

КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ ЩОДО ЛІКУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОЇ ДЕПРЕСІЇ

Нині є чимало стратегій лікування великого депресивного розладу, проте багато пацієнтів не досягають задовільного поліпшення навіть за тривалого застосування антидепресантів в адекватних дозуваннях, а їхній стан визначають як терапевтично резистентну депресію. Французька асоціація біологічної психіатрії та нейропсихофармакології (AFBPN, 2019) спільно із фондом FondaMental розробили настанови щодо допомоги пацієнтам у складних клінічних ситуаціях діагностування й терапії резистентної депресії. До вашої уваги представлено огляд зазначених рекомендацій, що були опубліковані у статті D. Bennabi et al. «Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental» журналу *BMS Psychiatry* (2019; 19 (262): 1–12).

Депресивні розлади становлять понад 4,4 % тягаря хвороб у світі та 7,2 % — у Європейському Союзі (Murray et al., 2012; Wittchen, 2002). Великий депресивний розлад (ВДР) — психічна патологія, яка є однією з провідних причин непрацездатності та смертності у всьому світі. Це захворювання з рецидивами, оскільки 50–80 % пацієнтів, які отримували психіатричну допомогу з приводу великого депресивного епізоду, мають принаймні один додатковий епізод протягом життя (у середньому — чотири епізоди). Приблизно у 20–30 % ВДР набуває хронічного перебігу, що призводить до зниження якості життя пацієнтів і збільшення витрат на терапію (Gilmer et al., 2005; Murphy, Byrne, 2012).

На думку авторів настанов, сьогодні фармакологічні стратегії лишаються наріжним каменем лікування — частота відповіді на антидепресант першої лінії є помірною (40–60 %), а ремісії досягають лише 30–45 % пацієнтів (Rush et al., 2006; Trivedi et al., 2006).

Серед чинників ризику, пов'язаних із низькою відповіддю на лікування, вони наводять психосоціальні аспекти, клінічні ознаки поточного депресивного епізоду, психіатричні та соматичні захворювання, біологічні складники тощо (Bennabi et al., 2015; Souery et al., 2007; Balestri et al., 2016).

У клінічній практиці нині наявний широкий спектр стратегій із застосуванням нових генерацій антидепресантів у поєднанні із психотерапією або методами стимуляції головного мозку, але вибір оптимальної стратегії лікування для конкретного пацієнта є вкрай нелегким завданням. Професійні наукові організації розробили цілу низку рекомендацій на допомогу лікарям на різних етапах терапії, що ґрунтуються на прискіпливому аналізі наукових даних, відібраних і класифікованих відповідно

до їхнього рівня доказовості, зокрема отриманих під час рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) із подвійним засліпленням на великих вибірках.

Попри такий вимогливий підхід, автори зазначають, що як на науковому, так і на методологічному рівнях, нагальною проблемою лишається недостатність відповідних доказових даних за межами лікування другої лінії. Використання певних обмежувальних критеріїв у РКД, зокрема виключення популяцій із психіатричними або органічними супутніми захворюваннями, високим ризиком суїциду або рівнем фармакорезистентності, не дає змогу належно сформулювати чіткі рекомендації у згаданих клінічних ситуаціях. Усе це є обґрунтованим свідченням використання методу експертного оцінювання для визначення оптимального лікування в особливих популяціях пацієнтів або клінічних ситуаціях, які є спірними, а їхні докази — обмеженими. Такий підхід передбачає поєднання індивідуальної думки фахівців і наявних зовнішніх клінічних доказових даних.

З огляду на те, що в науковій літературі бракує емпіричних відомостей щодо застосування конкретних препаратів при терапевтично резистентній депресії (ТРД), метод експертної оцінки, на думку розробників, є особливо доречним. Оскільки це допомагає заповнити наявні прогалини між емпіричною літературою та даними, отриманими в межах повсякденної практики лікаря.

Матеріали та методи

Представлені настанови були створені на основі методу відповідності, який розробив комітет Американського дослідницького центру (RAND)/Каліфорнійський університет у Лос-Анджелесі, США (UCLA). RAND — американська некомерційна організація, що виконує

функції стратегічного дослідницького центру, що комбінує дані з клінічної ефективності та узгоджену думку фахівців. Така стратегія передбачає комплексний огляд та аналіз літератури в поєднанні зі структурованим введенням суджень досвідчених лікарів для отримання відповідних оцінок клінічних ситуацій (Bennabi et al., 2019).

Французька асоціація біологічної психіатрії та нейропсихофармакології (AFBPN) і фонд FondaMental виконали консенсусний огляд експертних суджень щодо фармакологічного лікування ТРД. Група з 36 фахівців-психіатрів, які спеціалізувалися на ВДР, за допомогою модифікованої 9-бальної шкали RAND оцінювала доцільність варіантів терапії для різних клінічних сценаріїв.

Основні рекомендації щодо напрямів лікування надав науковий комітет після аналізу отриманих даних та інтерпретації результатів опитування. Раніше цим методом послуговувалися для визначення дієвості широкого спектра медичних і хірургічних втручань (Samalin et al., 2013; Llorca et al., 2010).

Результати

Принципи експертного оцінювання

Принципи узгодженого консенсусного оцінювання передбачали такі положення:

1. Терапевтичні стратегії, зокрема застосування послідовних ліній лікування (від першої до шостої), де для кожної запропоновано два рівні рекомендацій як призначення на першому та другому етапах терапії.
2. Визначення відповіді, повної та часткової ремісії, хронічної депресії, погіршення стану й рецидиву.
3. Надання класифікації антидепресантів.
4. Оптимізація процесу — збільшення дозування препарату до максимально переносимого відповідно до його інструкції з медичного застосування.
5. Потенціювання — спочатку використання препарату не з групи антидепресантів разом із антидепресивним засобом протягом певного часу для досягнення фармакологічної синергії, яка могла поліпшити терапевтичні властивості.
6. Поєднання двох антидепресантів із різними та взаємодоповнювальними фармакологічними профілями впродовж певного відрізка часу.

Визначення резистентної депресії та клінічних ситуацій підвищеного ризику ґрунтувалося на експертних консенсусних судженнях. Поняття ТРД передбачало недале лікування двома антидепресантами в адекватних дозуваннях за оптимальної тривалості від 4 до 6 тижнів при досягненні цільової дози.

Наявність в анамнезі депресії, яка не піддається лікуванню, вважали головним прогностичним чинником резистентності до лікування, який ретельно аналізували. Серед інших потенційно прогностичних чинників виокремлено такі:

- коморбідний тривожний розлад;
- супутнє зловживання психоактивними речовинами;
- супутні розлади особистості;
- коморбідні неспіхотричні хронічні та органічні захворювання.

На думку розробників настанов, тривалість нелікованого епізоду та молодий/похилий вік на початку

першого депресивного епізоду, а також ступінь тяжкості захворювання або настання депресії у період менопаузи є чинниками підвищення ризику резистентності до лікування. Зокрема, вчені зазначають, що під час опитування проблеми в дитинстві не брали до уваги, хоча це є підтвердженням прогностичним чинником розвитку ТРД.

Окрім того, супутні нейродегенеративні, нервово-судинні або аутоімунні захворювання мають негативний вплив на терапевтичну відповідь. Ішемічна хвороба серця, ендокринні й легеневі патології, мігрень, онкозахворювання також можуть обмежити настання очікуваного клінічного ефекту.

Серед препаратів, що можуть перешкоджати поліпшенню клінічного стану, автори визначили лише інтерферон. На їхню думку, слід також ретельно зважувати доцільність лікування кортикоїдами, ізотретиноїном або антипсихотиками першого покоління. До того ж не було досягнуто чіткого консенсусу щодо ризику браку відповіді в разі застосування антипсихотиків другого покоління, вальпроату, карбамазепіну, габапентину або топірамату.

Оцінка резистентної депресії

Експертна група рекомендує здійснювати систематичне комплексне оцінювання депресивного епізоду з використанням таких клінічних інструментів, як шкали оцінки тяжкості депресії за судженнями клініцистів і пацієнтів, шкала оцінки гіпоманії та шкала ризику суїциду. За наявності депресії, що не відповідає на застосування щонайменше двох попередніх антидепресантів, фахівці радять систематично проводити такі параклінічні обстеження, як: повний аналіз крові, визначення вмісту електролітів, ліпідного профілю (холестерин, тригліцериди), рівня глюкози, гормонів, що стимулюють щитоподібну залозу, та антидепресантів у плазмі крові; дослідження функції печінки й нирок; електрокардіографія (ЕКГ) й магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку.

Відповідно до клінічного стану пацієнта, можуть бути запропоновані також параклінічні дослідження, а саме:

- фармакогенетичне тестування на ферменти CYP;
- токсикологічний аналіз сечі та крові;
- визначення вмісту кортизолу в плазмі крові;
- полісомнографічне оцінювання сну;
- електроенцефалографія;
- установлення рівня сироваткового вітаміну D;
- вміст статевих гормонів;
- визначення вмісту карбогідрат-дефіцитного трансферину;
- вимірювання рівня С-реактивного білка.

У разі призначення антидепресантів рекомендовано систематично контролювати рівень артеріального тиску; вимірювати окружність талії та масу тіла; оцінювати ризик скоєння суїциду та аналізувати зміни настрою; визначати ліпідний профіль і рівень глюкози крові.

Принципи лікування депресії

Показання до госпіталізації

На думку розробників настанов, госпіталізувати пацієнта рекомендовано за наявності високого суїцидального ризику, психотичних симптомів, тяжких форм ВДР,

трьох невдалих спроб застосування антидепресантів, потреби у призначенні електроконвульсивної терапії (ЕКТ) тощо. Також доцільно розглянути скерування пацієнтів до стаціонару за ймовірності поганого комплаєнсу, відмови від використання двох попередніх антидепресантів, коморбідності з тяжкою хворобою або іншими психічними розладами, браку належної сімейної підтримки, непереносимості поточного лікування, потреби у відміні бензодіазепінів чи призначенні інгібіторів моноаміноксидази (іМАО), транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) або транскраніальної стимуляції постійним струмом. Зокрема, необхідність застосування трициклічних антидепресантів (ТЦА), літію, праміпексолу чи антипсихотиків другого покоління автори не вважають показаннями до госпіталізації.

Ад'ювантна терапія

Для пацієнтів із супутніми тривожними симптомами рекомендовано додатково застосовувати бензодіазепіни або гідроксизин. За цих показань, як зазначають автори, можливе призначення бупропіону, прегабаліну або антидепресантів, що належать до іншого фармакологічного класу. Натомість використання антидепресивного засобу того ж самого класу не рекомендоване. Особам із порушеннями сну необхідно систематично приймати гіпнотичний препарат (золпідем або зопіклон) додатково до основної терапії. Альтернативою можуть бути гідроксизин, бензодіазепіни або антидепресанти з іншим фармакологічним профілем.

Для пацієнтів із високим ризиком завдання собі тілесних ушкоджень чіткого консенсусу щодо призначення ад'ювантної терапії немає. Експерти запропонували кілька можливих варіантів, що базуються на використанні гідроксизину, бензодіазепінів, антипсихотиків другого покоління або літію.

Антидепресивна терапія

Антидепресивні властивості притаманні таким класам препаратів або лікарським засобам:

- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС);
- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН);
- ТЦА;
- незворотні неселективні іМАО;
- $\alpha 2$ -антагоністи;
- агомелатин;
- тіанептин.

Серед препаратів, що чинять антидепресивну дію:

- у монотерапії — бупропіон, селективні та зворотні іМАО типу А, кветіапін;
- у поєднанні з антидепресантом: літій, ламотриджин та антипсихотики другого покоління.

Під час вибору відповідного антидепресанту слід звертати увагу на певні клінічні особливості, що слугують доказом ефективності препарату. Так, за наявності ВДР зі значною абуплією, ангедонією, психомоторною загальмованістю або втомою доцільно застосовувати СІЗЗСН. У разі ВДР, що супроводжується значущою втратою ваги або суттєвими порушеннями сну, рекомендовано

$\alpha 2$ -антагоніст. А за розвитку ВДР із вираженим пригніченим настроєм необхідно призначити ТЦА.

Щодо мінімальної тривалості антидепресивної терапії, то експерти рекомендують продовжувати її протягом шести місяців після досягнення клінічної ремісії. Більш тривале лікування доцільне за наявності коморбідного психічного розладу, психотичних симптомів чи високого суїцидального ризику. Також варто розглянути такий варіант терапії в разі розвитку в пацієнта резистентності принаймні до одного антидепресанту за його адекватного дозування та тривалості лікування, раннього рецидиву в анамнезі після припинення терапії, довгого періоду до досягнення ремісії, щонайменше двох попередніх епізодів депресії.

Фармакотерапія резистентної депресії

Стратегії перемикання

Як зазначають розробники настанов, після прийняття рішення щодо переходу з одного антидепресанту на інший лікар має визначити, у який спосіб цю стратегію можливо реалізувати. Наразі є три основні тактики перемикання, з яких можна обрати оптимальну для конкретної клінічної ситуації (Malhi et al., 2013). А саме:

1. Супутнє перемикання: зміну дозувань обох препаратів здійснюють одночасно; новий препарат поступово титрують убік підвищення дози, натомість дозування поточного — скорочують.

2. Перехресне перемикання: змінюють дозування лише одного препарату, при цьому доза початкового лікарського засобу лишається такою самою, як на вихідному рівні, доки не вдасться досягти оптимального дозування другого препарату.

3. Послідовне перемикання: дозування поточного лікарського засобу титрують убік зниження до відміни; потім до терапевтичної схеми вводять новий препарат.

Загалом автори рекомендують супутнє перемикання, за винятком, коли на поточний момент пацієнт отримує іМАО, тобто за цієї умови слід застосовувати послідовний підхід. Стратегії перемикання доцільно розглядати за таких показань, як брак відповіді на початкове лікування, погана переносимість тощо.

У межах лікування першої лінії рекомендовано перемикання на антидепресант усередині класу. Лікарські засоби, які бажано використовувати на початковій стадії терапії, наведено в таблиці 1.

Комбіновані стратегії

Автори рекомендують додавати до поточного антидепресанту ще один препарат згаданої групи лише за наявності у пацієнта часткової відповіді на адекватне лікування від 4 до 6 тижнів. Терапія першої лінії передбачає застосування таких комбінацій:

- СІЗЗС + $\alpha 2$ -антагоніст;
- СІЗЗСН + $\alpha 2$ -антагоніст;
- ТЦА + $\alpha 2$ -антагоніст.

Діапазон рекомендованих дозувань для міртазапіну становить 15–30 мг/добу та 30–60 мг/добу — для міансерину. У межах лікування другої лінії можливо розглянути комбіноване використання СІЗЗС, СІЗЗСН або ТЦА та агомелатину. На думку авторів, бажано продовжувати

Таблиця 1. Стратегія переведення з одного антидепресанту на інший

Препарати	Первинне призначення	Вторинне призначення
СІЗЗС	Дулоксетин Венлафаксин	Інші СІЗЗС Мілнаципран α 2-антагоніст Агомелатин Кломіпрамін
СІЗЗСН	Есциатлопрам Сертралін	Циталопрам Флуоксетин Флувоксамін Пароксетин Інші СІЗЗСН Агомелатин α 2-антагоніст Кломіпрамін Іміпрамін
ТЦА	Есциатлопрам Дулоксетин Венлафаксин	Циталопрам Флуоксетин Флувоксамін Пароксетин Сертралін Мілнаципран α 2-антагоніст Інші ТЦА Іпроніазид
α 2-антагоністи*	Есциталопрам Флуоксетин Пароксетин Сертралін Дулоксетин Венлафаксин	Циталопрам Флувоксамін Мілнаципран Агомелатин Кломіпрамін

* Примітка. Перемикання з α 2-антагоніста на інший засіб не рекомендовано.

Адаптовано згідно з D. Bennabi et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. *BMC Psychiatry*. 2019. Vol. 19, № 262. P. 1–12.

підтримувальну комбіновану терапію антидепресантами протягом шести місяців після досягнення клінічної ремісії. Тривалість такого лікування впродовж року не виправдана, за винятком окремих клінічних ситуацій або конкретних показань.

Додаткова терапія

Розробники настанов рекомендують стратегію потенціювання лише в разі часткової відповіді пацієнта на адекватне лікування тривалістю від 4 до 6 тижнів. Як вони зазначають, до поточного антидепресанту для підвищення ефективності втручань слід додавати літій або кветіапін.

Використання тиреоїдних гормонів або арипіпразолу доцільно розглянути на вторинному етапі лікування. При цьому антипсихотики другого покоління, як-от рисперидон, оланзапін, клозапін, амісульприд, або протисудомні засоби (крім ламотриджину) не рекомендовані до застосування. Зокрема, тиреоїдний гормон слід приймати у поєднанні із СІЗЗСН або ТЦА, а згодом — із СІЗЗС або α 2-антагоністами.

Консенсусу щодо цільової дози гормону щитоподібної залози досягти не вдалося, але зазвичай вона становить від 25 до 50 мкг/добу. Автори рекомендують також провести попереднє терапевтичне оцінювання, зокрема медичний огляд, ЕКГ, визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ). Однак за браку узгодженого рішення цільове дозування лікарського засобу має забезпечувати досягнення вмісту ТТГ у діапазоні від 0,1 до 1 мкг/л.

Стратегії запобігання рецидиву

Терапію для запобігання рецидиву, як зазначають автори, рекомендовано починати після першого депресивного епізоду, а профілактичне лікування — після третього. У разі призначення такого лікування слід брати до уваги наявність залишкових симптомів, щоб запобігти появі рецидивів після першого депресивного епізоду.

Стратегії, які експерти вважають ефективними для запобігання рецидивам, включають ЕСТ та використання літійу. Лікування другої лінії передбачає призначення ламотриджину або кветіапіну.

За узгодженими судженнями, після досягнення повної ремісії рекомендовано:

- систематично перевіряти дотримання режиму лікування пацієнтом;
- оцінювати участь у суспільному житті та його соціальне функціонування;
- здійснювати регулярне оцінювання якості життя пацієнта;
- контролювати, чи не вживає пацієнт психоактивних речовин.

Для запобігання рецидивам також рекомендовано запровадити регулярну фізичну активність і здорове харчування.

Терапія антидепресантами першої лінії

Наразі експерти запропонували два основні критерії, які мають допомогти під час вибору відповідної терапевтичної стратегії першої лінії:

- 1) інтенсивність ознак поточного депресивного епізоду;
- 2) асоційовані з ним клінічні особливості.

Рекомендації щодо лікування

легкої, помірної та важкої депресії

СІЗЗС та СІЗЗСН вважають засобами лікування першої лінії, незалежно від тяжкості клінічного стану, без надання переваги якомусь із цих типів антидепресантів. У разі наявності важкої депресії рекомендовано застосувати психотерапію в поєднанні з антидепресивними засобами. За розвитку великих депресивних епізодів легкої та помірної тяжкості слід розглянути призначення лише психотерапії. Натомість за важкої депресії ТЦА, α 2-антагоністи або агомелатин можна запропонувати як засоби лікування другої лінії.

Рекомендації щодо призначення антидепресивних засобів відповідно до клінічних особливостей ВДР наведено у таблиці 2. Варто зауважити, що жодна з них не підтримує доцільність застосування комбінування різних антидепресантів у межах терапії першої лінії.

Терапія антидепресантами від другої до шостої лінії

За наявності у пацієнта часткової відповіді або її браку на антидепресивне лікування другої лінії автори настанов рекомендують систематично оптимізувати дозу початкового препарату з високим рівнем пріоритетності. Якщо у пацієнта спостерігається часткова відповідь на антидепресант першої лінії, доцільно призначити комбінацію з α 2-антагоністом незалежно від класу початкового лікарського засобу (крім міансерину та міртазапіну).

Таблиця 2. Рекомендації щодо призначення антидепресантів відповідно до клінічних ознак великого депресивного розладу

Ознаки великого депресивного розладу	Первинний етап терапії	Вторинний етап терапії
Із вираженою ангедонією	СІЗЗС або СІЗЗСН	α2-антагоніст або агомелатин
Зі значущою психомоторною загальмованістю	СІЗЗСН, СІЗЗС	ТЦА чи α2-антагоніст
Із вираженими порушеннями сну	СІЗЗС або СІЗЗСН, або α2-антагоніст, або агомелатин	ТЦА
З атиповими ознаками (гіперфагія, гіперсомнія)	СІЗЗС або СІЗЗСН	ТЦА або агомелатин
Із психотичними ознаками	СІЗЗСН у монотерапії або СІЗЗС у комбінації з атиповим антипсихотиком	СІЗЗС, ТЦА або α2-антагоніст у монотерапії чи комбінації з атиповим антипсихотиком
З ознаками тривоги	СІЗЗС або СІЗЗСН, або α2-антагоніст	ТЦА
Із високим суїцидальним ризиком	СІЗЗС або СІЗЗСН, або α2-антагоніст	ТЦА або стратегія потенціювання з літєм чи атиповим антипсихотиком

Примітки: СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; СІЗЗСН — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну; ТЦА — трициклічні антидепресанти.

Адаптовано згідно з D. Bennabi et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental. *BMC Psychiatry*. 2019. Vol. 19, № 262. P. 1–12.

У разі, якщо пацієнт не відповідає на антидепресант першої лінії, слід застосовувати стратегію перемикання. Поєднання двох антидепресантів не рекомендоване.

Психотерапія

На думку авторів, за наявності в пацієнта уніполярної депресії психотерапія має включати такі положення:

1. Надання психологічної підтримки.
2. Інформування про захворювання, його загальні клінічні ознаки та лікування.
3. Допомога щодо кращого розуміння власної психопатології.
4. Посилення терапевтичного альянсу та прихильності до фармакотерапії.
5. Розроблення відповідної стратегії щодо подолання стресових ситуацій.
6. Поліпшення психосоціального функціонування та якості життя пацієнта.
7. Контролювання психічних супутніх захворювань, зокрема залежностей і тривожних розладів.
8. Навчання пацієнта вміння оцінювати власний настрій і розпізнавати ознаки ранніх симптомів або клінічного погіршення стану.

У гострій фазі ВДР легкої та помірної інтенсивності експерти схиляються до використання лише когнітивно-поведінкової терапії (КПТ), підтримувального лікування або психоосвітніх втручань. Натомість за ВДР помірного та важкого ступенів слід застосовувати тільки підтримувальну терапію та психоосвітнє втручання, систематично поєднуючи їх з антидепресантами, незалежно від лінії лікування.

Втім, за досягнення ремісії доцільно розглянути КПТ, психоосвітні заходи, майндфулнес-орієнтовану КПТ.

Методи стимуляції мозку

Серед доступних та ефективних методик стимуляції головного мозку для лікування ВДР експертний комітет обрав ЕКТ та повторювану ТМС у монотерапії або в сукупності з поточним антидепресантом. Натепер зібрано недостатньо доказових даних щодо ефективності

застосування в осіб із великою депресією стимуляції блукаючого нерва, глибокої стимуляції мозку або транскраніальної стимуляції постійним струмом.

Згідно з узгодженою оцінкою фахівців, ЕКТ є ефективною стратегією в монотерапії або в комбінації для запобігання ризику рецидиву, тоді як повторювану ТМС не вважають профілактичним методом. Отже, ЕКТ не рекомендовано як засіб лікування першої лінії за появи початкових великих депресивних епізодів незалежно від клінічних ознак або тяжкості стану; це стосується і повторюваної ТМС.

Методи стимулювання мозку, на думку авторів, слід використовувати за розвитку ТРД на первинному етапі лікування, проте лише із четвертої лінії терапії (після трьох невдалих спроб адекватної антидепресивної терапії).

Обговорення

Порівняння рекомендацій, що базуються на наукових доказових даних та експертних судженнях, є складним процесом. Він відображає розбіжності щодо методології, значущості даних, ставлення до певних фармакологічних препаратів тощо. Підтримання експертами оптимізації лікування як першого кроку після виявленої відсутності у пацієнта відповіді на терапію збігається з більшістю настанов, що ґрунтуються на відповідних доказах, та з результатами досліджень ефективного підвищення дозування препарату (Kennedy et al., 2016; Cleare et al., 2015; Bauer et al., 2013; Gelenberg, 2010).

Такий підхід, на думку вчених, може бути особливо доцільним через його індивідуальну варіабельність концентрації антидепресантів у плазмі крові та асоційовану із цим складність виявлення пацієнтів, які, ймовірно, можуть мати належний ефект застосування препаратів у високих дозах. Нині, як відомо, перемикання з антидепресанту всередині або між класами доречне на кожному етапі лікування. Експертна група вважає пріоритетним перемикання антидепресивних засобів між класами завдяки підтвердженій ефективності такої стратегії, хоча її користь досі не повністю встановлено у РКД. До того ж немає чітких доказових даних щодо переваг

одного варіанта перемикання антидепресантів перед іншими, хоча в разі переведення на препарат іншого класу виявлено вищий коефіцієнт ремісії, ніж усередині класу.

Відомо, що у межах досліджень частота відповіді на антидепресивну терапію після перемикання суттєво варіювала (12–70 %). Так, за результатами дослідження альтернатив у лікуванні депресії (STAR*D) II фази за участю великої когорти осіб, дані яких отримано в реальних клінічних умовах, у пацієнтів із браком відповіді на циталопрам частота ремісії становила 17,6–24,8 % після переведення на бупропіон, сертралін або венлафаксин без істотних відмінностей між препаратами (Rush et al., 2006). Однак у масштабному європейському багаточетровому дослідженні D. Souery et al. (2011) не виявлено різниці щодо перемикання всередині й між класами під час аналізу відповіді на лікування та частоти ремісії. На цьому етапі Канадська мережа з проблем лікування афективних і тривожних розладів (CANMAT), Британська асоціація психофармакології (BAP) та Всесвітня федерація біологічної психіатрії (WFSBP) рекомендують перейти на антидепресант, щодо якого є певні докази вищої його ефективності, особливо за браку відповіді на терапію (Kennedy et al., 2016; Cleare et al., 2015; Bauer et al., 2013; Gelenberg, 2010).

Експерти рекомендують комбіноване лікування антидепресантами як загальноприйнятну стратегію у щоденній клінічній практиці (Dold et al., 2016). Хоча, на їхню думку, слід брати до уваги той факт, що доказова база стосовно такої тактики при ТРД обмежена. Дані літератури переважно свідчать про збільшення ефекту СІЗЗС за допомогою ТЦА, міртазапіну або міансерину (Rojo et al., 2005; Blier et al., 2009). Тому в деяких сучасних рекомендаціях йдеться про користь одночасного застосування фармакотерапії СІЗЗС або СІЗЗСН та міртазапіну чи міансерину. Поєднання ТЦА з $\alpha 2$ -антагоністом, до якого схиляються експерти, не відображено в літературі, що потребує подальшого вивчення.

За консенсусною оцінкою, на другому етапі терапії доцільно додавати літій до поточного антидепресанту після часткової відповіді на препарат першої лінії — СІЗЗС, СІЗЗСН чи ТЦА, а також за браку відповіді на ТЦА. Користь такої стратегії регулярно підтверджується у настановах із лікування ТРД. ВАР позиціонує її як перший етап терапії, а CANMAT — як другий після відміни першого антидепресанту, особливо в разі часткової відповіді на лікування (Kennedy et al., 2016; Cleare et al., 2015).

Атипівні антипсихотики (ААП) нині визнані стратегією другої лінії при застосуванні на другому етапі терапії за часткової відповіді та четвертої лінії — за її відсутності. Ефективність посилення дії антидепресанту за допомогою ААП вивчали у кількох РКД і метааналізах (Nelson et al., 2009; Turner et al., 2014). Однак рекомендації дослідників були обмежені призначенням кветіапіну на першій стадії лікування та арипіпразолу — на другій, попри високий ступінь вірогідної ефективності інших ААП у кількох настановах, що базуються на відповідних доказових даних (Kennedy et al., 2016; Cleare et al., 2015; Bauer et al., 2013; Gelenberg, 2010; Härter et al., 2010).

Як зазначають автори, наразі кветіапін — єдиний ААП, який раніше порівнювали з літієм у межах досліджень,

що вказує на принаймні зіставну короткочасну ефективність обох препаратів (Dorée et al., 2007). Мережевий метааналіз даних 48 РКД був присвячений вивченню аугментації 11 лікарськими засобами, як-от: арипіпразол, бупропіон, буспірон, ламотриджин, літій, метилфенідат, оланзапін, піндолол, кветіапін, рисперидон та ТТГ (порівнюючи їх один з одним і з плацебо).

Лише арипіпразол, літій, кветіапін і ТТГ виявилися дієвішими, ніж плацебо, а застосування кветіапіну та арипіпразолу — одними з найнадійніших стратегій, що ґрунтуються на належних доказових даних (Zhou et al., 2015).

Дослідники наголошують, що поєднання медикаментозних і психотерапевтичних методів може виявитися найефективнішою тактикою ведення більшості осіб, які страждають на ТРД. У низці рекомендацій йдеться про доцільність розгляду застосування КПТ, міжособистісної чи майндфулнес-орієнтованої КПТ та поведінкової активації у комбінації або як альтернативи фармакотерапії за часткової відповіді або її відсутності (NICE, 2017; Parikh et al., 2016).

Однак якісних досліджень, присвячених вивченню ефективності психотерапевтичних підходів до лікування ТРД, небагато. Через брак порівняльних даних при виборі стратегії лікування важливо брати до уваги вплив на пацієнта побічних реакцій, часткову відповідь та ефект препарату в анамнезі. За даними ВАР та CANMAT, рішення щодо застосування перемикання антидепресантів і додаткових методів має бути індивідуальним та ґрунтуватися на клінічних чинниках, зокрема переносимості поточного антидепресанту та часткової/недостатньої відповіді на нього, кількості невдалих спроб лікування у минулому, тяжкості захворювання, побажаннях пацієнта тощо (Kennedy et al., 2016; Cleare et al., 2015).

Висновки

Розробники настанов переконані, що експертні консенсусні рекомендації, які базуються на наукових доказових даних та отриманих у реальних клінічних умовах відомостях, сприятимуть полегшенню прийняття рішення клініцистами під час вибору оптимальної тактики лікування, зокрема при діагностиці й терапії ТРД.

Наразі є чимало алгоритмів першої лінії лікування пацієнтів із депресією, проте, на жаль, бракує інформації, щодо того, який підхід краще застосовувати, коли препарати згаданої лінії виявляються неефективними. Тож настанови, розроблені на підставі даних рутинної практики та методу експертного оцінювання, мають допомогти у визначенні стратегії в конкретних клінічних ситуаціях. Потреба у проведенні якісних клінічних досліджень ефективності медикаментозних і психотерапевтичних методів, основаних на монотерапії та допоміжних втручаннях, усе ще є нагальною для визначення найприйнятніших методів лікування ТРД. Автори вважають за потрібне провести додаткове вивчення біоповедінкових чинників, пов'язаних із ТРД, що сприятиме якісному вибору оптимальної терапії, орієнтованої на особливі групи пацієнтів, та плануванню коротко- й довгострокових тактик щодо їхнього лікування.

Підготувала *Олена Коробка*

СТИМУЛОТОН®

Європейський сертралін



Переваги Стимулотону® в лікуванні депресії та тривожних розладів:

- Сертралін — препарат першого вибору для лікування депресії за співвідношенням ефективності та переносимості¹
- Стимулотон має показання до застосування у дітей, віком від 6-ти років²
- Зручний режим дозування — один раз на добу²
- Кращий вибір з СІЗЗС при кардіоваскулярній патології³
- Сертралін — оптимальний препарат для лікування перинатальної депресії
- Доведена біоеквівалентність оригінальному сертраліну⁴
- Володар Премії за Інновацію 2004 року
- Єдиний європейський сертралін, представлений в Україні у двох дозах 50 мг і 100 мг

1. Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):746-58. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Стимулотон. 3. Hillel W Cohen et al. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. The American Journal of Medicine, 2000, vol.108, Issue 1, Pages 2–8. 4. Clinical Expert Report on Stimuloton® film-coated tablets (2000).

Склад та форма випуску: табл. в/о 50 мг блістер, № 30; табл. в/о 100 мг блістер, № 28. **Показання.** Великі депресивні епізоди; запобігання рецидиву великих депресивних епізодів; панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії; obsесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей віком 6-17 років; соціальний тривожний розлад; посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; одночасне застосування з інгібіторами MAO. **Побічні реакції.** Фарингіт, анорексія, збільшення апетиту, безсоння, неспокій, збудження, нервозність, запаморочення, головний біль, сонливість, шум у вухах, серцебиття, припливи, діарея, сухість у роті, нудота. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. Р.Л. № UA/3195/01/01-02.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів.

Представник виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

