления возникают в 0,4 % случаев и не имеет абсолютных противопоказаний, кроме повышенного внутричерепного давления (Kennedy S.H. et al., 2001). Необходимо проявлять осторожность у больных с цереброваскулярной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, недавно перенесенным инфарктом миокарда, ишемией миокарда, застойной сердечной недостаточностью, аритмией или имеющими кардиостимулятор, а также с пациентами с абдоминальной аневризмой и тяжелым остеопорозом. Среди побочных эффектов наиболее важными являются мнестические нарушения в период лечения, которые менее выражены при унилатеральном наложении электродов. Однако битемпоральная ЭСТ несколько более эффективна. ЭСТ можно применять на любой стадии лечения резистентной депрессии, в зависимости от клинической картины и от необходимости получения быстрого эффекта. Психотические депрессии с бредовыми переживаниями, выраженными психомоторным возбуждением или заторможенностью, высоким риском суицида, с отказом от приема пищи, противопоказаниями к фармакотерапии (например, непереносимость или беременность) являются основными показаниями для раннего применения ЭСТ. Кроме того, ЭСТ следует рассматривать как средство более раннего выбора при известной эффективности метода в прошлых эпизодах (Cowen P.J. 1998).

Помимо ЭСТ можно попытаться использовать и другие не применявшиеся ранее методы аугментации или комбинированной терапии III этапа, а также другие лекарственные методы аугментации АД.

Сочетание СИОЗС с пиндололом (антагонист бета-адренорецептора и 5-НТ1А рецепторов) заметно повышает скорость тимоаналептического ответа. В мета-анализе четырех РКИ показано преимущество пиндолола над плацебо на ранних этапах лечения и отсутствие такового после 2-й недели терапии. Побочные эффекты пиндолола включали сонливость, тошноту, брадикардию, ортостатическую гипотензию, потливость и сухость во рту. В исследовании бупропион или буспирон (частичный агонист рецепторов 5-НТ1А) добавляли к циталопраму при его недостаточной предшествующей эффективности. В обеих группах показатели ремиссии составляли около 30 %. При вторичном анализе результатов исследования буспирон оказался статистически достоверно менее эффективен по сравнению с бупропионом. По результатам последнегометаанализа использование пиндолола и буспирона для аугментации АД не рекомендуется (Connolly K.R. et al., 2011).

В трех РКИ для аугментации АД с положительным эффектом применялись омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в дозе 1 г/сут, а именно эйкозапентаеновая и докозагексаеновая . Помимо хорошей переносимости эссенциальные жирные кислоты отличаются другими преимуществами, в том числе снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний (Su K.P. et al., 2003).

Метилфенидат — психостимулятор, применяющийся для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), применяется в дозе 20–30 мг/сут утром и днем в дополнение к основной терапии АД (С). Эффект обычно наступает в первые дни терапии, курс 2–3 недели. Метилфенидат повышает содержание ТЦА в плазме крови. Среди побочных явлений этого препарата возможно повышение артериального давления и усиление психотической (галлюцинаторно-бредовой симптоматики). Ни в одном из двух РКИ не показано глобального преимущества метилфенидата над плацебо, однако апатия и утомляемость достоверно в большей степени редуцировались в группе метилфенидата (Ravindran A.V. et al., 2008).

В практической деятельности АД часто сочетаются с бензодиазепиновыми препаратами (до 30–60 % больных РДР), которые не оказывают тимоаналептического эффекта и обычно присоединяются по симптоматическим показаниям для коррекции тревоги и бессонницы. Тем не менее пациенты, принимающие такую комбинированную терапию, чаще давали ответ на 1–4-й неделях лечения по сравнению с пациентами на монотерапии антидепрессантами. Пользу от добавления анксиолитиков следует рассматривать взвешенно с учетом рисков развития зависимости, нарушений памяти и поведенческой токсичности.

Бензодиазепины не следует назначать пациентам, злоупотреблявшим ранее или злоупотребляющим в настоящее время ПАВ и склонных к формированию зависимости. Следует ограничивать максимальную продолжительность применения бензодиазепинов у депрессивных пациентов 4–6 неделями (Furukawa T.A. et al., 2001).

Помимо ЭСТ в последнее время широкое распространение для лечения депрессий получили и другие методы электростимуляции мозга (см. рисунок), наиболее изученным из которых является транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Опубликовано большое число работ, посвященных применению ТМС с различными параметрами стимуляции при депрессии как в качестве монотерапии, так и для усиления эффекта антидепрессантов (например, с СИОЗС). Высокочастотная импульсная или циклическая стимуляция (rTMC) (5–20 Гц) обычно оказывает умеренный стимулирующий эффект, а низкочастотная (1 Гц) — успокаивающий, противотревожный. Наиболее распространенным вариантом при терапевтически резистентной депрессии является высокочастотная унилатеральная rТМС с наложением на проекцию левой дорсолатеральной префронтальной коры. В сравнении с ЭСТ процедура менее эффективна, но значительно лучше переносится больными и лучше корригирует когнитивные нарушения (Пуговкина О.Д. и соавт., 2006). Кроме редко возникающей умеренной головной боли и дискомфорта в местестимуляции, никаких побочных эффектов после 2-недельного курса ТМС не возникает. В редких случаях описывались спровоцированные ТМС эпилептические судороги. Мета-анализы контролируемых исследований (в сравнении с процедурой псевдо-ТМС) стабильно показывают небольшой положительный эффект 2-недельного курса ТМС. Однако неоднородность терапевтических групп, их небольшие выборки больных и различающийся дизайн исследований на настоящем этапе не позволяют с уверенностью говорить о полностью доказанной эффективности этого метода при терапевтически резистентных депрессиях (Herrmann L.L. et al., 2006).

Стимуляция блуждающего нерва (СБН) предполагает непрямую стимуляцию мозга через блуждающий нерв. Небольшой генератор имплантируется слева над ключицей и с помощью электрода подключается к левому вагусу. Генератор посылает в нерв ритмические электрические импульсы в течение 30 секунд каждые 5 минут. Данные нескольких РКИ и последующего мета-анализа не обнаружили различий в эффективности через 10 недель применения СБН по сравнению с имитацией воздействия, но показали более высокую эффективность через год терапии. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств эффективности СБН при терапевтически резистентных депрессиях, в 2005 г. метод был разрешен к применению в США (Daban C. et al., 2008).

К недостаткам метода следует отнести его инвазивный характер и ряд побочных эффектов (охриплость голоса, стимуляция кашлевого рефлекса и др.).

Глубокая стимуляция мозга (ГСМ) предполагает стереотаксическое размещение миниатюрных электродов в определенных нейроанатомических областях мозга под контролем нейровизуализации. Электродыподключаются кпроводнику, который соединен с имплантированным под кожу грудной клетки генератором высокочастотных электрических импульсов. При терапевтически резистентных депрессиях целевыми зонами для билатерального размещения электродов являются подмозолистая часть поясной извилины, чечевидное ядро, а также корковая зона Бродмана 25. Исследования на небольших группах больных показали, эффективность ГСМ как в остром, так и отдаленном периодах депрессии. К недостаткам метода относятся инвазивность хирургической процедуры, ограниченная доступность и высокая стоимость методики, а также неопределенность в том, какие параметры стимуляции являются оптимальными (Schlaepfer T.E. et al., 2008).

Наиболее изученные и эффективные при депрессии формы психотерапии – это когнитивно-поведенческая терапия, поведенческая и межличностная (интерперсональная) терапия. Несмотря на частое использование психотерапии во время лечения антидепрессантами, свидетельства в поддержку данного подхода неоднозначны (De Jonghe F. Et al., 2004). В случае неэффективности всех перечисленных этапов и особенно курса ЭСТ следует думать об абсолютной резистентности и переходить к пятому этапу терапии реккурентной депрессии.

**1.3.6. Пятый этап терапии рекуррентной депрессии**

К пятому этапу, предусматривающему длительные курсы неиспользованных ранее антидепрессантов, новые варианты комбинированной терапии, включая сочетание ингибиторов пресинаптического захвата с ИМАО, или аугментации и другие противорезистентные мероприятия, в том числе новые методы электростимуляции мозга. При достижении эффекта необходимо продолжать эффективную терапию еще на протяжении 6–9 месяцев, добиваясь при этом полной редукции резидуальной симптоматики и достижения стабильной ремиссии (Rush A.J. et al., 2001).

**2. Материалы и методы**

Исследование проводилось в архиве Городской психиатрической больницы № 7 имени академика И.П.Павлова.

**2.1. Материалы исследования исследования**

Основными материалами исследования являлись истории болезни пациентов с аффективным расстройствами за февраль – апрель 2017 года.

Было отобрано 33, за данный промежуток времени. Среди которых оказались 22 истории пациентов женского пола с рекуррентным депрессивным расстройством (F.33.) и 11 историй пациентов женского пола с биполярным аффективным расстройством (F31.) текущий депрессивный эпизод. Средний возраст пациентов составил 43±12 лет. Продолжительность пребывания в стационаре составляла в среднем 31±7 дней.

**2.2. Протокол исследования**

При изучении истории болезни, уделялось внимание полу пациента, поставленному диагнозу и продолжительности пребывания в стационаре. Так же оценивалось количество баллов по шкале Гамильтона на момент поступления и на момент выписки. Проводилось изучение фармакотерапии пациента за время пребывания в стационаре.

**2.3. Статистическая обработка**

Статистическая обработка проводилась в программе GraphPad Prism 6.

Числовые значение показателей представлены в формате M±SD (среднее арифметическое ± стандартное отклонение).

Для сравнения значений показателей в контрольной и основной группе использовался дисперсионный анализ. Соответствие распределений в анализируемых выборках нормальному проверялось при помощи критерия Шапиро-Уилка. Различия считали статистически значимыми при р <0,05.

**3. Результаты исследования**

**3.1. Оценка баллов на момент поступления и на момент выписки у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным аффективным расстройством**

***Рис.1*** *Оценка средних баллов по шкале Гамильтона на момент госпитализации и на момент выписки.*

Как видно на диаграмме рис. 1 средний бал по шкале Гамильтона у пациентов с РДР при поступлении в стационар был чем у пациентов с БАР, однако на момент выписки средний был у пациентов из первой группы оказался ниже, чем у пациентов из второй группыы (p<0,05), редукция симптоматики по шкале Гамильтона составила 72,28% и 67,32%, данные результаты говорят о том что пациенты с РДР дают лучший ответ на терапию, чем пациенты с БАР. Однако в каждой группе пациентом назначались разные схемы препаратов, следовательно, в зависимости от схемы лечение был разный ответ на терапию.

**3.2. Оценка баллов в зависимости от проведенной фармакотерапии у пациентов с биполярным аффективным расстройством**

Данная группа состояла из 11 пациентов, которая получала фармакотерапию нормотимиком - карбамазепином, 5 пациентов параллельно получали АВП – кветиапин вместе с ТЦА, 3 пациента параллельно получали АВП – кветиапин вместе с СИОЗС, оставшиеся 3 пациента параллельно с нормотимиком получали АВП – кветипин. Результаты терапии представлены на рис. 2.

***Рис.2*** *Оценка средних баллов по шкале Гамильтона на момент госпитализации и на момент выписки в зависимости от проведенной терапии БАР.*

На данном графике видно что наименьший средний бал по шкале Гамильтона оказался у группы пациентов принимавших параллельно с нормотимиком комбинацию СИОЗС и АВП и составил 6,33 (p<0,04), редукция симптоматики по шкале Гамильтона составила 68.86%. У группы принимавших ТЦА средний бал по шкале Гамильтона оказался выше и составил 7,6 (p<0,03), редукция симптоматики по шкале Гамильтона составила 64,65%. Самый средний бал по шкале Гамильтона оказался у группы пациентов принимавших только АВП параллельно с нормотимиком и составил 8 (p<0,05), редукция симптоматики по шкале Гамильтона составила 70,37%. Несмотря на то, что наибольший процент редукции симптоматики по шкале Гамильтона оказался у пациентов получавших с нормотимиком только АВП, лучший результат оказался у пациентов получавших СИОЗС и АВП, так как средний суммарный бал по шкале Гамильтона оказался не выше 7, данный результат показывает, что при биполярном расстройстве СИОЗСН переносятся лучше, чем ТЦА, это связанно с тем, что ТЦА в большей мере негативно влияют на общее течение БАР в сравнение с СИОЗС. Высокий средний бал по шкале Гамильтона у пациентов не получавших АД, можно объяснить вероятным отказом от терапии АД в связи с сопутствующими причинами.

**3.3. Оценка баллов в зависимости от проведенной фармакотерапии у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством**

Данная группа состояла из 22 пациентов, 8 из которых получала терапию СИОЗСН и АВП, 5 пациентов получали СИОЗС и АВП, другие 5 пациентов получали норадренергические и серотонинергические антидепрессанты (НаССА) в комбинации с АВП, оставшиеся 4 пациента получали ТЦА и АВП. Результаты терапии представлены на рис. 3.

***Рис.3*** *Оценка средних баллов по шкале Гамильтона на момент госпитализации и на момент выписки в зависимости от проведенной терапии РДР.*

На данном графике видно, наиболее выраженный эффект был достигнут при комбинации ТЦА и АВП, средний бал по шкале Гамильтона составил 5 (p<0,05), а редукция симптоматики составила 81.13%, что доказывает выраженный антидепрессивный эффект ТЦА в сравнении с другими АД. При терапии СИОЗСН и АВП средний бал по шкале Гамильтона составил 6,12 (p<0,04), а редукция симптоматики 73,95, а при терапии СИОЗС и АВП 7 (p<0,03) с редукцией симптоматики 68,18%, что может указывать на косвенное преимущество СИОЗСИН над СИОЗС в достижения антидепрессивного эффекта. У пациентов принимавших НаССА и АВП средний бал по шкале Гамильтона составил 6,8 (p<0,04), с редукцией симптоматики 68,51%, что ставит его в плане результата терапии в один ряд с СИОЗС.

**Заключение**

Биполярное аффективное расстройство и рекуррентная депрессия требуют разный подход к фармакотерапии. ТЦА, которые дают хорошие результаты при депрессиях, дают худший результат при терапии БДР, что в первую очередь может быть связанно с риском развития инверсии фазы и влияние на учащение фазообразования. СИОЗС в отличие от ТЦА дает лучшие результаты и позволяет добиться ремиссии. Однако не пациентов у которых получилось добиться ремиссии в режиме монотерапии, напротив лучшие результаты показали пациенты которым назначили 3 препарата разных групп для терапии БАР. Это говорит о том, что не существует препарат, который обеспечил все эффекты при БАР.

Противоположная ситуация обстоит с терапией рекуррентной депрессии, с самого начало исследования было показано, что ответ на терапию данной патологии лучше, чем при БАР. Лучшие по результатам данного исследования дают ТЦА в сравнении с СИОЗС, СИОЗСИН и НаССА, остальные препараты практически не имеют значимых различий между собой. Однако, так же как и в ситуации с БАР, не было пациентов которым назначалась моно-терапия как-либо антидепрессантам, всем пациентам назначался параллельно с АД антипсихотический препарат второго поколения. Данная ситуация дает повод полагать, что моно-терапия антидепрессантами в условиях стационара является недостаточной, и требует ряда других препаратов таких антипсихотики первого и второго ряда, анксиолитики, нормотимики.

**Выводы**

1. Большинство пациентов с БДР не достигают стойкой ремиссии, так как сложно подобрать терапию АД, из-за влияния на учащение фазообразования и инверсию фазы.
2. ТЦА эффективнее достигают ремиссии депрессивной симптоматики при рекуррентной депрессии в сравнении с препаратами нового поколения, однако обладают рядом побочных эффектов в сравнении с данными препаратами, что ограничивает их применение.
3. При БДР отдается предпочтения АД нового поколения, так как негативное воздействие ТЦА более выражено по сравнению с препаратами нового поколения, при длительной терапии.
4. На этапе стационарного лечения практически не применяется монотерапия.

**Список литературы**

1. Дмитриева, Т. Б. Психическое здоровье населения России: вклад в демографическую политику / Т. Б. Дмитриева // Охрана психического здоровья в демографической политике страны. Томск, 2008. - 278 с
2. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с.
3. Hwu H.G., Yeh EK, Chang LY. Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule // Acta Psychiatr Scand. 2009; 79: 136-147.
4. Montgomery S.A. The advantages of paroxetine in different subgroups of depression // Int Clin Psychopharmacol. 2002; 6: Suppl 4: 91-100.
5. UstQn, Т. B. Mental illness in general health care: an international study / Т. B. Ustun, N. Sartorius // Chichester, John Wiley & Sons on behalf of WHO.-1995.-398 p.
6. Kessler, R. C. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. / R.C. Kessler, G.P. Ammiger, S. Aguilar-Gaxiola, J. Alonso, S. Lee, T.B. Ustun // Current Opinion in Psychiatry. 2007. - Vol. 20. - P. 359-364.
7. Незнанов, Н. Г. Динамика состояния пожилых больных с коморбид-ными депрессивными и когнитивными нарушениями сосудистого генеза в процессе терапии / Н. Г. Незнанов, А. С. Круглов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии, 2008. № 3. - С. 18—21.
8. Ceccaldi, M. Vascular dementia: from concepts to clinical practice // Psychogeriatrics.- 2006. Vol.6. - P. 38-41.
9. Семке, В. Я. Бремя кризисов и психическое здоровье / В. Я. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2009. - № 1. - С. 7—10.
10. Степанов, И. Л. Место ангедонии в дисбалансе аффективного реагирования. / И. Л. Степанов // Социальная и клиническая психиатрия. -2002. № 1. - С. 97—99.
11. Ehnvall A., Agren H. Patterns of sensitisation in the course of affec-tive illness. A life-charting study of treatment-refractory depressed patients // J Affect Disord. 2002; 70: 67-75.
12. Prien R.F., Klett C.J., Caffey E.M. Lithium carbonate and imipramine in the prevention of affective episodes // Arch Gen Psychiatry. 1993; 29: 420-425.
13. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic-Depressive Illness // Oxford University Press, New York, 1990; 369-596.
14. Ahlfors U.G. Neuroleptic-induced extrapyramidal side effects in bipolar and schizophrenic patients /Ahlfors U.G., Baastrup P.C., Dencker S.J. et al. //Acta Psychiatr Scand. 1991; Sep: 64: 3: 226-237.
15. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic-Depressive Illness // Oxford University Press, New York, 1990; 369-596.
16. Zornberg G.L., Pope H.G. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research // J Clin Psychopharmacol. 1993; 13: 397-408.
17. Nemeroff C.B., Evans D.L. Gyulai L. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression // Am J Psychiatry. 2001; 158: 906-912.
18. Malhi G.S., Vieta E. Topics in contemporary psychiatric practice diagnosing bipolar disorder // Int J Psych Clin Pract. 2011; 5: 3: 223-224.
19. Post R.M., Unde T.W., Roy-Byrne P.P. et al. Antidepressant effects of carbamazepine // Am J Psychiatry. 2006; 143: 29-34.
20. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S., Ascher J.A, Monaghan E, Rudd G.A double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression // J Clin Psychiatry. 2009; 60: 79-88.
21. Frye, M.A., Ketter, T.A., Kimbrell, T.A., Dunn, R.T., Speer, A.M., Osuch, E.A., Luckenbaugh, D.A., Cora-Ocatelli, G., Leverich, G.S., Post, R.M., 2000. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders // J Clin Psycho¬pharmacol 2010; 607-614.
22. McIntyre R.S., Mancini D.A., McCann S., et al. Topiramate versus bupropion SR when added to mood-stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study // Bipolar Disord. 2012; 4: 3: 207-213.
23. Young L.T., Joffe R.T., Robb J.C. et al. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression // Am J Psychiatry. 2008; 157: 1: 124-126.
24. Montgomery S.A. The advantages of paroxetine in different subgroups of depression // Int Clin Psychopharmacol. 2002; 6: Suppl 4: 91-100.
25. Sachs G.S., Lafer B., Stoll A.L. et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression // J Clin Psychiatry. 1994; 55: 391-393
26. Peet M. Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. British Journal of Psychiatry 1994; 164: 549-550.
27. Gijsman H.J., Geddes J.R., Rendell J.M. et al. Antidepressants for bipolar depresion: a systematic review of randomized, controlled trails. //Am J. Psychiatry. 2012; 161: 1537-1547.
28. Sachs G.S. STEP-B.D. Update: What have we learned, in International Bipolar Disorder. 2003. Pittsburgh, PA: Western Psychiatric Institute and Clinic, UPMC Health System
29. Goldberg J. Spontaneons depression versus biphasic cycling // Am J Psychiatry. 2001; 158: 124-126.
30. Tohen M., Goldberg J.F., Conzalez-Pinto Arrillaga A.M. et al. A 12-week, double blind comparison of olanzapine vs. haloperidol in the treatment of acute mania // Arch Gen Psychiatry. 2003; 60: 12: 1218-1226.
31. Macfadden W, Calabrese J, McCoy R, Minkwitz R, Wilson E, Mullen J . Antianxiety effects of quetiapine in bipolar depression. Poster presented at the XXIVth Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) Congress, June 20-24,2004; Paris, France.
32. Doree J.P., Tourjman V., Kunicki S., Desrosiers J., Vanise C., Elie R., Lew V.A. Comparison of quetiaoine versus lithium treatment resistant depression. APA Annual Meeting, New YORK, Abstracts NR 2004, 273.
33. Stahl S.M., Shelton R.C. Risperidone with and without paroxetine compared to paroxetine alone for bipolar depression. ACNP Annual Meeting, Waikoloa, Hawaii, Abstracts 2001; 352.
34. Rapaport MN, Canuso CM, Rouillon F, Leblanc J, Young AH, Loesher A, Bossie C, Turkoz I, Gharabawi G. Results from the augmentation with risperidone in resistant depression trial // APA Annual Meeting, New York, Abstracts NR 2004; 301.
35. Cassano G.B., Jori M.C., and AMIMAJOR Group. Efficasy and safety of amisulpride 50mg versus paroxetine 20mg in major depression: A randomized, double-blind, parallel group study // Int Clin Psychopharmacol. 2002; 17: 27-32.
36. Zornberg G.L., Pope H.G. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research // J Clin Psychopharmacol. 1993; 13: 397-408.
37. Daly J.J., Prudic J., Devanand D.P. et al. ЕСТ in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response // Bipolar Disord. 2001; 3: 2: 95-104.
39. Post R.M., Leverich G.R., Nolen W.A. et al. A reevaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network // CNS Spectrum. 2003; 8: 12: Suppl 4: 1-15.
40. Sachs G. Managing bipolar affective disorder. London, Science Press, 2004; 146.
41. Altshuler L, Suppes T, Black D et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depres¬sion remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up // Am J Psychiatry. 2003; 160: 1252-1262.
42. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике депрессии при биполярном расстройстве // Социальная и клиническая психиатрия. 2003; 4: 106-114
43. Papakostas G.I., Fava M., Thase M.E. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within-versus across-class switches // Biol Psychiatry. 2008. – Vol. 63 (7). – P. 699C704.
44. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии.– СПб., 2012. – 448 с.
45. DeBattista C., Solvason H.B., Poirier J. et al. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and nonCresponders to serotonergic antidepressants // J Clin Psychopharmacol. – 2003. – Vol. 23, No 1. – P. 27–30.
46. Finfgeld D.L. Serotonin syndrome and the use of SSRIs // J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. – 2004. – ol. 42, No 2. – P. 16–20.
47. Papakostas G.I., Shelton R.C., Smith J. et al. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68 (6). – P. 826-831.
48. Crossley N.A., Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68 (6). – P. 935-940.
49. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression // World J Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 11, No 2. – P. 81–109
50. Aronson R., Offman H.J., Joffe R.T. et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis // Arch Gen Psychiatry. – 1996. – Vol. 53 (9). – P. 842-848
51. Nierenberg A.A., Fava M., Trivedi M.H. et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report // Am J Psychiatry. – 2006. – Vol. 163, No 9. – P. 1519–1530.
52. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. – Л.: Медицина, 1988. – 329 с.
53. Kennedy S.H., Lam R.W., Cohen N.L., Ravindran A.V. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments // Can J Psychiatry. – 2001. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. 38-58
54. Cowen P.J. Pharmacological management of treatment-resistant depression // Advances in Psychiatric Treatment. – 1998. – Vol. 4. – P. 320–327.
55. Connolly K.R., Thase M.E. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies // Drugs. – 2011. – Vol. 71, No 1. – P. 43-64.
56. Su K.P., Huang S.Y., Chiu C.C. et al. OmegaC3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial // Eur Neuropsychopharmacol. – 2003. – Vol. 13 (4). – P. 267–271/
57. Ravindran A.V., Kennedy S.H., O'Donovan M.C. et al. Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // J Clin Psychiatry. – 2008. – Vol. 69 (1). – P.87-94
58. Furukawa T.A., Streiner D.L., Young L.T. Antidepressant plus benzodiazepine for major depression // Cochrane Database Syst Rev. – 2001. – Vol. 2. – CD001026.
59. Пуговкина О.Д., Холмогорова А.Б., Цукарзи Э. Э. и др. Динамика когнитивных функций у пациентов с резистентными депрессиями при применении электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции // Социальная и клиническая психиатрия. – 2006. – № 2 (16). – С. 47-51
60. Herrmann L.L., Ebmeier K.P. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review // J Clin Psychiatry. – 2006, Dec. – Vol. 67, No 12. – P. 1870–1876.
61. Daban C., MartinezCAran A., Cruz N., Vieta E. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatmentCresistant depression. A systematic review // J Affect Disord. – 2008. – Vol. 110, No 1–2. P. 1–15
62. Schlaepfer T.E., Cohen M.X., Frick C. et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractorymajor depression // Neuropsychopharmacology. – 2008. – Vol. 33, No 2. – P. 368–377.
63. De Jonghe F., Hendricksen M., Van A.G. et al. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression // Br J Psychiatry. – 2004. – Vol. 185.- P. 37-45
64. Rush A.J., Kupfer D.J. Strategies and tactics in the treatment of depression // Gabbard G.O., ed. Treatment of Psychiatric Disorders. – Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2001. – P. 1417–1439.