

Большое
депрессивное
расстройство

Большое депрессивное расстройство

Представляем вашему вниманию обзорный перевод клинических рекомендаций по лечению большого депрессивного расстройства, составленных экспертами Канадской ассоциации тревожных расстройств. Перевод подготовлен совместными усилиями научного интернет-портала «Психиатрия & Нейронауки» и Клиники психиатрии «**Доктор САН**» (Санкт-Петербург).

doctorsan.ru

psyandneuro.ru

Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, *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. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-60.

Большое депрессивное расстройство

У всех приведенных рекомендаций есть уровень доказанности. При определении уровня доказанности приоритетное значение имеют мета-анализы.

Из-за очень большого количества РКИ, акцент сделан на систематических обзорах и индивидуальных и сетевых мета-анализах. У мета-анализов есть преимущества при определении выводов из данных, но их использование по-прежнему имеет свои недостатки, по причине которых результаты могут быть ошибочными и противоречивыми. Помимо этого, в рекомендациях сделан акцент на антидепрессантах второго поколения, поскольку о ТЦА и ИМАО появилось не так много новых данных.

Большое
депрессивное
расстройство

**Критерии для определения
уровня доказанности и линии
лечения**

Уровень доказанности ^а	Критерий
1	Мета-анализ с узким доверительным интервалом и/или 2 или более РКИ с адекватным размером выборки, предпочтительно с плацебо-контролем.
2	Мета-анализ с широким доверительным интервалом и/или 1 или более РКИ с адекватным размером выборки.
3	Несколько РКИ с выборкой маленького размера <i>или</i> нерандомизированные проспективные исследования <i>или</i> серии случаев <i>или</i> ретроспективные исследования высокого качества.
4	Мнение/консенсус экспертов.
Линии лечения	
Первая линия	Уровни доказанности 1 или 2, плюс клинический опыт ^б
Вторая линия	Уровни доказанности 3 или выше, плюс клинический опыт ^б
Третья линия	Уровни доказанности 4 или выше, плюс клинический опыт ^б

Большое депрессивное расстройство

^a Доказательства уровней 1 и 2 опираются на исследования эффективности лечения с рандомизированными сравнениями. Рекомендации, касающиеся эпидемиологии или факторов риска, в основном строятся на обсервационных исследованиях, следовательно, их уровень доказанности обычно не выше уровня 3. Рекомендации более широкого масштаба (e.g. принципы организации помощи) отталкиваются от обобщений доказательств из разных источников и поэтому имеют уровень 4.

^b Под клиническим опытом подразумевается мнение экспертов CANMAT. Препарат с высоким уровнем доказанности может быть отнесен к менее высокой линии лечения из-за таких практических проблем как побочные эффекты и безопасность.

Кому показана фармакотерапия?

Ранее встречались сообщения, ставящие под сомнение эффективность антидепрессантов, но последующие мета-анализы показали, что антидепрессанты эффективны при лечении большого депрессивного расстройства (БДР). В силе остается рекомендация использовать в качестве препаратов первой линии антидепрессанты второго поколения при лечении большого депрессивного эпизода умеренной или серьезной степени тяжести. Лечение первой линии для пациентов с депрессией легкой степени тяжести включает в себя обучение психологической самопомощи и психотерапию. В некоторых случаях легкую депрессию можно лечить лекарствами, принимая во внимание предпочтения пациента, предшествующий опыт применения антидепрессантов или отсутствие ответа на нефармакологическое лечение.

Какие антидепрессанты недавно
введены в
использование?

В 2009-2016 гг. в Канаде и США официально одобрено использование нескольких новых антидепрессантов.

Левомилнаципран – активный энантиомер милнаципрана. Левомилнаципран избирательнее влияет на обратный захват норадреналина, а не серотонина, по сравнению с другими СИОЗСиН. Мета-анализов пока нет, но есть анализ пяти РКИ, подтверждающий эффективность левомилнаципрана. Сравнений левомилнаципрана с другими антидепрессантами не проводилось.

Вилазодон – это мультимодальный антидепрессант, который действует как ингибитор обратного захвата серотонина и частичный агонист 5-НТ₁A-рецепторов. Есть несколько РКИ, доказывающих его эффективность в дозах 20 и 40 мг. Сравнений с другими антидепрессантами не проводилось.

Вортиоксетин, еще один мультимодальный антидепрессант, действует как ингибитор обратного захвата серотонина, агонист 5-НТ₁A-рецепторов, частичный агонист 5-НТ₁B-рецепторов и антагонист 5-НТ₁D, 5-НТ₃A, 5-НТ₇ -рецепторов. Один мета-анализ (12 РКИ) доказал эффективность вортиоксетина. Опубликованы сравнения вортиоксетина с агомелатином, дулоксетином и венлафаксином.

Как выбрать антидепрессант?

Принципы фармакологического лечения

- ▢ Проведите детальное обследование, в ходе которого оцените суицидальность, биполярность, выявите коморбидные заболевания, узнайте, какие препараты принимает пациент, определите характер симптоматики.
- ▢ Определитесь с фармакологическим и нефармакологическим лечением с доказанной эффективностью.
- ▢ Выясните предпочтения пациента в отношении фармакологического лечения.
- ▢ Оцените предыдущий курс лечения, дозировки препаратов, длительность, ответ на лечение, побочные эффекты.
- ▢ Если есть показания, проведите лабораторные исследования, в числе которых проверка липидного обмена, функции печени и ЭКГ.
- ▢ Не позже чем через 2 недели после начала приема лекарств оцените переносимость, безопасность и признаки улучшения. Последующие осмотры можно проводить каждые 2-4 недели.
- ▢ Используйте надежные системы оценки для мониторинга результатов лечения и принятия клинически значимых решений.

Как выбрать антидепрессант?

СИОЗС, СИОЗСиН, агомелатин, бупропион и мirtазалин рекомендуются как лечение первой линии при БДР. К первой линии также относится вортиоксетин. Препараты второй линии: ТЦА, кветиапин и тразадон (с весомыми побочными эффектами), моклобемид и селегилин (с потенциально серьезными взаимодействиями с другими препаратами), левомилнаципран (с недостатком исследований, сравнивающих эффективность с другими препаратами, и исследований, оценивающих способность предотвращать рецидив) и виллазодон (с недостатком исследований, сравнивающих эффективность с другими препаратами, и исследований, оценивающих способность предотвращать рецидив, а также с необходимостью титровать дозу и принимать во время еды). К третьей линии относятся ИМАО (с весомыми побочными эффектами и потенциально серьезными взаимодействиями с другими препаратами и продуктами питания) и ребоксетин (с относительно низкой эффективностью).

На выбор антидепрессанта первой линии влияют клинические особенности и характеристики препарата. Абсолютного преимущества нет ни у одного препарата, а сравнительные различия не велики. Поэтому подбор антидепрессанта зависит от конкретных потребностей каждого пациента.

Как выбрать антидепрессант?

Рекомендованные антидепрессанты

Антидепрессант	Механизм действия	Диапазон доз (мг)
Первая линия (доказанность уровня 1)		
Агомелатин	Агонист MT_1 и MT_2 ; антагонист $5-HT_2$	25-50
Бупропион	СИОЗНиД	150-300
Циталопрам	СИОЗС	20-40
Десвенлафаксин	СИОЗСиН	50-100
Дулоксетин	СИОЗСиН	60
Эсциталопрам	СИОЗС	10-20
Флуоксетин	СИОЗС	20-60
Флувоксамин	СИОЗС	100-300
Миансерин	Агонист α_2 - адренергических рецепторов; антагонист $5-HT_2$	60-120
Милнаципран	СИОЗСиН	100
Миргазалин	Агонист α_2 - адренергических рецепторов; антагонист $5-HT_2$	15-45
Пароксетин	СИОЗС	20-50
Сертралин	СИОЗС	50-200
Венлафаксин	СИОЗСиН	75-225

Как выбрать антидепрессант?

Рекомендованные антидепрессанты (продолжение)

Антидепрессант	Механизм действия	Диапазон доз (мг)
Вортиоксетин	Ингибитор обратного захвата серотонина; агонист 5-НТ _{1А} ; частичный агонист 5-НТ _{1В} ; антагонист 5-НТ _{1D} , 5-НТ _{3А} и 5-НТ ₇	10-20
Вторая линия (уровень доказанности 1)		
Амитриптилин, кломипрамин и другие	ТЦА	Варьируется
Левомилнаципран	СИОЗСиН	40-120
Моклобемид	Обратимый селективный ИМАО типа А	300-600
Кветиапин	Атипичный антипсихотик	150-300
Селегилин трансдермальный	Необратимый ИМАО типа Б	6-12 ежедневно
Тразодон	Ингибитор обратного захвата серотонина; антагонист 5-НТ ₂	150-300
Вилазодон	Ингибитор обратного захвата серотонина; частичный агонист 5-НТ _{1А}	20-40 (титровать с 10 мг)
Третья линия (уровень доказанности 1)		
Фенелзин	Необратимый ИМАО	45-90
Транилципромин	Необратимый ИМАО	20-60
Ребоксетин	Ингибитор обратного захвата норадреналина	8-10

Какие клинические факторы влияют на выбор антидепрессанта?

Ухудшить ответ на препараты могут такие факторы как пожилой возраст, тревожность и большая продолжительность депрессивного эпизода. Но для определения конкретных рекомендаций по назначению антидепрессантов, не хватает качественных доказательств влияния клинических факторов. Например, нет доказательств, что возраст, пол, этническая принадлежность влияют на результаты применения определенных антидепрессантов.

Многие антидепрессанты прошли проверку эффективности при лечении разных подтипов депрессии в сравнении с плацебо, но сравнительных исследований, посвященных эффективности разных антидепрессантов немного.

Масштабные исследования, оценивающие ответ на лечение при разных подтипах депрессии (меланхолическая, атипичная, тревожная), не выявили разницу между эсциталопрамом, сертралином и венлафаксином XR или между эсциталопрамом и нортриптилином. Также не выявлена разница действия циталопрама для предотвращения рецидива при атипичной или меланхолической депрессии.

В отношении психотической депрессии кокрейновский мета-анализ (12 исследований) показал эффективность комбинации антидепрессант-антипсихотик, монотерапии антидепрессантом и монотерапии антипсихотиком. Для решения вопроса о том, насколько долго нужно продолжать комбинированную терапию после наступления ремиссии, пока нет данных.

Какие клинические факторы влияют на выбор антидепрессанта?

В отношении когнитивной дисфункции систематический обзор (35 исследований) нашел доказательства (низкого качества) того, что СИОЗС, бупропион, дулоксетин, моклобемид и тианептин улучшают функции обучения, памяти и исполнительные функции. Мета-анализ (17 исследований), посвященный когнитивным эффектам антидепрессантов, показал, что вортиоксетин сильнее других воздействует на скорость обработки информации, контроль исполнительных функций, когнитивный контроль, а дулоксетин лучше других влияет на отсроченное припоминание. Качество данных снижено из-за маленьких размеров выборок и гетерогенности когнитивного тестирования.

Несколько антидепрессантов, включая агомелатин, миртазапин и тразодон, а также атипичный антипсихотик кветиапин эффективно влияют на качество сна. В то же время миртазапин, кветиапин и тразодон обладают самыми сильными побочными эффектами в виде сонливости и седации.

Сравнений действий антидепрессантов в отношении боли и усталости мало. СИОЗСиН, в особенности дулоксетин, эффективны при боли, включая нейропатическую боль и фибромиалгию.

Какие клинические факторы влияют на выбор антидепрессанта?

Рекомендации в отношении отдельных клинических дименсий БДР

Спецификаторы/ Дименсии	Рекомендации (уровень доказанности)	Комментарии
Тревожность ^а	Антидепрессант эффективный при ГТР (4)	Разницы в эффективности СИОЗС, СИОЗСиН и бупропиона нет (2)
Кататония ^а	Бензодиазепины (3)	Действие антидепрессантов не изучалось
Меланхолия ^а	Антидепрессанта, действующего лучше других, нет (2)	Проводились исследования ТЦА и СИОЗСиН
Атипичность ^а	Антидепрессанта, действующего лучше других, нет (2)	Старые исследования говорят о превосходстве ИМАО над ТЦА
Психотические симптомы ^а	Антипсихотик вместе с анти-депрессантом (1)	Атипичные антипсихотики мало изучались
Смешанный подтип ^а	Луразидон (2), зипрасидон (3)	Сравнительные исследования не проводились

Какие клинические факторы влияют на выбор антидепрессанта?

Рекомендации в отношении отдельных клинических дименсий БДР (продолжение)

Спецификаторы/ Дименсии	Рекомендации (уровень доказанности)	Комментарии
Зависимость от сезона ^a	Антидепрессанта, действующего лучше других, нет (2 и 3)	Проводились исследования СИОЗС, агомелатина, бупропиона и моклобемида
Когнитивные нарушения	Вортиоксетин (1), бупропион (2), дулоксетин (2), СИОЗС (2) ^b , моклобемид (3)	Мало сравнительных исследований и данных о когнитивных эффектах других антидепрессантов
Нарушения сна	Агомелатин (1), мirtазапин (2), кветиапин (2), тразодон (2)	Побочным эффектом может быть дневная сонливость
Соматические симптомы	Боль: дулоксетин (1), другие СИОЗСиН (2) Усталость: бупропион (1), СИОЗС ^b (2), дулоксетин ^b (2)	Большинство антидепрессантов изучались в исследованиях о боли. Сравнительных исследований эффективности антидепрессантов в отношении боли и других соматических симптомов мало.

^a Спецификаторы DSM-5

^b Сравнение только с плацебо

Какие клинические факторы влияют на выбор антидепрессанта?

Факторы, которые нужно учитывать при выборе антидепрессанта

Особенности пациента:

- ▢ Клиническая картина
- ▢ Коморбидные состояния
- ▢ Ответ на лечение и побочные эффекты во время предшествующего курса лечения
- ▢ Предпочтения пациента

Особенности препарата:

- ▢ Сравнительная эффективность
- ▢ Сравнительная переносимость (потенциальные побочные эффекты)
- ▢ Потенциальные взаимодействия с другими лекарствами
- ▢ Простота использования
- ▢ Стоимость и доступность

Какие клинические факторы влияют на выбор антидепрессанта?

При выборе антидепрессанта учтите клинические факторы



Различия в эффективности антидепрессантов второго поколения

Мета-анализы показали превосходство агомелатина над сертралином, циталопрама над пароксетином и ребоксетином, эсциталопрама над циталопрамом, флуоксетина над милнаципраном, миртазапина над классом СИОЗС и венлафаксином, пароксетина над флуоксетином и сертралина над флуоксетином.

Сетевой мета-анализ предоставляет дополнительную информацию, поскольку в нем используются сравнения прямые (два препарата друг с другом) и непрямые (сравнение двух препаратов на основе сравнений каждого с третьим препаратом). Сетевой мета-анализ 12 антидепрессантов второго поколения выявил превосходство эсциталопрама, миртазапина, сертралина и венлафаксина. Исследования с прямыми сравнениями показали превосходство эсциталопрама над циталопрамом, сертралина над флуоксетином, венлафаксина над флуоксетином. Непрямые сравнения показали превосходство эсциталопрама над дулоксетином и эсциталопрама над флуоксетином. Различие в уровне ответа на лечение было небольшим – от 5 до 6 %. Сетевой мета-анализ исследований с прямыми сравнениями показал превосходство агомелатина, эсциталопрама, миртазапина и венлафаксина над флуоксетином. Кроме того, миртазапин и венлафаксин показали себя лучше дулоксетина, пароксетина и сертралина, а агомелатин – лучше сертралина. Мета-анализ 10 антидепрессантов определил, что наилучшие результаты дает эсциталопрам. Однако сетевой мета-анализ, в котором сравнивались классы антидепрессантов, не выявил значительной разницы в эффективности, не считая того, что СИОЗС и ТЦА оказались лучше миансерина/миртазапина и моклобемида.

Различия в
эффективности
антидепрессантов
второго поколения

**Сравнительный мета-анализ новых
антидепрессантов**

Анти-депрессант	Более эффективен чем:	Менее эффективен чем:	Лучше переносится чем:	Хуже переносится чем:
Агомелатин	Сертралин	-	Контрольные препараты (прекращение приема – побочные эффекты)	-
Циталопрам	Пароксетин, ребоксетин	Эсциталопрам	Ребоксетин, венлафаксин	-
Дулоксетин	-	-	-	Эсциталопрам, венлафаксин
Эсциталопрам	Циталопрам	-	Дулоксетин, венлафаксин	-
Флуоксетин	Милнаципран	Миртазапин, сертралин, венлафаксин	Ребоксетин	-
Флувоксамин	-	-	Контрольные препараты (желудочно-кишечные побочные эффекты)	-
Милнаципран	-	-	-	-
Миртазапин	СИОЗС, венлафаксин	-	СИОЗС (желудочно-кишечные побочные эффекты, сексуальные дисфункции)	СИОЗС (набор веса, сонливость)
Пароксетин	Флуоксетин	-	-	Агомелатин
Сертралин	Флуоксетин	Миртазапин	Пароксетин, миртазапин	Бупропион
Вортиоксетин	-	СИОЗСн	Пароксетин, миртазапин	Бупропион

Различия в эффективности антидепрессантов второго поколения

Таким образом, мета-анализы говорят о незначительном превосходстве некоторых антидепрессантов в том, что касается ответа на лечение, а именно эсциталопрама, миртазапина, сертралина и венлафаксина. Меньше доказательств сравнительного превосходства агомелатина и циталопрама.

Антидепрессанты с превосходящей эффективностью

Антидепрессант	Уровень доказанности	Контрольные препараты
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

Как разные анти-депрессанты влияют на функциональность пациента?

Симптомы депрессии оказывают критическое влияние на социальную, профессиональную и физическую функциональность, поэтому выздоровление от депрессии подразумевает и освобождение от симптомов, и улучшение функциональности. Систематические обзоры показывают, что изменения функциональности лишь незначительно коррелируют с облегчением симптомов, и функциональные улучшения могут отставать от улучшения симптомов. Функциональным улучшениям после приема антидепрессантов посвящено мало исследований. Систематический обзор 247 исследований показал, что 80 % исследований посвящены только тому, как лечение антидепрессантами отражается на симптомах. В другом систематическом обзоре (35 исследований) рассматривался вопрос влияния антидепрессантов на когнитивные и функциональные нарушения. В целом антидепрессанты приносят улучшения когнитивных функций, но доказательств того, что когнитивные улучшения приводят к общему улучшению функциональности, нет. В отсутствие высококачественных исследований, сравнивающих влияние разных антидепрессантов на функциональность при БДР, ни один препарат не может быть рекомендован как препарат, лучше других влияющий на функциональность.

Сравнительная переносимость антидепрессантов второго поколения

Мета-анализы показывают, что разница в переносимости антидепрессантов незначительна.

Сообщения о побочных эффектах в сексуальной сфере ненадежны. Сетевой мета-анализ антидепрессантов второго поколения нашел доказательства (низкого качества) того, что у бупропиона побочные эффекты в этой сфере встречаются реже, а у эсциталопрама и пароксетина чаще по сравнению с другими антидепрессантами. В исследованиях, которые используют стандартизированные шкалы или интервью, и, надо полагать, дают более достоверную информацию о побочных эффектах в сексуальной сфере, наименьший риск такого рода побочных эффектов показали агомелатин, мirtазапин, вилазодон и вортиоксетин.

Сравнительная
переносимость
антидепрессантов
второго поколения

**Распространенность побочных
эффектов новых антидепрессантов:
нескорректированная частотность (%)
по данным производителя**

	Циталопрам	Эсциталопрам	Флуоксетин	Флувоксамин
Тошнота	21	15	21	37
Запор		4		18
Диаррея	8	8		6
Сухость во рту	19	7	10	26
Головная боль		3		22
Головокруже- ние		6		15
Сонливость		4	13	26
Нервозность	3	2	14	2
Тревожность	3	2	12	2
Ажитация	2			16
Бессонница		8	16	14
Усталость	5	5		
Потливость	11	3	8	11
Астения			9	5
Тремор	8	2	10	11
Анорексия	4		11	15
Повышенный аппетит		2		
Набор веса		2		
Сексуальная дисфункция у мужчин	9	10	2	1

Сравнительная
переносимость
антидепрессантов
второго поколения

**Распространенность побочных
эффектов новых антидепрессантов:
нескорректированная частотность (%)
по данным производителя (продолжение)**

	Пароксетин	Сертралин ^а	Десвен- лафаксин ^б	Дулоксетин
Тошнота	26	26	22	20
Запор	14	8	9	11
Диаррея	11	18		8
Сухость во рту	18	16	11	15
Головная боль	18	20		
Головокруже- ние	13	12	13	8
Сонливость	23	13	4	7
Нервозность	5	3	<1	
Тревожность	5	3	3	3
Ажитация	2	6		
Бессонница	13	16	9	11
Усталость		11	7	6
Потливость	11	8	10	6
Астения	15			
Тремор	8	11	2	3
Анорексия		3		
Повышенный аппетит	1	1		
Набор веса				
Сексуальная дисфункция у мужчин	16	16	6	10

Сравнительная
переносимость
антидепрессантов
второго поколения

**Распространенность побочных
эффектов новых антидепрессантов:
нескорректированная частотность (%)
по данным производителя (продолжение)**

	Левомилнаципран	Милнаципран	Венлафаксин IR	Венлафаксин XR
Тошнота	17	12	37	31
Запор	9	7	15	8
Диаррея			8	8
Сухость во рту	10	9	22	12
Головная боль	17	10	25	26
Головокружение	8		19	20
Сонливость			23	17
Нервозность			13	10
Тревожность	2	4	6	2
Ажитация			2	3
Бессонница	6	7	18	17
Усталость		3		
Потливость	9	4	12	14
Астения			12	8
Тремор		3	5	5
Анорексия			11	8
Повышенный аппетит				
Набор веса				
Сексуальная дисфункция у мужчин	11		18	16

Сравнительная
переносимость
антидепрессантов
второго поколения

**Распространенность побочных
эффектов новых антидепрессантов:
нескорректированная частотность (%)
по данным производителя (продолжение)**

	Агомелатин ^c	Бупропион SR ^d	Бупропион XL	Миртазапин
Тошнота	1-10	11	13	
Запор	1-10	7	9	13
Диаррея	1-10	4		
Сухость во рту		13	26	25
Головная боль	1-10	28	34	
Головокруже- ние	1-10	7	6	7
Сонливость	1-10	3		54
Нервозность		5		
Тревожность	1-10	5	5	
Ажитация		2	2	
Бессонница	1-10	8	16	
Усталость	1-10			
Потливость	1-10	2		
Астения		2		8
Тремор		3	3	7
Анорексия				
Повышенный аппетит				17
Набор веса				12
Сексуальная дисфункция у мужчин				

Сравнительная
переносимость
антидепрессантов
второго поколения

**Распространенность побочных
эффектов новых антидепрессантов:
нескорректированная частотность (%)
по данным производителя (продолжение)**

	Моклобемид	Вилазодон ^e	Вортиоксетин ^f
Тошнота	5	24	23
Запор	4		4
Диаррея	2	29	5
Сухость во рту	9	7	6
Головная боль	8	14	
Головокружение	5	8	5
Сонливость	4	5	3
Нервозность	4		
Тревожность	3		
Ажитация	5		
Бессонница	7	6	3
Усталость	3	3	3
Потливость	2		2
Астения	1		
Тремор	5		
Анорексия			
Повышенный аппетит		3	
Набор веса		2	
Сексуальная дисфункция у мужчин		5	<1

Сравнительная
переносимость
антидепрессантов
второго поколения

**Распространенность побочных
эффектов новых антидепрессантов:
нескорректированная частотность (%)
по данным производителя (продолжение)**

Примечания:

Если данные по разным дозам собирались по отдельности, приводятся данные о минимальной терапевтической дозе.

^aПри назначении по всем показаниям

^bДоза — 50 мг

^cТипичные побочные эффекты, частотность 1-10 %

^dДоза 100-150 мг

^eДоза 40 мг

^fДоза 10 мг

Есть ли связь между антидепрессантами и суицидальностью?

С БДР связан риск суицида, который нужно всегда принимать во внимание при лечении БДР. Сообщение о повышении суицидальности у подростков и молодежи во время проведения клинических исследований привело к тому, что правительственные агентства в 2004 г. потребовали размещать в инструкции к препарату предупреждение в черной рамке. Мета-анализ данных 372 РКИ, сравнивавших 12 антидепрессантов с плацебо, показал снижение риска суицидальных идей и попыток в возрастной группе 25-64 и снижение риска суицидальных попыток у лиц старше 65. Мета-анализ флуоксетина и венлафаксина показал отсутствие влияния на суицидальность, в то время как другой мета-анализ показал тренд к снижению риска суицидальных идей или попыток при приеме пароксетина. Систематический обзор обсервационных исследований с участием более чем 200 000 пациентов с депрессией умеренной и тяжелой степени показал, что прием СИОЗС снижает риск суицида более чем на 40 % у взрослых и более чем на 50 % у пожилых пациентов.

В то же время, у подростков, как показали эти обсервационные исследования, прием СИОЗС увеличивает риск попыток суицида почти в два раза. Возможно, антидепрессанты назначались только самым тяжело больным подросткам и поэтому в данной выборке был особенно высокий риск суицида. Как бы то ни было, когда антидепрессанты назначаются подросткам, рекомендованы осторожность и внимательный мониторинг. Крупные обсервационные исследования не выявили различий в уровне риска при приеме конкретных антидепрессантов или классов антидепрессантов, поэтому необходимо соблюдать осторожность при назначении любых антидепрессантов.

Нетипичные серьезные побочные эффекты антидепрессантов

Регуляторы фармакологического рынка обязывают предупреждать о пролонгации корректируемого интервала QT (QTc), суррогатном маркере пируэтной тахикардии, связанной с приемом циталопрама, эсциталопрама и кветиапина. Однако пируэтная тахикардия – частое идиосинкратическое явление и его связь с антидепрессантами, дозой препарата и пролонгацией QTc остаются непроясненными. Например, систематический обзор показал, что в 95 % публикаций о случаях пролонгации QT, связанной с антидепрессантами, упоминался как минимум еще один дополнительный фактор риска пируэтной тахикардии. Большинство случаев пируэтной тахикардии отмечались во время приема терапевтических доз антидепрессанта и несколько случаев пируэтной тахикардии произошли при нормальном интервале QTc. Соответственно, в отсутствие других известных факторов риска пируэтной тахикардии использование циталопрама, эсциталопрама и других антидепрессантов в терапевтических дозах связано с очень низким риском пируэтной тахикардии и других аритмий.

Долговременный прием СИОЗС ассоциируется с повышенным риском падений и переломов, не связанных с постуральной гипотензией. Систематические обзоры и мета-анализы обсервационных исследований показывают связанное с СИОЗС небольшое повышение относительного риска переломов, с наиболее высоким риском в первые шесть недель приема. Также с СИОЗС связывают гипонатриемию, в первую очередь у пожилых пациентов с другими факторами риска гипонатриемии.

Нетипичные серьезные побочные эффекты антидепрессантов

СИОЗС могут замедлять агрегацию тромбоцитов и незначительно повышать риск желудочнокишечного кровотечения. Этот риск может удвоиться из-за приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Риск желудочнокишечного кровотечения значительно снижают кислотоподавляющие препараты.

Повышение печеночных ферментов нечасто наблюдается при приеме антидепрессантов, поэтому регулярное тестирование не требуется. Однако в некоторых странах регуляторы требуют обязательной проверки функций печени при приеме агомелатина, по причине того, что этот препарат потенциально повышает уровень печеночных ферментов и из-за спорадических случаев токсических гепатитов.

Клинически значимые взаимо- действия с другими препаратами

Лекарственные взаимодействия могут снизить эффективность принимаемых препаратов и повысить вероятность побочных эффектов. Антидепрессанты и антипсихотики в основном метаболизируются ферментативной системой P450 (CYP). Большинство антидепрессантов являются субстратами для нескольких ферментов CYP, но агомелатин и дулоксетин метаболизируются в основном с участием CYP1A2 и эти препараты нельзя назначать вместе с препаратами, которые ингибируют CYP1A2, такими как циметидин, тиклопедин, ципрофлоксацин. Вилазодон метаболизируется в основном с участием CYP3A4 и его нужно с осторожностью использовать вместе с ингибиторами CYP3A4, такими как кетоканазол.

Некоторые антидепрессанты и антипсихотики действуют как ингибиторы специфических изоферментов CYP. Клинически значимые лекарственные взаимодействия происходят из-за сильных ингибиторов CYP, в числе которых флуоксетин, пароксетин, флувоксамин. Умеренные ингибиторы CYP бупропион, дулоксетин и сертралин, реже становятся причиной клинически значимых лекарственных взаимодействий, если не считать приема в высоких дозах.

Хотя это и не относится к фармакокинетическим лекарственным взаимодействиям, сочетание серотонергических или симпатомиметических препаратов с ИМАО, включая моклобемид и селегилин, может вызвать серотониновый синдром и/или гипертонический криз. Серотониновый синдром – это редкость, если не говорить о случаях передозировки, но он может развиваться при комбинировании разных серотонергических препаратов (e.g. СИОЗС, СИОЗСиН, трамадол).

Как долго ожидать ответ на лечение антидепрессантом?

Раннее улучшение (снижение уровня депрессии по шкале оценки на более чем 20-30 % после 2-4 недель) коррелирует с наступлением ремиссии после 6-12 недель. Отсутствие раннего улучшения первые 2-4 недели лечения говорит о том, что в дальнейшем не удастся достичь ответа на лечение и ремиссии. Однако есть только низкокачественные доказательства в пользу того, чтобы менять препарат при отсутствии раннего ответа на 2-4 неделе. Рекомендуется повышать дозу, если нет ответа на лечение первые 2-4 недели, и препарат хорошо переносится, а если переносится плохо, то переходить на другой антидепрессант.

Как долго принимать антидепрессант?

В лечении депрессии есть две фазы: острая фаза (достижение симптоматической ремиссии) и поддерживающая фаза (предотвращение рецидива и рекуррентности). В канадских руководствах 2009 г. рекомендовался поддерживающий курс антидепрессантов длительностью 6-9 месяцев после наступления ремиссии, но, если присутствуют факторы риска рекуррентности, длительность можно увеличить до двух лет и более. Новые сведения подтверждают справедливость этой рекомендации. Мета-анализ доказал эффективность антидепрессантов как поддерживающей терапии длительностью 1-12 месяцев и более 12 месяцев. Обзор 16 РКИ, посвященных поддерживающей терапии, показал, что прием антидепрессантов 24-52 недели в два раза снижает вероятность рекуррентности. Мета-анализы также показывают, что риск рецидива/рекуррентности повышается, если прием антидепрессантов длится меньше шести месяцев.

Факторы риска, при которых поддерживающая терапия должна длиться 2 года и дольше (уровень доказанности 3 и 4)

- ▢ Частые, рекуррентные эпизоды
- ▢ Тяжелая форма расстройства (психозы, значительное ухудшение состояния, суицидальность)
- ▢ Хронические эпизоды
- ▢ Коморбидные психические и соматические состояния
- ▢ Резидуальные симптомы
- ▢ Трудноизлечимые эпизоды

Как долго принимать антидепрессант?

Составляющие синдрома отмены запоминаются с помощью мнемонического обозначения FINISH (**F**lu-like symptoms, **I**nsomnia, **N**ausea, **I**mbalance, **S**ensory disturbances, **H**yperarousal – гриппозная симптоматика, бессонница, тошнота, потеря равновесия, сенсорные нарушения, перевозбуждение). Синдром отмены встречается у 40 % пациентов, резко оборвавших прием антидепрессантов. Обычно он мягкий и скоротечный, но описана и более серьезная симптоматика. Наибольшая вероятность появления синдрома отмены – при обрыве приема пароксетина и венлафаксина, наименьшая вероятность – при приеме флуоксетина и вортиоксетина. Если нет каких-либо клинических особенностей, рекомендуется снижать дозу антидепрессанта в течение нескольких недель.

Что делать с неадекватным ответом на антидепрессант?

Если ответа на лечение нет (снижение симптомов менее чем на 25 %) или ответ частичный (снижение симптомов на 25-49 %), нужно убедиться в том, что применяется оптимальная схема лечения. Доказано, что многие пациенты принимают субтерапевтические дозы и/или лечение длится меньше необходимого. Кроме того, до 20 % пациентов не проявляют приверженность назначенной схеме лечения. Врачу нужно подтвердить диагноз и выяснить, какие аспекты лечения могут влиять на плохой результат. При неадекватном ответе на антидепрессанты имеет смысл рассмотреть возможность психотерапии и нейростимуляции.

Исследования в области неадекватного ответа на антидепрессанты усложнены отсутствием консенсуса в отношении резистентной депрессии. Чаще всего используется такое определение резистентной депрессии – неадекватный ответ на два и более антидепрессанта. Но такое определение не учитывает использование добавочных препаратов, а также не принимается во внимание различие между пациентами с частичным ответом и теми, кто вообще никак не ответил на лечение. Мало исследований посвящено резидуальным симптомам (e.g. улучшение более чем на 50 %, но симптомы не ушли полностью).

В 2012 г. был опубликован обзор сравнительной эффективности разных стратегий лечения депрессии после того, как был получен неадекватный ответ на СИОЗС. В выводе обзора говорится об отсутствии разницы между сменой одного СИОЗС на другой СИОЗС и переходом на препарат не из класса СИОЗС. Есть доказательства (низкого качества) того, что аугментация атипичным антипсихотиком эффективнее монотерапии антидепрессантом. Надежных оснований для того, чтобы говорить о том, какие именно добавочные препараты эффективнее, нет.

Что делать с
неадекватным
ответом на
антидепрессант?

Алгоритм действий при неадекватном
ответе на антидепрессант



Что делать с
неадекватным
ответом на
антидепрессант?

**Алгоритм действий при неадекватном
ответе на антидепрессант**

(примечания к схеме)

- (1) Проводите мониторинг состояния пациента.
- (2) Принимая во внимание переносимость препарата, для начала повысьте дозу.
- (3) При резистентности на начальном этапе лечения, рассмотрите возможность психотерапии и нейростимуляции.
- (4) После неудачного применения одного или более антидепрессантов, переходите на антидепрессанты второй или третьей линии.
- (5) В тяжелых случаях резистентной депрессии ждите улучшений по истечении более длительного периода времени.
- (6) Принимая во внимание переносимость препарата, повышайте дозу вплоть до максимальной.
- (7) В случаях хронической и резистентной депрессии используйте подход, соответствующий хроническим заболеваниям, при котором акцент делается на улучшении функциональности и качества жизни, а не на избавлении от симптомов.

Насколько эффективны стратегии со сменой антидепрессантов?

В канадских рекомендациях 2009 г. говорилось, что смена антидепрессанта при отсутствии ответа дает хороший результат. Исследования с более современными антидепрессантами подтверждают это. Однако не так много РКИ сравнивают эффективность смены антидепрессанта с продолжением приема изначально выбранного антидепрессанта. Смена антидепрессанта чаще сравнивается с использованием добавочных препаратов. Систематический обзор трех РКИ показал, что разницы между двумя стратегиями – продолжение лечение антидепрессантом и переход на новый антидепрессант – нет, и также нет разницы между переходом внутри одного класса антидепрессантов и переходом на антидепрессант другого класса.

Вопрос о смене классов антидепрессантов по-прежнему остается нерешенным. Мета-анализ нашел небольшое, но статистически значимое преимущество перехода с СИОЗС на антидепрессант другого класса (бупропион, мirtазалин, венлафаксин) по сравнению с переходом с одного СИОЗС на другой СИОЗС. Сложно интерпретировать такие результаты, потому что внутри всех классов антидепрессантов есть препараты, превосходящие другие препараты того же класса. Поэтому рекомендуется переходить на другой антидепрессант, ориентируясь на данные о его эффективности.

Насколько эффективно использо- вание добавочных препаратов?

Стратегия с добавлением второго препарата к изначально выбранному отличается от *комбинации* (добавление второго антидепрессанта к первому) или *аугментации* (добавление не-антидепрессанта, e.g. трийодтиронина), потому что некоторые препараты, используемые для аугментации (литий, кветиапин), сами обладают антидепрессивным эффектом при монотерапии.

Рекомендации по использованию добавочных препаратов при отсутствии ответа или частичном ответе на антидепрессант

Рекомендации	Добавочный препарат	Уровень доказанности	Доза (мг)
Первая линия	Арипипразол	1	2-15
	Кветиапин	1	150-300
	Рisperидон	1	1-3
Вторая линия	Брексипразол	1	1-3
	Бупропион	2	150-300
	Литий	2	600-1200 (терапевтический уровень в крови)
	Миртазапин/ миансерин	2	30-60
	Модафинил	2	100-400
	Оланзапин	1	2,5-10
	Трийодтиронин	2	25-50 мкг

Насколько
эффективно использо-
вание добавочных
препаратов?

Рекомендации по использованию добавочных препаратов при отсутствии ответа или частичном ответе на антидепрессант (продолжение)

Рекомендации	Добавочный препарат	Уровень доказанности	Доза (мг)
Третья линия	Другие антидепрессанты	3	Варьируется
	Другие стимуляторы (метилфенидат, лиздексамфетамин, и т. д.)	3	Варьируется
	ТЦА (e.g. дезипрамин)	2	Варьируется
	Зипрасидон	3	20-80 в два приема
Экспериментальное лечение	Кетамин	1	0,5 мг/кг, одна доза в.в.
Не рекомендуется	Пиндолол	1 (отсутствие эффективности)	

Насколько эффективно использо- вание добавочных препаратов?

Атипичные антипсихотики. Добавление атипичных антипсихотиков при резистентной терапии имеет наилучшую доказательную базу. Мета-анализы показывают небольшую или среднюю эффективность добавления арипипразола, оланзапина, кветиапина и рисперидона. Сетевой мета-анализ не выявил разницы в эффективности разных атипичных антипсихотиков. РКИ также показали эффективность добавления брекспипразола и zipрасидона. Все мета-анализы и РКИ также показали худшую переносимость антипсихотиков в сравнении с плацебо.

Антидепрессанты. Добавление другого антидепрессанта к первому при резистентной депрессии рассматривалось в систематическом обзоре. Исследования были слишком гетерогенными, чтобы провести мета-анализ, но были выявлены признаки эффективности миртазапина/миансерина в качестве добавочного препарата. Мета-анализ, посвященный побочным эффектам, обнаружил, что использование добавочного антидепрессанта связано с усилением побочных эффектов, по сравнению с монотерапией, в особенности, когда к СИОЗС добавляются миртазапин/миансерин или ТЦА.

Также изучалось назначение нескольких антидепрессантов изначально при лечении БДР. РКИ с большими выборками не нашли разницы в эффективности комбинации бупропион+эсциталопрам и каждого препарата по отдельности или комбинаций эсциталопрам+бупропион SR и миртазапин+венлафаксин XR по сравнению с одним эсциталопрамом. К тому же при комбинированном лечении сильнее побочные эффекты. Использование комбинации антидепрессантов в начале лечения не рекомендуется.

Насколько эффективно использо- вание добавочных препаратов?

Другие препараты. Систематический обзор аугментации литием показал эффективность, но надо учесть, что исследования в основном оценивали действие лития в комбинации с ТЦА в экспериментах с маленькими выборками. Исследований аугментации трийодтиронином немного и они не показывают значительной разницы по сравнению с аугментацией литием, помимо того, что трийодтиронин переносится лучше лития.

Существуют только незначительные доказательства эффективности модафинила в качестве добавочного препарата при БДР. В двух РКИ лиздексамфетамин показал эффективность как добавочный препарат при частичном ответе на СИОЗС, но затем испытания фазы III дали отрицательный результат и исследовательская программа была остановлена. На данный момент нет исследований, доказывающих эффективность других стимуляторов (e.g. метилфенидат).

Несколько мета-анализов показали, что одиночные внутривенные введения кетамина, преимущественно нацеленного на рецепторы NMDA, дают быстрый антидепрессивный эффект при резистентной депрессии. Кетамин известен своими психотомиметическими побочными эффектами, обладает потенциалом для злоупотреблений, и по-прежнему очень мало данных о его безопасности и эффективности длительного использования. CANMAT рассматривает кетамин как экспериментальный препарат и рекомендует использовать его только в научных центрах по исследованию депрессии.

Мета-анализ исследовал использование пиндолола как добавочного препарата. В комбинации с СИОЗС пиндолол не показал никаких значимых преимуществ. В качестве добавочной терапии пиндолол не рекомендуется.

Как сделать выбор между заменой антидепрессанта и добавлением другого препарата?

Меняйте антидепрессант при монотерапии если:

- Это первый курс лечения антидепрессантом.
- Присутствуют плохо переносимые побочные эффекты.
- Нет ответа на лечение (улучшение <25 %) ^a.
- Есть время для ожидания ответа на лечение (состояние не очень тяжелое, функциональное ухудшение незначительно).
- Пациент предпочитает перейти на другой антидепрессант.

Добавляйте другой препарат если:

- Было проведено два или более курсов лечения антидепрессантом.
- Антидепрессант хорошо переносится.
- Ответ на лечение частичный (улучшение >25 %).
- Есть резидуальные симптомы или побочные эффекты, от которых хочется избавиться.
- Мало времени для ожидания улучшения (состояние тяжелое, значительное функциональное ухудшение).
- Пациент предпочитает добавление другого препарата.

^aДля первоначального курса антидепрессанта. При последующих курсах недостаточный ответ (улучшение <25 %) не должен влиять на выбор между сменой антидепрессанта и добавлением другого препарата.