РЕКОМЕНДАЦИИ по фармакотерапии большого депрессивного расстройства

В 2009 г. Канадская сеть по проблемам лечения эффективных и тревожных расстройств опубликовала доказательно-обоснованные рекомендации по лечению депрессивных расстройств. В 2016 г. они были обновлены с учетом результатов новых исследований. Новое руководство состоит из шести разделов, посвященных различным аспектам ведения пациентов с большим депрессивным расстройством. Вашему вниманию представлен обзор статьи *Sidney H. Kennedy et al.* «Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments», опубликованной в журнале *The Canadian Journal of Psychiatry* (2016; 61 (9): 540-560), в которой приведены рекомендации по фармакологическому ведению взрослых пациентов с большим депрессивным расстройством, предназначенные для психиатров и врачей смежных специальностей.

Ввиду большого количества рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке уровня доказательности все большее значение приобретают систематические обзоры и метаанализы. Все рекомендации в представленном руководстве включают степень доказательности для препаратов каждой линии (табл. 1). Рекомендации 1 и 2 уровня чаще всего относятся к исследованиям по лечению, в которых возможна рандомизация. Рекомендации, изучающие эпидемиологические факторы и факторы риска, как правило, основываются на обсервационных исследованиях, поэтому максимально возможный уровень доказательности – 3. Рекомендации, которые разрабатываются специалистами в этой области (например, особенности ухода за пациентом), требуют проведения анализа имеющихся данных и выводов, при этом максимальный уровень доказательности полученных рекомендаций – 4.

Клиническая поддержка означает согласие специалистов, входящих в рабочую группу CANMAT, что данная рекомендация адекватна и применима в клинической практике. Таким образом, рекомендации с высоким уровнем доказательности могут быть понижены на один или несколько пунктов, исходя из клинических соображений, таких как побочные эффекты или профиль безопасности. Поскольку количество информации о трициклических антидепрессантах (ТЦА) и ингибиторах моноаминоксидазы (МАО) небольшое, авторы акцентировали внимание на антидепрессантах второго поколения.

Обновленные рекомендации представлены в виде ответов на 21 вопрос в рамках 4 основных категорий:

Таблица 1. Критерии, уровни доказательности и линии терапии

Уровень доказательности	Критерии
1	Метаанализ с узким доверительным интервалом / 2 и более РКИ с большой выборкой пациентов, преимущественно контролируемых плацебо
2	Метаанализ с широким доверительным интервалом / 1 и более РКИ с большой выборкой пациентов
3	Небольшие РКИ / нерандомизированные проспективные контролируемые исследования / серии случаев / ретроспективные исследования хорошего качества
4	Мнения экспертов
	Линии терапии
Первая	Уровни доказательности 1 или 2, включая клиническую поддержку
Вторая	Уровень доказательности 3 и выше, включая клиническую поддержку
Третья	Уровень доказательности 4 и выше, включая клиническую поддержку

Примечание. Адаптировано согласно Sidney et al., 2016.

1) принципы фармакотерапии, в том числе индивидуальная оценка факторов, ассоциированных с пациентом и лекарственным средством, для выбора антидепрессанта, мониторинг, оценка клинических и функциональных результатов;

2) сравнение антидепрессантов, с учетом их эффективности, переносимости и безопасности, включая новые препараты, утвержденные с 2009 г.;

3) практические подходы к фармакотерапии, в том числе лекарственные взаимодействия и рекомендации по уходу;

4) ведение пациентов с неадекватной реакцией и резистентностью к лечению, с акцентом на смене антидепрессанта, применяя дополнительные фармакотерапевтические процедуры, а также новые препараты.

Кому необходимо назначать препараты?

Несмотря на неопределенность результатов в ранних отчетах, последующие метаанализы (Hieronymus et al., 2016) подтвердили эффективность антидепрессантов при большом депрессивном расстройстве (БДР). В рекомендациях 2009 г. антидепрессанты второго поколения были определены как препараты первой линии при средней степени тяжести и тяжелом большом депрессивном эпизоде, что осталось неизменным в теперешних рекомендациях. В некоторых ситуациях фармакологическое лечение также применяется при депрессии легкой степени тяжести, в том числе при предпочтении пациента, предыдущем положительном ответе на антидепрессанты или неэффективности немедикаментозного лечения.

Какие антидепрессанты были утверждены в последнее время?

С момента публикации указанных рекомендаций, в Канаде и США было утверждено несколько новых антидепрессантов. Среди них особое внимание уделено левомилнаципрану – активному энантиомеру милнаципрана, ингибитору серотонина и норадреналина (ИОЗСН).

Левомилнаципран имеет более повышенную чувствительность к обратному захвату норадреналина, нежели серотонина по сравнению с другими ИОЗСН. Препарат доступен в пролонгированной форме выпуска для приема 1 раз в сутки. На сегодняшний день нет доступных метаанализов по применению этого препарата, однако данные совокупного анализа 5 контролируемых плацебо РКИ (n = 2598) подтвердили его эффективность в достижении ремиссии (Montgomery et al., 2015). Исследование Shiovitz et al. (2014) по предотвращению рецидива не дало ожидаемых результатов. Исследования по сравнению левомилнаципрана с другими антидепрессантами в настоящее время недоступны.

Вилазодон является мультимодальным антидепрессантом, обладающим свойствами ингибитора обратного захвата серотонина (ИОЗС) и частичного агониста 5-HT_{1A}-рецепторов. По данному препарату нет опубликованных метаанализов, однако недавно были обнаружены 4 опубликованных и 8 неопубликованных законченных РКИ (Citrome, 2012; Hellerstein, 2015; Wang et al., 2013). Несмотря на то, что пятилетнее исследование ранней фазы не доказало эффективности вилазодона, в 4 последующих (фаза III и IV) исследованиях было продемонстрировано превосходство препарата в дозе 20 и 40 мг над плацебо. У вилазодона нет исследований, посвященных эффективности в предотвращении рецидива и сравнению с другими антидепрессантами. Вилазодон рекомендовано принимать вместе с едой и постепенно наращивать дозировку (10 мг/сут в течение 7 дней, 20 мг/сут – 7 дней, а затем 40 мг/сут при необходимости), чтобы избежать побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (Citrome, 2012).

Вортиоксетин, еще один мультимодальный антидепрессант, обладает свойствами (ИОЗС) агониста 5-HT_{1A}-рецепторов, частичного агониста 5-HT_{1B}-рецепторов и антагониста 5-HT_{1D}, 5-HT_{3A} и 5-H_{T7}-рецепторов. В метаанализе Pae et al. (2015) (12 РКИ, n = 4947), вортиоксетин превосходил плацебо по терапевтическому ответу и достижению ремиссии. Были показаны положительные эффекты препарата, ассоциированные с нейропсихологическими показателями в различных когнитивных доменах при БДР (Katona et al., 2012; Mahableshwarkar et al., 2015; McIntyre et al., 2014). Результаты исследования по профилактике рецидива также продемонстрировали превосходство вортиоксетина над плацебо (Boulenger et al., 2012). Кроме того, были опубликованы сравнительные исследования вортиоксетина с агомелатином, дулоксетином и венлафаксином.

Принципы фармакотерапии большого депрессивного расстройства

Рекомендации *(уровень доказательности 4)*

- Необходимо провести тщательное клиническое обследование, включая оценку суицидальных намерений, наличие биполярных фаз, сопутствующей патологи и приема препаратов, а также симптомов специфических форм / признаков заболевания.
- Необходимо обсудить фармакологические и немедикаментозные методы лечения, основанные на данных доказательной медицины.
- В принятии решения об использовании фармакотерапии необходимо учитывать предпочтения пациента.
- Рекомендовано оценить предыдущее лечение, в том числе дозы, продолжительность, терапевтический ответ и побочные эффекты антидепрессантов и других лекарственных средств.
- При необходимости следует провести лабораторные (уровень липидов, печеночные пробы) и инструментальные методы оценки (ЭКГ).
- Необходимо провести оценку переносимости и безопасности препарата, а также наличие раннего улучшения не более чем через 2 недели после начала лечения. Дальнейшее наблюдение через каждые 2-4 недели.
- Рекомендуется использовать проверенные шкалы оценки для контроля результатов и принятия клинических решений по ведению пациента.

Таблица 2. Рекомендации по применению антидепрессантов в лечении БДР

Антидепрессант	Механизм действия	Дозировка
Первая линия терапии (уровень доказательности 1)		
Агомелатин	Агонист MT_1 и MT_2-рецепторов; антагонист 5-HT_2-рецепторов	25-50 мг
Бупропион	Ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина	150-300 мг
Циталопрам	СИОЗС	20-40 мг
Десвенлафаксин	ИОЗСН	50-100 мг
Дулоксетин	ИОЗСН	60 мг
Эсциталопрам	СИОЗС	10-20 мг
Флуоксетин	СИОЗС	20-60 мг
Флувоксамин	СИОЗС	100-300 мг
Миансерин	Агонист α2-адренергических рецепторов; антагонист 5-HT_2	60-120 мг
Милнаципран	ИОЗСН	100 мг
Миртазапин	Агонист α2-адренергических рецепторов; антагонист 5-HT_2	15-45 мг
Пароксетин	СИОЗС	20-50 мг, 25-62,5 мг для пароксетина CR
Сертралин	СИОЗС	50-200 мг
Венлафаксин	ИОЗСН	75-225 мг
Вортиоксетин	Ингибитор обратного захвата серотонина; агонист 5-HT_{1A}; частичный агонист 5-HT_{1B}; антагонист 5-HT_{1D}, 5-HT_{3A} и 5-H_{T7}	10-20 мг
Вторая линия терапии (уровень доказательности 1)		
Амитриптилин, кломипрамин и др.	ТЦА	Разная
Левомилнаципран	ИОЗСН	40-120 мг
Моклобемид	Обратимый ингибитор МАО-А	300-600 мг
Кветиапин	Атипичный антипсихотик	150-300 мг
Селегилин (трансдермальный)	Необратимый ингибитор МАО-В	6-12 мг трансдермально
Тразодон	СОЗС; антагонист 5-HT_2	150-300 мг
Вилазодон	ИОЗС; частичный агонист 5-HT_{1A}	20-40 мг (постепенное повышение дозы, начиная с 10 мг)
Третья линия терапии (уровень доказательности 1)		
Фенелзин	Необратимый ингибитор МАО	45-90 мг
Транилципромин	Необратимый ингибитор МАО	20-60 мг
Ребоксетин	ИОЗСН	8-10 мг

Как следует выбирать антидепрессант?

В терапии БДР препаратами первой линии остаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ИОЗСН, агомелатин, бупропион, миртазапин и вортиоксетин (табл. 2).

Препаратами второй линии являются ТЦА, кветиапин и тразодон (по причине более серьезных побочных явлений), моклобемид и селегилин (межлекарственные взаимодействия), левомилнаципран (недостаточно данных о предотвращении рецидива) и вилазодон (недостаточно данных о предотвращении рецидива, а также о необходимости титровать дозу и принимать ее с пищей).

Препаратами третьей линии являются ингибиторы МАО (по причине возникновения побочных явлений и межлекарственных взаимодействий) и ребоксетин (более низкая эффективность).

Какие клинические факторы влияют на выбор антидепрессантов?

Предикторами слабого ответа на терапию являются пожилой возраст, симптомы тревоги и продолжительное течение эпизода (Fava et al., 2008; Gilmer et al., 2008; Trivedi et al., 2006; Uher et al., 2009). В настоящее время нет доказательств того, что такие факторы как пол, возраст и расовая принадлежность влияют на исход лечения каким-либо конкретным антидепрессантом.

Согласно DSM-5 выделяют отдельные подтипы БДР в зависимости от признаков эпизода и течения заболевания, а также таких клинических характеристик, как нарушение сна, когнитивные расстройства и наличие соматических симптомов (Lam et al., 2016). Рекомендации для этих подтипов представлены в таблице 3.

Большие исследования, в которых оценивался терапевтический ответ пациентов с отдельными подтипами, выделенными в DSM-IV (меланхоличным, атипичным и тревожным) не выявили разницы между сертралином и венлафаксином XR, эсциталопрамом и нортриптилином (Arnow et al., 2015; Uher, 2011).

В ходе Кокрановского метаанализа (12 исследований) было выявлено, что при психотической депрессии комбинация антидепрессанта и антипсихотика была более эффективна, нежели плацебо (2 РКИ), монотерапия антидепрессантом (3 РКИ) или монотерапия антипсихотиком (4 РКИ) (Wijkstra et al., 2015).

Относительно когнитивной дисфункции, то в ходе систематического обзора 35 исследований было установлено, что СИОЗС, бупропион, дулоксетин, моклобемид и тианептин улучшают память и исполнительные функции (Baune et al., 2014). В метаанализе 17 исследований, в которых оценка когнитивных функций проводилась с помощью нейропсихологических тестов, вортиоксетин лучше всего влиял на скорость обработки информации, когнитивный и исполнительный контроль, а дулоксетин – на скорость реакции (Rosenblat et al., 2015). Однако качество данного метаанализа ограничено малыми выборками и гетерогенностью когнитивных тестов.

Некоторые антидепрессанты, включая агомелатин, миртазапин и тразодон, а также атипичный антипсихотик

Таблица 3. Рекомендации по лечению отдельных клинических симптомов и форм БДР

Признаки / формы	Рекомендации / уровень доказательности	Комментарии
Тревожное расстройство[1]	Применять антидепрессант, эффективный при генерализованном тревожном расстройстве *(уровень доказательности 4)*	Нет разницы между СИОЗС, ИОЗСН и бупропионом *(уровень доказательности 2)*
Кататония[1]	Бензодиазепины *(уровень доказательности 3)*	Эффективность антидепрессантов не исследовалась
Меланхолия[1]	Не было продемонстрировано преимущества ни одного антидепрессанта *(уровень доказательности 2)*	Исследовались ИОЗСН и ТЦА
Атипичные признаки[1]	Не было продемонстрировано преимущества ни одного антидепрессанта *(уровень доказательности 2)*	Ранние исследования показали преимущество ингибиторов МАО над ТЦА
Психотические признаки[1]	Комбинированная терапия антипсихотиком антидепрессантом *(уровень доказательности 1)*	Исследований с использованием атипичных антипсихотиков проведено недостаточно
Смешанные признаки[1]	Луразидон[2] Зипразидон[2]	Сравнительные исследования не проводились
Сезонное течение[1]	Не было продемонстрировано преимущества ни одного антидепрессанта *(уровень доказательности 2 и 3)*	Исследовались СИОЗС, агомелатин, бупропион и моклобемид
Когнитивная дисфункция	Вортиоксетин *(уровень доказательности 1)* Бупропион *(уровень доказательности 2)* Дулоксетин *(уровень доказательности 2)* СИОЗС *(уровень доказательности 2)*[2] Моклобемид *(уровень доказательности 3)*	Нет данных относительно когнитивных эффектов других антидепрессантов или их сравнительной эффективности
Нарушения сна	Агомелатин *(уровень доказательности 1)* Миртазапин *(уровень доказательности 2)* Кветиапин *(уровень доказательности 2)* Тразодон *(уровень доказательности 2)*	При назначении этих препаратов необходимо учитывать их побочные эффекты
Соматические симптомы	Дулоксетин (боль) *(уровень доказательности 1)* Другие ИОЗСН (боль) *(уровень доказательности 2)* Бупропион (усталость) *(уровень доказательности 1)* СИОЗС2 (усталость) *(уровень доказательности 2)* Дулоксетин[2] (энергичность) *(уровень доказательности 2)*	Немногие антидепрессанты изучались при других соматических симптомах кроме боли. Практически не сравнивалась эффективность антидепрессантов при боли и других соматических симптомах

Примечания: [1] Согласно DSM-5. [2] Сравнение проводилось только с плацебо.

кветиапин, показали хороший терапевтический эффект при нарушениях сна. Тем не менее прием миртазапина, кветиапина и тразодона был также связан с высокими уровнями проявления таких нежелательных явлений, как сонливости в дневное время и седативный эффект (Alberti et al., 2015).

Есть лишь небольшое количество исследований, оценивающих влияние антидепрессантов на такие симптомы, как боль и усталость (Thaler et al., 2012) СИОЗСН, особенно дулоксетин (Lunn et al., 2014), эффективны при болевых синдромах, в том числе невропатической боли и фибромиалгии (Haüser et al., 2013).

Как влияет сопутствующая патология на выбор антидепрессанта?

В наличии у клиницистов имеется малое количество данных о ведении пациентов с БДР и сопутствующей патологией. Рабочей группой CANMAT в 2012 г. был проведен обзор имеющихся данных (McIntyre et al., 2012). В результате, были опубликованы рекомендации по лечению аффективных расстройств и сопутствующей тревоги (Schaffer et al., 2012), дефицита внимания / гиперактивности (Bond et al., 2012), злоупотребления веществами (Beaulieu et al., 2012), расстройств личности (Rosenbluth et al., 2012), метаболических нарушений и соматической патологии (McIntyre et al., 2012; Ramasubbu et al., 2012).

Как сравнивать эффективность антидепрессантов второго поколения?

В ходе работы над рекомендациями CANMAT (2009), по данным РКИ и метаанализов, было выявлено, что некоторые из антидепрессантов были эффективнее других, хотя и незначительно. Последующие данные ранних метаанализов и данные отдельных сравнительных исследований обнаружили преимущество агомелатина (над сертралином), циталопрама (над пароксетином и ребоксетином), эсциталопрама (над циталопрамом), флуоксетина (над милнаципраном), миртазапина (над СИОЗС и венлафаксином), пароксетина (над флуоксетином) и сертралина (над флуоксетином).

С 2009 г. было также проведено несколько сетевых метаанализов, в которые вошли как прямые, так и непрямые сравнительные исследования. В одном из таких метаанализов Cipriani et al., (2009) провели сравнение эффективности 12 антидепрессантов второго поколения и выявили более выраженный терапевтический ответ при приеме эсциталопрама, миртазапина, сертралина и венлафаксина. По результатам прямых сравнительных исследований Gartlehner et al. (2011) выявили, что в развитии терапевтического ответа эсциталопрам имеет превосходство над циталопрамом, сертралин и венлафаксин – над флуоксетином. Прямые сравнительные анализы также выявили превосходство эсциталопрама над дулоксетином и флуоксетином. Следует

Таблица 4. Антидепрессанты, превышающие по эффективности другие

Антидепрессант	Уровень доказательности	Препарат сравнения
Эсциталопрам	1	Циталопрам Дулоксетин Флуоксетин Флувоксамин Пароксетин
Миртазапин	1	Дулоксетин Флуоксетин Флувоксамин Пароксетин Сертралин Венлафаксин
Сертралин	1	Дулоксетин Флуоксетин Флувоксамин Пароксетин
Венлафаксин	1	Дулоксетин Флуоксетин Флувоксамин Пароксетин
Агомелатин	2	Флуоксетин сертралин
Циталопрам	2	Пароксетин

отметить, что разница в уровнях терапевтических ответов в среднем была незначительной от 5% до 6%.

Еще в одном метаанализе только прямых сравнительных исследований было показано, что агомелатин, эсциталопрам, миртазапин и венлафаксин превосходили флуоксетин (Khoo et al., 2015). Кроме того, миртазапин и венлафаксин превосходили дулоксетин, пароксетин и сертралин, а агомелатин продемонстрировал преимущество над сертралином. По данным сетевого метаанализа 10 РКИ, при приеме эсциталопрама отмечался наилучший уровень ремиссий (Ramsberg et al., 2012). В противоположность этому, другой сетевой метаанализ не показал различий между приемом СИОЗС в наступлении ремиссии, однако сами препараты из классов СИОЗС и ТЦА превосходили миансерин / миртазапин и моклобемид (Linde et al., 2015).

В целом, данные метаанализов свидетельствуют о том, что некоторые антидепрессанты имеют небольшое преимущество, в частности эсциталопрам, миртазапин, сертралин и венлафаксин (табл. 4). Несмотря на то, что это превосходство составляет в среднем 5-6%, оно может быть клинически значимым в популяции.

Как оценивается влияние антидепрессантов на функциональные нарушения?

В рекомендациях подчеркивается негативное влияние симптомов депрессии на социальную и профессиональную сферы, а также физическую работоспособность пациента. Указывается, что лечение приносит не только снижение количества симптомов депрессии, но и уменьшение функциональных нарушений (Lam et al., 2015). По результатам систематических обзоров, было установлено, что функциональное улучшение редко коррелирует с симптоматическим по выраженности и может быть отсроченным по времени (McKnight et al., 2009). В одном систематическом обзоре (247 исследований) было выявлено, что в 80% случаев сообщалось только о симптоматическом улучшении (Kamenov et al., 2015). Данные еще одного систематического обзора (35 исследований) свидетельствуют, что прием антидепрессантов достоверно улучшал когнитивные функции, однако не было четких доказательств уменьшения функциональных нарушений (Baune et al., 2014). Ввиду отсутствия в этой области исследований хорошего качества, ни один из антидепрессантов не может позиционироваться как имеющий преимущество.

Какая сравнительная переносимость антидепрессантов второго поколения?

Поскольку практически нет прямых, подкрепленных плацебо, сравнительных исследований переносимости антидепрессантов, в CANMAT описываются отличия в профиле безопасности антидепрессантов основанные, в основном, на побочных явлениях, указанных производителями.

Множественный метаанализ применения антидепрессантов второго поколения (63 исследования) выявил, что наименьшее влияние на сексуальную функцию оказывает бупропион, а наибольшее – эсциталопрам и пароксетин, однако эти данные имеют низкую достоверность (Reichenpfader et al., 2014). В исследованиях, в которых применялись стандартизированные опросники, дающие больше шансов зафиксировать побочные эффекты, связанные с половой функцией, наименьший риск продемонстрировали агомелатин, бупропион, миртазапин, вилазодон и вортиоксетин (Kronstein et al., 2015).

Связан ли прием антидепрессантов с риском суицида?

С 2009 г. было проведено три больших метаанализа, оценивающих влияние антидепрессантов на появление суицидальных мыслей и поведения. Первый включал данные из 372 РКИ, в которых сравнивалось влияние 12 антидепрессантов с плацебо на возникновение суицидальных намерений и действий у пациентов с 25 до 64 или старше 65 лет (Stone et al., 2009). В ходе метаанализа по изучению флуоксетина и венлафаксина не было обнаружено разницы между указанными препаратами и плацебо по этим показателям, в то время, как данные другого метаанализа показали уменьшение риска у пациентов, принимающих пароксетин по сравнению с плацебо (Gibbons et al., 2012; Carpenter et al., 2011).

Систематический обзор более 200 тис. случаев среднетяжелой и тяжелой депрессии выявил, что СИОЗС уменьшают риск суицида на 40% среди молодых пациентов и на 50% – среди лиц пожилого возраста (Barbui et al., 2009). При этом прием СИОЗС практически вдвое увеличивал риск суицида и среди подростков (Barbui et al., 2009). Поскольку антидепрессанты применяются у подростков только при тяжелых случаях депрессии, эта категория пациентов сама по себе имеет повышенный риск суицида по сравнению с остальной популяцией. Тем ее менее назначение антидепрессантов

в этой возрастной группе требует осторожного подхода и тщательного наблюдения. Ввиду того, что большие обсервационные исследования не показали разницы в увеличении суицидального риска между различными классами антидепрессантов, применение любых из них требует внимательного отношения.

Какие есть редко встречающиеся, но тяжелые побочные эффекты у антидепрессантов?

Беспокойство регуляторных органов спровоцировала предполагаемая способность циталопрама, эсциталопрама и кветиапина вызывать удлинение интервала QT, являющееся маркером пируэтной тахикардии (Vieweg et al., 2012). Однако она является идиопатической, и ее связь с удлинением интервала QT или приемом антидепрессантов точно не установлена (Hasnain et al., 2014). В ходе систематического обзора было выявлено, что в 95% (36 из 38) опубликованных случаев удлинения интервала QT при приёме антидепрессантов пациенты имели один или более дополнительных факторов риска пируэтной тахикардии (Hasnain et al., 2014). Большинство случаев пируэтной тахикардии были зарегистрированы при приеме терапевтических доз антидепрессантов, а несколько случаев – при нормальном интервале QT. Учитывая вышесказанное, авторы сделали вывод, что при отсутствии других факторов пируэтной тахикардии прием циталопрама, эсциталопрама и других антидепрессантов несет лишь незначительный риск ее развития и других аритмий (Vieweg et al., 2012; Hasnain et al., 2014).

Длительный прием СИОЗС ассоциируется с повышенным риском падений и переломов, не связанных с ортостатической гипотензией. К тому же, в ходе систематических обзоров был выявлен этот небольшой риск, максимум которого приходился на первые 6 недель приема препаратов (Eom et al., 2012; Rabenda et al., 2013; Wu et al., 2012). Гипонатриемия также ассоциируется с приемом СИОЗС, однако преимущественно у пациентов пожилого возраста, имеющих дополнительные факторы риска данного состояния (Coupland et al., 2011).

СИОЗС могут угнетать агрегацию тромбоцитов, тем самым повышая вероятность возникновения желудочно-кишечных кровотечений, особенно при сопутствующем приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (Anglin et al., 2014). Следует отметить, что риск развития такого нежелательного эффекта может быть снижен путем назначения антацидов (Jiang et al., 2015).

Существует ли разница между формами выпуска отдельных антидепрессантов?

В ходе систематического обзора и сетевого метаанализа (7 исследований прямого и 68 непрямого сравнения) не было выявлено разницы в эффективности и безопасности между формами медленного или быстрого высвобождения. При этом наблюдалась незначительно большая приверженность пациентов к лечению при приеме форм быстрого высвобождения (Nussbaumer et al., 2014).

С учетом этого, пролонгированные формы препарата следует рекомендовать в тех случаях, когда приверженность к лечению недостаточная.

Многие генерические препараты имеют достаточно хорошую биодоступность и переносимость, по сравнению с брендами, и с успехом применяются в клинической практике. Однако в каждом конкретном случае при переходе с бренда на генерик необходимо взвесить соотношение риск/польза, принимая во внимание возможное снижение эффективности.

Какие существуют клинически значимые межлекарственные взаимодействия?

Антидепрессанты и нейролептики в основном метаболизируются с помощью цитохрома P450 (CYP) (Brandl et al., 2012). Большинство антидепрессантов расщепляются несколькими CYP ферментами, однако агомелатин и дулоксетин – преимущественно CYP1A2. Поэтому при назначении лекарственных средств следует избегать препаратов, потенциально угнетающих указанный фермент, таких как циметидин, тиклопидин и ципрофлоксацин. Аналогично рекомендуется поступать и при применении вилазодона, который метаболизируется чаще всего ферментом CYP3A4.

Некоторые антидепрессанты и атипичные антипсихотики сами могут угнетать изоферменты CYP, повышая возможность возникновения клинически значимого межлекарственного взаимодействия. В частности, таким свойством обладают флуоксетин (угнетает CYP2D6), пароксетин (CYP2D6) и флувоксамин (CYP1A2; 2C19 и 3A4). Бупропион, дулоксетин и сертралин незначительно угнетают фермент CYP2D6, и, как правило, не вызывают лекарственного взаимодействия, за исключением случаев приема высоких доз.

Серотониновый синдром или гипертензивный криз, хотя и не являются результатом межлекарственного взаимодействия, могут возникать при комбинации серотонинэргических препаратов или симпатомиметиков с ингибиторами МАО, в том числе моклобемидом и селегилином. Серотониновый синдром изредка может возникать при передозировке или комбинации разных серотонинэргических препаратов (СИОЗС, СИОЗСН, трамадол) (Abadie et al., 2015).

Может ли фармакогенетическое тестирование или измерение уровня препарата в крови помочь в выборе или оптимизировать терапию антидепрессантами?

Поскольку не было проведено больших РКИ, изучающих пользу фармакогенетического тестирования в данной области (Drozda et al., 2014), авторы руководства не рекомендуют применять его в рутинной медицинской практике. Точно так же, они не советуют регулярно измерять уровень действующего вещества в крови для антидепрессантов второго поколения, поскольку его связь с наличием терапевтического ответа не доказана.

Однако фармакогенетическое тестирование / измерение уровня препарата в крови могут помочь в отдельных случаях, в том числе при непереносимости минимальных

доз (для определения замедленного метаболизма), отсутствии ответа на большие дозы (определение сверхбыстрого метаболизма) или для выявления отсутствия приверженности к лечению.

Как долго надо ожидать ответа на прием антидепрессанта?

Согласно данным Kudlow et al. (2014) раннее улучшение (уменьшение количества баллов на > 20-30% спустя 2-4 недели лечения) коррелирует с наступлением ремиссии на 6-12-й неделях. Если таковое не наблюдается, то это является предиктором отсутствия терапевтического ответа / ремиссии в дальнейшем. Доказательств, подтверждающих необходимость и эффективность замены одного антидепрессанта другим на 2-4-й неделях при отсутствии улучшения, не обнаружено (Nakajima et al., 2011; Romera et al., 2012). По мнению авторов, следует повысить дозы принимаемого антидепрессанта. Переводить же пациента на другой препарат нужно только в случае плохой переносимости используемого препарат.

Как долго следует принимать антидепрессант?

В обновленном руководстве выделено две фазы лечения депрессии: острая (цель – достижение симптоматической ремиссии) и поддерживающая (предотвращение рецидива). Согласно рекомендациям, прием антидепрессантов должен длиться 6-9 месяцев после достижения симптоматической ремиссии, а при повышенном риске рецидива – 2 года и более. Данные, полученные из последних исследований, подтверждают это утверждение. В метаанализе исследований по поддерживающей терапии было выявлено, что антидепрессанты в качестве поддерживающей терапии превосходят плацебо как при длительном приеме от 1 до 12 месяцев (72 исследования), так и > 12 месяцев (35 исследований) (Sim et al., 2015). Обзор 16 РКИ (n > 4000), проведенный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), выявил, что преимущество антидепрессантов в качестве поддерживающей терапии над плацебо в два раза возрастало при 52-недельном периоде наблюдения по сравнению с 24-недельным (37% против 18% соответственно) (Borges et al., 2014).

В нескольких РКИ изучались факторы риска, которые являются показанием для более длительной поддерживающей терапии. В одном из этих исследований было продемонстрировано уменьшение количества рецидивов и улучшение психосоциальных показателей у пациентов с рецидивирующим БДР при лечении венлафаксином XR в течение 2-х лет по сравнению с одним годом (Trivedi et al., 2010). Если клинические факторы риска отсутствуют, то поддерживающую терапию рекомендовано продолжать более 2-х лет (*уровни доказательности 3 и 4*).

При внезапном прекращении приема антидепрессантов до 40% пациентов могут испытывать симптомы отмены (бессонница, тошнота, потеря равновесия, сенсорные расстройства, повышенная возбудимость) (Berber, 1998; Fava et al., 2015). Формы выпуска пароксетина и венлафаксина немедленного высвобождения чаще вызывают симптомы отмены по сравнению с препаратами с более длительным периодом полураспада, такими как флуоксетин и вортиоксетин (Renoir, 2013). Перед отменой антидепрессантов при условии, что нет показаний для быстрого прекращения приема, рекомендуется постепенное (в течение нескольких недель) снижение дозы препарата.

Каковы принципы ведения пациентов при неадекватном терапевтическом ответе на антидепрессанты?

Если у пациента наблюдается частичный терапевтический ответ (снижение симптомов на 25-49% по шкалам оценки) или его полное отсутствие (< 25%), в таком случае необходима оптимизация терапии (Berlim et al., 2014). Причиной неадекватного ответа на терапию может быть недостаточная доза препарата / короткий курс лечения, также около 20% пациентов могут не соблюдать назначения врача (Roberson et al., 2016). Клиницисту следует пересмотреть диагноз и выявить возможные причины неадекватного ответа на терапию (Trivedi et al., 2007).

Насколько эффективна замена одного препарата другим?

В рекомендациях указывается, что переход с одного антидепрессанта на другой дает хорошие результаты в случае терапевтического ответа и достижения ремиссии. Этот вывод был подтвержден исследованиями с применением более новых антидепрессантов. Есть лишь несколько РКИ, в которых сравнивались стратегии перехода на другой препарат или продолжение лечения тем же антидепрессантом. Parikh et al. (2016) провели систематический обзор, в котором выявили 3 РКИ, первичной целью которых была оценка эффективности адъювантной терапии, однако у отдельных групп пациентов один антидепрессант заменяли другим или продолжали лечение первым. При оценке полученных данных не было выявлено разницы между переходом на другой препарат или продолжением лечения тем же антидепрессантом, равно как не было разницы в результативности при переходе на другой препарат того же класса (например, с СИОЗС на СИОЗС).

Среди клиницистов, существуют различные мнения на счет того, следует ли заменять один препарат лекарственным средством того же или другого класса. В ходе метаанализа (4 исследования) Papakostas et al., (2008) было выявлено небольшое, но статистически значимое преимущество при переходе с СИОЗС на препарат другого класса (бупропион, миртазапин, венлафаксин) по сравнению с переходом на другой препарат из группы СИОЗС (28% и 23,5% соответственно). Эти результаты трудно интерпретировать, поскольку было показано, что отдельные антидепрессанты превосходят по эффективности как селективные, так и неселективные ингибиторы. Таким образом, авторы руководства рекомендуют заменять принимаемый антидепрессант тем, который показал большую эффективность.

Таблица 5. Рекомендации по адъювантной терапии при отсутствии или частичном ответе на антидепрессант

Рекомендации	Препарат для адъювантной терапии	Уровень доказательности	Дозировка
Первая линия	Арипипразол	1	2-15 мг
	Кветиапин	1	150-300 мг
	Рисперидон	1	1-3 мг
Вторая линия	Брекспипразол	1	1-3 мг
	Бупропион	2	150-300 мг
	Литий	2	600-1200 мг (контроль концентрации в сыворотке крови)
	Миртазапин / миансерин	2	30-60 мг
	Модафинил	2	100-400 мг
	Оланзапин	1	2,5-10 мг
	Трийодтиронин	2	25-50 мкг
Третья линия	Другие антидепрессанты	3	Разные
	Другие стимуляторы (метилфенидат, лисдексамфетамин и т.д.)	3	Разные
	ТЦА (например, дезипрамин)	2	Разные
	Зипразидон	3	20-80 мг 2 раза в сутки
Экспериментальные	Кетамин	1	0,5 мг/кг, одноразово внутривенно*
Не рекомендованные	Пиндолол	1 (неэффективен)	Не применяется

Примечания: * – применяется в острых случаях. Адаптировано согласно Sidney et al., 2016.

Насколько эффективно добавление дополнительного препарата в схему лечения?

Добавление второго препарата в схему лечения наиболее точно обозначается термином «адъювантная терапия». Рекомендации по адъювантной терапии основываются на ее эффективности и безопасности (табл. 5). Zhou et al. (2015) в ходе сетевого метаанализа РКИ (48 исследований) провели оценку эффективности арипипразола, бупропиона, буспирона, ламотриджина, лития, метилфенидата, оланзапина, пиндолола, кветиапина, рисперидона и гормонов щитовидной железы в качестве адъювантной терапии друг с другом и с плацебо. Только арипипразол, литий, кветиапин и трийодтиронин показали большую эффективность по сравнению с плацебо, при этом результаты эффективности арипипразола и кветиапина были лучше, чем у лития и гормонов щитовидной железы. Недостатком данного метаанализа было небольшое количество прямых сравнительных исследований (т.е. сравнение препаратов друг с другом, а не с плацебо).

Атипичные антипсихотики

Добавление атипичных антипсихотиков в схему лечения при устойчивой депрессии имеет наибольшую доказательную базу. В четырех независимых метаанализах, включающих от 12 до 17 исследований (n = 3208-3807), и одном сетевом метаанализе (18 исследований, n = 4422) была выявлена превосходящая плацебо эффективность арипипразола, оланзапина, кветиапина и рисперидона в качестве дополнительных препаратов, при этом тяжесть побочных эффектов расценивалась как легкая или умеренная (Komossa et al., 2010; Nelson et al., 2009; Spielmans et al., 2013; Wen et al., 2014; Zhou et al., 2015). Сетевой метаанализ не обнаружил разницы в эффективности между различными антипсихотиками (Zhou et al., 2015). РКИ, не входившие в этот анализ, выявили эффективность брекспипразола (Thase et al., 2015) и зипразидона (Papakostas et al., 2015) в качестве адъювантной терапии.

Антидепрессанты

В 5 опубликованных РКИ оценивалось добавление второго антидепрессанта в схему лечения: 3 с использованием миртазапина / миансерина и 2 – с добавлением низких доз дезипрамина к СИОЗС. Однако исследования были слишком гетерогенными, чтобы можно было провести метаанализ (Rocha et al., 2015). Авторы сделали выводы о преимуществах такой схемы лечения по сравнению с монотерапией, однако было отмечено повышение количества побочных эффектов, особенно при добавлении миртазапина / миансерина или ТЦА к СИОЗС (Galling et al., 2015). Во многих исследованиях изучалась эффективность комбинации антидепрессантов в качестве начальной терапии. В то время, как пилотные исследования были обнадеживающими, масштабные РКИ не обнаружили разницы в эффективности бупропиона / эсциталопрама по отношению

к монотерапии каждым из препаратов отдельно (Stewart et al., 2014) или комбинации эсциталопрама / бупропиона SR и миртазапина / венлафаксина XR по отношению к монотерапии эсциталопрамом (Rush et al., 2011). Кроме того, при комбинированной терапии возрастало количество побочных эффектов. Таким образом, сочетание антидепрессантов в качестве начальной терапии не рекомендуется.

Другие препараты

Bauer et al. (2014) в систематическом обзоре выявили эффективность лития, однако, в основном, в комбинации с ТЦА и при малых выборках пациентов. При этом в метаанализе РКИ (9 исследований) Nelson JC et al. (2014) нашли только 3 исследования (n = 74), в которых литий добавляли в схему к СИОЗС.

Исследование STAR*D было наиболее масштабным РКИ (n = 142), хоть и не контролируемым плацебо, в котором сравнивалась эффективность и переносимость лития и трийодтиронина. В ходе исследования не было найдено существенной разницы в количестве ремиссий, однако при приёме трийодтиронина, у пациентов проявлялось меньшее количество побочных эффектов, в связи с чем, они реже выбывали из исследования.

Как сделать выбор между заменой антидепрессанта или добавлением другого препарата в схему лечения?

В целом, принимая во внимание ограниченное количество данных (всего несколько РКИ [Han et al., 2012], в которых стратегия адъювантной терапии имела преимущества в плане терапевтического ответа и ремиссии), фармакологический поход к лечению резистентной депрессии должен включать пересмотр диагноза, оценку степени терапевтического ответа на предыдущие препараты и их переносимость, рациональное применение дополнительных препаратов, отмену тех лекарственных средств, назначение которых не дало результатов, а также тщательный мониторинг симптомов, в частности признаков улучшения состояния или появления побочных эффектов. В каждом конкретном случае выбор между заменой и дополнением одного препарата другим должен быть индивидуальным и проводиться с учетом клинических особенностей пациента.

Каковы принципы ведения пациентов с персистирующей и хронической депрессией?

В DSM-5 выделен новый диагноз «персистирующее депрессивное расстройство (ПДР)», который включает в себя диагнозы «дистимического расстройства» и «хронического БДР» согласно критериям DSM-IV. В несистематических обзорах и сетевых метаанализах (45 РКИ, 28 препаратов) оценивались эффективность (ответ) и переносимость (отмены по всем причинам) различных препаратов при ПДР (депрессия продолжительностью > 2 лет) (Kriston et al., 2014). Большинство изучаемых лекарственных средств превосходило по эффективности плацебо, в том числе флуоксетин, пароксетин, сертралин, моклобемид и имипрамин, при этом их переносимость не отличалась от плацебо. Единственными отличиями были превосходство сертралина над имипрамином и лучшая переносимость моклобемида по сравнению с флуоксетином (Kriston et al., 2014). Эти данные подтвердили результаты другого метаанализа (20 исследований), в котором было выявлено, что СИОЗС обладают не меньшей эффективностью по сравнению с ТЦА, но при этом лучше переносятся (von Wolff et al., 2013).

Несмотря на то, что есть положительные результаты терапии хронической депрессии и ПДР антидепрессантами, некоторые специалисты утверждают, что ведение пациентов с хроническим течением заболевания требует другого похода. По их мнению, необходим меньший акцент на ремиссии симптомов и больший – на восстановлении нарушенных функций, улучшении качества жизни, применении психотерапии и других видов немедикаментозного лечения (Keitner, 2012).

Какие новые препараты сейчас исследуются?

Способность кетамина быстро купировать депрессию и взаимодействие с системой глутамата послужили толчком для разработки похожих соединений, в том числе S-кетамина (S-энантиомер кетами на для интраназального введения) (Segmiller et al., 2013), ланицемина и мемантина (Dale et al., 2015). К другим перспективным соединениям относятся: антагонисты GluN2B (например, CERC-301) (Ibrahim et al., 2012); GLYX-13, мишенью которого является сайт для связывания коагониста глицина на NMDA-рецепторе (Preskorn et al., 2015); базимглурант, модулятор метаболических рецепторов глутамата (mGlu) (Quiroz et al., 2014). Ученые предполагаю, что лекарственные средства, влияющие на эндоканнабиноидную систему, и препараты с нейропластичными механизмами действия могут играть определенную роль в устойчивости антидепрессантного эффекта (Connolly et al., 2012).

Результаты предварительных исследований показали перспективность некоторых уже доступных на рынке медикаментов. Метаанализ четырех исследований (n = 150), в которых в схему лечения добавляли целекоксиб, показал лучшие уровни ремиссии и меньшее количество выбывания из исследования по сравнению с плацебо (Na et al., 2014). Однако последующее небольшое исследование (30 пациентов женского пола с БДР) не показало эффективности добавления целекоксиба к сертралину (Majd et al., 2015). Предварительные исследования прамипексола, дофаминергического агониста D_2, D_3 и D_4-рецепторов, показали его эффективность при биполярной депрессии (Cusin et al., 2013), и небольшое преимущество при депрессии устойчивой к лечению (Cusin et al., 2013; Pae, 2014). Также для лечения БДР исследуются новые атипичные антипсихотики, такие как карипразин (Veselinovi et al., 2013).

Подготовила ***Лариса Калашник***