

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПСИХИАТРОВ

**Терапия антидепрессантами
и другие методы лечения
депрессивных расстройств**

**Доклад Рабочей группы
СINP на основе обзора
доказательных данных**

Москва – 2008

**Терапия антидепрессантами и другие методы лечения
депрессивных расстройств.
Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора
доказательных данных**

Члены Рабочей группы:

Норман Сарториус (руководитель), Томас Багай, Барбара Барретт, Дэвид Болдуин, Урсула Бранд, Хайнц Грунце, Гай Гудвин, Мартин Кнапп, Брайен Леонард, Джеффри Либерман, Йошибуми Накане, Роджер Пиндер, Вольфганг Фляйшхакер, Алан Шатцберг, Яромир Швестка.

Авторы текста:

Томас Багай, Барбара Барретт, Пьер Бауманн, Дэвид Болдуин, Карим Галиб, Хайнц Грунце, Гай Гудвин, Мартин Кнапп, Брайен Леонард, Джон Маркович, Франк Падберг, Роджер Пиндер, Норман Сарториус. Важный вклад в некоторые главы внесли: **Урсула Бранд, Питер Дженсен, Шигенобу Канба, Анита Рихер-Ресслер, Макс Финк, Константинос Фунтулакис, Тошияки Фурукава.**

Редакторы английского текста:

Томас Багай, Хайнц Грунце, Норман Сарториус.

Website: www.cinp-anti-depressant-task-force.de

Перевод на русский язык подготовлен в Московском НИИ психиатрии Росздрава под редакцией **В.Н. Краснова.**

Печатается с разрешения CINP по итоговой версии Доклада от декабря 2007 г.

Издано при поддержке фармацевтической компании «Сервье».

Antidepressant medications and other treatment of depressive disorders: a CINP Task Force report based on review of evidence

Members of the Task Force:

Norman Sartorius (Chairperson), Thomas C. Baghai, Barbara Barrett, David S. Baldwin, Ursula Brand, Wolfgang Fleischhacker, Guy Goodwin, Heinz Grunze, Martin Knapp, Brian E. Leonard, Jeffrey Lieberman, Yoshibumi Nakane, Roger M. Pinder, Alan F. Schatzberg, Jaromir Svestka

This text has been written by:

Thomas C. Baghai, David S. Baldwin, Barbara Barrett, Pierre Baumann, Kareem Ghalib, Guy Goodwin, Heinz Grunze, Martin Knapp, Brian E. Leonard, John C. Markowitz, Frank Padberg, Roger Pinder and Norman Sartorius.

Substantial contributions to some of the chapters have been made by **Ursula Brand, Max Fink, Toshiaki Furukawa, Konstantinos N. Fountoulakis, Peter Jensen, Shigenobu Kanba, Anita Riecher-Rössler.**

The text has been edited by:

Thomas C. Baghai, Heinz Grunze and Norman Sartorius

The names of the persons who have produced the first draft of the chapters are given in the table of contents.

Website: www.cinp-antidepressants-task-force.de

Address for correspondence: Thomas C. Baghai, MD, Ludwig-Maximilians-University Munich, Nussbaumstr. 7, D-80336 Munich, Germany.

Phone: +49-89-5160-5731 *Fax:* +49-89-5160-5330

E-mail: Baghai@med.uni-muenchen.de

With copy to:

Norman Sartorius, MD, PhD, Chairperson of CINP Task Force, 14 chemin Colladon, 1209 Geneva, Switzerland.

Phone: +41-22- 788 23 31 *Fax:* +41-22-788 23 34

E-mail: sartorius@normansartorius.com

Heinz Grunze, MD, Dpt. of Psychiatry and Psychotherapy, Nussbaumstr. 7, D-80336 Munich, Germany.

Phone: +49-89-5160-573 *Fax:* +49-89-5160-5330

E-mail: Heinz.Grunze@med.uni-muenchen.de

Содержание

Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств:
Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных

1. Предисловие (Брайен Леонард)	4
2. Заметки редакторов (Томас Багай, Хайнц Грунце, Мартин Кнапп)	5
3. Введение (Норман Сарториус)	6
4. Методология написания обзора (Барбара Барретт, Урсула Бранд, Хайнц Грунце, Мартин Кнапп)	10
4.1. Процесс согласования.....	10
4.2. Источники данных.....	12
4.3. Дополнительные источники информации	13
4.4. Ограничения.....	13
5. Диагностика и эпидемиология (Томас Багай, Хайнц Грунце, Норман Сарториус)	17
5.1. Диагностика депрессивных расстройств.....	17
5.2. Признаки, имеющие особое значение для терапии депрессивных расстройств.....	18
5.3. Эпидемиология депрессивных расстройств.....	29
6. Стандарты лечения (Хайнц Грунце)	30
6.1. Диагностика	31
6.2. Доступ к психиатрическим службам	33
6.3. Расширенная помощь	33
7. Цели лечения – реакция, ремиссия, выздоровление (Хайнц Грунце).....	34
7.1. Купирующее (острое) лечение.....	35
7.2. Стабилизирующее и поддерживающее лечение	38
7.3. Преодоление побочных эффектов.....	40
8. Механизмы действия и будущие направления в развитии антидепрессантов (Томас Багай, Пьер Бауманн, Брайен Леонард, Роджер Пиндер).....	41
8.1. Развитие антидепрессантов на основе моноаминовой гипотезы депрессии.....	41
8.2. Новейшие достижения, позволяющие по-новому понять механизм действия антидепрессантов.....	43
8.3. Роль фармакогенетики в понимании принципов работы антидепрессантов.....	48
9. Фармакологическая терапия (Томас Багай, Пьер Бауманн, Константинос Фунтулакис, Тошияки Фурукава, Гай Гудвин, Хайнц Грунце, Питер Дженсен, Шигенобу Канба, Брайен Леонард)	49
9.1. Купирующая фармакотерапия депрессивного расстройства	49
9.2. Стабилизирующее и поддерживающее лечение антидепрессантами, тимостабилизаторами и другими препаратами	90
10. Специфические для пола и возраста состояния (Томас Багай, Карим Галиб, Хайнц Грунце, Франк Падберг, Анита Рихер-Ресслер)	94
10.1. Гендерные различия (Хайнц Грунце, Анита Рихер-Ресслер).....	94
10.2. Возрастные различия (Томас Багай, Карим Галиб, Франк Падберг)	96
11. Суицидальность и антидепрессанты: депрессия и суицид (Хайнц Грунце)	108
12. Другие методы лечения депрессий (Томас Багай, Макс Финк, Джон Маркович, Франк Падберг).....	114
12.1. Психотерапия (Джон Маркович)	114
12.2. Электросудорожная терапия (Томас Багай, Макс Финк).....	115
12.3. Другие нефармакологические методы (Томас Багай, Франк Падберг)	118
13. Антидепрессанты в лечении тревожных расстройств (Дэвид Болдуин).....	123
14. Экономика здравоохранения: стоимость болезни (Барбара Барретт, Мартин Кнапп).....	123
14.1. Предпосылки.....	123
14.2. Явные издержки депрессии	123
14.3. Методология экономической оценки	125
14.4. Экономическая оценка фармакологических стратегий	126
14.5. Оценка рентабельности лечения антидепрессантами и программируемой помощи.....	130

14.6.	Экономическая оценка фармакотерапевтических стратегий	131
14.7.	Значение экономической оценки для выбора фармакологического лечения	132
14.8.	Экономическая оценка психологических методов лечения	132
15.	Заключения и выводы	134
16.	Выражение благодарности	136
17.	Декларация интересов	136
18.	Список литературы	136
19.	Приложения	182
19.1.	Приложение 1: Мнения и предложения, которые не могли быть полностью использованы в данном обзоре (Томас Багай, Макс Финк, Хайнц Грунце, Дэвид Хили, Ульрих Хегерл, Флоранс Тибо, Маркус Козел, Мин-Су Ли, Шигенобу Канба, Норман Сарториус)	182
19.2.	Приложение 2: Дополнительная информация по видам экономической оценки (Барбара Барретт, Мартин Кнапп)	185
19.3.	Приложение 3: Дополнительная информация об электросудорожной терапии (Томас Багай, Макс Финк)	187
19.4.	Приложение 4: Подробная информация о транскраниальной магнитной стимуляции (Франк Падберг)	193
19.5.	Приложение 5: Дополнительная информация о стимуляции блуждающего нерва (Франк Падберг)	195
19.6.	Приложение 6: Дополнительная информация по акупунктуре (Томас Багай)	196
19.7.	Приложение 7: Дополнительная информация о методах хронотерапии: светотерапия и терапия бодрствованием (Клаус Мартини)	197
19.8.	Приложение 8: Дополнительная информация о психотерапии (Джон Маркович)	199
19.9.	Приложение 9: Дополнительная информация об использовании антидепрессантов в лечении тревожных расстройств (Дэвид Болдуин)	202
19.10.	Приложение 10: Перечень региональных совещаний и представленных на них стран	204
19.11.	Приложение 11: Предложения относительно организации национальных совещаний с обсуждением обзора	204
19.12.	Приложение 12: Дополнительная информация о Европейской федерации Ассоциаций семей лиц с психическим заболеванием (EUFAMI)	205
19.13.	Приложение 13: Список советников	206
20.	Список сокращений	211

1. Предисловие

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, депрессия является одной из наиболее тяжелых болезней, поражающих человечество. Социальные и экономические потери от этого хронического страдания являются значительными и часто недооцененными и связаны с неказанием помощи или недостаточным лечением.

Рабочая группа CINP была создана в 2004 г. для оценки всех аспектов терапии антидепрессантами. Необходимость этого определяется тем, что, несмотря на доступность эффективных антидепрессивных средств в последние 50 лет, существенная часть депрессивных больных по-прежнему остается нелеченой или недостаточно леченой. Как единственная в своем роде международная организация, ставящая целью содействие научным исследованиям, просвещению и применению в клинической практике знаний в об-

ласти психофармакологии, CINP считает основной своей задачей распространение информации о существующих лекарственных средствах для повышения качества помощи при психических расстройствах. Рабочая группа намеревалась не столько создать монографию или набор научных руководств, сколько предложить всестороннюю и объективную информацию, важную для клинической практики и охватывающую все аспекты применения антидепрессантов. Рабочая группа состояла из 15 экспертов в области психиатрии, психофармакологии, организации здравоохранения, экономики и семейной медицины. В основном Группу составили ведущие члены CINP. Рабочей группе также было предложено опираться в своей работе на консультантов в различных странах, выбранных на основе их выдающегося опыта в той области знаний, которая освещается в данном обзоре. Данный отчет Рабочей группы является всесторонним обзором всех аспектов применения

антидепрессантов. И как таковой он может служить важнейшим источником информации для всех профессионалов в области охраны психического здоровья, а также и для других специалистов, сталкивающихся с проблемой терапии аффективных расстройств. Данный документ был одобрен Исполнительным комитетом и Президиумом CINP на конференции в Чикаго в июле 2006 г. С целью обеспечения наибольшей пользы для специалистов в области охраны психического здоровья этот отчет был опубликован в качестве приложения к журналу CINP – *International Journal Of Clinical Psychopharmacology*, а также размещен на сайте CINP. Для обеспечения доступа к этой информации неанглоговорящих специалистов предполагается перевод этого материала на китайский, французский, русский и испанский языки. CINP надеется предложить публикации по поводу других основных групп препаратов, используемых в терапии психических нарушений. Подобной деятельностью мы надеемся повысить результативность CINP как ведущей международной организации, посвятившей себя распространению и улучшению в мировом масштабе знаний о надлежащем использовании психотропных препаратов для оптимального лечения психических болезней.

Брайен Е. Леонард
Президент CINP

2. Заметки редакторов

Этот обзор является результатом работы многих людей. Имена тех, кто участвовал в подготовке первой версии, внесены в раздел содержания. Однако в настоящем виде главы существенно отличаются от их первоначального вида. Эти главы пересматривались, и некоторые не один раз, с целью внесения многочисленных комментариев и предложений, высказанных Консультативной группой и членами Рабочей группы CINP. Состав Консультативной группы приведен в гл. 16. Дополнительно мы хотели бы выразить нашу признательность за особо полезные комментарии и предложения, а также за дополнительные материалы, предоставленные профессорами Bauman, Blier, Burrows, Dunn, Furukawa, Halaris, Kutcher и Möller.

Методология подготовки первого варианта этого обзора и отбор источников описаны в гл. 4.1. Принципиальным отличием нашей работы от подобных документов являлись действия, которые были нами предприняты после завершения работы над обзором литературы. Во-первых, после одоб-

рения текста членами Рабочей группы обзор был представлен для ознакомления и комментариев Консультативной группе, составленной из экспертов различных стран со всего мира. Одновременно обзор был переведен на китайский, французский, русский и испанский языки и данные переводы были представлены экспертам на региональных совещаниях, проведенных в Каракасе, Мюнхене, Париже, Шанхае и Санкт-Петербурге. На этих совещаниях присутствовали эксперты страны-хозяйки и эксперты из других стран, говорящие на том же языке или принадлежащие к одной и той же научной традиции. В свою очередь, участники этих совещаний брали на себя обязательства провести национальные совещания для ознакомления с представленными материалами и оценки их в сопоставлении с местным опытом, обстоятельствами и научными данными, которые могли быть недоступны в международных периодических изданиях. Подобные национальные совещания проводились в течение 2007 года. Их проведение предполагается и в 2008 году. CINP будет оценивать и публиковать материалы этих совещаний, вероятно, совместно с результатами новых исследований или работ, которые были пропущены при написании первых вариантов членами Консультативной группы и Рабочей группы CINP. Было бы желательно проведение региональных совещаний совместить с региональными конференциями CINP; это не всегда представляется возможным из-за ограничений во времени и необходимости завершить работу над обзором в течение года. Тем не менее региональные и национальные совещания проводятся с участием отдельных членов CINP.

После продолжительных дискуссий и некоторых сомнений Рабочая группа приняла решение дополнить описания антидепрессивных препаратов разделами, в которых приводится информация по диагностике депрессии (гл. 5.1.) и ее эпидемиологии (гл. 5.3.), а также об основах ухода за больными, страдающими депрессией (гл. 6), и о тех видах терапии, которые могут быть использованы самостоятельно или в комбинации с антидепрессантами (главы 9.1. и 12). В итоге в свете многочисленных дискуссий и различий во мнениях по поводу того, включать ли описание других видов терапии, Рабочая группа решила привести краткое описание этих видов в тексте обзора, а более подробную информацию опубликовать в виде приложений (19.3.–19.8.). При этом основным аргументом было то, что целью Рабочей группы было написание обзора доказательной базы и имеющегося опыта, а не подготовка руководств по терапии, которые должны создаваться на нацио-

нальном или даже региональном уровне и учитывать конкретные местные обстоятельства и данные.

При оценке доказательной базы мы уделяли особое внимание данным, полученным в рамках контролируемых рандомизированных испытаний антидепрессивных препаратов. Результаты этих исследований признаются очень важными, а их статистическая значимость часто признается достаточным основанием для включения их в рекомендации для клинической практики. Тем не менее различия на уровне статистической значимости не всегда соответствуют различиям клиническим, а строгие научные доказательства не являются единственными и достаточными при выработке терапевтических решений. По этой причине данный обзор разрабатывался с учетом консультаций с ведущими специалистами в области охраны психического здоровья, представителями организаций родственников психически больных и специалистами из других областей медицины. Эти консультанты дали многочисленные советы, описывали собственный опыт и ссылались на информацию и данные, которые были опубликованы в неанглоязычной литературе. Мы надеемся, что этот процесс интенсивных консультаций позволил в данном обзоре отразить как доказательные научные данные, так и мудрость клинического опыта.

*От имени Рабочей группы CINP
Т. Багай, Х. Грунце, Н. Сарториус
Мюнхен, Женева
Январь 2007*

3. Введение

Критерии, используемые для оценки того, является ли данная проблема важной для общественного здоровья (а значит, приоритетной и для служб здравоохранения), включают: а) распространенность проблемы, б) тяжесть её последствий, в) вероятность сохранения и расширения данной проблемы при отсутствии внимания к ней, г) наличие эффективных способов влияния, способных разрешить проблему или значительно ее уменьшить.

Депрессивные расстройства давно вышли за рамки первых трех критериев. Они относятся к наиболее часто встречающимся психическим заболеваниям и их широкая распространенность сопоставима с наиболее тяжелыми соматическими заболеваниями. Последствия депрессий при отсутствии лечения чрезвычайно тяжелы и включают раннюю смертность от различных соматических

заболеваний, а также нетрудоспособность, которая более значительна, чем вызываемая такими распространенными хроническими заболеваниями, как сахарный диабет или хронические коллагенозы. Доклады ВОЗ указывают на то, что депрессивные расстройства входят в число заболеваний, вызывающих наиболее значимую потерю активных лет жизни за счет болезни, преждевременной смерти и инвалидизации. Депрессивные расстройства также значительно повышают риск суицида и суицидальных попыток.

Высока вероятность того, что в предстоящие десятилетия депрессивные расстройства станут еще более распространенными по многим причинам, включающим увеличение средней продолжительности жизни в народонаселении многих стран (увеличение плотности населения — один из наиболее значимых факторов риска депрессивных расстройств¹), увеличение продолжительности жизни людей с хроническими соматическими заболеваниями, часто сопровождающимися депрессивными расстройствами (например хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистые заболевания и инсульты), повышение числа ятрогенных психических заболеваний, включая депрессию, и постоянную возрастающий уровень стресса наряду с ослаблением социальной поддержки, как в развитых, так и в развивающихся странах. По прогнозу ВОЗ, униполярная депрессия к 2020 году не только в Европе и Северной Америке, но и во всем мире займет второе место среди заболеваний, связанных с нетрудоспособностью (World Health Organization, 2001).

Четвертый критерий, важный для здравоохранения и для последующих действий — это наличие эффективных методов, подходящих для широкого применения и способных уменьшить или ликвидировать проблему. До недавнего времени этот критерий не удовлетворялся для большинства психических заболеваний, несмотря на то, что службы здравоохранения имели положительный опыт в предотвращении некоторых психических расстройств (например, кретинизм в йододефицитных областях был эффективно ликвидирован, а прогрессивный паралич в районах высокой инфицированности сифилисом был доведен до ми-

¹Несмотря на то, что многие депрессивные симптомы в позднем возрасте предполагают назначение лечения, нет доказательств, что распространенность большого депрессивного расстройства коррелирует с возрастом (Patton et al., 2001; Steffens et al., 2000). Одним из возможных объяснений может быть неадекватность для диагностики депрессий у лиц позднего возраста тех же критериев, что валидны для депрессий у лиц среднего возраста.

нимального уровня), лечение психических заболеваний было, в общем и целом, не очень эффективным. Электросудорожная терапия (ЭСТ) имела хорошие результаты в лечении пациентов с определенными формами депрессивных расстройств и шизофрении, но число не получивших пользы от ЭСТ в значительной степени превышало число тех, для кого этот метод оказался эффективным: таким образом, данное вмешательство не удовлетворяло критерию широкой применимости. Психотерапия в значительной степени была эффективна, но количество специалистов, компетентных в её применении, было и все еще остается незначительным в большинстве стран, а психотерапевтические техники лишь недавно получили четкие дефиниции для того, чтобы стать предметом, преподаваемым студентам медицинских учебных заведений и врачам общей практики в рамках повышения квалификации. Более того, психотерапия может получить широкое распространение даже в странах, отличающихся от других по уровню обеспечения и приобретения лекарственных средств (Bolton et al., 2003).

Введение антидепрессантов изменило значение депрессивных расстройств в сфере здравоохранения и те приоритеты, которые существовали в медицинских учреждениях. В дополнение к тому, что депрессивные расстройства — это распространенные и тяжелые заболевания, затрудняющие лечение многих соматических заболеваний, постепенно становится очевидным, что терапия антидепрессантами может помочь существенной доле пациентов с депрессивными расстройствами даже когда они назначаются работниками первичной медицинской сети и врачами общего профиля. Стало возможным говорить о депрессии не как о заболевании, которое является специфичным для определенной медицинской области, а как о расстройстве, которое, как и многие другие заболевания, можно эффективно лечить с помощью лекарственных средств.

Со времени введения имипрамина в клиническую практику хорошо известно, что антидепрессанты это не некое чудесное средство. Антидепрессанты действительно помогают примерно в 2/3 случаев, если они адекватно применяются (Klerman and Cole, 1965): во всяком случае, это значимо лучше, чем положительный эффект плацебо, который выявляется примерно у одной трети лиц с депрессией, как можно констатировать по данным клинических исследований. Между тем остается еще одна треть пациентов с депрессией, где назначение антидепрессантов не приносит улучшения. Дополнительное применение психотерапии, а еще лучше вместе с социальной

поддержкой, а также использование других медикаментозных средств поможет некоторым из тех больных, у кого не удалось добиться ответа на первый назначенный антидепрессант, хотя и здесь результаты в части случаев останутся неудовлетворительными. Таким образом, существует еще значительная сфера деятельности по повышению эффективности и безопасности антидепрессантов, и есть надежда, что будущие исследования принесут возможность улучшить медикаментозную терапию и другие методы лечения депрессивных расстройств. И даже если имеющиеся сейчас антидепрессанты не всегда оправдывают ожидания, они, несомненно, являются мощным инструментом, который может быть использован в общей и специализированных службах психического здоровья.

Снижение стигматизации депрессии и возрастающее убеждение в эффективности терапии антидепрессантами могут побудить пациентов искать помощи у работников здравоохранения и стимулировать специалистов психиатрического профиля заниматься больными, страдающими депрессией, выписывать им антидепрессанты и вообще наблюдать этих пациентов, но эта проблема может быть решена лишь при участии органов здравоохранения. Большое число пациентов и докторов, поддерживающих это мнение, со временем увеличивалось и данная позиция подкреплялась увеличивающимся многообразием и количеством антидепрессантов и вселяющими оптимизм данными об эффективности и уменьшении побочных эффектов. Данная позиция также находила поддержку у общественности и в СМИ. В некоторых странах важную роль сыграли и публичные выступления (Berndt, 2005). Премьер-министру Норвегии потребовалось несколько недель для лечения депрессии, после чего он в хорошем состоянии вернулся к делам. Многие известные артисты и звезды описывали свою депрессию и способы выхода из этого состояния.

Пока происходящие изменения в сознании общественности — от взгляда на депрессию как на некую форму неизлечимого сумасшествия к представлениям о депрессии как физическом недуге, поддающемся лечению таблетками, которые может выписать даже врач общей практики — позитивны. Вместе с тем перемена мнений, происходящая в нашей жизни отчасти спонтанно, а отчасти под влиянием различных сект и антипсихиатрических движений, имеет также и негативные последствия в виде упрощенных представлений о депрессивных расстройствах как о банальном явлении. В психиатрической эпидемиологии опубликованы данные исследований, показы-

вающих, что за весь период жизни депрессивные расстройства выявляются приблизительно у 80% людей, и они могут быть легко истолкованы непросвещенной публикой, будто депрессия является составляющей нормальной жизни.

Депрессивные расстройства нередко воспринимаются как состояния, не являющиеся болезнью: вернее, они воспринимаются как состояния вроде временных изменений настроения, которые не требуют специального медицинского внимания. А препараты, провозглашаемые как чудодейственный способ излечения — не эффективней плацебо. И самое худшее — это убеждение в том, что препараты изменяют личность человека и делают людей зависимыми от лекарств. И только в союзе докторов и производителей препаратов поддерживалась идея о депрессивном заболевании и его медикаментозном лечении. Результаты исследований, свидетельствующих об эффективности лечения депрессивных расстройств, помогающего больным и приносящего пользу их окружению и семьям, не были широко известны и в достаточной мере общественностью не поддерживались: наиболее хорошо было известно то, что стоимость препаратов высокая и производители и распространители препаратов зарабатывают на этом огромные деньги. В некоторой степени мнение о дороговизне препаратов, применяемых при лечении депрессии, происходит от стигмы, сопутствующей психическим расстройствам и способствующей недооценке возможностей людей, имеющих данные расстройства. Даже когда препараты, применяемые в психиатрии, очень недороги — стоимость месячного курса поддержки-

вающей терапии хлорпромазином не более одного доллара США — правительство их не закупает и общество соглашается с позицией, что даже один доллар в месяц является слишком большой тратой на человека, который в глазах большинства этого не достоин.

В то же самое время в результате исследований и технологических достижений появляется все больше активных субстанций, которые могли бы применяться для лечения депрессий, и знания об их механизме действия растут, что позволяет расширить возможности лечения с применением психофармакологических средств со все большим учетом индивидуальных показаний для конкретных пациентов (см. табл. 1). Результаты исследований, направленных на определение степени эффективности новых субстанций, показывают, что они по меньшей мере так же эффективны, как и их предшественники, и обладают преимуществами, которых нет у других препаратов.

Число сравнительных исследований препаратов возрастает, но они чаще всего спонсируются фармацевтическими компаниями, и данные этих исследований довольно противоречивы. Спонсированные государством исследования недостаточны, хотя они могли бы разрешить эти противоречия. Все еще слишком мало работ, показывающих влияние новых препаратов на депрессию пациентов, за пределами высокоиндустриализированных стран².

²Лишь недавно в исследования, спонсируемые международными компаниями, стали включать пациентов из Индии и других стран третьего мира; результаты, полученные в каждой из стран, обычно не сообщаются.

Используемые в табл. 1 аббревиатуры (первичное действие объяснено в тексте): (+) = умеренное связывание рецепторов; (++) = значительное связывание рецепторов; (+++) = выраженное связывание рецепторов; +5-HT₁ = стимуляция серотониновых рецепторов 1 типа; 5-HT₂ = антагонизм к серотониновым рецепторам 2 типа; 5-HT_{2c} = селективный антагонист 5-HT_{2c}; 5-HT₃ = антагонизм к серотониновым рецепторам 3 типа; α₁ = антагонизм к α₁-рецепторам; α₂ = антагонизм к α₂-рецепторам; all. 5HTT = связывание с аллостерическим сайтом транспортера серотонина; APD = амфетаминный предшественник; DA = антагонист рецепторов дофамина (D₂); DNRI = ингибитор обратного захвата дофамина и норадреналина; DRI = ингибирование обратного захвата дофамина; GM = глутаматергический модулятор; H₁ = блокада гистаминовых рецепторов 1 типа; M₁ = блокада холинергических мускариновых рецепторов; MAI = ингибирование MAO типа A; MBI = ингибирование MAO типа B; MAOI = необратимый ингибитор MAO A и B; MAOBI = необратимый ингибитор MAO типа B; MT = мелатонинергический антидепрессант; MT₁/MT₂ = агонист рецепторов мелатонина 1 и 2 типов; NAR = способность к высвобождению норадреналина; NARI = селективный ингибитор обратного захвата норадреналина; NaSSA = норадренергический и селективный серотонинергический антидепрессант; NRI = ингибирование обратного захвата норадреналина; N-TCA = трициклический антидепрессант с первичным норадренергическим действием; N-TetraCA = тетрациклический антидепрессант с первичным норадренергическим действием; RIMA = обратимый ингибитор MAO типа A; SMA = серотонинмодулирующий антидепрессант; SNRI = селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина; S/N-TCA = трициклический антидепрессант с серотонинергическим и норадренергическим действием; M-TCA = модифицированный ТЦА с возможным нейропротективным действием и влиянием на нейропластичность; SRI = ингибирование обратного захвата серотонина; SRS = стимуляция обратного захвата серотонина; SSRI = селективный ингибитор обратного захвата серотонина; S-TCA = трициклический антидепрессант с первичными серотонинергическими эффектами; S-TetraCA = тетрациклический антидепрессант с первичными серотонинергическими эффектами.

Таблица 1. Наиболее распространенные антидепрессанты³, включая первичный модус действия и влияние на другие рецепторные системы

Фармакологическая группа	Генерическое название	Первичное фармакологическое действие	Вторичное фармакологическое действие	Дополнительные эффекты
SSRI / СИОЗС	Citalopram	SRI (++)		
SSRI / СИОЗС	Escitalopram ⁴	SRI		
SSRI / СИОЗС	Fluoxetine	SRI(++)	5-HT _{2c}	
SSRI / СИОЗС	Fluvoxamine	SRI(++)		
SSRI / СИОЗС	Paroxetine	SRI(+++)		(M ₁)
SSRI / СИОЗС	Sertraline	SRI(+++)		DRI
SNRI / ИОЗСН	Venlafaxine	SRI/NRI(+/+)		
SNRI / ИОЗСН	Duloxetine	SRI/NRI		
SNRI / ИОЗСН	Milnacipran	SRI/NRI		
NARI / ИОЗН	Reboxetine	NRI		(M ₁)
(NARI) / ИОЗН	Viloxazine	(NRI)		
NaSSA / HaCCA	Mirtazapine	α ₂	5-HT _{2,3} ; +5-HT ₁	H ₁ , α ₁ , α ₂
MT / MT	Agomelatine ⁵	MT1/MT2	5-HT _{2c}	
RIMA / ОИМАО	Moclobemide	MAI		(M ₁)
MAOI / ИМАО	Selegiline ⁶	MBI	APD	
MAOI / ИМАО	Phenelzine	MAI		
MAOI / ИМАО	Isocarboxacid	MAI/MBI		
MAOI / ИМАО	Tranylcypromine ⁷	MAI/MBI	APD	
MAOI / ИМАО	Pirlindol ⁸	MAI/MBI		
SMA / CMA	Nefazodone ⁹	SMA	5-HT _{2a} , SRI	
SMA / CMA	Trazodone	SMA	5-HT ₂ , SRI	α ₁
DNRI / ИОЗДН	Bupropion	DNRI	NRI	
DA / ДА	Trimipramine	DA	5-HT ₂	H ₁ , M ₁ , α ₁ , α ₂
GM / ГМА	Tianeptine	GM		
S-TCA / С-ТЦА	Clomipramine	SRI	NRI, D ₂	M ₁ , α ₁
S/N-TCA / СН-ТЦА	Amitriptyline	SRI/NRI		H ₁ , M ₁ , α ₁ , α ₂
S/N-TCA / СН-ТЦА	Amitriptylinoxid	SRI/NRI		H ₁ , (M ₁), α ₁ , α ₂
S/N-TCA / СН-ТЦА	Dibenzepine	SRI/NRI		
S/N-TCA / СН-ТЦА	Dosulepine/Dothiepin	SRI/NRI		
S/N-TCA / СН-ТЦА	Doxepin	SRI/NRI		H ₁ , M ₁ , α ₁
S/N-TCA / СН-ТЦА	Imipramine	SRI/NRI		M ₁ , α ₁
S/N-TCA / СН-ТЦА	Melitracen ¹⁰	SRI/NRI		M ₁
S/N-TCA / СН-ТЦА	Protriptyline	SRI/NRI		
N-TCA / Н-ТЦА	Desipramine	NRI		(M ₁)
N-TCA / Н-ТЦА	Lofepramine	NRI		M ₁ , α ₁
N-TCA / Н-ТЦА	Nortriptyline	NRI	SRI	M ₁ , α ₁
S-TetraCA / C-тетра ЦА	Mianserin	SRI	NAR	H ₁ , α ₁ , α ₂
N-TetraCA / Н-Тетра ЦА	Amoxapine	NRI		
N-TetraCA / Н-Тетра ЦА	Maprotiline	NRI		H ₁ , (M ₁), α ₁

³Зверобой пока не включен в перечень антидепрессантов, поскольку его эффективность при тяжелых депрессиях не доказана.

⁴Наряду со свойствами ингибитора обратного захвата серотонина Эсциталопрам также связывает аллостерический сайт транспортера серотонина.

⁵Пока доступен не во всех странах Европы, недавно рассмотрен Европейской медицинской комиссией.

⁶Одобен как лекарство при болезни Паркинсона, но не как антидепрессант.

⁷В некоторых странах необратимые ингибиторы MAO уже недоступны.

⁸Использование Пирлиндолла под торговым названием Пиразидол ограничено Россией и другими Восточно-Европейскими странами (Mosolov, 1998).

⁹Нефазодон устранен с рынка в некоторых странах.

¹⁰Мелитрацен имеет в низких дозах активирующие свойства, используется преимущественно в странах Азии в комбинации с антипсихотиком Флулентиксомом.

Некоторые исследования также выявили различия в дозировках и эффективности препаратов, назначаемых пациентам, живущим в странах с разным климатом, разным питанием и разной структурой общей заболеваемости, но, по большому счету, еще слишком мало исследований, которые позволили бы окончательно ответить на вопрос эффективности препаратов у пациентов разных популяций.

Недостаток исследований психотропных препаратов в странах третьего мира — лишь часть большой проблемы преобладания исследований в небольшом количестве высокоразвитых стран. В недавнем исследовании было показано, что только 6% публикаций в научной литературе, посвященных теме психического здоровья, поступает не из стран с высоким доходом; США и Великобритания составляют 50% общедоступной научной литературы по вопросам психического здоровья (Saxena et al., 2006).

В свете этого нет ничего удивительного, что CINP, понимая ответственность за обеспечение клинической интерпретации нейропсихофармакологических находок (Van, 2006 a), почувствовал необходимость провести детальный технический обзор терапевтического применения антидепрессантов.

Антидепрессанты используются сегодня при различных состояниях, хотя такого рода рекомендации основываются не столько на доказательных данных, сколько на клиническом опыте и консенсусе (см. табл. 3). Предлагаемый обзор концентрируется на использовании антидепрессантов именно в терапии депрессий, как они определяются в МКБ-10 (World Health Organization, 1992) и DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), (см. табл. 2).

В процессе работы над обзором стало очевидно, что необходима дополнительная глава о применении антидепрессантов при тревоге и хронической боли, поскольку эти явления часто связаны с депрессией, что позволяет предполагать те же патофизиологические механизмы и пути воздействия.

Обзор основан на опубликованных доказательных данных; тем не менее он открыт для обсуждения и комментариев экспертов из области психиатрии, фармакологии, здравоохранения. Дополнительные экспертные мнения могут быть представлены федеральными комиссиями, организациями по делам пациентов и семей больных, представителями фарминдустрии.

Создатели этого обзора надеялись, что сочетание литературных данных и обсуждения в широких кругах привлекут тех, чьи сведения не освещались

(или были опубликованы в труднодоступных источниках), и смогут создать солидную базу данных, с помощью которой впоследствии CINP достигнет консенсуса по данному вопросу и сделает это широко известным. Стремление к достижению единодушия проявилось в первую очередь в отношении следующих вопросов:

- Эффективны ли антидепрессанты в ликвидации симптомов депрессии и профилактике рецидивов депрессивных эпизодов? (Эти вопросы освещены преимущественно в гл. 9 и 7)
- Превышают ли пользу антидепрессантов их побочные эффекты, наблюдаемые обычно в ходе терапии? (гл. 7.3 и 9.1.1.3)
- Является ли лечение антидепрессантами экономически эффективным по отношению к индивидууму и обществу? (гл. 14)
- Какие сферы научных исследований связаны с терапией антидепрессантами и их приоритетным использованием? (гл. 8)
- Существуют ли депрессивные расстройства, не отвечающие на лечение антидепрессантами?¹¹ (гл. 12)

Этот Обзор предоставляет данные и обобщенный опыт, которые помогут ответить на эти вопросы и будут содействовать процессу достижения консенсуса для определения действия органов здравоохранения и образования работников системы здравоохранения, общества в целом и страдающих от депрессивных расстройств.

4. Методология написания обзора

4.1. Процесс согласования

Для Рабочей группы CINP, созданной в мае 2005 г., сложность заключалась в сочетании обзора доказательных данных по использованию, результативности и безопасности антидепрессивных препаратов с накопившимся опытом клиницистов и других участников лечебного процесса (например родственники) по их применению. Эта проблема должна была быть решена в процессе обсуждения подготовленного обзора опубликованных доказательных данных экспертами в различных частях мира. Так, после первоначального совещания с некоторыми членами Рабочей груп-

¹¹ Например, рекомендации NICE (Национальный институт клинической экспертизы, Великобритания) признают применение антидепрессантов в первичной медицинской сети при умеренно выраженных и тяжелых, но не при легких депрессиях. В последних случаях NICE рекомендует наблюдение или психологические методы помощи, а антидепрессанты — только при стойкости расстройств (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2004).

Таблица 2. Классификация и критерии большого депрессивного расстройства (DSM-IV, Американская психиатрическая ассоциация, 1994) и депрессивного эпизода (МКБ-10, Всемирная организация здравоохранения, 1992). Адаптированный вариант (Bauer et al., 2002c)

DSM-IV	МКБ-10
<p>Большое депрессивное расстройство</p> <p>А. Однократный эпизод (296.2x)</p> <p>В. Рекуррентное, повторный эпизод (296.3x)</p>	<p>А. Депрессивный эпизод (F 32)</p> <p>В. Рекуррентное депрессивное расстройство (F 33)</p> <p>По тяжести¹²:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Легкий (F-.0): по крайней мере 2 основных симптома + по крайней мере 2 дополнительных симптома; выраженность симптомов незначительна • Умеренный (F-.1): по крайней мере 2 основных симптома + по крайней мере 3 дополнительных симптома; некоторые симптомы могут быть выраженными • Тяжелый (F-.2): все 3 основных симптома + по крайней мере 4 дополнительных симптома; некоторые симптомы весьма выражены
<p>Критерии большого депрессивного эпизода (кратко):</p> <p>А. Свыше двух последних недель большую часть дня, почти ежедневно наблюдается 5 из нижеследующих признаков (1 и 2 должны быть обязательно):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Подавленное настроение 2. Потеря интереса или активности практически во всех сферах жизни 3. Значительное снижение или прибавка веса (более чем на 5% за месяц) или увеличение или снижение аппетита, наблюдаемое практически ежедневно 4. Недостаточный или избыточный сон 5. Психомоторная заторможенность или возбуждение (ажитация) 6. Слабость или недостаток энергии 7. Чувство неполноценности или чрезмерное или неадекватное чувство вины (не только самоотчет в отношении болезни) 8. Снижение способности мыслить или концентрировать внимание или трудности в принятии решений (по субъективной оценке или по мнению окружающих) 9. Повторяющиеся мысли о смерти (не только страх смерти), суицидальные мысли или тенденции или продумывание способа суицида <p>В. Симптомы вызывают клинически значимый дистресс (трудности функционирования) или нарушают социальное, профессиональное функционирование или другую важную сферу активности</p> <p>С. Симптомы не являются следствием органических причин или заболеваний</p> <p>Д. Симптомы не могут быть объяснены тяжелой утратой (несмотря на то, что она может предшествовать развитию большого депрессивного расстройства)</p>	<p>Критерии депрессивного эпизода (кратко): минимальная длительность эпизода – 2 недели.</p> <p>Основные симптомы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Снижение настроения 2. Потеря интереса и удовольствия 3. Снижение энергии, повышенная утомляемость <p>Дополнительные симптомы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Трудности концентрации и внимания 2. Снижение самооценки и уверенности в себе 3. Идеи вины и неполноценности 4. Ажитация или заторможенность 5. Суицидальные тенденции и попытки 6. Нарушения сна 7. Потеря аппетита

пы д-р Т.С. Baghai и д-р Н. Grunze при помощи д-ра F. Padberg подготовили обзор доказательных данных по фармакологии и терапевтическому применению антидепрессантов. Этот черновой обзор был дополнен обзором доказательных данных по экономическим аспектам терапии депрессив-

ных состояний, подготовленным проф. М. Кнапп и д-ром В. Barrett. Совокупный обзор был представлен Рабочей группе CINP в январе 2006 г. и пе-

¹²Тяжесть расстройства по МКБ-10 не обязательно включает степень нетрудоспособности и нарушения функций.

Таблица 3. Показания к терапии антидепрессантами помимо депрессивных расстройств (на основе клинического опыта, консенсуса и доказательных данных)

Основные категории заболеваний	Конкретные расстройства
Тревожные расстройства (см. гл. 19.9)	<ul style="list-style-type: none"> • Генерализованное тревожное расстройство • Паническое расстройство • Социальная фобия • Посттравматическое стрессовое расстройство • Обсессивно-компульсивное расстройство
Болевые расстройства (см. гл. 5.2.1.3.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Хроническая боль • Соматоформные расстройства
Расстройства шизофренического спектра	<ul style="list-style-type: none"> • Шизофрения • Шизоаффективные расстройства • Постшизофреническая депрессия
Другие показания	<ul style="list-style-type: none"> • Расстройства адаптации • Расстройства личности • Акатезия • Расстройства пищевого поведения • Расстройства контроля влечений • Инсомния

рассмотрен в свете комментариев, высказанных во время совещания. Несколько глав было добавлено с привлечением экспертов соответствующих областей, в том числе глава по применению психофармакотерапии в детском возрасте (черновой вариант был предложен д-ром K.D. Ghalib) и глава по психотерапии (черновой вариант сделан д-ром J.C. Markowitz).

Основной целью рабочего обзора являлось освещение современных научных данных об обоснованном применении антидепрессантов в терапии депрессии. Но в нем также отражены и другие показания для назначения антидепрессантов (см. табл. 3).

Исправленный черновой вариант был разослан консультантам (см. Приложение 13: Список советников). Последующие исправления материала основаны на полученных комментариях. Готовится перевод текста на несколько языков (ки-

тайский, французский, испанский). Он будет окончательно готов к следующему этапу проекта¹³.

Этот этап начался с ряда конференций, которые прошли в Аргентине, Австрии, Австралии, Бразилии, Венесуэле, Германии, Гонконге, Дании, Доминиканской республике, Казахстане, Китае, России, Сербии, Сингапуре, Словакии, Тайване, Украине, Филиппинах, Франции, Хорватии, Чехии, Чили, Эквадоре, Японии. На них присутствовало 8-12 экспертов страны – организаторы совещания и 8-10 представителей из сопредельных стран, которые высказали желание принять участие в обсуждении документа и провести аналогичные совещания в своих странах.

Список участников конференций, проведенных в С.-Петербурге, Мюнхене, Шанхае, Каракасе и Париже, дан в Приложении 10. Полученные от участников этих конференций комментарии, предложения и ссылки на опубликованные на английском и др. языках местные исследования легли в основу дальнейшей работы над черновым вариантом обзора. Обзор в дальнейшем оценивался Исполнительным комитетом и Советом CINP, которые рекомендовали документ к печати и согласовали текст Консенсуса, представленного в гл. 15.

4.2. Источники данных

Данные, необходимые для создания настоящего технического обзора, взяты из различных источников. Это база данных Medline до октября 2006 г., библиотека Кокрана, обзорные статьи из журналов, индексируемых системой Medline, мета-анализы (см. блок-схему 1)¹⁴, главы из руководств, известных авторам чернового варианта обзора или указанные др. членами Рабочей группы, а также материалы, предоставленные фармацевтическими компаниями. Также была проведена оценка нескольких национальных и международных руководств по лечению, включая Практическое руководство Американской психиатрической ассоциации (APA) по лечению пациентов с депрессивным расстройством (American Psychiatric Association, 2000), руководства Канадской психиатрической ассоциации и Канадской сети по проблемам лечения расстройств настроения и тревоги (CANMAT). Клиническое

¹³Более полное представление об организации национальных конференций дано в Приложении 10.

¹⁴Обращаясь к мета-анализам как первичным источникам данных, авторы осознавали методологические ограничения такого подхода (Anderson, 2000b; Stern et al., 2000; Thompson, 1994). Мета-анализы, выполненные в соответствии с конкретным методом, обычно имеют достаточную научную основательность, как например методология Кокрана.

Блок-схема 1. Обзор коокрановского метода (по Gipriani et al., 2005b)

Стратегия поиска:

- Соответствующие исследования, которые были определены в рамках поиска Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register (CCDANCTR), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline (1966–2004) and Embase (1974–2004).
- Статьи неанглоязычные также включались.

Критерии отбора:

- Включались только рандомизированные контролируемые испытания.
- При исследованиях с перекрестным дизайном оценивались только результаты первой рандомизации.

Сбор и анализ данных:

- Данные отбирались независимо двумя рецензентами по стандартной форме.
- Количество больных, положительно реагирующих на лечение, вычислялось из общего числа включенных в программу; при анализе учитывались больные, вышедшие из программы.
- Данные о вышедших из исследования и учитывающиеся при оценке эффективности, рассматривались в соответствии с первичным исследованием. В тех случаях, когда данные о вышедших из исследования не включались в оценку в первичном исследовании, они рассматривались как отрицательный результат терапии.
- Анализовалась шкальная последовательная оценка результативности, включая конечную оценку или последнюю проведенную оценку.
- Переносимость оценивалась при вычислении процента больных, не закончивших исследования и испытывавших побочные явления, из общего числа рандомизированных больных.
- Первичный анализ проводился с использованием метода фиксированного эффекта и представлением коэффициента погрешности Peto odds ratio (PetoOR) и стандартизованным средним отклонением (standardized mean difference -SMD).

руководство по лечению депрессивных расстройств (Канадская психиатрическая ассоциация и Канадская сеть по проблемам лечения расстройств настроения и тревоги (CANMAT), 2001); Практическое руководство Германской психиатрической, психотерапевтической и неврологической ассоциации (DGPPN) по психиатрии, психотерапии в лечении аффективных расстройств (van Calker Berger, 2000); Руководство Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) по биологическому лечению униполярных депрессивных расстройств, части 1 и 2 (Bauer et al., 2002b; Bauer et al., 2002a), а также Руководство по аффективным расстройствам (Stein et al., 2006).

4.3. Дополнительные источники информации

В Рабочей группе помимо научных экспертов были представлены члены EUFAMI – Европей-

ской федерации ассоциаций семей больных с психическими болезнями¹⁵. (Более полная информация представлена в гл. 19.12, Приложение 12).

4.4. Ограничения

Как было указано в предыдущей части, данный технический обзор основан на доступных материалах, полученных в базе данных Medline и других доказательных данных, привлечших внимание авторов обзора. Таким образом, данный обзор может находиться под влиянием различных точек зрения. Например, принятие решений в современной медицине должно основываться на объективных данных, т.е. данных, полученных в основном при проведении рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Но даже эти данные не безупречны, и переносить результаты РКИ в повседневную клиническую практику иногда достаточно трудно. Одна из основных причин заключается в том, что популяция пациентов, включаемых в РКИ, существенно отличается от «обычной» популяции в «реальных условиях». Для того чтобы избежать этих противоречий, Национальный институт психического здоровья США (US National Institute of Mental Health

¹⁵EUFAMI – некоммерческая организация, зарегистрированная в Бельгии и представленная сейчас 48 ассоциациями-членами из 1 неевропейской и 26 европейских стран. Она создана в 1992 году членами нескольких семей и организаторами помощи. Деятельность EUFAMI направлена на отстаивание прав пациентов и их семей, пропаганду качественного обслуживания и бытоустройства больных, на противодействие стигматизации.

(NIMH)) в последние годы разработал и самостоятельно спонсировал клиническое исследование, известное как Варианты последовательной смены терапии при купировании депрессии (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)) (Menza, 2006). Результаты первоначальной фазы этого исследования упоминаются в данном обзоре. С учетом определенных технических и правовых обстоятельств¹⁶ следует отметить, что включаемые в РКИ пациенты чаще всего являются хронически больными, устойчивыми к терапии, и тесно связаны с врачами или лечебными учреждениями. Данная ситуация ведет к целому ряду последствий, включая низкую терапевтическую реакцию на активный препарат и высокий уровень плацебо-ответа. Более того, в течение последних нескольких десятилетий происходит отмечаемое в РКИ постоянное усиление плацебо-ответа с синхронным падением уровня реакции на активное вещество. По этой причине практически невозможно трактовать результаты тех исследований, которые не включают группу плацебо.

Статистическая значимость и клиническая результативность не являются синонимическими понятиями и не всегда тесно коррелируют друг с другом. Так называемое расхождение в эффективности между результативностью клинических исследований и первичной медицинской практики, возможно, связано с комплайенсом больных, поддержкой семьи и близких и отрицательными отзывами об антидепрессантах в масс-медиа (Wade, 2006). Другим источником путаницы в интерпретации является использование изысканных статистических методик для демонстрации терапевтической эффективности и результативности без привлечения дополнительных психопатологических исследований в рамках повторной психиатрической нозологической оценки. Для трактовки результатов исследований может также иметь значение, что на рубеже 90-х годов на смену моноцентровым клиническим исследованиям пришли мультицентровые центрально координируемые исследования, в которых самостоятельный вклад представляет малую

часть общей выборки. Более того, образование и исследование в области фармакотерапии контролируются преимущественно фармацевтической промышленностью (Van, 2006b). Поэтому важно помнить, что результаты исследований III фазы, спонсируемых фармацевтическими компаниями, нельзя принимать буквально. В последнее время значительное внимание было уделено явному и скрытому влиянию законных интересов спонсоров исследования на его результаты (противоречия спонсорства) (Healy, 2006; Heres et al., 2006; Lexchin et al., 2003; Lexchin and Light, 2006; Montgomery et al., 2004a; Perlis et al., 2005; Procyshyn et al., 2004).

С другой стороны, неудачные исследования обычно либо не публикуются или публикуются по остаточному принципу и после большой задержки, ввиду незаинтересованности в этом спонсора и возможных помех маркетингу. Некоторые компании, но не все, принимают политику свободной доступности данных всех контролируемых и спонсируемых компанией исследований на своих интернет-страницах. Однако использование такой информации лишь некоторых, но не всех, компаний могло бы несправедливо исказить изложенные в данном обзоре результаты и взгляды. Таким образом, члены Рабочей группы решили использовать при написании данного обзора только рецензированные, опубликованные статьи и информацию из книг. Неопубликованные материалы и абстракты рассматривались, если они были представлены на больших конференциях или в качестве дополнительной информации. В главе по лечению детей и подростков (гл. 10.2.1) отражены отдельные неопубликованные материалы, представленные на интернет-сайтах фармацевтических компаний. В целом эти материалы не повлияли существенно на данный технический обзор. Рабочая группа надеется, что политика открытых данных, поддерживаемая лишь некоторыми компаниями, станет обычным источником информации для обзоров и даст возможность верно оценивать специфическую терапию. Рабочая группа CINP отдает себе отчет, что большинство цитируемых здесь доказательных данных получено в клинических исследованиях, которые проводились в белой популяции в странах Европы и Северной Америки. Поэтому результаты могут быть нерепрезентативны для других популяций и способствовать еще большему разбросу, как в плане биологических различий (например в метаболизме), так и в межкультуральных различиях в проявлении депрессивных состояний. Эти различия могут сказываться на соблюдении режима приема препаратов и отражаться на качестве

¹⁶Различные особенности, которые встречаются у пациентов в обычной клинической практике, включая психиатрическую коморбидность, сопутствующие соматические заболевания, сочетания различных психофармакологических и других препаратов, суицидальность, беременность и т.п., — являются критериями исключения в РКИ и требуют специального отбора подгрупп пациентов. В некоторых странах тот факт, что в РКИ предоставляется бесплатное лечение, определяет преимущественное включение в исследование пациентов из особых социальных слоев, не имеющих страховки.

комплаенса и результативности лечения. Например, Sugahara сообщает о приверженности к терапии антидепрессантами у 66,8% амбулаторных больных непсихиатрического профиля в Японии на протяжении 13 недель (Sugahara et al., 2005), тогда как в Западной Европе и Северной Америке уровень комплаенса значительно хуже (Brown et al., 2005; Demyttenaere, 1998).

В большинство РКИ включают пациентов с диагнозом «большой депрессии» или депрессивных расстройств в соответствии с Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th revision (DSM-IV) или МКБ-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (ICD-10)). Выделение специфических подгрупп пациентов, страдающих различными депрессивными расстройствами, на основе этих операциональных диагностических систем может влиять на показатели результативности лечения. Дополнительно, как уже указывалось выше, относительно высокий уровень плацебо-ответа у больных депрессивными расстройствами может влиять на исследования по оценке эффективности соединений с возможным антидепрессивным действием, не позволяя отличить их действие от плацебо-эффекта. И, наконец, поскольку подавляющее большинство РКИ связано с диагнозом большого депрессивного расстройства (депрессивного эпизода), остается неясным, можем ли мы использовать эти данные в отношении других форм (малых) депрессивных расстройств или депрессий, коморбидных другим психическим или соматическим заболеваниям.

Другое важное методологическое положение, часто забываемое, состоит в том, что если данные двух исследований выявляют значительное позитивное влияние, это не значит, что эти два метода имеют одинаковую эффективность. Исследования не всегда сопоставимы по количеству включенных пациентов и по статистическим оценкам. Когда включается большое число плацебо наблюдений, различия по шкале депрессии Гамильтона в 2 балла могут быть значимыми, но клинически не явными. С другой стороны, подсчеты могут быть очень оптимистичными, но проведенными на малой выборке; в этом случае различие даже в 6 баллов по Шкале депрессии Гамильтона может терять значимость. Должна быть предельно понятна надлежащая работа над обзором по детализации методологии каждого упомянутого испытания и предоставлением читателю первоисточников. Уровень плацебоположительных ответов может сильно отличаться за счет различных допущений в сопутствующей терапии, установочных параметрах, тяжести заболе-

вания и т.д. Таким образом, значимые результаты могут быть скрыты за высоким положительным плацебо-ответом. Трудно в пределах данного обзора предоставить детальную информацию по каждому отдельному исследованию в отношении потенциальных ошибок. В заключение надо сказать, что сам по себе обзор не является безошибочным и неоспоримым, а может лишь направить читателя к первоисточникам. Ответственные решения о методе терапии должны приниматься не на основании обобщения данных, а исходя из критической оценки источников.

В любом случае внедрение РКИ стало большим шагом вперед в области клинической психофармакологии, хотя бы потому, что в подтверждении эффективности антидепрессантов они заместили собой методические рекомендации (консенсусы экспертов), засоренные многочисленными другими факторами. Ключевым моментом в официальной регистрации препарата остается обоснованность полученной эффективности препарата. Например, Европейское агентство по медикаментам (European Medicines Agency (EMA)) для получения одобрения антидепрессанта рекомендует предоставлять данные как краткосрочных исследований с несколькими рукавами, включающих как минимум 3 дозировки препарата, активный препарат сравнения и плацебо, а также рандомизированные исследования с отменой препарата, подтверждающих эффективность поддерживающей терапии сроком не менее 6 месяцев (Committee for Proprietary Medicinal Products, 2002.). Тем не менее даже этим сложным по дизайну исследованиям присущи собственные недостатки, и некоторые эксперты при оценке преимуществ новых соединений отдают предпочтение исследованиям с активным препаратом сравнения без плацебо-контроля (Barbui et al., 2001). Впрочем, и среди регулирующих агентств нет определенного консенсуса относительно того, что считать доказательным и рассматривать как достаточные аргументы в поддержку того или иного антидепрессанта и что делает антидепрессант «полезным». Например, EMA посвятило несколько глав своих рекомендаций аспектам безопасности и использованию антидепрессантов у пациентов позднего возраста, у подростков и в особых группах, в частности при терапевтической резистентности.

В табл. 4 представлены сравнительные данные по регуляторным требованиям в трех регионах мира. Ограничения, упомянутые в этой главе, еще не раз потребуют уточнения в процессе совместной работы. Особое внимание будет уделено комментариям и замечаниям, сделанным на различ-

Таблица 4. Требование к лицензированию терапии антидепрессантами в трех регионах

	EU (ЕМЕА) (Европейское агентство по оценке медицинских продуктов, 2002)	US (FDA) (Администрация США по пищевым продуктам и лекарствам, 2006)	Южная Африка (МСС) (Контрольный совет по медицинским средствам, 2007)
А: Острое купирующее лечение	<p>ЕМЕА дает конкретные рекомендации по заявке на использование антидепрессантов:</p> <p>Преимущество по сравнению с плацебо в трех клинических исследованиях, включая проверку внутренней валидности с плацебо и активным контролем, при рекомендованной длительности 6 недель. По крайней мере три различные фиксированные дозы тестируемого средства должны быть использованы для определения наименьшей эффективной дозы, равно как и оптимальной дозы.</p>	<p>«Отчеты об адекватных и контролируемых исследованиях обеспечивают первичную основу для определения, имеются ли «существенные доказательства» для поддержки заявок на эффективность новых лекарств»</p> <p>FDA не требует никакого специфического дизайна для антидепрессантов, но последние по времени процедуры лицензирования имели следующие характеристики:</p> <p>Превосходство над плацебо в двух надежных исследованиях (рандомизированных, двойных слепых, с адекватным количеством пациентов и статистически обоснованных). Исследования могут включать активный терапевтический контроль или контроль с разными дозами препарата.</p> <p><i>Нет никаких специфических рекомендаций для самостоятельной профилактической заявки.</i></p>	<p>МСС не дает никаких специфических рекомендаций для заявки на антидепрессанты, но предлагает следующие общие рекомендации:</p> <p>«Данные, представленные в поддержку безопасности и эффективности медицинского средства, должны основываться на клинических испытаниях, проводимых в соответствии с международными руководствами GCP. Исследования должны быть тщательно спланированы и проведены, а также иметь приемлемую статистическую обработку.»</p> <p>«Дизайн испытаний в соответствующем клиническом исследовании должен быть таким, чтобы безопасность и эффективность медицинского средства могли быть установлены в сравнении с плацебо и/или зарегистрированным в Великобритании, США, Швеции, Канаде, Австралии и ЕС средством.»</p> <p>Регистрация антидепрессанта в избранных странах является важной для лицензирования.</p> <p>«Совет считает себя связанным со следующими руководящими органами: FDA (США), MHRA (Великобритания), MPA (Швеция), TGA (Австралия), Health Canada (Канада), ЕМЕА (Европейский Союз), MWN (Япония).»</p> <p><i>Никаких специфических рекомендаций по поводу отдельных профилактических заявок.</i></p>
В: Поддержание эффекта (Предупреждение ухудшения)	<p>Рандомизированное изучение явлений отмены после «острого» ответа на тестируемое средство с ре-рандомизацией для проверки как данного средства, так и плацебо. Рекомендуемая длительность — до 6 недель.</p> <p><i>Примечание: Для заявки на острое (купирующее) лечение необходимо выполнение пунктов А и В.</i></p>		
С: Предупреждение рецидива (Профилактика)	<p>Двойное слепое сравнение с плацебо, минимальная длительность 1 год.</p>		

ных региональных конференциях, которые после рассмотрения Рабочей группой будут включены в технический обзор для его усовершенствования и последующего расширения спектра его применения. Никакой обзор сам по себе не может быть абсолютно идеальным и достаточным, но может помочь читателям обратиться к первоисточникам. Ясно, что ответственное решение в выборе терапии не должно основываться на обзорах, какими бы доступными они не были. Принимается оно, исходя из собственной критической оценки первоисточников.

5. Диагностика и эпидемиология

5.1. Диагностика депрессивных расстройств

Несмотря на активно проводимые в последние десятилетия биологически ориентированные исследования в области психиатрии, этиология депрессивных расстройств до конца не выяснена, допускаются мультифакторный генез. Более того, несомненную роль в биологической вариабельности играют психологические и социальные факторы в качестве основных причин нарушения гомеостатических механизмов центральной нервной системы. Так называемые катехоламинная и серотонинергическая гипотезы (Burke, Preskorn, 1995), которые постулируют дефицит моноаминов (норадреналина и серотонина) в синаптической щели, играют важнейшую роль в понимании патофизиологии депрессии.

Депрессивные состояния, требующие специфической антидепрессивной терапии, классифицируются в соответствии с диагностическими критериями действующих диагностических систем, таких как DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th revision (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994) или МКБ 10 (International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) (World Health Organization, 1992).

В табл. 5 приводятся различные симптомы, характерные для депрессивных расстройств.

Существует 5 основных критериев для диагностики большого депрессивного расстройства, согласно критериям DSM IV, и 2 основных и как минимум 2 дополнительных для депрессивного эпизода, согласно критериям МКБ-10 (см. табл. 2). Иногда, с учетом стандартизированных диагностических процедур, субсиндромальное депрессивное состояние у больных пожилого возраста не соответствует в полной мере диагностическим критериям по DSM-IV или МКБ-10, даже тогда, когда очевидна необходимость терапии антидепрессантами (см. гл. 10.2.2). В дополнение к это-

Таблица 5. Симптоматология депрессивных расстройств (American Psychiatric Association 1994; WHO, 1992; WHO, 2005a)

Категория депрессивных симптомов	Перечень симптомов
Аффективные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • Подавленное настроение* • Ангедония* • Тревога¹⁷
Психомоторные нарушения	<ul style="list-style-type: none"> • Заторможенность • Ажитация • Потеря энергии и активности*
Когнитивные нарушения и нарушения памяти	<ul style="list-style-type: none"> • Чувство вины • Чувство малоценности • Конгруэнтные и неконгруэнтные настроению бредовые идеи • Затруднения концентрации • Снижение памяти
Психовегетативные нарушения и соматические жалобы	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушения сна (инсомния, ранние пробуждения) • Суточные колебания • Потеря аппетита и веса • Сексуальные дисфункции • Запоры • Болевые синдромы • Гипертония • Тахикардия

* Ядерные симптомы депрессии

му различия в клинической картине депрессивных расстройств могут оказывать влияние не только на выбор специфической терапии, но и на безопасность и клиническую эффективность лечения.

Стремление пациентов к ограничению еды и снижению веса может также повлиять на клинические проявления депрессивных расстройств. Таких пациентов чаще направляют к врачам общесоматического профиля, чем к психиатрам.

Существует достаточно свидетельств, что скрининговые инструменты помогают точно выявлять депрессивных больных, обратившихся к врачам первичного звена (Berg, 2002). С этой целью были предложены The PRIME-MD Patient Health Questionnaire (PHQ-9) (Nease, Jr. and Ma-

¹⁷Тревога не включена в диагностические системы МКБ-10 и DSM-IV, но существует широкий клинический консенсус относительно тревоги как симптома, часто сопровождающего депрессию.

loin, 2003) и даже более простые опросники (Agroll et al., 2005).

В сравнении с ранее использовавшимися категориями, основанными на психопатологии и нозологии, представленными Куртом Шнайдером или Эмилем Крепелином, применение операциональных диагностических систем МКБ-10 и DSM-IV может привести к возможности выставления диагноза значительно большей части населения. Выделение по Курту Шнайдеру таких категорий, как *витальная депрессия*, *депрессивная психопатия*¹⁸ и *реактивная депрессия*, может иметь значение при оценке результативности антидепрессивной терапии. В любом случае диагностические системы позволяют сравнивать в мировом масштабе похожие группы населения, страдающие депрессивными расстройствами, и оценивать влияние лекарственной терапии.

Ниже приводится описание влияния диагностических категорий и подгрупп на оценку результативности терапии, которое основывается не только на доказательной базе, но и на согласованном мнении в рамках Рабочей группы CINP. Отдельные подгруппы депрессии рассматриваются избирательно с учетом предполагаемых связей клинических особенностей и терапевтического выбора.

5.2. Признаки, имеющие особое значение для терапии депрессивных расстройств

Данная глава основывается преимущественно на клиническом консенсусе рабочей группы CINP относительно клинического опыта, открытых исследований, описаний случаев и, реже, на результатах РКИ. Соответственно, изложенная информация должна пополнять актуальные знания, но не может служить руководством по лечению. Табл. 6 суммирует диагностические указания относительно диагностических подгрупп и коморбидности для специфических классов антидепрессантов.

5.2.1. Униполярная депрессия

Значительная часть депрессивных расстройств протекает по эпизодическому типу. Диагностическим порогом является наличие симптоматики не менее 2 недель, за исключением кратковременных рекуррентных депрессивных эпизодов, не вошедших в МКБ. Меньшая продолжительность эпизодов относит их к «подпороговой» группе. Раз-

личия между развернутой депрессией и подпороговой достаточно существенны, но это не очень помогает в практической работе, поскольку подпороговая депрессия, лечение которой в некоторых странах не подлежит страхованию, в равной степени может приводить к снижению трудоспособности и требовать лечения. Сложные диагностические проблемы присущи депрессивным расстройствам, в особенности у детей и подростков, а также у больных пожилого возраста. Эти затруднения усиливаются при наличии особых коморбидных состояний, таких как тревога или психопатия. Ниже описываются определенные подтипы депрессивных симптомов, которые могут влиять на процесс антидепрессивной терапии. Для других подтипов депрессии, которые сходно реагируют на лечение, дифференцированного описания не понадобилось.

5.2.1.1. Тяжесть заболевания

Депрессивные эпизоды подразделяются на легкие, умеренные или тяжелые (МКБ-10). Субсиндромальная депрессия значительно повышает риск развития развернутого депрессивного расстройства, соответствующего критериям МКБ-10 и DSM-IV и требующего терапевтического вмешательства. В дополнение к клиническому заключению с использованием диагностических критериев МКБ-10 или Шкалы общего клинического впечатления (CGI, пункт 1 — тяжесть состояния) (National Institute of Mental Health, 1976) разделение групп по тяжести может осуществляться с применением шкал депрессии Гамильтона (Hamilton, 1967) или Монтомери-Асберг (Montgomery and Asberg, 1979).

Подразделение по тяжести проявлений болезни имеет большое клиническое значение, поскольку существует единое мнение о приемлемости терапии легкой и умеренной депрессии методом психотерапии без дополнительной биологической терапии (психофармакотерапии или электросудорожной терапии). В некоторых руководствах в отношении депрессии средней тяжести упоминаются в качестве средств первого выбора также и небиологические виды терапии, хотя такие больные в равной степени хорошо отвечают на антидепрессанты. Лечение пациентов с легкой или умеренной депрессией возможно средствами фитотерапии, такими как экстракт зверобоя (St. Johns worth) (Kasper, 2001; Laakmann et al., 1998) или бензодиазепинами без применения антидепрессантов (хотя подобный подход не рекомендуется) (Laakmann et al., 1998). Кроме того, существуют данные, что преимущественно в груп-

¹⁸«Психопатия» используется здесь как исторический термин, а не как диагностическая категория.

Таблица 6. Диагностические показания для конкретных классов антидепрессантов в соответствии с клиническим опытом, открытыми исследованиями, наблюдениями серии случаев, отдельными сообщениями, а также консенсусом Рабочей группы CINP по антидепрессантам

Диагностические под- группы или сочетания	Специфические показания	Специфические признаки
Легкие или умеренные униполярные депрес- сии	<ul style="list-style-type: none"> Обычное лечение опробованными антидепрессантами, но возможно и применение экстракта зверобоя 	<ul style="list-style-type: none"> Хорошая переносимость фитотерапии Хорошую эффективность показывает только экстракт зверобоя
Тяжелые униполярные депрессии с меланхо- лическими признака- ми	<ul style="list-style-type: none"> Антидепрессанты двойного действия (ТЦА, ИОЗСН, НаССА) ЭСТ 	<ul style="list-style-type: none"> Более высокая эффективность в сравнении с антидепрессантами СИОЗС Более высокая эффективность по сравнению с антидепрессантами
Депрессии с психоти- ческими симптомами	<ul style="list-style-type: none"> Обычная комбинация терапии антидепрессантами и антипсихотиками Потенцирование литием Наиболее высокая эффективность ЭСТ Некоторые исследования подтверждают высокую эффективность монотерапии СИОЗР 	<ul style="list-style-type: none"> Высокая чистота терапевтической устойчивости Стратегия потенцирования должна быть рассмотрена на ранних стадиях для усиления эффекта
Психомоторное воз- буждение и затормо- женность/кататони- ческие признаки	<ul style="list-style-type: none"> Комбинация антидепрессантов с бензодиазепинами или седативными антидепрессантами в случае ажитации Неседативные активирующие антидепрессанты группы СИОЗР или ИОЗН в случае психомоторного торможения Хорошая эффективность ЭСТ 	<ul style="list-style-type: none"> Выраженный седативный эффект быстро устраняет беспокойство Полезно избегать седации при психомоторной заторможенности Кататонические признаки предполагают быстрый эффект ЭСТ
Признаки атипичи	<ul style="list-style-type: none"> В первую очередь лечение антидепрессантами групп ИМАО, СИОЗР 	<ul style="list-style-type: none"> Лучшая клиническая эффективность по сравнению с другими антидепрессантами
Сезонные особенности	<ul style="list-style-type: none"> Терапия ярким светом как раннее потенцирование стратегии в случаях умеренных депрессий Терапия ярким светом как монотерапия при легких депрессиях 	<ul style="list-style-type: none"> При терапии ярким светом может усиливаться суицидальность
Депрессии с хрониче- ским болевым син- дромом	<ul style="list-style-type: none"> Антидепрессанты со смешанным серотонинергическим и норадренергическим действием (ТЦА, ИОЗСН, ИОЗН, НаССА) 	<ul style="list-style-type: none"> Возможно достижение ремиссии высокого уровня
Расстройства adapta- ции	<ul style="list-style-type: none"> Раннее использование психосоциальной терапии в сочетании с антидепрессантами 	<ul style="list-style-type: none"> РКИ редки, но клинические исследования показывают долговременную эффективность антидепрессантов
Биполярные депрессии	<ul style="list-style-type: none"> Антидепрессанты группы СИОЗР и ИМАО в качестве терапии первого выбора Рекомендуется комбинация с тимостабилизаторами Возможна терапия тимостабилизаторами 	<ul style="list-style-type: none"> Использование ТЦА и антидепрессантов группы ИОЗСН может повысить риск инверсии аффекта
Дистимия и двойная депрессия	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендуется комбинация антидепрессантов с психотерапией 	<ul style="list-style-type: none"> Комбинированная терапия обычно повышает эффективность, особенно при хронических депрессиях
Рекуррентные крат- ковременные депрес- сии	<ul style="list-style-type: none"> Нет общепринятых рецептов лечения, обоснованных РКИ 	<ul style="list-style-type: none"> Высокий риск суицидальных идей

пе больных с тяжелой выраженностью депрессии наилучшие результаты дает применение ЭСТ, ТЦА или препаратов двойного действия — таких как венлафаксин, дулоксетин или миртазапин.

5.2.1.2. Психотическая депрессия (депрессия с психотическими проявлениями)

Психотические симптомы при депрессии, такие как галлюцинации или бред, бредовая ипохондрия, бредовое чувство вины или нигилистические идеи, преимущественно совпадают с настроением (mood), но могут быть и неконгруентны подавленному настроению. Депрессия, сопровождающаяся психотическими проявлениями, свидетельствует об особой тяжести состояния и высоким суицидальном риске. Этот дополнительный фактор риска должен оказывать влияние на выбор терапевтического плана. Для получения хорошего терапевтического ответа пациентам с психотической симптоматикой рекомендуется комбинированное лечение антидепрессантами и нейролептиками (Cogell, 1996). Тем не менее имеются сообщения, что эта комбинация не имеет преимуществ при лечении пациентов пожилого возраста с подобной симптоматикой (Mulsant et al., 2001). ТЦА и СИОЗС рекомендуются в комбинации с антипсихотиками, амоксапин проявляет слабую, но статистически значимую эффективность (Anton and Burch, 1990; Rothschild et al., 1993). Мототерапия СИОЗС указывается как эффективная в процессе активной и поддерживающей терапии (Zanardi et al., 1996; Zanardi et al., 1997).

Более того, в этой подгруппе пациентов, как способ первого выбора (Cogell, 1998), показано применение ЭСТ (Американская психиатрическая ассоциация, Комитет по ЭСТ, 2001), особенно в комбинации с фармакотерапией, как высокоэффективный способ, дающий более качественное и продолжительное улучшение (Birkenhager et al., 2004). Наряду с этим раннее применение лития в качестве потенцирования эффекта показано именно этой группе пациентов в случае неэффективности лечения антидепрессантами (Bauer et al., 2003; Prisce et al., 1983).

5.2.1.3. Другие клинические особенности, возможно, влияющие на терапию антидепрессантами

5.2.1.3.1. Выраженные психомоторные возбуждение и заторможенность

Психомоторная заторможенность, ступор, бездвигательность или, напротив, выраженная ажитация,

обозначаемые некоторыми авторами как кататонические признаки, могут наблюдаться также у пациентов с депрессией (Fink, 1992; Starkstein et al., 1996; Taylor et al., 2003). Сообщается о необычайной эффективности ЭСТ в этих случаях (Fink, 1990; Rohland et al., 1993). Назначение бензодиазепинов (лоразепама) в активный период терапии может привести к быстрому купированию кататонической симптоматики. Рутинным для клинической практики является применение седативных антидепрессантов или комбинации неседативных антидепрессантов с седативными бензодиазепинами для лечения пациентов с ажитацией, а препаратов активирующего действия — для пациентов с доминированием психомоторной заторможенности.

5.2.1.3.2. Меланхолические проявления

Согласно DSM-IV, меланхолические проявления встречаются преимущественно в старшей возрастной группе, характеризуясь утратой способности получать удовольствие, депрессивными бредовыми идеями и многообразными тягостными соматическими симптомами (табл. 2), а также выраженными психомоторными симптомами. Лечение депрессий с меланхолическими проявлениями сходно с таковым при тяжелой депрессии. Пациенты зачастую дают положительный ответ на стратегию литиевого потенцирования и депривацию сна.

5.2.1.3.3. Атипичные проявления

Четкого согласия в том, что считать атипичной депрессией, нет (Fountoulakis et al., 1999). Во франкоязычных странах термин «атипичный» употребляется в отношении депрессивного состояния с психотическими симптомами. В соответствии с DSM-IV для диагностики атипичной депрессии необходимо присутствие по меньшей мере двух симптомов из следующих: увеличение аппетита и прибавка в весе, гиперсомния, резкая вялость или чувствительность к межличностным реакциям отвержения. Опросник депрессивной симптоматики (ID5-C30) также применим для диагностики атипичной депрессии и включает ранний возраст начала, высокую коморбидность тревожным симптомам и значительную тяжесть симптомов по сравнению с обычной депрессией (Novick et al., 2005). Эмпирический опыт свидетельствует, что ингибиторы МАО (ИМАО) и СИОЗС превосходят по эффективности другие терапевтические методики (Andrews and Nemeroff, 1994; Henkel et al., 2006; Sogaard et al., 1999). Необрати-

мые ингибиторы МАО в некоторых странах не рекомендуются как средство первого выбора, т. к. их прием предполагает особые меры предосторожности.

5.2.1.3.4. Сезонность проявлений

Повторяющиеся у пациентов ежегодные депрессии преимущественно в начале зимы или весной зачастую сменяются симптомами биполярного аффективного расстройства (гл. 5.2.2). Депрессивные синдромы часто дополняются признаками, которые являются атипичными согласно DSM-IV (см. гл. 5.2.1.3.3). Если депрессивные симптомы достигают степени умеренной выраженности, то никаких специфических различий в терапевтической тактике нет. В отличие от депрессивных проявлений, не имеющих сезонной зависимости, светотерапия (фототерапия) в данном случае может быть эффективным способом лечения и тактикой первого выбора (гл. 15.3.7). В соответствии с доказанной эффективностью (Kasper et al., 1990; Rosenthal et al., 1985), светотерапия может использоваться изолированно для лечения легкой депрессии¹⁹ в качестве отдельного курса, но необходимо учитывать возможное усиление суицидальных мыслей в ходе светотерапии (Praschak-Rieder et al., 1997).

5.2.1.3.5. Депрессивные синдромы при болевых расстройствах

Большая депрессия и болевые синдромы — частые коморбидные состояния. Приблизительно 70% пациентов с большой депрессией предъявляют соматические жалобы (Simon et al., 1999b). (Для обзора см. также Fava, 2002.) Усиление болевых проявлений возможно вследствие соматических заболеваний и/или болевого синдрома при депрессии и затрудняет терапию. Наряду с такими психическими расстройствами, как соматоформные расстройства, смешанные психические и соматические заболевания, такие как фибромиалгия, или соматические заболевания (например нейропатическая боль) также часто сопровождаются сниженным настроением и обострением боли. Наилучшие свидетельства эффективности при лечении нейропатической боли существуют для первого поколения антидепрессантов со смешанным серотонинергическим и норадре-

нергическим механизмом действия, таких как ТЦА амитриптилин (Saarto et al., 2005). В дополнение к этим данным в последние годы опубликованы сведения об эффективности антидепрессантов второго и третьего поколения при лечении болевых синдромов, сопровождающихся депрессией или без нее. Была показана эффективность антидепрессантов различных фармакологических классов, таких как СИОЗС, СИОЗН, НССА (Mattia et al., 2002) и СИОЗСиН (Barkin et al., 2005; Gendreau et al., 2005). Похоже, что антидепрессанты с двойным механизмом действия (серотонинергическим и норадренергическим) особенно эффективны в терапии боли и соматических заболеваний с болевым синдромом. Совсем недавно обсуждался факт более высокого процента ремиссий в данной подгруппе пациентов с «большой депрессией» (Fava, 2003c). В настоящее время антидепрессанты являются важным дополнением к терапевтическим стратегиям лечения болевых синдромов.

5.2.1.3.6. Депрессивные синдромы при расстройствах адаптации

За счет факта сходства симптоматики расстройств адаптации и симптомов депрессивного расстройства, а также того, что эпизоды депрессии могут развиваться после ситуации значительного психосоциального стресса, необоснованно назначать пациентам, страдающим расстройством адаптации, другую терапию, нежели пациентам с эпизодом большой депрессии. Это особенно важно в период купирующей терапии. Даже с учетом небольшого количества исследований по контролю эффективности лечения расстройств адаптации ретроспективные обзоры и клинический опыт свидетельствуют (Nameed et al., 2005), что нет существенной разницы в терапевтическом ответе этих двух диагностических категорий. Различия есть в более раннем и более интенсивном использовании поддерживающей психотерапии в случае расстройств адаптации и возможно более коротком курсе противоречивой терапии в случае стабилизации психосоциальных показателей.

5.2.2. Другие формы депрессивных расстройств

5.2.2.1. Биполярная депрессия

Диагностические критерии для депрессии при биполярном расстройстве I типа идентичны описанным для эпизода униполярной депрессии

¹⁹В литературе не существует четкого определения «легкой депрессии». Выделение депрессивного синдрома может быть сделано с помощью шкал CGI или HAMD (Laakmann et al., 1996, 1998).

(гл. 1 и табл. 3). В дополнение к этим симптомам должен наблюдаться хотя бы один маниакальный или смешанный эпизод, включающий период неадекватно и устойчиво повышенного или с элементами раздражительности настроения и повышенной активности, в течение не менее одной недели (или даже меньше, в случае необходимости госпитализации). В течение этого периода отмечается неадекватно завышенная самооценка или переоценка собственных возможностей на фоне сниженной потребности во сне, гиперактивности, психомоторного возбуждения, скачки мыслей и идей, отвлекаемости и речевого напора, которые нарушают социальное функционирование. В случае смешанного эпизода эти симптомы наблюдаются наравне с депрессивными, по меньшей мере в течение 1 недели. В случае II типа биполярного аффективного расстройства в анамнезе пациента должен присутствовать по меньшей мере один эпизод гипомании, т.е. маниакальные проявления незначительной выраженности, длящийся не менее 4 дней. Даже мгновенный гипоманиакальный симптом может быть основанием для лечения большого в соответствии с критериями лечения биполярной, а не униполярной депрессии (Akiskal et al., 2000; Cassano et al., 1988). И, наконец, высказано предположение о едином континууме между биполярным расстройством II типа и униполярной тяжелой депрессией (Akiskal and Benazzi, 2006).

Проявления депрессии при биполярном расстройстве идентичны таковым при униполярном течении. Поскольку в период первого депрессивного эпизода информация о маниакальных состояниях неизвестна, то диагноз БАР почти у 50% молодых пациентов с депрессией ставится позже (Angst, 2006; Goldberg, 2003). Тем не менее такое процентное распределение ставится под сомнение (Patten, 2006). Несмотря на фактическое сходство, в случае униполярной депрессии существуют более четкие научные представления об эффективности антидепрессивной терапии, таким образом, препараты, вызывающие улучшение в случае униполярной депрессии, могут использоваться и при биполярном депрессивном расстройстве. С учетом малого риска переключения депрессии в манию и подтвержденной высокой эффективности преимущество отдается СИОЗС или ингибиторам МАО (Gijzman et al., 2004) и бупропиону (Sachs et al., 1994) и в комбинации со стабилизаторами настроения они рассматриваются как средства первого выбора (Grunze et al., 2002). Частота случаев «переключения» («инверсии аффекта») в научных публикациях различная, что связано с отсутствием единого определения «переключения». Одна-

ко трехкратное превышение частоты «переключения» при применении ТЦА в сравнении с СИОЗС было описано (Peet, 1994). Для предотвращения риска «переключения» была предложена обязательная комбинация со стабилизаторами настроения всех антидепрессантов, но особенно это касается ТЦА и антидепрессантов двойного действия (СИОЗСН)²⁰.

Несмотря на то что это обзор применения антидепрессантов, следует упомянуть имеющиеся свидетельства эффективности монотерапии стабилизаторами настроения — литием и ламотриджином, а также антипсихотиками оланзапином и кветиапином (Yatham, 2005). Более того, потенцирование антидепрессантами не повышало эффективность терапии стабилизаторами (Sachs et al., 2007). Но по настоящий день не существует доказательств, что терапия стабилизаторами превосходит терапию антидепрессантами (Möller et al., 2006).

5.2.2.2. Дистимия и большой депрессивный эпизод на фоне дистимии («двойная депрессия») ²¹

Диагностические критерии для дистимии и большого депрессивного эпизода отличаются преимущественно по тяжести проявлений и продолжительности. Дистимия характеризуется хроническим снижением настроения, не достигающим выраженности депрессии, однако не уступающей последней в степени снижения трудоспособности. Дополнительный, накладывающийся большой депрессивный эпизод может наблюдаться у пациента, уже страдающего дистимией, и диагностируется как «двойная депрессия» или «двойное большое депрессивное расстройство». Дифференциальная диагностика для данных состояний особенно трудна в случае, если дистимия следует за эпизодом большой депрессии, поскольку симптомы в этом случае неотличимы от проявлений частичной ремиссии большой депрессии, что в данном случае и диагностируется. Только после наступления полной ремиссии спустя 6 месяцев последующая сохраняющаяся депрессивная симптоматика расценивается как дистимия. Поскольку для всех этих диагностических категорий эффективны те же самые антидепрессанты, то терапевтическая тактика идентична и при большом

²⁰В клинической практике эти рекомендации чаще применяются в США, нежели в Европе. Их научный базис до сих пор дебатруется.

²¹С научной точки зрения нет достаточных обоснований для определения «двойной депрессии» как особой подгруппы депрессивных расстройств.

депрессивном расстройстве, и при дистимии, и при двойной депрессии. В дополнение к этому может использоваться нейрореплетическая терапия, такая как амисульприд²² (Rosca et al., 2002; Zanardi et al., 2005). С учетом хронической природы существования дистимии может быть эффективным раннее применение психотерапевтических методов. Терапевтические задачи должны формулироваться более сдержанно, поскольку для этой категории пациентов менее характерно полное выздоровление (Judd et al., 1998). Сочетанное применение фармакотерапии и поддерживающей психотерапии является оптимальным в ведении хронически депрессивных больных (Keller et al., 2000; Rush and Thase, 1999; Markowitz, 1993).

5.2.2.3. Рекуррентные короткие депрессии²³

Рекуррентные короткие депрессии характеризуются депрессивными эпизодами, возникающими ежемесячно продолжительностью всего несколько дней (Pezawas et al., 2001). Сочетание большого депрессивного расстройства и рекуррентной короткой депрессии относительно широко распространено. Учитывая большой риск суицидальных мыслей и тенденций, при комбинированной и рекуррентной короткой депрессии оправданы специфичные для этих состояний терапевтические подходы. Большинство исследований направлены на оценку эффективности терапии антидепрессантами только при большом депрессивном расстройстве. Для изучения рекуррентной короткой депрессии и комбинированной депрессии необходим особый дизайн исследований.

В публикациях содержатся сведения об отрицательных результатах исследований с СИОЗС в лечении и профилактике КЦД (Angst and Dobler-Mikola, 1985; Montgomery et al., 1994), однако это может быть связано с методологическими проблемами и трудностями в подборе больных (Pezawas et al., 2001). Терапевтические алгоритмы для рекуррентной короткой депрессии еще не выработаны (Pezawas et al., 2005).

²²Амисульприд не применяется в США, использование других антипсихотиков при дистимии не рекомендуется.

²³Согласно DSM-IV, рекуррентная кратковременная депрессия может быть диагностирована только как подпороговое большое депрессивное расстройство (MDD). Согласно МКБ-10, рекуррентная кратковременная депрессия (КДР) является диагностической категорией, принадлежащей рекуррентному депрессивному расстройству. Комбинация тяжелых депрессивных расстройств и КДР иногда обозначается как комбинированная депрессия (КД) (Pezawas et al., 2001).

5.2.3. Депрессивные расстройства и коморбидные психические расстройства

Коморбидные психические расстройства широко распространены при депрессивных расстройствах настроения (Pincus et al., 1999) и существенно влияют на результативность терапии. Количество коморбидных сочетанных состояний пропорционально тяжести и хроничности депрессивных расстройств (Rush et al., 2005c). Лечение депрессии, которая сочетается с другими состояниями, требует особого внимания и специальных планов терапии.

5.2.3.1. Другие психические расстройства²⁴

5.2.3.1.1. Тревожные расстройства

Распространенность коморбидных тревожных расстройств, таких как паническое расстройство, фобии и генерализованное тревожное расстройство, в течение всей жизни у пациентов с депрессивными расстройствами составляет 40% (Hasin et al., 2005). До настоящего времени не существует четкого представления о том, являются ли эти состояния самостоятельными диагностическими единицами или же составной частью смешанного тревожно-депрессивного синдрома или болезни. Больные, страдающие депрессивными расстройствами и коморбидным паническим расстройством, по клиническому течению и тяжести состояния отличаются от пациентов, страдающих только депрессией (Grunhaus et al., 1994). Коморбидные состояния могут снижать клиническую эффективность фармакотерапии антидепрессантами (Grunhaus et al., 1986), что необходимо учитывать при подготовке плана лечения.

Успешной терапевтической стратегией является назначение антидепрессантов, эффективных как при депрессии, так и при тревожных расстройствах, таких как СИОЗС пароксетин (Montgomery, 1992), и применение сопутствующих специфических психотерапевтических приемов для коррекции депрессии и тревожных расстройств (см. также гл. 13 и 19.9).

5.2.3.1.2. Злоупотребление психоактивными веществами

Употребление алкоголя, никотина и запрещенных препаратов — довольно распространенный феномен, коморбидный депрессивно-

²⁴Расстройства, соответствующие оси I по DSM-IV.

му расстройству, с процентом коморбидности 40%, 30% и 17% соответственно (Hasin et al., 2005). У депрессивных больных с коморбидным злоупотреблением психоактивных веществ большая вероятность раннего начала депрессии, более выраженная депрессивная симптоматика, в значительно большей степени нарушается трудоспособность и большее количество суицидальных попыток, чем у больных депрессией без коморбидности (Davis et al., 2006). Не только фармакокинетические и фармакодинамические особенности, но и психосоциальные последствия злоупотребления оказывают существенное влияние на процент пациентов с улучшением и выздоровевших, поэтому необходим комбинированный терапевтический подход, воздействующий не только на депрессию, но и на коморбидное состояние.

Это особенно верно для психотерапевтического и психологического воздействия, но также применимо и для фармакологической лечебной тактики, например, выбирая антидепрессанты с низким фармакологическим потенциалом взаимодействия, свойственным СИОЗС и антидепрессантам двойного действия.

5.2.3.2. Расстройства личности²⁵

Около одной трети больных депрессией страдают сопутствующими расстройствами личности. Наиболее часто встречаются обсессивно-компульсивное (16%), параноидное (10%) и шизоидное (7%) личностные расстройства (Hasin et al., 2005).

Широко описан феномен ухудшения эффективности биологических методов антидепрессивной терапии при такой коморбидности, в то время как депрессия может быть положительным прогностическим фактором коррекции личностных расстройств (Shea et al., 1992). Раннее применение в ходе лечения психотерапии может быть очень полезным.

²⁵Расстройство, соответствующее оси II по DSM-IV.

²⁶Концепция коморбидности не обязательно включает причинную взаимозависимость между соматическими заболеваниями и депрессией. В одних случаях коморбидность может быть выявлена, в других — нет. Следует добавить, что могут сосуществовать различные соматические и психиатрические фенотипы.

²⁷Лечение депрессий при хронической боли описаны в гл. 5.2.1.3.5.

5.2.4. Депрессивные расстройства и коморбидные соматические заболевания²⁶

5.2.4.1. Общесоматические заболевания²⁷

Депрессия часто сопутствует тяжелым и хроническим соматическим заболеваниям. Соматические расстройства и их терапия могут непосредственно вызывать депрессивную симптоматику (Patten and Barbui, 2004). Выбор терапии должен исходить из оценки тяжести депрессии, факторов риска коморбидных соматических заболеваний и предписанных для соматического заболевания препаратов.

Следует учитывать сходство депрессивных синдромов, развивающихся при большом депрессивном расстройстве, расстройствах адаптации или органических депрессиях при патологических состояниях или в результате действия определенной медикаментозной терапии (например стероиды, интерферон, химиотерапия). Если причиной развития депрессивного состояния послужили органические причины («органическая депрессия») и есть методы лечения этого органического заболевания, то в случае сопутствующего легкого или умеренно тяжелого депрессивного синдрома терапия основного заболевания является тактикой лечения первого выбора (например заместительная терапия гормонами щитовидной железы при гипотиреозидизме). В случае тяжелой депрессии или риска суицида необходимо дополнительное лечение антидепрессантами.

Эта тактика верна и в случае органических причин, которые невозможно избежать (например иммунодепрессивная терапия в случае трансплантации), и некурабельных состояний (инсульт). Возможные органические причины для развития депрессии приведены в *табл. 7*.

5.2.4.1.1. Сердечно-сосудистые заболевания

Многочисленные исследования подтверждают факт взаимосвязи соматических заболеваний и риска развития депрессивных симптомов коморбидных депрессивных расстройств или расстройства адаптации (Glassman et al., 2003; Glassman, 2005; Glassman et al., 2006). Известна исключительно высокая коморбидность депрессивной симптоматики и сердечно-сосудистых заболеваний (Purebl et al., 2006), однако уровень распознавания депрессии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями относительно низкий. Кроме того, коморбидная депрессия значительно влияет на исход лечения ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда (Frasure-Smith et al.,

Таблица 7. Органические факторы, имеющие возможное этиологическое отношение к депрессивным расстройствам (см. также Evans et al., 2005; Katona, 1997; World Psychiatric Association, 2006)

Категория органических болезней	Органическое заболевание
Неврологические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Инсульт • Деменция • Эпилепсия • Хорея Гентингтона • Гидроцефалия • Инфекции ЦНС • Новообразования ЦНС • Болезнь Паркинсона • Нарколепсия • Синдром апноэ во сне • Черепно-мозговая травма
Эндокринные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Заболевания надпочечников (Болезнь Иценко-Кушинга, Болезнь Аддисона) • Гиперальдостеронизм • Гипер- или гипопаратиреозидизм • Гипер- или гипотиреозидизм
Другие соматические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Послеродовые гормональные изменения • Новообразования • Сердечно-легочные заболевания • Порфирия • Уремия
Фармакогенная депрессия ²⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Авитаминозы (витамина В₁₂, С, ниацина или тиамина) • Анальгетики (ибупрофен, индометацин, опиаты, фенацетин) • Антибиотики (стрептомицин, сульфаниламиды, тетрациклины) • Антигипертензивные средства (Бета-блокаторы, клонидин, препараты дигиталиса) • Химиопрепараты (аспарагиназа, азатиоприн, блеомицин, триметоприм, винкристин) • Иммунодепрессивные средства (микофенолатамофетил, такролим, кортикостероиды) • Классические антипсихотики (галоперидол, бенперидол)

1993; Musselman et al., 1998), в особенности если депрессивная симптоматика отличается устойчивостью (Carney et al., 2004). Однако нам не известны дифференцированные факторы риска или предикторы осложнений у больных с сочетанной депрессией и инфарктом миокарда (Jaffe et al.,

2006). Депрессия повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от других факторов риска (Penninx et al., 2001) и может рассматриваться как независимый дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (Wulsin and Singal, 2003). Тяжесть депрессии (Penninx et al., 2001) или наличие большого депрессивного расстройства (Schulz et al., 2000) могут рассматриваться как самые значительные факторы. Другие формы депрессии расс-

²⁸До настоящего времени не ясно, могут ли депрессивные синдромы, развивающиеся после лечения классическими антипсихотиками, являться признаками заболевания как такового или побочными эффектами терапии.

матриваются как менее опасные. Возможно, что другим важным фактором является активация центральной стресс-регуляторной системы – у большинства пациентов с депрессией отмечается преимущественная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Lederbogen et al., 1999). Необходимо подчеркнуть важность полноценного лечения депрессии в этой подгруппе больных. Существуют сообщения как о снижении уровня летальности или риска повторного инфаркта миокарда у больных, принимающих СИОЗС (Taylor et al., 2005), так и о невозможности подтвердить снижение риска сердечной патологии в результате приема антидепрессивной терапии (Berkman et al., 2003; Shimbo et al., 2005).

Важно применять терапию антидепрессантами, имеющими наименьшее взаимодействие с другими лекарственными средствами и не оказывающими никакого влияния на кардиологический статус, ритм и силу сердечных сокращений. К ним относится большинство СИОЗС, СИОЗН и препараты двойного действия. Поскольку депрессия может ухудшить коронарный кровоток (Lederbogen et al., 2001), внушает доверие тактика применения СИОЗС для коррекции агрегации тромбоцитов (Mauger-Spuej et al., 2004) и может принести дополнительную пользу пациентам с сердечно-сосудистым заболеванием и коморбидной депрессией.

5.2.4.1.2. Эндокринные расстройства, сахарный диабет

Депрессия может рассматриваться как фактор риска развития сахарного диабета II типа (Eaton et al., 1996), принимается и теория двунаправленного положительного взаимовлияния (Eaton, 2002; Evans et al., 2005). Также описано негативное влияние депрессии на терапевтический комплайенс, риск сосудистых осложнений и развитие нетрудоспособности. С другой стороны, эндокринные нарушения, которые, как известно, присутствуют при депрессии в виде гиперкортизолемии, могут способствовать развитию диабета. Показана эффективность лечения антидепрессантами больных сахарным диабетом, но остается неясной их потенциальная способность снижать уровень глюкозы и гликолизированного гемоглобина в крови (Evans et al., 2005). С другой стороны, необходимо учитывать, что антидепрессанты и антипсихотики с седативным действием за счет антигистаминергического действия могут способствовать усилению и развитию метаболического синдрома, значительно ухудшаю-

щего течение сахарного диабета (American Diabetes Association, 2005).

5.2.4.1.3. Заболевания почек

Тяжелое острое или хроническое почечное заболевание может вызвать расстройство адаптации с депрессивным синдромом (Kimmel и Peterson, 2005). Они также могут быть сопряжены с психосоциальными трудностями, в свою очередь, способными спровоцировать возникновение эпизода большого депрессивного расстройства. В обоих случаях в плане лечения необходимо предусмотреть антидепрессанты. Также наряду с психотерапевтическим консультированием может понадобиться применение антидепрессантов. Терапия антидепрессантами при почечной недостаточности затруднена вследствие следующих причин: сниженный почечный клиренс может провоцировать проявление побочных и токсических эффектов антидепрессантов. Известны повышение чувствительности к действию антидепрессантов (Finkelstein et al., 2002), а также значительная непредсказуемость и индивидуальная вариабельность эффекта (Dawling et al., 1982).

Поэтому необходим тщательный подбор дозы препарата; лечение рекомендуют начинать с половины стандартной дозы. Рекомендуются антидепрессанты с низким потенциалом межлекарственного взаимодействия через систему цитохромов P-450, такие как СИОЗС сертралин или циталопрам. Тщательный мониторинг побочных эффектов и, иногда, измерение уровня препарата в крови – важные инструменты контроля возможной передозировки препарата. С другой стороны, при декомпенсации почечной недостаточности на конечной стадии заболевания, когда необходимыми становятся процедуры гемодиализа, гемоперфузии и гемофильтрации, возможно снижение уровня антидепрессантов в крови и для коррекции дозы может потребоваться мониторинг уровня препарата в крови, оценка эффективности и побочных эффектов.

5.2.4.1.4. Заболевания печени

У больных с хроническими гепатитами существенно повышен риск развития депрессии, особенно в случаях лечения интерфероном (Asnis и De La Garza, II, 2006), и в определенных случаях это даже требует профилактической антидепрессивной терапии (Schaefer et al., 2002; Schaefer et al., 2003). Коморбидность депрессии

и заболеваний печени требует принятия определенных мер предосторожности. Антидепрессанты метаболизируются в печени, лишь небольшое количество некоторых препаратов, например 2 % поступившего пароксетина, секретируется почками и выводится с мочой (Tossani et al., 2005). Антидепрессанты занимают пятое место в ряду препаратов, оказывающих неблагоприятное влияние на печень (Andrade et al., 2005). Гепатотоксическое действие антидепрессантов проявляется в кратковременном повышении активности печеночных ферментов и возможном молниеносном течении печеночной недостаточности. При депрессиях на фоне заболеваний печени необходимо использовать препараты с минимальным воздействием на печень. ТЦА и ИМАО совместно с нефазодоном обладают большим гепатотоксическим эффектом, нежели новейшие препараты – такие как СИОЗС (Lucena et al., 2003). Используя СИОЗС и другие современные средства, также необходимо тщательно подбирать терапевтическую дозу для предотвращения побочных эффектов и токсического эффекта, поскольку клиренс антидепрессантов и их метаболитов снижен, вследствие чего увеличено время полувыведения (Demolis et al., 1996; Joffe et al., 1998; Suri et al., 2005). Как дополнительный метод при нарушении функции печени возможно применение милнаципрана без необходимости подбора дозы (Montgomery et al., 1996; Puozzo et al., 1998).

5.2.4.2. Неврологические заболевания

Депрессия коморбидна большинству неврологических заболеваний, уровень распространенности варьирует от 20 до 50% среди пациентов с эпилепсией, инсультом, деменцией, болезнью Паркинсона и рассеянным склерозом (Kanner, 2005b). Заместительная терапия неврологических расстройств, например прием кортикостероидов, повышает риск депрессии как побочного эффекта терапии. Более того, фармакотерапия антидепрессантами обязательна при умеренной и тяжелой выраженности депрессии. Необходимо учитывать, что противоположный эффект антидепрессантов проявляется в повышении риска ухудшения неврологического состояния получавших лечение пациентов. К примеру, у пациентов, принимающих высокие дозы антидепрессантов, вероятность припадков значительно повышается. Это особенно важно при применении ТЦА; высокий риск был описан и в случае лечения мапротилином.

5.2.4.2.1. Эпилепсия

Описано взаимовлияние депрессии и эпилепсии (Kanner, 2005a). Резистентные к терапии пациенты после темпоральной лобэктомии зачастую страдают постхирургической депрессией (Kanner, 2003) и им может понадобиться фармакотерапия антидепрессантами. В противоположность этому, описано исчезновение депрессии после лечения эпилепсии методом резекции (Spenser et al., 2003).

Поскольку даже низкие терапевтические дозы антидепрессантов могут инициировать судорожные припадки у пациентов с эпилепсией, обязательна осторожная тактика лечения с использованием антидепрессантов наименьшей активности. Это в первую очередь касается ТЦА, т.к. они могут снижать судорожный порог. СИОЗС способны удлинять приступы, например во время ЭСТ (Curtan, 1995), или вызвать снижение уровня натрия в крови и, следовательно, снижение порога судорожной готовности (Pisani et al., 1999). Тем не менее флуоксетин и флувоксамин, вероятно, в наименьшей степени связаны с риском судорожных припадков (Pisani et al., 1999).

Должны быть продуманы возможные пути фармакокинетического взаимодействия антидепрессантов и антиконвульсантов, особенно карбамазепина.

5.2.4.2.2. Инсульт и деменция

Известно, что пациенты, страдающие тяжелой депрессией и нуждающиеся в госпитализации, находятся в группе риска по развитию цереброваскулярных заболеваний (Nilsson and Kessing, 2004). Пациенты, госпитализированные с инсультом, зачастую страдают не только от неврологических нарушений, но также и от депрессивных проявлений, требующих лечения. Была предложена концепция «атеросклеротической депрессии» (Krishnan and McDonald, 1995). Симптомы депрессии часто обнаруживаются при болезни Альцгеймера (Derouesne and Lacomblez, 2004) и других формах деменции, но трудноотличимы от симптоматики органической апатии, отсутствия активности и эмоциональной лабильности. Более того, депрессивная симптоматика является независимым фактором риска развития в последующем болезни Альцгеймера (Green et al., 2003; Ownby et al., 2006). Наличие депрессии в анамнезе ассоциируется с более быстрым формированием когнитивных нарушений у больных болезнью Альцгеймера и выраженными нейропатологическими изменениями в области гиппокампа (Rapp et al., 2006). Было высказано предположение, что

для депрессии и болезни Альцгеймера характерны одни и те же факторы риска, такие как пол, возраст, функциональное состояние сосудистой системы и аполипопротеин Е4 (APOE4) (Gallarda, 1999).

Тем не менее симптоматическая терапия постинсультной депрессии антидепрессантами может быть необходима (Hackett et al., 2004), но надо учитывать, что данные мета-анализа свидетельствуют об отсутствии какого-либо положительного влияния на когнитивное функционирование и работоспособность пациентов (Anderson et al., 2004). Описан хороший эффект профилактической терапии миртазапином в предотвращении постинсультных депрессий (Niedermaier et al., 2004; Ween, 2005). Конечно же, недопустимы нежелательные явления, свидетельствующие об ухудшении течения деменции, например за счет антихолинергического эффекта или повышения риска цереброваскулярных расстройств. Следовательно, СИОЗС, СИОЗН, СИОЗСиН, НаССА расцениваются как более благоприятные в сравнении с ТЦА.

5.2.4.2.3. Болезнь Паркинсона

Несмотря на то, что сведения о риске развития большой депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона несколько противоречивы (Hantz et al., 1994), есть данные, подтверждающие повышенную распространенность депрессии при болезни Паркинсона (БП) от 20-40% (Lieberman, 2006) до 50% (McDonald et al., 2003). Кроме того, депрессия может предшествовать диагностике болезни Паркинсона (Schuurman et al., 2002). Несмотря на то, что не было публикаций данных контролируемых исследований и лечение антидепрессантами при болезни Паркинсона дает неспецифические эффекты (Weintraub et al., 2005), лечение улучшает состояние пациентов и улучшает качество жизни (NN, 2002). В большинстве случаев СИОЗС и ИОЗСиН эффективны и хорошо переносятся (Lemke, 2002; Menza et al., 2004). Также потенциально эффективное лечение депрессии во время применения ингибитора MAO-B селегилина для лечения БП (Bodkin et al., 2002) может быть включено в схему лечения, несмотря на то, что терапевтическое влияние на депрессию в большинстве случаев невелико (Amsterdam, 2003). Необходимо учитывать потенциальную эффективность антихолинергического эффекта ТЦА при БП, но в связи с тем, что сопутствующие заболевания сердца, гиперплазия простаты или глаукома часто встречаются у пожилых пациентов с БП, применение таких препаратов у этой группы пациентов долж-

но быть осторожным (Cummings и Masterman, 1999). Имеются данные об умеренной связи применения СИОЗС с развитием побочных эффектов в виде экстрапирамидных двигательных расстройств у пациентов с повышенной чувствительностью (Schillevoort et al., 2002). В эти расстройства включаются острая дистония, акатизия и утяжеление паркинсонизма (NN, 2001). На основании этих наблюдений было сделано предположение о наличии взаимодействий между серотонинергическими и дофаминергическими системами (Lambert et al., 1998).

5.2.4.2.4. Диссеминированный энцефалит/рассеянный склероз

Несмотря на то, что у пациентов с рассеянным склерозом часто бывают аффективные нарушения без депрессии, такие как патологический смех или плач (Feinstein et al., 1999), тревога или эйфория (Diaz-Olavarrieta et al., 1999), была обнаружена связь между рассеянным склерозом и депрессией (Pattern et al., 1997). В этих случаях следует иметь в виду терапию антидепрессантами.

5.2.4.2.5. Мигрень

Депрессия является одним из наиболее часто встречающихся коморбидных заболеваний при хронической мигрени (Mercante et al., 2005). Коморбидная мигрень в значительной степени снижает качество жизни больных депрессией (Hung et al., 2006). В случае сочетания мигрени и большого депрессивного расстройства терапия антидепрессантами не только улучшает депрессивную симптоматику, но также может предотвращать приступы мигрени. ТЦА (амитриптилин) и СИОЗС (флуоксетин) были эффективны в обычных антидепрессивных дозах (Campo-Arias, 2004), но также было описано обострение приступов мигрени в процессе терапии СИОЗС (Bickel et al., 2005). Следует иметь в виду, что при лечении мигрени с использованием триптанов потенциально увеличивается риск развития серотонинового синдрома в случае сопутствующего применения СИОЗС, ингибиторов MAO или лития. Вследствие относительно малого количества данных о развитии серотонинового синдрома, который протекал в легкой или средней степени тяжести, совместное применение триптанов и СИОЗС или лития является относительным противопоказанием, тогда как применение ингибиторов MAO должно быть полностью исключено, в связи с недостаточным количеством опубликованных данных (Gardner and Lynd, 1998).

5.2.4.3. Инфекционные заболевания

Инфекционные заболевания часто сопровождаются синдромами психических нарушений, такими как депрессия. Это в одинаковой степени может быть как в острой фазе болезни, так и после адекватного лечения соматического состояния. К примеру, было опубликовано сообщение о развитии тревожно-депрессивного состояния после успешного лечения малярии (Dugbartey et al., 1998). Также отмечается высокая вероятность коморбидных психических нарушений, таких как депрессии, у больных, инфицированных гепатитом С (Butt et al., 2006). К тому же специфическая терапия соматического расстройства (интерферон или антибиотики) связана с повышением риска развития тяжелой депрессивной симптоматики. Инфекционные заболевания, поражающие нервную систему, такие как болезнь Лайма (Fallon and Nields, 1994) или нейросифилис (Pavlovic and Milovic, 1999), ассоциируются с психическими расстройствами, включая депрессивный эпизод.

Особого внимания заслуживает взаимосвязь между инфекцией вирусом иммунодефицита (ВИЧ) и СПИДом и депрессивными расстройствами: депрессия ассоциируется с поведенческим риском ВИЧ инфекции (Hutton et al., 2004), а ВИЧ инфекция ассоциируется с депрессией и суицидальным поведением (Jin et al., 2006; Porche and Willis, 2006). Детальнее см. в Maj et al., 1993.

Лечение как инфекционного состояния, так и депрессии должно проводиться адекватно с оценкой всех возможностей, включая фармакотерапию антидепрессантами. Необходимо также учитывать взаимодействие между антидепрессантами и соматической терапией – антибиотиками.

5.2.4.4. Новообразования и паранеопластический синдром

Стрессовые события жизни, включая тяжелое соматическое заболевание, в частности онкологическое, часто связаны с депрессивными симптомами и большим депрессивным расстройством (Monroe and Simons, 1991). Депрессия чаще всего возникает у пациентов, страдающих раком (Rodin et al., 2007). В недавнем сообщении показано, что частота депрессивных симптомов у больных раком составляет 19%, а большого депрессивного расстройства – 8% (Weddin et al., 2007). Более того, многие виды химиотерапии могут быть причиной фармакогенной депрессии (см. табл. 10).

Онкологи играют ключевую роль в скрининге психических расстройств, включая тревогу и де-

прессию у раковых больных (Miovic and Block, 2007). Лечение должно включать имеющиеся фармако- и психотерапевтические подходы и существенно улучшать качество жизни больных (Miovic and Block, 2007). Разумеется, неблагоприятные взаимодействия антидепрессантов с химиотерапией (см. гл. 5.2.4.1.3) могут провоцировать отрицательные эффекты в связи с недостаточностью функций почек (см. гл. 5.2.4.1.3) или печени (см. гл. 9.1.1.1). Преимущество должно отдаваться препаратам с низким потенциалом взаимодействия, таким как циталопрам, сертралин или венлафаксин. Наряду с этим в одном РКИ показана хорошая эффективность миансерина в таких случаях (Van Heeringen and Zivkov, 1996).

5.3. Эпидемиология депрессивных расстройств

Депрессивные расстройства очень распространены и к 2020 г. будут являться второй по счету причиной наибольшего количества лет нетрудоспособности (ЛН) (Всемирная организация здравоохранения, 2002). В Европе депрессия является важнейшей причиной нетрудоспособности с уровнем распространенности 5% в год (Paykel et al., 2005) и, согласно последним публикациям, по-прежнему недостаточно распознаваемым и леченым состоянием (Lecrubier, 2007). Ее распространенность на протяжении жизни исчисляется 16%, распространенность в течение 12 месяцев около 7% (Ebmeier et al., 2006; Kessler et al., 2003). Международный консорциум психиатрической эпидемиологии (ICPE) провел обследование 37 000 взрослых в 10 странах (в Америке, Европе, Азии) с использованием WHO-CIDI (Комбинированное диагностическое интервью Всемирной организации здравоохранения) (Robins et al., 1988; Wittchen, 1994).

Распространенность депрессии в течение жизни имела большую вариабельность от 3% в Японии до 16,9% в США, в большинстве стран она колебалась от 8 до 12% (Andrade et al., 2003). При расширенном исследовании ВОЗ домашних хозяйств с применением WMH-CIDI более 60 000 взрослых в 14 странах (в Америке, Европе, на Среднем Востоке, Африке и Азии), 12-месячная распространенность расстройств настроения колебалась от 0,8% (Нигерия) до 9,6% (США) (Dimytenaere et al., 2004).

Результаты этого исследования, а также результаты ICPE подчеркивают огромное влияние психосоциальных и культуральных факторов в манифестации и диагностике депрессии. Европейское исследование эпидемиологии психических расстройств (ESEMeD), проведенное с исполь-

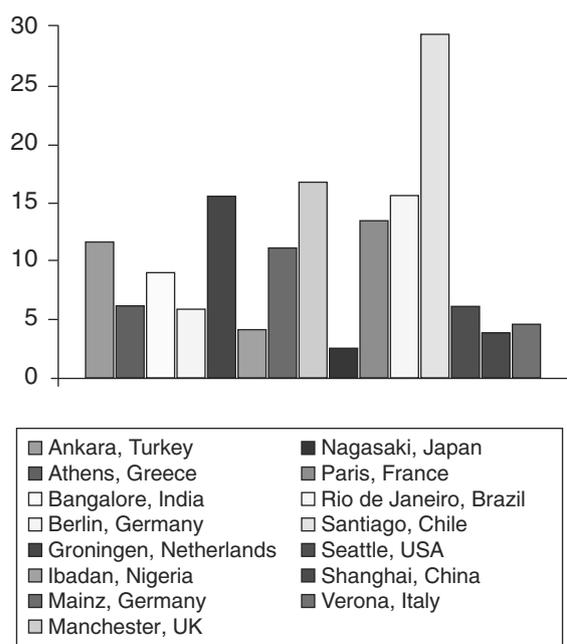


Рис. 1. Показатели распространенности депрессий в первичной сети в различных центрах ВОЗ (согласно Goldberg et al., Ustun et al., 1995)

зованием тех же методов, что и исследование ВОЗ, выявило уровень 12-месячной распространенности расстройств настроения, который составил 4,2% в 6 Европейских странах, что соизмеримо с результатами ВОЗ (Alonso et al., 2004). Низкая распространенность в Нигерии может быть объяснена тем, что большинство диагностических критериев депрессии и шкалы, используемые в развитых странах, не подходят для измерения функциональных расстройств в сельских сообществах Африки и что многие симптомы депрессии неправильно интерпретируются как признаки ВИЧ инфекции. При коррекции этой ошибки с использованием подходящих шкал и критериев симптоматики в исследовании Bolton et al. частота вновь выявленных заболеваний при осмотре населения составила 21% для депрессии в Уганде (Bolton et al., 2004).

Средний возраст начала заболевания от 20 до 30 лет (Ebmeier et al., 2006). Были выявлены отчетливые половые различия — женщины заболевали в два раза чаще, чем мужчины (Kessler, 2003). Средняя продолжительность депрессивного эпизода составляла 16 недель, около 90% пациентов страдало депрессией средней тяжести и тяжелыми формами, вызывавшими выраженное снижение функционирования (Kessler et al., 2003).

Таким образом, высокоэффективное и хорошо переносимое лечение необходимо всем пациентам,

но, к сожалению, только 50% пациентов получают какое-либо специальное лечение в зависимости от тяжести заболевания и пола, которое можно рассматривать как адекватное только в 25% случаев (Hamalainen et al., 2004; Kessler et al., 2003).

Таким образом, врачам и прочим работникам медицинских служб необходимы знания о диагностике и лечении депрессивных расстройств.

Особая важность для здравоохранения состоит в том, что в ближайшие годы распространенность депрессии будет увеличиваться (Sartorius, 2001). Основанием для этого прогноза стали демографические факторы (например увеличение ожидаемой продолжительности жизни), снижение уровня смертности у больных с хроническими соматическими заболеваниями, часто коморбидными депрессии, ятрогенные влияния (широкое распространение использования лекарственных средств, что повышает частоту депрессий), влияние социальных изменений (уменьшение поддержки семьи и увеличение числа людей, живущих в одиночку) и повышение уровня стрессовых нагрузок, наблюдаемое во многих странах. Хотя распространенность депрессии во всем мире остается приблизительно на одном уровне (2-7%), уровень совершаемых суицидальных попыток и завершаемых суицидов может отличаться для разных стран. Недавнее увеличение уровня суицидов в странах Восточной Европы является примером влияния социальных изменений на частоту суицидов (Sartorius, 1995).

6. Стандарты лечения

Согласно данным ВОЗ, менее 25% (в некоторых странах менее 10%) пациентов с депрессией получают хотя бы минимальное адекватное лечение: «Барьеры, препятствующие эффективному лечению, включают в себя нехватку ресурсов, специально обученного персонала, а также социальные стигмы, ассоциируемые с психическими заболеваниями, включая депрессию.

Доказано, что программы улучшения качества первичной медицинской помощи пациентам с депрессией совершенствуют:

- качество помощи,
 - удовлетворение лечением,
 - здоровье,
 - функционирование,
 - экономическую продуктивность и
 - благосостояние семьи при разумных расходах».
- (Всемирная организация здравоохранения, 2005a)

Для выполнения данной задачи, точно так же, как и в случае других психических заболеваний

(Goodwin, 2003), основы помощи пациентам с униполярной депрессией должны включать в себя:

- установление верного диагноза как можно быстрее в течение заболевания,
- получение всеми нуждающимися расширенной помощи.

Для достижения этих целей, сформулированных ВОЗ, важнейшим моментом является просвещение населения и работников здравоохранения, что позволит увеличить число пациентов с правильно установленным диагнозом и своевременно начатым лечением. При выставлении диагноза депрессии больному должен быть обеспечен полный доступ к психиатрическим и дополнительным службам. Даже в высокоразвитых странах существует огромный разрыв между относительно высоким уровнем распространенности депрессивных расстройств и редкой обращаемостью и поздним началом антидепрессивной терапии (Henkel and Möller, 2005).

К сожалению, эти стандарты реализуются в отношении незначительного количества больных. Нередко диагноз и лечение предоставляется другими источниками, например знахарями.

6.1. Диагностика

При сравнении рекомендаций и клинической практики в различных странах становится очевидно, что не достигнут всеобщий консенсус в вопросе, кто именно должен ставить диагноз депрессии. В то время как в большинстве европейских руководств, включая руководство WFSBP (Bauer et al., 2002b), содержится прямое или косвенное упоминание специально обученного психиатра, ставящего диагноз депрессии, в некоторых обзорных трудах специалистов из США признается роль врачей первичного звена медицинской помощи в установлении диагноза и начале первого этапа лечения. Консультация психиатра необходима, если у пациента не отмечается явного улучшения состояния в течение восьми недель после начала лечения или если врач первичной помощи считает случай серьезным (Wittchen and Pittrow, 2002). Помимо потенциальных соображений экономической эффективности, основной аргумент в данном случае состоит в том, что обычно врачу первичной помощи удобней диагностировать и лечить депрессию, т.к. он несет ответственность за общий уход за пациентом, включая другие текущие заболевания, и таким образом оказывается способным эффективнее наблюдать за совместимостью лекарственных препаратов. Кроме того, пациенты обычно предпочитают сначала обращаться к врачу первичной помощи в связи с со-

Таблица 8. Частота клинических признаков депрессии, различающихся по ее выраженности на основе выборки 486 пациентов (адаптировано по Beck, 1967)

Клинические признаки	Выраженность депрессии			
	Отсутствует (%)	Легкая (%)	Умеренная (%)	Тяжелая (%)
Печальное лицо	18	72	94	98
Застывшая поза	6	32	70	87
Рыдания во время беседы	3	11	29	28
Замедленная речь	25	53	72	75
Сниженное настроение	16	72	94	94
Суточные колебания настроения	6	13	37	37
Суицидальные желания	13	47	73	94
Затруднения принятия решений	18	42	68	83
Переживание безнадежности	14	58	85	86
Чувство неадекватности	25	56	75	90
Осознаваемая вина	27	46	64	60
Утрата интереса	14	56	83	92
Утрата мотивации	23	54	88	88
Утомляемость	39	62	89	84
Нарушения сна	31	55	73	88
Утрата аппетита	17	33	61	88
Запоры	19	26	38	52

матическими жалобами, обычно являющимися частью депрессивного синдрома. Важная роль врача первичной помощи также подчеркивается в немецком исследовании (Wittchen et al., 2002), демонстрирующем, что 10,9% пациентов в случайной выборке посещающих врача первичной помощи страдают депрессиями. Однако только у 55% из них лечащие врачи признали наличие депрессии, несмотря на то, что 72% врачей первичной помощи, участвовавших в исследовании, считали свою компетенцию в области диагностирования депрессий хорошей.

С целью изучения уровня распознаваемости депрессии как психического нарушения врачами первичного звена датские исследователи оценивали точность диагностики депрессии в соответствии с клиническими рекомендациями для депрессий. Они установили, что нераспознаваемость, неверные диагнозы и неправильное лечение касалось не только больных с легкой или кратковременной депрессией, но и больных с выраженной депрессивной симптоматикой, которые обращались к общесоматическим врачам при-

близительно с частотой 8,2 раза в год в течение всего периода депрессивного состояния (Van Os et al., 2006). Подчеркивалась необходимость учебных программ, которые могли бы помочь в выявлении депрессий и оказании первичной помощи (Van Os et al., 1999).

Таким образом, аргументы в пользу консультации психиатра на ранних этапах включают в себя сложность установления дифференцированного диагноза в случае депрессивных расстройств, включая все соображения, приведенные выше, а также, что важнее всего, необходимость наличия соответствующих опыта и знаний для оценки возможности самоубийства или, в редких случаях, также и убийства.

При условии ограниченности материальных ресурсов, выделяемых на здравоохранение, например в развивающихся странах, где психиатры часто буквально сидят на голодном пайке, пациентам необходимо обеспечить по крайней мере доступ к персоналу, обладающему необходимыми знаниями и опытом, для того чтобы диагностировать депрессию, например специально обученным медицинским сестрам.

При наличии материальных ресурсов рекомендуется рассмотреть соответствие основных симптомов депрессии критериям DSM-IV (Американская психиатрическая ассоциация, 1994) или МКБ-10 (Всемирная организация здравоохранения, 1992) для повышения уровня уверенности в диагнозе депрессии и надежности диагностики. В этом, в особенности в случае возникновения сомнений, могут помочь структурированные интервью, например Структурированное клиническое интервью для диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям (SCID). В силу больших временных затрат на проведение SCID в условиях первичной помощи применение более краткого Международного нейропсихиатрического мини-интервью (MINI) может обеспечить вполне надежные диагнозы по DSM-IV или МКБ-10. Сопутствующие заболевания, в особенности тревожные расстройства и злоупотребление алкоголем или наркотиками, часто могут скрывать лежащее в основе симптомов депрессивное расстройство; с другой стороны, при установлении диагноза депрессии пациенты обязательно должны быть обследованы на предмет выявления других основных психических расстройств, так как это влияет на выбор лечения. Органические расстройства, такие как неврологические заболевания, например рассеянный склероз или какие-либо иные поражения подкорковой и корковой областей головного

мозга, лимбических структур, должны быть в любом случае исключены.

При установлении диагноза большого (униполярного) депрессивного расстройства следует оценить тяжесть симптоматики, функционального ухудшения и снижения качества жизни. При возможности это необходимо сделать на основании не только беседы с пациентом, но и анамнеза, предоставленного родственниками, и объективных данных, например недавних отпусков по состоянию здоровья. Не только для характеристики депрессивного синдрома, но и для выбора соответствующего лечения и его условий, во время первого посещения врача необходимо оценить наличие психотических симптомов и, что важнее всего, суицидальных мыслей или планов у пациента. Прежде всего суицидальность, как серьезная опасность в случае депрессивных расстройств, определяет план дальнейшего лечения, и в некоторых случаях необходимо задержать пациента в стационаре даже против его желания. При условии, что более чем 10% пациентов с депрессивными расстройствами совершали попытки самоубийства (Angst et al., 2005), острая суицидальность является чрезвычайной медицинской ситуацией, требующей немедленных и последовательных действий. Для получения полной клинической картины перед началом лечения следует проводить интервью с пациентом и, если возможно, с его родственниками для выяснения анамнеза заболевания и истории его лечения, равно как и обстоятельств течения и лечения всех сопутствующих психических и соматических заболеваний, включая лечение непсихиатрическими медикаментами. Поскольку психосоциальные факторы могут повлиять на начало депрессивного эпизода и воспрепятствовать успешному лечению, события последнего времени в жизни пациента следует тщательно записывать, потому что такие записи могут помочь при психотерапевтическом вмешательстве на раннем этапе, помимо медикаментозного лечения.

В особенности в случае, если пациент слабо восприимчив к лечению, правильность поставленного диагноза должна подвергаться постоянным повторным проверкам. Например, успеху лечения может воспрепятствовать продолжающееся злоупотребление алкоголем или наркотиками или расстройства личности. В дополнение к этому, не только при первичном ознакомлении с анамнезом пациента, но и далее в процессе лечения пациент и его родственники должны интервьюироваться на предмет выявления вновь появляющихся (гипо)маниакальных симптомов, поскольку в большинстве случаев биполярное рас-

Блок-схема 2. Принцип доступа к помощи (согласно руководству ВАР)

- Необходимо предоставлять возможность осмотра профессиональным психиатром²⁹ с учетом возможностей применения как медицинского, так и психологического лечения депрессивных расстройств.
- Пациент должен иметь доступ к врачебному вмешательству на ранних стадиях заболевания, включая возможность госпитализации.
- Обязательно использование законных методов задержания для успешного ведения рискованных состояний в острых случаях серьезной депрессии, сопряженной с суицидальностью.
- Необходимо проводить постоянное амбулаторное наблюдение, поскольку многим пациентам может также понадобиться более сложное вмешательство в условиях сообществ.

стройство проявляется первоначально в виде депрессивного эпизода. Появление (гипо)маниакальных симптомов обычно ведет к изменению плана лечения, например прекращению приема антидепрессантов и переходу на тимостабилизаторы.

6.2. Доступ к психиатрическим службам

Следующие принципы доступа к психиатрическим службам были взяты из руководства ВАР по лечению биполярных расстройств (Goodwin, 2003), но они также применимы к униполярной депрессии (блок-схема 2).

Ранее уже рассматривался вопрос, кому следует устанавливать диагноз и начинать лечение: врачу первичной помощи, врачу общего профиля или специально обученному психиатру. В отношении свободного доступа к обследованию психиатром, включая возможность прямой госпитализации, необходимо заметить, что политика в области здравоохранения и страхования в разных странах пока не всегда придерживается этих стандартов, или же этот процесс может осложняться нехваткой материальных ресурсов. В любом случае, учитывая последствия неадекватно установленного диагноза и неадекватного лечения (включая обстановку лечения), что ведет к увеличению времени заболевания, хронификации и, в конечном итоге, к потенциальному суициду, необходимо принять меры по внедрению этих стандартов по всему миру.

6.3. Расширенная помощь

Во всех руководствах, например Американской психиатрической ассоциации (APA, 2000), WFSBP (Bauer et al., 2002b, Bauer et al., 2002a), существует общее понимание того факта, что вне

зависимости от выбора того или иного типа медицинского вмешательства и лечения, общие компоненты психиатрического лечения и психотерапевтической поддержки должны начинаться на первом же этапе вмешательства и продолжаться в течение всего периода лечения (Bauer et al., 2002b). На первом этапе необходимо установить терапевтический альянс. Это означает, что психиатр или врач общего профиля принимает на себя всю ответственность за диагностирование, физический осмотр, прочие анализы и исследования, а также объяснение плана лечения пациенту и его родственникам. Он должен выделить время на то, чтобы выслушать жалобы пациента и всегда четко, понятно и правдиво сообщать пациенту свое мнение. Вместе с пациентом он должен разработать план лечения и определить подходящую для этого обстановку, а также, в случае назначения амбулаторного лечения, установить график посещений. На острой стадии рекомендованы посещения раз в неделю или раз в две недели (Bauer et al., 2002b), на последующей стадии и после исчезновения симптоматики адекватной считается частота посещений приблизительно раз в месяц (Bauer et al., 2002b). В случае предоставления в то же время психотерапевтической поддержки со стороны психотерапевта необходимо столь же часто проводить встречи и обсуждения состояния и динамики пациента между лечащим врачом и психотерапевтом. Дополнительно следует указать на необходимость в преемственности информации между психиатром и врачом первичного звена о соматическом статусе больного и рекомендованных лабораторных исследованиях в процессе терапии антидепрессантами.

Другие аспекты расширенной помощи, например контроль использования терапевтических медикаментов, рассматривается подробнее в гл. 9.1.1.1.3.

На уровне первичного медицинского звена была показана краткосрочная рентабельность интегрированных мероприятий по улучшению качества, включающих комбинации просвещения

²⁹Поскольку в мире существует немного профессиональных психиатров, психологи и хорошо обученные медсестры могут помочь осуществлять заботу о депрессивных пациентах.

Блок-схема 3. Другие принципы, извлеченные из труда Goodwin (Goodwin et al., 2003), гласят:

- Имейте представление о заболевании и проводите обучение пациента и его родственников.
- Будьте в курсе новых подходов к диагностике и лечению путем постоянного медицинского образования.
- Старайтесь основывать лечение на объективных данных, а не на собственных представлениях.
- Используйте объективные доказательства при назначении препаратов для лечения острой стадии заболевания, установления рисков рецидива и преимуществ психотерапевтической поддержки для пациента.
- Информировав пациента и его родственников о заболевании, вы можете улучшить соблюдение режима лечения.
- Кроме того, пациенты и их родственники должны быть информированы о возможных побочных действиях медикаментов и о потенциальной возможности возникновения симптомов, ставящих под вопрос изначально поставленный диагноз, например появление (гипо)маниакальных симптомов.
- Информируйте пациентов о стрессовых факторах, о влиянии нарушений сна, важности регулярной деятельности и ранних признаках рецидива.
- Информируйте пациентов о негативных исходах лечения при злоупотреблении алкоголем или наркотиками и в случае необходимости проводите соответствующие консультации и предлагайте лечение.
- Оценивайте и лечите функциональные нарушения, предоставляйте пациенту и его семье реалистичную информацию о способности пациента работать и функционировать внутри семьи. Определяйте возможность предоставления психосоциальной поддержки сообществ и помогайте пациенту наладить с ними контакты.

врачей и пациентов, сестринский патронаж, интенсивную поддержку специализированной психиатрической службы и мониторинг приверженности больного режиму приема лекарств. Однако в процессе продолжительного наблюдения эти преимущества терялись. В этом случае эффективными и рентабельными оказались простые и относительно недорогие мероприятия – поддержка по телефону, сестринские консультации и подсчет количества таблеток (Gilbody et al., 2003a; Gilbody et al., 2003b).

7. Цели лечения – реакция, ремиссия, выздоровление

Традиционно этапы лечения подразделяются на острое (купирующее), продолжающееся (стабилизирующее) и поддерживающее (профилактическое) лечение.

Клинические испытания фокусируются на уменьшении симптоматики, которое измеряется соответствующими шкалами, например количеством баллов по шкале Гамильтона (Шкала депрессии Гамильтона, HDRS; Hamilton, 1967), и в зависимости от этого определяется реакция на лечение и ремиссия (обычно сокращение начального количества баллов на 50% считается «реакцией», а разовое падение счета – «ремиссией»). Очевидно, что клиническое лечение депрессии гораздо шире этих критериев, которые лишь предоставляют объективные данные эффективности лечения.

Хотя ремиссия и признается как оптимальная результативность терапии депрессии, однако не су-

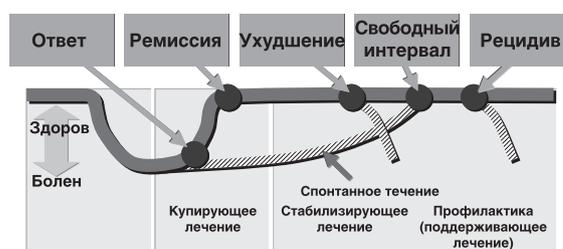


Рис. 2. Долговременное лечение депрессии (по Kupfer, 1991; с модификацией)

ществует общепризнанного определения ремиссии (Israel, 2006).

- Цели клинического лечения могут быть разделены на острые, промежуточные и долговременные. Конечной целью острого лечения является достижение ремиссии, что означает не только отсутствие симптомов (в смысле отсутствия соответствия критериям диагноза заболевания, а также отсутствия или наличия минимальных остаточных симптомов), но также и явные улучшения психосоциального функционирования и занятости. Промежуточные цели состоят в дальнейшей стабилизации и предотвращении рецидива, исключении субсиндромальных симптомов и восстановлении прежнего функционального уровня. Долговременная цель состоит в предотвращении дальнейших эпизодов, поддержании функциональных возможностей и удовлетворительного качества жизни (АНСРР, Agency for Health Care Policy and Research, 1999; Американская психиатрическая ассоциация, 2000; Bauer et al., 2002b).

Блок-схема 4. Определение терапевтической реакции и ремиссии (Thase, 2003)

- Традиционное определение терапевтической реакции на антидепрессивную терапию включает 50% улучшение симптоматики³⁰.
- Ремиссия определяется как отсутствие симптомов депрессии и полное восстановление преморбидного уровня функционирования. В большинстве РКИ ремиссия определяется пороговым значением клинической шкалы, выраженным в абсолютных единицах (например HAM-D баллы ≤ 7).
- Полным выздоровлением (восстановлением) считается полный возврат социального и трудового функционирования без какой-либо остаточной депрессивной симптоматики.

Блок-схема 5. Выбор специфического лекарства

При возможности выбора среди имеющихся различных антидепрессантов в первую очередь должна учитываться доказанная эффективность. Далее должны приниматься во внимание не только тип депрессии, но и предыдущий опыт применения антидепрессантов, особенно возможные проблемы, связанные с переносимостью при наличии коморбидных расстройств, и, в конечном итоге, предпочтения пациента после объяснения ему плюсов и минусов предполагаемого препарата.

- С точки зрения пациента, важнейшие критерии ремиссии — это присутствие признаков хорошего психического здоровья, например оптимизма и уверенности в себе, возвращение к прежнему, нормальному состоянию и обычному функционированию (Zimmerman et al., 2006).
- Однако наиважнейшая цель на всех стадиях заболевания состоит в том, чтобы предотвратить самоубийство как наиболее опасный и, к сожалению, все еще часто встречающийся исход депрессии (Angst et al., 2005).

Очень важно регулярное отслеживание и документирование достижения этих целей лечения, поскольку таким образом принимаются решения о дальнейшем лечении.

7.1. Купирующее (острое) лечение

Начало лечения антидепрессантами всегда является первой частью общего плана лечения, включая факультативно психотерапию, психообразование и психосоциальную поддержку.

В зависимости от места оказания помощи (амбулаторно или стационарно), медицинского состояния пациента и прошлых опытов применения лекарств, способ титрации препарата может значительно варьироваться. В амбулаторной практике рекомендуется начинать лечение с минимальных эффективных доз, для лучшей переносимости. При отсутствии побочных эффектов или при редукции побочных эффектов в течение нескольких дней, можно производить следующее увеличение дозы в пределах указанных стандартных дозировок (см. табл. 11), до тех пор пока симптоматика не начнет ослабевать. В условиях, ког-

да специализированная помощь недоступна, например в общесоматическом стационаре, важнейшими критериями выбора препарата должны быть удобство его применения, хорошая переносимость и незначительный потенциал лекарственного взаимодействия. В этом плане препаратами первого выбора являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) другие препараты нового поколения с благоприятным профилем побочного действия (Voellinger et al., 2003). Вне зависимости от выбранного препарата следует иметь в виду, что оценивать достаточность его действия следует лишь спустя несколько недель после его приема. До настоящего времени не существует определенных биологических прогностических показателей возможной терапевтической реакции при антидепрессивной терапии. Однако отдельные изменения психической симптоматики в виде раннего улучшения двигательной заторможенности или снижение тревоги могут быть связаны с клиническим профилем выбранного класса препаратов и, соответственно, использоваться как прогностический показатель последующей терапевтической реакции (Katz, 2004). Это также справедливо в отношении сравнения эффективности ТЦА и психотерапии — у amitриптилина наблюдается опережающее действие в отношении вегетативной симптоматики при депрессии, тогда как при пси-

³⁰Терапевтический ответ и ремиссия обычно измеряются на основе использования таких инструментов, как оценочная шкала депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) или шкала депрессии Гамильтона (HAM-D). В сравнительных РКИ важно определить временной интервал, после которого достигнуты терапевтический ответ или ремиссия.

хотерапии отмечается отсроченный эффект в отношении эмоционального фона, суицидальных мыслей, продуктивности и возобновления интереса к привычным занятиям (DiMascio et al., 1979). Раннее появление признаков является также значимым прогностическим показателем последующей результативности лечения (Stassen et al., 1996, 1997; Stassen and Angst, 1998).

Если до этого пациент принимал флуоксетин или ингибиторы МАО, необходимо соблюсти 2-недельный перерыв для выведения препарата (до 4 недель в случае перехода с флуоксетина на ингибиторы МАО), особенно если планируется проводить лечение серотонинергическим препаратом. Иначе возможно возникновение серотонинового синдрома, который иногда приводит к летальному исходу (Haddad, 2001). Серотониновый синдром характерен не только для СИОЗС, но и для других соединений с серотонинергическим действием, например для венлафаксина в комбинации с ИМАО (Phillips and Ringo, 1995). При переключении на обратимые ингибиторы МАО, например моклобемид, достаточен перерыв в несколько (2-3) дней (Dingemans et al., 1995; Dingemans et al., 1998). Для более детальной информации о переносимости ИМАО см. гл. 9.1.3.2.

С другой стороны, мгновенное прекращение антидепрессивной терапии обычно не может быть рекомендовано, однако быстрое переключение все же предлагается (Wohlrreich et al., 2005b; Wohlrreich et al., 2005a). При переключении с одного препарата на другой рекомендуется постепенное изменение дозировок обоих препаратов, назначаемых внахлест, кроме тех особых случаев назначения препаратов, например необратимых ингибиторов МАО, требующих обязательного периода вымывания (Larsen, 1988).

Внезапное прекращение лечения может привести к симптомам отмены (9.1.1.3.2), которые были описаны для всех типов антидепрессантов, но особенно характерны для ингибиторов МАО, венлафаксина, СИОЗС, в первую очередь для пароксетина, и в меньшей степени для флуоксетина и эсциталопрама (Baboolal, 2004; Haddad, 1998; Rosenbaum et al., 1998; Schatzberg et al., 2006). Частота возникновения синдрома отмены после терапии антидепрессантами колеблется в пределах 10-60% в зависимости от класса препарата и методики исследования со средним значением в 20% (Warner et al., 2006). Обзор базы данных по контролю за лекарственными средствами Франции показал, что СИОЗС в большей степени, чем другие антидепрессанты, ассоциируются с риском формирования синдрома отмены (OR, 5.05; 95% CI: 3.81-6.68) и в частности венлафак-

син и пароксетин (OR, 12.16; 95% CI: 6.17-23.35 и OR, 8.47; 95% CI: 5.63-12.65 соответственно) (Trenque et al., 2002). Синдром отмены может также проявляться у новорожденных, матери которых принимают СИОЗС. В базе данных отмечено 93 вероятно связанных с СИОЗС случаев неонатального синдрома отмены. Это количество было сочтено достаточным для того, чтобы усмотреть причинно-следственную связь. 64 из них были связаны с приемом пароксетина, 14 с флуоксетином, 9 с сертралином, 7 с циталопрамом (Sanz et al., 2005a). Следует также отметить, что новейшее фармакологическое средство агомелатин не ассоциируется с симптомами отмены (Montgomery et al., 2004c). Синдром отмены антидепрессантов напоминает признаки гриппа и до некоторой степени похож на признаки активации, появляющиеся при формировании серотонинергического синдрома. Симптомы могут включать возбуждение, нарушение сна, потливость, неприятные гастроинтестинальные ощущения и головную боль и могут держаться до 2 недель. Эта симптоматика увеличивает риск раннего рецидива (Fava, 2003; Harvey et al., 2003) и может негативно влиять на терапевтический альянс (Garner et al., 1993). Внезапное прекращение лечения ТЦА может привести к возникновению холинергического синдрома у восприимчивых пациентов, особенно у пожилых и пациентов с неврологической симптоматикой (Garner et al., 1993).

Сведения о предположительной эффективности назначаемого препарата несколько различаются при сравнении нескольких экспертных обзоров и руководств. Для лечения острых состояний имеется несколько рекомендаций относительно того, как долго следует ожидать действия препарата первой линии и когда следует менять препарат в зависимости от времени и достигнутых результатов. Было подсчитано, что все доступные антидепрессанты в 50-75% случаев вызывают терапевтический ответ у пациентов со средней или тяжелой депрессией, что означает, что 25-50% пациентов не реагируют в полной мере на препараты первой линии.

Более высокий уровень болевых синдромов и соматизации предполагает более продолжительный период достижения ремиссии. По данным шведского популяционного исследования, выраженность болевых синдромов коррелирует с тяжестью депрессии (Andersson et al., 1993). При вторичном анализе исследования комбинации терапии имипрамином и межличностной психотерапии болевой синдром может считаться маркером депрессии, устойчивой к терапии (Karp et al., 2005). Авторы этого исследования подчеркивают,

что больные, страдающие рекуррентной депрессией, должны быть отдельно скринированы на предмет хронических болевых синдромов, поскольку наличие этих синдромов предполагает более агрессивное лечение с использованием антидепрессантов двойного механизма действия.

Судить о том, действует ли препарат в должной мере, можно применяя проверенные оценочные шкалы. Как было отмечено Rush и Kupfer (Bauer et al., 2002b; Kupfer et al., 1983), об отсутствии реакции на препарат можно судить, если изначальная тяжесть симптоматики уменьшилась меньше чем на 25%, о частичной реакции — при 26-49% уменьшения начальной симптоматики и реакции на лечение — при снижении симптоматики >50%. В руководстве WFSBP рекомендуется проводить наблюдение в течение 6 недель при лечении в острой стадии и 8-10 недель для окончательного определения редукции симптоматики (Bauer et al., 2002c). Это несколько отличается от рекомендаций, разработанных в ходе консенсуса на круглом столе и опубликованных Hirschfield et al., которые предлагали сменять антидепрессант в случае отсутствия реакции после четырех недель лечения. Пациентам, у которых реакция остается лишь частичной, после 6-8 недель лечения следует назначать более высокие дозы, что может сопровождаться либо назначением препаратов, усиливающих эффект антидепрессантов, либо действиями по переходу на другой препарат (Hirschfield et al., 2002; Quitkin et al., 2005). Эти рекомендации основаны, помимо прочего, на данных Nierenberg et al. (Nierenberg et al., 2000), которые доказали, что у пациентов, не достигших уменьшения тяжести симптоматики хотя бы на 30% в течение четырех недель лечения флуоксетином, вероятность реакции на лечение после восьми недель составляет лишь 12-27%. Подобные данные были получены (Stassen et al., 1998) в ходе контролируемого исследования по сравнению моклобемида и флуоксетина, в ходе которого начало улучшения наступало в течение первых трех недель лечения более чем у 70% пациентов и не было доказательств наступления выраженного улучшения после этого срока. Тем не менее существуют данные о том, что некоторым, особенно пожилым, пациентам требуется больше времени на реакцию на антидепрессант (до 12 недель) (Furukawa et al., 2000). Для преодоления периода до начала улучшения симптоматики вследствие начала действия антидепрессантов и для быстрого облегчения нарушений, таких как возбуждение, нарушение сна, можно кратковременно назначить бензодиазепины, поскольку также есть некоторые данные о том, что они могут ускорить время

ответа на антидепрессанты (Furukawa et al., 2000; Furukawa et al., 2001a; Furukawa et al., 2001b; Smith et al., 2002). Однако надо иметь в виду, что депрессивные пациенты, проходящие лечение в местных центрах психического здоровья, нередко длительное время получают бензодиазепины, что не соответствует рекомендациям (Clark et al., 2004; Valenstein et al., 2004). Как дополнительное средство потенцирующей терапии могут рассматриваться депривация сна и светотерапия.

В установлении истинной устойчивости к терапии в случае отсутствия реакции или недостаточных доз может помочь терапевтический мониторинг препаратов (ТМП) (см. также гл. 9.1.1.1.3). ТМП основан на гипотезе, что существует доказуемая связь между концентрацией препарата в плазме и его клиническими эффектами (терапевтические эффекты, побочные эффекты и токсичность). Эта гипотеза в целом надежно подтверждена для лития и для ТЦА — нортриптилина, амитриптилина, дезипрамина и имипрамина (Baumann et al., 2005). Но результаты не вполне согласуются с данными, касающимися других трициклов, СИОЗИС и некоторых недавно введенных в практику антидепрессантов, за исключением Венлафаксина (Cogburn and Guelfi, 2000). По экономическим причинам ТМП (измерение уровня в плазме одного психоактивного вещества, включая его метаболиты, стоят от 20 до 80 евро) (Baumann et al., 2005), эта процедура должна быть оставлена за случаями, где можно продемонстрировать связь между длительным поддержанием концентрации в сыворотке и побочными эффектами и при наличии на данном этапе клинических проблем, например недостаточный терапевтический ответ, побочные эффекты, предположительно связанные с передозировкой и т.п. Более того, измерение уровня препарата в сыворотке должно производиться только при постоянных условиях (по крайней мере на протяжении пяти периодов полувыведения препарата, для большинства препаратов спустя одну неделю после повышения или снижения дозы) и когда концентрация препарата оказывается на минимуме (за порогом). Некоторые факторы могут нарушать концентрацию антидепрессантов в плазме, включая его абсорбцию и экскрецию, биодоступность и связывание с белками плазмы. Эти факторы детерминируют период полувыведения препаратов, точнее, полужизни препарата в плазме. Соответственно короткий (около 2-10 часов) для венлафаксина, тразодона, транилципромина, моклобемида либо более длительный период, например 3-15 дней для флуоксетина и его метаболита норфлуоксетина.

Некоторые потенциальные фармакокинетические взаимодействия между антидепрессантами и другими препаратами могут быть обусловлены общими закономерностями метаболизма при участии ингибирования фермента цитохрома P-450 (CYP) (см. гл. 9.1.1.1.2). Генетически детерминированный полиморфизм CYP2D6 и CYP2D19 имеет существенное клиническое значение для антидепрессантов, являющихся субстратами этих энзимов, включая трициклические антидепрессанты (ТЦА), некоторые СИОЗС, венлафаксин и мirtазапин. Приблизительно 5-8% представителей белой расы являются т.н. плохими метаболиторами (ПМ), 1-7% – сверхбыстрыми метаболиторами (СМ) (Baumann et al., 2005); у первых это приводит к повышению уровня в сыворотке, а позднее к недостаточному поддержанию концентрации. В азиатских популяциях ПМ встречаются значительно реже (около 1% – среди тайцев, китайцев и японцев, до 4,8% – индийцев) (Kitada, 2003). Однако другие энзимы вариабельны, что требует дальнейших исследований (Morrison and Levy, 2004).

Сопутствующий прием препаратов (по поводу соматических заболеваний) через те же энзимы влияет на метаболизацию. Например, некоторые СИОЗС, которые ингибируют CYP2D6, особенно флуоксетин и пароксетин, а также бупропион, могут проявлять клинически значимое ингибирование с последовательным повышением сывороточного уровня других веществ, например антиаритмиков, антагонистов бета-блокаторов типа пропранолола или метопролола, а также опиоидов, например кодеина. Другие антидепрессанты, включая имипрамин, нефазодон и ребоксетин³¹, метаболизируются с участием CYP3A4; некоторые антидепрессанты, например норфлуоксетин (метаболит флуоксетина) и флувоксамин, также проявляют свойства ингибирования этого энзима (Baumann et al., 2005). Таким образом, ТМП может служить важным инструментом в мониторинге взаимодействий в случаях потенцирования или комбинации разных видов терапии (Baumann et al., 2005).

Если выбранное лечение антидепрессантом эффективно и достигнута симптоматическая ремиссия, рекомендуется продолжать прием антидепрессанта в неизменной дозе, хотя побочные эффекты требуют последовательного снижения доз. Рекомендуется сохранять полную дозу купирующего препарата на этапе поддерживающей терапии. Frank et al. и Franchini et al. показали,

что у пациентов, которые во время поддерживающей терапии получали только половину дозы купирующей фазы (речь идет об имипраме или пароксетине, соответственно) частота рецидивов оказалась значимо выше, чем у тех, кто принимал полную дозу (Franchini et al., 1998; Frank et al., 1990). Таким образом, частая клиническая практика снижения доз для поддерживающей терапии не имеет доказательной основы и может увеличивать риск ухудшения состояния. Ситуация может быть иной, когда полный ответ в течение купирующей терапии уже был достигнут низкими дозами антидепрессантов; в этом случае может быть оправдано продолжение лечения низкими дозами препарата (Furukawa et al., 2003).

7.2. Стабилизирующее и поддерживающее лечение

После первичной ремиссии острого депрессивного состояния дальнейшее лечение должно обеспечить стабилизацию, предотвратить ранние рецидивы, улучшить динамику функционального состояния и стимулировать восстановление психических функций. Обычно рекомендуется продолжать монотерапию или комбинированное лечение эффективным антидепрессантом в течение не менее трех-шести месяцев (Hirschfeld, 2000, также см. табл. 9), однако для пациентов с длительными эпизодами в анамнезе предусмотрено более продолжительное дальнейшее лечение (Ramana et al., 1995). Результаты проспективного исследования с последующим 15-месячным наблюдением пациентов с депрессиями показывают, что сохраняющиеся резидуальные симптомы являются предвестниками последующих ранних рецидивов, которые происходят в 76% (13/17) всех случаев присутствия остаточных симптомов и в 25% (10/40) случаев при отсутствии этих симптомов (Ramana et al., 1995). Поэтому рекомендовано продолжать лечение вплоть до полного подавления всех симптомов (Prien, 1990).

Тем не менее у пациентов с невылеченным эпизодом в анамнезе индивидуальная продолжительность дальнейшего лечения определяется по результатам опроса, помогающего выяснить, сколько прошло времени до спонтанного выздоровления. Например, если предыдущий невылеченный эпизод длился 9 месяцев, дальнейшее лечение данного эпизода должно длиться не менее такого же срока. В большинстве же случаев должно быть рекомендовано лечение от 6 месяцев до 2 лет (Burrows, 1992; Burrows et al., 1993).

³¹Ребоксетин присутствует на рынке в Европе, но не в США.

Таблица 9. Избранные рекомендации по продолжительности лечения антидепрессантами после реакции на лечение в острой стадии (Geddes et al., 2003)

	Рекомендуемая продолжительность дальнейшего лечения после медицинского вмешательства при остром эпизоде (месяцы)	Кол-во эпизодов, указывающее на необходимость проведения более продолжительного «поддерживающего» лечения
Британское Соглашение о консенсусе по борьбе с депрессией (Paykel and Priest, 1992)	4-6	≥2
Американское агентство политики в области здравоохранения и научных исследований (Agency for Health Care Policy and Research, 1993)	4-9	≥3
Британская ассоциация психофармакологии (Anderson et al., 2000)	6	≥3 в последние 5 лет (≥ 6 в целом)
Американская психиатрическая ассоциация (American Psychiatric Association, 2000)	4-5	Не определено
Корейское руководство (Lee et al., 2006)	6-12	От 2 лет и более для пациентов: <ul style="list-style-type: none"> – с тремя и более эпизодами – с двумя эпизодами + наличие аффективных расстройств в семейном анамнезе – с коморбидной дистимией – с рецидивом в анамнезе в течение одного года после прекращения терапии – с тяжелым депрессивным эпизодом – с плохим ответом на купирующую терапию в анамнезе
Бразильское руководство (Fleck et al., 2003)	6	3 и более за последние 5 лет (или 5 и более в целом)
Австралийское и Новозеландское руководство (Ellis, 2004)	12	При рекуррентной депрессии: до 3 лет

В случае если было принято решение о проведении длительного поддерживающего лечения (профилактики), переход от стабилизирующего к поддерживающему лечению обозначен достаточно нечетко. Однако если к профилактике нет показаний или если пациент отказывается продолжать медикаментозное лечение, активно рекомендуется постепенное снятие препарата путем снижения дозы в конце периода дальнейшего лечения. Фаза снижения дозы должна занимать не менее 4-6 месяцев (Bauer et al., 2002c).

Поддерживающее лечение обычно рекомендуется в случае рецидивирующих эпизодов, особенно если предыдущий эпизод имел место в течение 5 лет до настоящего или если было трудно добиться

ремиссии. Согласно некоторым руководствам, например руководству WFSBP, пациентам с рецидивирующими эпизодами в отсутствие иных рисков необходимо поддерживающее лечение в течение 5-10 лет. В данном руководстве рассматривается пожизненное профилактическое лечение для пациентов с высокой степенью риска рецидивов, особенно если две или три попытки прекратить прием препарата привели к новому эпизоду в течение 1 года (Bauer et al., 2003).

На данный момент не было проведено контролируемых исследований по определению оптимальной продолжительности периода поддерживающего лечения или прогностических факторов, в соответствии с которыми возможно было бы

Таблица 10. Факторы риска возможного рецидива депрессивного эпизода под влиянием внешних воздействий (по Nierenberg et al., 2003)

Факторы риска депрессивного рецидива

Резидуальные симптомы

Более трех предшествующих депрессивных эпизодов

Хроническая депрессия (эпизод 2 года и более)

Депрессивные расстройства в семейном анамнезе

Коморбидные расстройства (например тревожное расстройство, злоупотребление психоактивными веществами)

Позднее начало (в возрасте старше 60 лет)

Два или более курса купирующей терапии при попытке достижения ремиссии

установить индивидуальные сроки для пациентов. В обзорах тематической литературы (Fava, 2003) в последнее время поднимался вопрос, не может ли по крайней мере значительная подгруппа пациентов с депрессиями не только не получить пользы от поддерживающего лечения, но даже пострадать от ухудшения состояния в течение продолжительного заболевания. Fava указывает, что механизм данного парадокса может включать в себя возрастающую толерантность к антидепрессантам в ходе продолжительного лечения, проявления резистентности при каждой очередной попытке применения того или иного антидепрессанта и появление ведущих к дестабилизации симптомов отмены при внезапном прекращении употребления антидепрессантов. Fava предполагает, что продолжительное медикаментозное лечение может провоцировать биологические процессы, противодействующие начальным острым воздействиям лекарств и, таким образом, могущие снизить клиническую эффективность препарата. При внезапной отмене препарата данные процессы в течение некоторого времени продолжают действовать беспрепятственно и повышать предрасположенность к рецидиву. Например, пациенты с депрессиями легкой и средней тяжести подвергаются риску ухудшения состояния при продолжении лечения антидепрессантами (Geddes et al., 2003). В то время как многочисленные исследования (в т.ч. Frank et al., 1990; Robinson et al., 1991), включая мета-анализ долговременного лечения (Geddes et al., 2003), явно подтверждают эффективность поддерживающего лечения антидепрессантами у участников клинических испытаний, роль продолжительного стабилизирующего лечения антидепрессантами пациентов с менее тяжелыми формами депрессии все равно не до конца выяснена.

7.3. Преодоление побочных эффектов

В этой главе рассматриваются общие принципы преодоления побочных эффектов. Специфические для различных препаратов побочные эффекты подробно описаны в соответствующих главах (см. гл. 9.1.2–9.1.11). Жалобы пациентов о побочных эффектах препаратов всегда следует воспринимать серьезно, чтобы предвосхитить несоблюдение режима лечения и бесконтрольное прекращение приема препаратов. Но пациенты не всегда самостоятельно сообщают о побочных эффектах, поэтому рекомендуется активный расспрос. Врачи должны быть осведомлены о профилях побочных эффектов препаратов.

7.3.1. Частота возникновения побочных эффектов

Легкие побочные эффекты распространены и часто проявляются в большинстве исследований препаратов. Они отличаются в зависимости от класса препарата, например СИОЗС более склонны вызывать возбуждение, тревогу, диарею, бессонницу, тошноту и рвоту, тогда как ТЦА вызывают сухость во рту, головокружение и запоры. В мета-анализе, проведенном Trindade, говорится об одинаковом количестве побочных эффектов при сравнении СИОЗС и ТЦА в контролируемых исследованиях, хотя эти эффекты имеют различную природу (Trindade et al., 1998). Однако в недавно проведенных мета-анализах отличается тенденция лучшей общей переносимости новых антидепрессантов при сравнении со старыми (Anderson, 2000; Anderson, 1998; Peretti et al., 2000; Wilson and Mottram, 2004), что также отражалось немного лучшей комплаентностью в отношении СИОЗС в контролируемых исследованиях (Anderson, 2000; Anderson, 1998; Peretti et al., 2000; Wilson and Mottram, 2004). Интервью с пациентами может внести ясность, являются ли соматические симптомы побочными эффектами или они часть депрессивного синдрома. У пациентов, принимающих СИОЗС, симптомы могут возникать вследствие синдрома активации, включая беспокойство и ажитации или самостоятельного прерывания лечения, которое они скрывают (Fava, 2006).

7.3.2. Последствия, связанные с лечением

Если побочные эффекты переносимы и пациент либо полно, либо хотя бы частично реагирует на лечение и хочет продолжать прием препарата, несмотря на побочные эффекты, целесообразно

будет в качестве первого шага осторожно снижать дозу антидепрессанта. Если побочные эффекты возникают на изначально низкой дозе, может помочь мониторинг уровня препарата в крови или выявление замедленного метаболизма (Baumann et al., 2005). Если после снижения дозы препарата побочные эффекты не уменьшаются или теряется эффективность, следует сменить препарат с предварительным медленным снижением дозы, прекращением приема и затем титрацией дозы нового антидепрессанта. В целом СИОЗС и смешанные серотонинергические/норадренергические антидепрессанты обладают более приемлемым профилем побочных эффектов, чем ранние поколения, например ТЦА или необратимые ингибиторы МАО (Preskorn, 1995; Kahn and Halbreich, 2005). Но новые антидепрессанты не во всех случаях переносятся так же хорошо, как об этом принято думать, и синдром активации, наблюдаемый особенно при приеме СИОЗС, может быть следствием их применения, например у подростков (см. гл. 10.2.1.5). Частота этих побочных эффектов может недооцениваться, поскольку клинические испытания обычно учитывают только спонтанные жалобы пациентов на эти побочные явления, в то время как в естественных условиях они могут встречаться гораздо чаще. Важнейшую роль в преодолении побочных эффектов играет психообразование пациентов. Опыт побочных эффектов меньше пугает пациентов, если они знают про возможность их появления, в особенности в случае побочных эффектов, исчезающих в течение нескольких дней после появления, например повышенной сонливости. В таком случае хорошо информированные пациенты лучше переносят такие побочные эффекты и продолжают прием препарата.

Если возникают тяжелые побочные эффекты, рекомендуется прекратить прием антидепрессанта и начать прием нового с согласия пациента.

8. Механизмы действия и будущие направления в развитии антидепрессантов

8.1. Развитие антидепрессантов на основе моноаминовой гипотезы депрессии

Вслед за случайным открытием ингибиторов моноаминооксидазы и трициклических антидепрессантов около 50 лет назад (Slattery et al., 2004) отказались от использования опиума и таких средств, как сукцинат натрия, резерпин, гематопорфирин (Van, 2001). Более детальную информацию о психофармакологии можно посмотреть в монографии CINP (Van et al., 1998). За по-

следние годы фармакологическая промышленность разработала большое число антидепрессантов со схожими терапевтическими и нежелательными побочными эффектами. Обнаружено в опытах *in vitro* на срезах ткани головного мозга крысы, что имипрамин уменьшает транспорт меченного тритием норадреналина и серотонина, тогда как ипрониазид, первый клинически эффективный ИМАО, ингибировал внутринейрональный метаболизм этих биогенных аминов — все это дало толчок появлению моноаминовой теории депрессии (Van, 2001).

Однако несмотря на совершенствование фармакологии антидепрессантов, приведшей к синтезу высокоселективных блокаторов обратного захвата норадреналина (ингибиторы обратного захвата норадреналина, например мапротилин и ребоксетин) либо серотонина (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СИОЗС, например флуоксетин) (Brunello et al., 2002; Nutt, 2002), вскоре стало очевидным, что не все антидепрессанты блокируют транспорт моноаминов. Действительно, миансерин, вещество тетрациклической структуры, был первым эффективным антидепрессантом, который не оказывал влияния ни на транспорт моноаминов переносчиков, ни на моноаминооксидазу (Tatsumi et al., 1997). Позднее было обнаружено, что тетрациклический антидепрессант миансерин имеет уникальный механизм действия, по которому он увеличивает высвобождение норадреналина за счет блокады пресинаптических α_2 -адренорецепторов. Эти рецепторы, которые стимулируются внутрисинаптическим норадреналином, в обычном состоянии уменьшают высвобождение ионов кальция и, таким образом, уменьшают кальций-зависимое высвобождение норадреналина. Препараты, специфически блокирующие пресинаптические α_2 -адренорецепторы, способны увеличивать внутринейрональную концентрацию кальция и, таким образом, увеличивать высвобождение норадреналина. Таким представлялся механизм действия миансерина. Недавно было выявлено, что увеличение высвобождения норадреналина у мirtазапина, структурно близкого к миансерину, сочетается с увеличением активации постсинаптических 5HT_{1A} рецепторов и антагонизмом в отношении 5HT₂ и 5HT₃ рецепторов (Haddjeri et al., 1998). Таким образом, небольшая модификация тетрациклической структуры миансерина привела к созданию антидепрессанта двойного действия, у которого отсутствуют гастроинтестинальные и неврологические побочные эффекты, присущие СИОЗС, т.е. те побочные эффекты, которые возникают в результате активации

серотониновых рецепторов (5HT_{2c}, 5HT₃) в желудочно-кишечном тракте и стенке кровеносных сосудов (Amore and Jori, 2001; Papakostas, 2006).

Позитивное влияние антидепрессантов, их терапевтические эффекты не ограничиваются антидепрессивным действием также и при лечении тревожных расстройств (Kahn et al., 1979). Эти гипотезы указывают на то, что нейротрансмиттеры могут регулировать настроение и поведение, а также импульсивную агрессивность (Linnoila et al., 1983; Morilak and Frazer, 2005).

Интересно отметить, что спустя два десятилетия после того, как акцент ставился на специфическом действии антидепрессантов на норадреналин, серотонин или даже допамин (например у бупроприона), сейчас возобновился интерес к антидепрессантам с двойным действием, другими словами, трициклическим антидепрессантам, лишенным кардиотоксичности и других побочных эффектов.

Венлафаксин и дулоксетин — это примеры ингибиторов обратного захвата моноаминов, которые в нормальных терапевтических дозах демонстрируют больший показатель обратного захвата серотонина, чем норадреналина, в то время как милнаципран в обычных дозах более избирательно ингибирует обратный захват норадреналина. Данные антидепрессанты двойного действия (Briley, 1998) увеличивают уровень норадреналина и серотонина лишь в максимальных терапевтических дозах, а миртазапин, благодаря своему уникальному действию, оказывает такое же воздействие в пределах терапевтических доз.

Недавние разработки также говорят о важных различиях между различными подтипами СИОЗС. Например, эсциталопрам, связываясь как с первичным рецептором транспортера серотонина, так и с аллостерическим, кажется отличным от других СИОЗС (Chen et al., 2005; Sanchez et al., 2004; Thase, 2006).

Несмотря на обилие различных типов антидепрессантов, появившихся на рынке на протяжении последних 30 лет (*табл. 11*) (Richelson, 2001), наибольшие успехи достигнуты в области безопасности, а не эффективности. Современные антидепрессанты не более эффективны, чем первые трициклики, такие как имипрамин и amitриптилин.

Хотя повсеместно принято считать, что все эффективные антидепрессанты в какой-то степени увеличивают моноаминергическую функцию, однако их полный механизм действия остается загадкой. Длительное время считалось, что существует несоответствие количественных и качественных влияний этих препаратов на моноамино-

вый транспорт и начало терапевтического действия (Nestler, 1998). Наряду с задержкой терапевтического действия триптофановое истощение способно значительно снизить концентрацию серотонина и вызвать рецидив у выздоровевшего пациента, а у здоровых волонтеров — спровоцировать легкую дисфорию (Delgado, 2004; Nestler, 1998). То, что триптофановое истощение может не только содействовать развитию, но и провоцировать острое прекращение терапевтического действия долговременной терапии СИОЗС, несмотря на первичный положительный ответ.

Выявление адаптивных изменений постсинаптических бета-адренорецепторов при длительном лечении антидепрессантами, коррелирующих с началом терапевтического эффекта (Sulser et al., 1978), открыло возможность нового понимания механизмов действия антидепрессантов и направило исследования с пресинаптических явлений на постсинаптические. Вскоре стало очевидным, что изменения постсинаптических рецепторов моноаминов происходили содружественно с изменениями внутриклеточных молекул-передатчиков. Этот факт стимулировал проведение исследования влияния длительного приема антидепрессантов на нейротропиды, нейротрофические факторы и внутриклеточные сигнальные молекулы (Manji et al., 2001; Wong et al., 2004 b). Различные недавние исследования подтверждают гипотезу, что возможное снижение экспрессии продуцируемого мозгом нейротрофического фактора (BDNF) вносит вклад в развитие депрессивных расстройств и что повышенная регуляция BDNF участвует в действии антидепрессантов (Duman et al., 2006). Таким образом, моноаминовая гипотеза депрессии и объяснение механизма действия антидепрессантов постепенно эволюционирует в молекулярную гипотезу. Это основано на наблюдении, что неблагоприятные факторы окружающей среды, такие как стресс, воздействуют на генетическую уязвимость, что вызывает дезадаптивные изменения в цепи нейротрансмиттеров, среди которых ведущую роль играют моноамины. Эффективное лечение антидепрессантами нормализует нарушенные взаимоотношения нейротрансмиттеров, которые считаются ответственными за клинические проявления депрессии (Castren, 2005). Эта гипотеза стимулировала исследования генов, которые могут изменяться при депрессии или длительной терапии антидепрессантами, в надежде, что молекулы, закодированные этими генами, смогут быть мишенью для новых типов антидепрессантов (Knuutila et al., 2004; Wong et al., 2004).

Несмотря на постоянно увеличивающиеся знания об антидепрессантах, до сих пор не выявлены взаимоотношения между фармакологическим профилем антидепрессантов и их терапевтическим эффектом.

8.2. Новейшие достижения, позволяющие по-новому понять механизм действия антидепрессантов

Несмотря на прогресс в лечении депрессии за последние 50 лет, ряд основных проблем остается неразрешенным. К ним относится отсутствие эффекта или только частичный эффект терапии у значительной части пациентов. К тому же диагностика депрессии и дифференциация типов депрессии основана на симптоматике, что зачастую затруднено из-за коморбидных психических заболеваний. Совершенно ясно, что разработка специфических диагностических тестов депрессии могла бы дать большое преимущество, однако на сегодняшний день таких надежных методик нет. Были бы полезны надежные животные модели депрессии, однако вновь следует отметить, что ценность имеющихся ограничений для поиска новых веществ или механизмов работы антидепрессантов. Большинство моделей депрессии у животных основано на стресс-индуцированных изменениях поведения и последующих изменениях нейроэндокринной и нейротрансмиттерной (преимущественно моноаминовой) функции.

В прошлом животные модели преимущественно основывались на наблюдении за эффектами препаратов в остром периоде, которые либо уменьшали функциональную активность моноаминов мозга, которые считались ответственными за симптомы депрессии (например резерпин), либо приводили к обратному развитию форм поведения, симулирующего некоторые симптомы депрессии (например наученная беспомощность, вызываемая неизбежным электрическим ударом через лапы). Пока такие модели использовались для разработки новых антидепрессантов, которые во многом напоминали уже имеющиеся, они были не очень успешны в выявлении новых веществ. Данная ситуация послужила стимулом для проведения исследований на моделях (на крысах), которые отражали не только изменения в поведении, характерные для депрессии (ангедония, снижение либидо, изменение локомоторной активности и профиля сна, когнитивный дефицит и снижение памяти), но и в функции нейротрансмиттеров (особенно моноаминов) гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН) и иммунной оси.

Подходящая анимальная модель должна соответствовать как минимум 3 критериям, а именно: иметь предиктивную валидность (возможность выявлять все эффективные терапевтические методики), внешнюю валидность (возможность вызывать изменения в поведении, которые похожи на поведение пациентов с депрессией) и конструктивную валидность (психобиологические изменения, которые могут лежать в основе депрессии). Если несколько моделей депрессии у грызунов соответствуют первым двум критериям, третий критерий валидизировать сложнее, пока не известны точные причины депрессии. Тем не менее модель крыс с ольфакторной бульбэктомией и модели гестационного стресса, возможно, соответствуют этим критериям лучше других.

В настоящее время модель крыс с ольфакторной бульбэктомией (ОБЭ) широко признается в качестве модели ажитированной формы депрессии (Harkin et al., 2006; Jesberger and Richardson, 1988; Leonard and Song, 2002; Willner, 1990). Хирургическое удаление обонятельных луковиц приводит к изменению в поведенческой, эндокринной, иммунной системах и системе нейротрансмиттеров, которые поддаются обратному развитию при хроническом, но не остром, лечении антидепрессантами, а также ЭСТ (Leonard and Song, 2002; Zhou et al., 1998).

Дисфункция серотонинергических систем мозга оказалась связанной с изменением настроения при депрессии и биполярном расстройстве (Spont, 1992) и имеются данные, что изменения уровня серотонина широко распространены и связаны с депрессивноподобным поведением в модели ОБЭ (Hasegawa et al., 2005; Watanabe et al., 2006). Модель ОБЭ, помимо выявления возможных антидепрессантов, которые не имеют первичного воздействия на моноаминовую систему мозга, оказалась особенно полезной для изучения сложных взаимодействий между головным мозгом, поведением, нейроэндокринной и иммунной системами (Breivik et al., 2006). Модель гестационного стресса (ГС) основана на наблюдении, что пренатальный стресс, как у животных, так и у человека, связан с повышенным риском депрессии в последующей жизни (Huizink et al., 2004). Подобные изменения связаны с повышенной частотой возникновения депрессии и тревоги, особенно у потомства женского пола (Weinstock, 2007).

Когда беременные крысы в середине гестационного периода ежедневно в течение недели подвергаются стрессу ограниченного пространства, у потомства наблюдается повышенная неподвижность в стрессогенной среде (например в

тесте «открытое поле») и в тесте форсированного плавания, этот тест симулирует наученную беспомощность и сниженное настроение. Это позволяет предположить, что крысы, испытавшие стресс в утробе матери, после рождения воспроизводят депрессивноподобное поведение, и возникшие изменения уменьшаются при хроническом лечении антидепрессантами. Несмотря на ограничения этих моделей депрессии у грызунов, они полезны в нахождении связи между основными симптомами депрессии и изменениями моноаминов, эндокринной и иммунной систем (Leonard and Song, 1999). Поскольку эти модели, как и пациенты с депрессией, эффективно реагируют только на хронический прием антидепрессантов, они также позволяют понять возможные механизмы действия этих препаратов. В недавних отчетах описываются изменения экспрессии множества генов, особенно кодирующих нейротрофические факторы, такие как BDNF и фактор роста нервов (NGF) (Alfonso et al., 2006), а также структурные модификации в участках мозга, относящиеся к расстройствам настроения у животных, изучаемых в данной парадигме. Это привело к фокусированию исследования депрессии на гиппокампе, миндалине, коре и связанных нейрональных цепей (LeDoux, 2000). Значимость этих структур для патофизиологии депрессии подтверждена в исследованиях с нейровизуализацией, в которых у депрессивных пациентов было выявлено нарушение функционирования большого числа корковых и подкорковых структур. Эти наблюдения дополняются результатами посмертных исследований: в одних и тех же участках наблюдались изменения, касающиеся плотности и размеров нейронов и глиальных клеток, исходя из чего можно предположить наличие связи между нарушением функции этих участков и депрессивными расстройствами (см. обзор Gould and Manji, 2004). Эффективная антидепрессивная терапия также выявила важность этих отделов мозга (Tamminga et al., 2002).

Несомненно, использование нейронаук для понимания функционирования мозга и психопатологии формирует новый взгляд на психобиологию и биологические подтипы депрессии (Hasler et al., 2004) и, возможно, на принцип работы антидепрессантов. Это провоцирует вопрос: «Настроение — это химическая реакция?», который является объектом важного обзора Castren (Castren, 2005). Эта новая концепция предполагает, что депрессия является результатом нарушения работы нейрональных сетей, а работа антидепрессантов состоит в улучшении информационных процессов в поврежденных сетях. В основе нарушения ра-

боты этих сетей лежит нарушение процессов нейропластичности. Таким образом, оказалось, что все антидепрессанты увеличивают развитие новых нейронов в гиппокампе (Malberg et al., 2000).

Данное увеличение нейрогенеза в гиппокампе, связанное с длительным приемом антидепрессантов, коррелирует с изменениями поведения, вызванными хроническим лечением антидепрессантами в анимальных моделях депрессии (Santarelli et al., 2003). Следует подчеркнуть, что множество других изменений было обнаружено при депрессии, помимо снижения нейрогенеза или изменений нейронов в гиппокампе, например модификации архитектоники нейронов, только в некоторых публикациях говорилось о влиянии антидепрессантов на этот процесс.

Эти наблюдения особенно полезны для понимания способа действия антидепрессантов, поскольку впервые было предложено объяснение на клеточном уровне, которое позволяет выделить возможные причины задержки реакции на лечение, независимо от природы этого лечения. На основании этой гипотезы выявлено, что элиминация нейронов путем апоптоза увеличивается одновременно с увеличением нейрогенеза: оба эти процесса связаны с возникающим под действием антидепрессантов увеличением нейротрофических факторов, таких как мозговой нейротрофический фактор BDNF. Таким образом, вероятно, в гиппокампе антидепрессанты скорее увеличивают кругооборот нейронов, нежели нейрогенез (Sairanen et al., 2005).

Как же можно применить эти открытия при разработке будущих антидепрессантов? Очевидно, что традиционный подход, когда мишенью считались специфические моноаминовые нейротрансмиттеры, необходимо пересмотреть. Можно спорить по поводу проигрышности данного подхода для депрессивных пациентов в плане эффективности терапии. Другие мишени, которые могут включать моноаминовые рецепторы 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₆ и 5HT₇ (Pauwels, 2000), открывают потенциально интересные возможности на модели депрессии у грызунов, но они до сих пор еще клинически не валидизированы. Есть данные, что антагонисты 5HT_{1A} и 5HT_{1B/D} рецепторов усиливают антидепрессивный ответ, но клинические данные, которые подтверждают эффективность препаратов как антидепрессантов при изолированном назначении, представляются сомнительными (Bosker et al., 2004).

Аналогично этому α_2 -адренорецепторы стали мишенью после открытия, что тетрациклические антидепрессанты миансерин и мirtазапин работают как антагонисты пресинаптических α_2 -

адренорецепторов (Blier, 2001) и блокируют определенные 5-HT₂ рецепторы. Таким образом, оба препарата влияют на норадренергическую и серотонинергическую нейротрансмиссию.

Недавно было показано, что пептид, который является частью³² семейства белков S100, взаимодействует с 5-HT_{1B} рецептором; существуют экспериментальные данные, что работа этого рецептора зависит от экспрессии p11 пептида (Sapacora et al., 2000). Концентрация p11 пептида оказалась низкой при посмертных исследованиях головного мозга депрессивных пациентов. У нокаутных мышей с дефицитом p11 пептида отмечалось поведение, напоминающее депрессивное, тогда как избыточная экспрессия p11 усиливает функцию 5-HT_{1B} рецептора в клетках и воспроизводит поведение, наблюдаемое после лечения антидепрессантами.

Длительное антидепрессивное лечение, включающее электросудорожную терапию (ЭСТ), увеличивает уровень p11 пептида и противодействует депрессивноподобному фенотипу (Svenningsson et al., 2006). Эти результаты подчеркивают потенциальную важность рецептора 5-HT_{1B} при моделировании депрессии у животных и дают основания предполагать, что рецепторы 5-HT_{1D}, аналоги серотониновых рецепторов у людей, могут иметь значение при терапии антидепрессантами. Существуют немонаминовые подходы, которые включают антагонистов тахикининовых рецепторов. Эндогенные агонисты включают пептидную субстанцию P, которая в физиологических условиях участвует в восприятии боли, но в условиях эксперимента было показано, что рецепторы NK1 могут функционировать как модуляторы серотонинергической передачи (Santarelli et al., 2001). Следовало бы ожидать, что антагонисты этих рецепторов будут оказывать противоположное действие на серотонинергическую передачу с увеличением функции (Culman et al., 1997). Несмотря на значительный интерес к антидепрессивному потенциалу первых NK1 антагонистов, который был несколько лет назад (Schwarz and Ackenheil, 2002), дальнейшие клинические исследования разочаровали. Несмотря на то, что уже известны 5 типов NK рецепторов, поиски антагонистов с потенциалом терапевтического действия продолжаются (Kramer et al., 1998).

После экспериментальных открытий, показавших, что большинство классов антидепрессантов

после длительного применения уменьшает аффинитет глициновой части НМДА – рецепторного комплекса – внимание от аминокислотных нейротрансмиттеров перешло на рецепторный комплекс N-метил-D-аспартат (NMDA) (Grundemar and Hakanson, 1994). Было показано, что NMDA-антагонист кетамин вызывает быстрое, но непродолжительное улучшение настроения у депрессивных пациентов – это может оказаться новым подходом к разработке лекарственных препаратов (Paul et al., 1994). На клеточном уровне NMDA-антагонисты блокируют обусловленные стрессом атрофию гиппокампальных CA3 пирамидальных нейронов и подавление нейрогенеза (Berman et al., 2000a). Другой возможный путь воздействия на глициновую часть NMDA рецептора – это антагонисты сигма-рецепторов. Игмезин – первый антагонист сигма₁-рецепторов, показавший антидепрессивную активность (Manji and Lennox, 1999b; Roman et al., 1990), но это затем не было подтверждено в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) (Völz and Stoll, 2004). Таким образом, в том числе и по соображениям рынка, он не получил дальнейшего развития (Völz and Stoll, 2004).

Пробные РКИ с использованием антибиотика d-цикloserина, который действует как частичный агонист NMDAR-GLY, показали уменьшение депрессивной симптоматики, но при этом не было статистически значимого преимущества по сравнению с добавлением к лечению плацебо (Heresco-Levy et al., 2006). Антидепрессант тианептин противодействует индуцируемому стрессом повышению соотношения NMDA/AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-изоксазол-4-пропионовая кислота) (Kole et al., 2002). Недавно идея, что влияние на регуляцию глутаматергической нейротрансмиссии может вносить вклад в развитие новых препаратов антидепрессантов (Crystal, 2007; Witkin et al., 2007), была поддержана публикацией клинических случаев (Goforth and Holsinger, 2007; Liebreuz et al., 2007) и одного РКИ (Zarate et al., 2006), в которых показывалась быстрая антидепрессивная эффективность кетамина. Говоря о других аминокислотных рецепторах, которые могут быть возможными мишенями, было сделано наблюдение, что концентрация гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) снижается в мозге пациентов с депрессией (Sanacora et al., 2000). Это позволяет предполагать, что могут представлять интерес агонисты GABA-рецепторов, особенно направленные на G-белок, связанный с GABA-В рецептором, который преимущественно расположен в лимбической области. Для детально-

³²S100 – белок с двумя сайтами связывания кальция. В так называемой семье протеинов S100 насчитывается по крайней мере 21 тип.

го обзора новых гипотез способов действия антидепрессантов см. Slattery et al., 2004.

Недавно был разработан новый антидепрессант агомелатин. Он является агонистом мелатонинергических рецепторов MT_1 и MT_2 и антагонистом 5-HT_{2c} рецепторов (Audinot et al., 2003; Descamps-Francois et al., 2003; Millan et al., 2003; Millan et al., 2005; Pevet, 2002; Yous et al., 1992). Мелатонин секретируется эпифизом и через супрахиазмальное ядро гипоталамуса действует как эндогенный генератор циркадианных ритмов. Известно, что циркадианные ритмы нарушаются при депрессии (Darcourt et al., 1992). Следовательно, было сделано предположение, что препарат, действующий как агонист мелатониновых рецепторов и антагонист 5-HT_{2c} рецепторов (чувствительность которых повышается при тревоге и депрессии), может способствовать синхронизации циркадных ритмов (Krauchi et al., 1997; Leproult et al., 2005) и иметь полезные антидепрессивные качества (Kennedy and Emsley, 2006; Loo et al., 2002).

Наличие тесных взаимодействий между эндокринной и иммунной системами способствовало изучению роли провоспалительных цитокинов в этиологии депрессии. Таким образом, обнаружение увеличения в крови депрессивных пациентов таких медиаторов воспаления, как провоспалительные цитокины интерлейкин (IL)-1 IL-6, альфа-фактор некроза опухоли, гамма-интерферон и простагландин E₂, привело к созданию макрофагальной гипотезы депрессии (Smith, 1991). К тому же оказалось, что лечение альфа-интерфероном пациентов с гепатитом без признаков депрессии часто приводило к тяжелой депрессии (Wichers and Maes, 2002). Большое число симптомов, которые выявляются у депрессивных пациентов (например нарушения сна, настроения, памяти, аппетита, либидо, когнитивной функции, эндокринной функции), может также быть вызвано воспалительными цитокинами, уровень которых повышается в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у депрессивных пациентов (Dantzer, 2004). И наоборот, длительный прием антидепрессантов уменьшает высвобождение провоспалительных цитокинов из активированных макрофагов как в крови (Xia et al., 1996), так и в головном мозге (Obuchowicz et al., 2006). Это позволяет предположить, что антагонисты провоспалительных цитокинов и, возможно, ингибиторы циклооксигеназы-2, которые уменьшают синтез простагландина E₂ в головном мозге, могут работать как новый антидепрессант (Leonard, 2001). Есть некоторые клинические данные о том, что ингибиторы циклооксигеназы имеют антидепрессивно-

подобную активность (Collantes-Estevez and Fernandez-Perez, 2003).

Эпидемиологические исследования показывают, что имеется корреляция между хронической депрессией и вероятностью развития деменции в последующей жизни (Geerlings et al., 2000; Visser et al., 2000). Изменения в головном мозге воспалительной природы являются патологическими признаками как деменции, так и депрессии (Steffens et al., 1997). Может оказаться, что усиление вызванного воспалением апоптоза совместно со снижением синтеза нейротрофических факторов, что вызывается хроническим повышением концентрации глюкокортикоидов в головном мозге (Leonard and Myint, 2006b; Sapolsky, 2000), играет основную роль в патогенезе этих расстройств. Кроме того, уменьшение нейропротективных компонентов триптофан-кинурениновых путей в головном мозге (таких как кинуреновая кислота) вносит дополнительный вклад в нейродегенеративные изменения, наблюдаемые при хронической депрессии (Leonard and Myint, 2006a). Было установлено, что подобные изменения вызывают повреждение нейронов и таким образом предрасполагают пациентов с депрессией к деменции (Leonard and Myint, 2006b). Как же антидепрессанты препятствуют нейродегенеративным изменениям, которые лежат в основе хронической депрессии? В настоящее время имеются экспериментальные доказательства, что антидепрессанты стимулируют развитие новых нейронов в гиппокампе (Malberg et al., 2000), на данный эффект можно рассчитывать при задержке терапевтического ответа, т.е. новые нейрональные сети образуются в ответ на хроническое лечение антидепрессантами (Sairanen et al., 2005). В подтверждение этому мнению, известно, что антидепрессанты усиливают рост аксонов и дендритов (Vaidya et al., 1999). Таким образом, при хронической депрессии глюкокортикоиды и медиаторы воспаления отвечают за усиление апоптоза нейронов и препятствуют восстановлению поврежденных нейрональных сетей. Эффективное лечение антидепрессантами может, как минимум частично, обратить данные изменения.

Поскольку рецепторы нейротрансмиттеров могут оказаться наиболее доступной мишенью для разработки новых антидепрессантов, в настоящее время имеется значительный исследовательский интерес к внутриклеточным механизмам передачи сигнала. Это мишени для нейростероидов, нейротрофических факторов и ферментов, которые прямо или косвенно связаны с постсинаптическими рецепторами, что отражает действие как нейротрансмиттеров, так и других физиологиче-

ски активных молекул, таких как цитокины. На сегодняшний день разработан только один препарат, который, по-видимому, ингибирует компоненты постсинаптической сигнальной системы — ролипрам; он ингибирует фосфодиэстеразу, и предполагается, что он работает через подавление процесса разрушения вторичных передатчиков: циклического аденозина и гуанозина монофосфата. Вследствие этого увеличивается постсинаптический ответ на стимуляцию рецепторов. Тем не менее по сравнению с ТЦА ролипрам показал меньшую терапевтическую эффективность в РКИ (Hebenstreit et al., 1989; Scott et al., 1991). Возможно, в будущем будут исследоваться другие постсинаптические мишени, включая агониста митоген-активирующей протеинкиназы (MAP), которая косвенным образом увеличивает синтез BDNF — ключевого нейротрофического фактора, который восстанавливает поврежденные нейроны (Altar, 1999). Другими возможными мишенями может стать протеинкиназа С (PKC) — фермент, который участвует в регуляции возбуждения нейронов, высвобождении нейротрансмиттеров и в долгосрочных процессах в синапсе (Manji and Lenox, 1999). И, наконец, в свете значимости механизмов, уменьшающих апоптоз и таким образом способствующих нейрогенезу, могут развиваться антидепрессанты, которые работают как промоторы антиапоптозных протеинов, например Bcl-2. Этот фермент замедляет апоптоз за счет секвестрации проапоптозных каспазных ферментов (Alter, 1999).

Нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (НРА) — одно из главных эндокринных нарушений при большом депрессивном расстройстве. Оно включает в себя повышение уровня кортикотропин-релизинг гормона (CRH) (Nemeroff et al., 1984), кортикотропина (ACTH) и кортизола (Linkowski et al., 1987) в период депрессивного эпизода, который нормализуется после клинической ремиссии. Тем не менее недавно были сделаны новые вклады в наше знание о депрессии. Высокий уровень активности НРА системы в течение первых недель фармакотерапии антидепрессантами, возможно, связан с низким уровнем раннего ответа на терапию (Hatzinger et al., 2002). К тому же значимо, что сохранение повышенной секреции кортизола отражает более низкий уровень ремиссии (Ising et al., 2006) и высокий риск рецидива депрессии, даже при редукции депрессивных симптомов или достижении клинической ремиссии (Zobel et al., 1999). Кроме того, при длительном течении депрессии нарастание нарушений в НРА системе сильно коррелирует не только с тяжестью забо-

левания, что отражается в более высоких психометрических баллах депрессии, но и с числом предшествующих депрессивных эпизодов (Hatzinger et al., 2002). Однако в молекулярных исследованиях и в исследованиях на животных было показано, что классические антидепрессанты, например трициклические, регулируют НРА систему благодаря повышению экспрессии глюкокортикоидных рецепторов и таким образом улучшают работу механизма обратной связи НРА системы (Barden et al., 1995; Holsboer and Barden, 1996). Таким образом, регуляция НРА системы играет большую роль в патофизиологии депрессивных эпизодов. Эта регуляторная нейроэндокринная система открывает большое число возможностей для новых фармакотерапевтических подходов к депрессии, фундаментально отличающихся от доступных на данный момент антидепрессантов.

Оси НРА и иммунной систем стали важной мишенью для развития антидепрессантов благодаря ключевой роли, которую играет стресс в инициации депрессии. Один из подходов в разработке новых препаратов, с мишенью на оси НРА системы, изучение антагонистов CRF(=CRH)-1 рецепторов. Клинические исследования показали, что концентрация CRF увеличивается в спинномозговой жидкости (СМЖ) как у суицидентов, так и у депрессивных пациентов (Nemeroff, 1996). Однако несмотря на первый многообещающий клинический опыт, на данный момент антагонисты CRF не оказали никакого эффекта при лечении депрессии в ходе РКИ. Имеются сообщения о большем успехе в исследовании антагонистов глюкокортикоидных рецепторов 2 типа. Этот подход основан на наблюдении, что у больных с хронической депрессией, в структуре которой преобладают меланхолические признаки, часто обнаруживается гиперсекреция кортизола. Судя по предварительным клиническим данным, новые антагонисты глюкокортикоидных рецепторов могут оказаться выигрышными в этой подгруппе депрессивных пациентов (Gallagher and Young, в печати).

В заключение, существует много возможностей для дальнейшего развития новых антидепрессантов. Технология микрочипов дает возможность идентифицировать ген-кандидат и прицельно на него действовать. Вне всякого сомнения, такие методики в будущем будут играть все возрастающую роль при поиске лекарственных препаратов. Однако в ближайшем будущем хороший шанс на успех дает общепринятый подход, включающий в себя идентификацию неправильно функционирующих нейротрансмиттеров и их

сигнальных систем и коррекцию этих дефектов новыми молекулами.

8.3. Роль фармакогенетики в понимании принципов работы антидепрессантов

Фармакогенетика (термин, предложенный Vogel в 1959 г.) — исследование генетически обусловленных при приеме препаратов внутривидовых различий в терапевтическом ответе и побочных эффектах. В настоящее время принято считать, что за множество генетических различий в ответе на лекарственный препарат и метаболизм ответственен полиморфизм системы микросомальных оксидаз Р-450 печени.

Очень важна область, которая имеет отношение к фармакогенетике и фармакогеномике. Фармакогенетика имеет отношение к конкретному пациенту и к тому, как генетический профиль отражается в изменении метаболизма и ответе на лекарственный препарат, в то время как фармакогеномика вовлекает структуру генома и изучает, как влияние на структурные элементы генома может способствовать созданию новых препаратов, которые могут быть использованы в качестве терапии определенных психических заболеваний.

Классическая генетика заболеваний человека сконцентрирована на моногенных заболеваниях, которые вызывает простая мутация или один ген. Однако сложные медицинские расстройства, такие как диабет, ишемическая болезнь сердца и гипертония, а также психические заболевания, полигенны и потому испытывают влияние множества факторов, включая генетический субстрат и окружающую среду.

В последних исследованиях отмечается тенденция фокусировать интерес на генах, которые одновременно кодируют рецепторы для нейротрансмиттеров и ферменты для моноаминергической передачи. Сомнительными до настоящего времени представляются результаты исследований об обнаружении ассоциаций генов, которые не могут быть реплицированы. Ограничения этих исследований включают в себя небольшие по размеру выборки с небольшой значимостью генетического действия. Тем не менее применение мета-анализа выявило несколько генетических вариантов предполагаемых генов-кандидатов. Например, при биполярном расстройстве идентифицирован вариант гена MAO-A (Furlong et al., 1999), хотя другие исследователи не могут подтвердить это открытие (Schulze et al., 2000).

Имеются несколько исследований о промоторах полиморфизма гена, кодирующего транспор-

тер серотонина. Тип полиморфизма имеет функциональное значение, т.к. оказалось, что существует взаимосвязь между депрессией, тревогой и короткой аллелью (Lesch et al., 1996). Однако вновь эти данные могут повторить не все исследователи (Serretti et al., 1999). Изучается также полиморфизм других рецепторов и ферментов биогенных аминов. К ним относятся гены гидроксилазы тирозина и триптофана, ген катехол-о-метил-трансферазы, также как и гены рецепторов серотонина и дофамина (Kato, 2001). На сегодняшний день по этим исследованиям получены неокончательные или отрицательные результаты.

Кроме того, функциональный полиморфизм гена, управляющего ангиотензинпревращающим ферментом, по-видимому, влияет на риск развития депрессивных расстройств (Aginami et al., 1996; Baghai et al., 2006a). Активность НРА-оси также ответственна за клиническую эффективность терапии антидепрессантами (Baghai et al., 2001; Bondy et al., 2005). Регулирующий глюкокортикоидные рецепторы ко-каперон FKBP5 показывает свое влияние как на чувствительность предрасположения к депрессии, так и на ответ на терапию антидепрессантами (Binder et al., 2004).

Общепринятый взгляд, что униполярная депрессия контролируется одними и теми же генами, независимо от возраста начала заболевания, был опровергнут исследованием депрессии позднего возраста (Hickie et al., 2001). Было показано, что депрессия позднего возраста связана с мутацией гена метилен-тетрагидрофолат-редуктазы, который контролирует важный ко-фактор моноаминового биосинтеза. Эта мутация не происходит у пациентов с более ранней манифестацией депрессии. По-видимому, эта же мутация предрасполагает пациентов к цереброваскулярным заболеваниям и связана с повышением уровня гомоцистеина в плазме крови и дефицитом фолатов, что часто происходит при депрессии позднего возраста. Эти данные подчеркивают трудности, которые возникают при попытке определить специфические генетические факторы, которые предрасполагают к депрессии.

Существует только несколько опубликованных небольших исследований, в которых использовали фармакогенетику для предсказания терапевтического ответа у конкретных пациентов. В этих исследованиях изучались вариации серотониновых рецепторов (Lesch et al., 2004), переносчиков серотонина и их промоторов, а также их ассоциаций и слабый ответ на терапию антидепрессантами из группы СИОЗС (Joyce et al., 2003; Zanardi et al., 2001). И вновь другие исследователи не смогли подтвердить результаты, что данные параметры

связаны со слабым ответом на антидепрессанты (Kim et al., 2000). Для более полного изучения последних открытий мы советуем ознакомиться с недавно опубликованными обзорами по фармакогенетике и фармакогеномике (Holsboer, 2001; Kirchheiner et al., 2004; Malhotra et al., 2004; Mancama et al., 2003; Serretti et al., 2005).

Недостаток знаний о наличии генов, ответственных за депрессию, едва ли будет препятствием для будущих исследований, направленных на выявление генетической основы аффективных нарушений, с использованием ДНК генотипирования и геномных контролируемых исследований (Risch, 2000).

9. Фармакологическая терапия

9.1. Купирующая фармакотерапия депрессивного расстройства

9.1.1. Введение

Эта глава содержит общую информацию о преимуществах и недостатках фармакотерапии депрессии, далее следует обсуждение механизмов действия и описание отдельных препаратов. Общий анализ купирующей и поддерживающей терапии антидепрессантами представлен в гл. 7. Лечение депрессивных расстройств включает в себя комплексную мультимодальную терапию, что определяется текущим статусом заболевания. Основными направлениями терапии являются фармакотерапия, психотерапия и социальная терапия³³. Чаще всего они используются в комбинации, однако здесь мы опишем только фармакотерапевтический аспект лечения. Тяжелая депрессия обычно требует назначения фармакотерапии или электросудорожной терапии (ЭСТ), в то время как при менее тяжелых формах депрессии фармакотерапия не всегда обязательна. Кроме того, для некоторых подгрупп пациентов могут быть весьма эффективными ряд других методов, таких как депривация сна и фототерапия. Открытие трициклических антидепрессантов (ТЦА) стало вехой в терапии депрессии, а amitriptyline был включен в список жизненно важных препаратов ВОЗ (ВОЗ, 2005а). Несмотря на то что регистр лекарственных средств обновляется каждые два года, информация об антидепрессантах остается неизменной на протяжении последних нескольких лет. В развивающихся странах или в стра-

нах, где ТЦА являются препаратом первого выбора, такая позиция может быть оправдана, т.к. amitriptyline доказал свою эффективность, он более доступен, чем дорогостоящие СИОЗС.

Тем не менее несмотря на несомненную эффективность ТЦА вскоре стало ясно, что антихолинергические и антигистаминные побочные эффекты ТЦА, таких как имипрамин или amitriptyline, могут создать значительные проблемы. Были разработаны новые антидепрессанты — и ТЦА, такие как дезипрамин, и новые классы СИОЗС, СИОЗН и СИОЗСН с более селективным механизмом действия, которые обладают менее выраженными антихолинергическими и антигистаминными побочными эффектами, что отражено в большинстве опубликованных работ. Были также опубликованы интересные исследования, касающиеся антидепрессивного эффекта препаратов с антихолинолитическим действием (Furey and Drevets, 2006).

Следуя исторической традиции, в настоящее время антидепрессанты обычно классифицируются по их химической структуре и механизму действия. Представляется достаточно очевидным продолжать классифицировать исходя из химической структуры и, следуя распространенной практике, отделять ТЦА и тетрациклические антидепрессанты от современных субстанций по безопасности и переносимости. Вместе с тем представляется бесполезным, с теоретической точки зрения, применять данную классификацию в имеющихся планах и алгоритмах лечения. Классификация, основанная на преобладающем механизме действия, которая уже применяется в отношении современных антидепрессантов, более логична и практична. Поэтому мы предлагаем описывать различные классы современных антидепрессантов исходя из их основного механизма действия, и разделить старые три- и тетрациклические антидепрессанты исходя из их преобладающего влияния на серотонинергическую и норадренергическую нейротрансмиссию.

В настоящее время принято выделять три- и тетрациклические антидепрессанты с преобладающим серотонинергическим (С-ТЦА), норадренергическим (Н-ТЦА) или смешанным серотонин/норадренергическим (С/Н-ТЦА) действием. Для упрощения и практичности планов лечения три- и тетрациклические антидепрессанты объединяются в одну группу ТЦА³⁴. Кроме того, име-

³³Социальная терапия отвечает за немедицинский, социальный и производственный компоненты лечебного процесса.

³⁴Для образовательных целей использование только фармакодинамической классификации антидепрессантов вполне обосновано. В силу определенной истории развития классификация по химической структуре продолжает сохраняться.

Блок-схема 6. Соотношение эффективности, клинической эффективности и результативности

Эффективность (фармакологическая) (Efficacy) – это способность препарата производить предполагаемый эффект (например эффект антидепрессанта).

Клиническая эффективность (Clinical effectiveness) – способность успешно достигать клинической ремиссии.

Результативность (Efficiency) описывает отношения между эффективностью, количеством проведенных курсов и стоимостью терапии.

ются также селективные и обратимые ингибиторы моноаминоксидазы А (оИМАОА), необратимые ингибиторы МАО-В (нИМАОВ), неселективные и обратимые ингибиторы МАО-А и МАО-В, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН), антидепрессанты с двойным типом действия, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), и норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НаССА), действующие через блокаду альфа₂ и 5-НТ₂ рецепторов и усиливающие выработку норадреналина и серотонина (Blakely, 2001; Frazer, 2001; Haddjeri et al., 1998; Kent, 2000; Pasher et al., 2001; Stahl, 1998b). Кроме того, выделяют ингибиторы обратного захвата дофамина и норадреналина (ИОЗДН) и антидепрессанты – модуляторы серотонина (АМС). Последний разработанный механизм действия объединяет агонизм в отношении мелатониновых МТ₁ и МТ₂ рецепторов и селективный антагонизм в отношении серотониновых рецепторов (5 НТ_{2с}) (Audinot et al., 2003). По этому механизму работает антидепрессант агомелатин. Другие разработки включают использование энантиомеров вместо рацемических структур³⁵. За последние несколько лет наметилась тенденция к учащению использования антидепрессантов дженериков (Bruck et al., 1992)³⁶. Кроме того, остается неясным, какую роль играют фармакогенетические различия популяций различных стран в клинических исследованиях эффективности и переносимости. Более того, аут-

сорсинг клинических исследований может стать причиной трудностей в интерпретации результатов исследования, требуется осторожность, особенно когда объединяются результаты исследований из различных стран. В особенности это касается частой практики фармакологических компаний сравнивать результаты мультицентровых исследований, осуществленных во множестве разных стран, что может поставить под сомнение результаты этих исследований. Краткое изложение наиболее часто используемых антидепрессантов, включая их первичный механизм действия и влияние на другие рецепторные системы, показано в *табл. 1*. Согласно исследованию Sanchez et al. (1999), в таблице содержится информация о сродстве рецепторов основного фармакодинамического механизма действия антидепрессантов и их основном метаболизме (Sanchez and Hyttel, 1999). Сходная информация о сродстве рецепторов вторичных и дополнительных фармакодинамических профилей может быть менее важна в клинической практике вследствие огромных индивидуальных различий в чувствительности к препарату больных депрессией. Возможные побочные эффекты изложены в гл. 7.3 и *табл. 1б*, выраженность побочных эффектов вследствие вторичного фармакодинамического действия оценивалась в каждом конкретном случае и может варьироваться в течение всего курса лечения.

Несмотря на разработку ряда новых антидепрессантов с различным фармакодинамическим профилем, сложно говорить о лучшей клинической эффективности новых препаратов (*см. блок-схему б*) по сравнению со старыми антидепрессантами.

В отличие от результативности, фокус клинической эффективности – это достижение эффекта как такового, причем средства и ресурсы не имеют значения, т.е. все, что клинически эффективно, необязательно результативно, но все, что результативно, должно быть эффективно. В психиатрии разница между эффективностью (идеальным действием) и клинической эффективностью (обычным использованием) часто нивелируется. Если эффективность (фармакологиче-

³⁵Такие антидепрессанты, как флуоксетин, трипипрамин, мirtазапин, миансерин, венлафаксин и ребоксетин, являются рацемическими структурами. И фармакологические и фармакокинетические профили этих препаратов могут отличаться от энантиомеров, например циталопрама (Baumann et al., 2002; Baumann and Ear, 2001). Фармакологические профили последних могут отличаться в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему (Magyar et al., 2003).

³⁶Оригинальные брендовые препараты и их дженерики претендуют на одинаковую эффективность и переносимость, но наверняка это не известно. До сих пор не было опубликовано исследований по прямому сравнению оригинального препарата и его дженерика.

Таблица 11. Общераспространенные антидепрессанты: рекомендуемые дозы³⁷

Генерическое название	Стартовая доза (мг)	Диапазон доз (мг/с)
Agomelatine	25	25-50
Amitriptyline	25-75	150-300
Amitriptylinoxid	30-60	180-300
Amoxapine	50	100-400
Bupropion	100	200-300
Citalopram	20	20-60
Clomipramine	25-50	100-250
Desipramine	25-75	100-300
Dibenzepine	120-180	240-720
Dosulepine/Dothiepin	75	75-150
Doxepine	25-75	150-300
Duloxetine	40/60 ³⁸	60-120
Escitalopram	5-10	10-20
Fluoxetine	20	20-80
Fluvoxamine	50-100	100-300
Imipramine	25-75	150-300
Isocarboxacid	20	20-60
Lofepramine	70	140-210
Maprotiline	25-75	150-225
Melitracen	20	20-30
Mianserin	30	60-120
Milnacipran	50	100-200
Mirtazapine	15	30-45
Moclobemide	150-300	300-600
Nefazodone	100	300-600
Nortriptyline	25-50	75-300
Paroxetine	20	20-60
Phenelzine	15	30-90
Protriptyline	10	20-60
Reboxetine	4	8-12
Selegiline	oral: 30 transdermal: 6	oral: 30-60 transdermal: 6-12
Sertraline	50	50-200
Tianeptine	12.5	25-37.5
Tranlycypromine	10	20-40
Trazodone	50-100	200-600
Trimipramine	25-50	150-400
Venlafaxine	75	75-375
Viloxazine	100	200-500

ская) показана в клинических исследованиях (испытаниях), то клиническая эффективность

³⁷ Разные дозы используются на разных континентах и в разных странах. Для некоторых популяций, например для японских пациентов, представленные выше дозы расцениваются как слишком высокие. Кроме того, рыночные аспекты могут влиять на дозы через цены лечения. Конкретные показания тоже могут быть важны. При этом показания для антидепрессантов варьируются от страны к стране.

³⁸ В США рекомендуется 40 мг как стартовая доза, в Европе – 60 мг.

должна быть продемонстрирована в клинической практике.

Некоторые сообщения о лучшей эффективности (efficacy) для разработанных в последнее время антидепрессантов требуют дальнейшего подтверждения. На сегодняшний день не существует общего мнения, что какой-либо из разработанных в последнее время антидепрессантов показывает преимущество при прямом сравнении с более старыми препаратами, такими как ТЦА или необратимые ингибиторы МАО, в отношении их клинической эффективности. Но даже в случае доказанной фармакологической эффективности антидепрессантов клиническая эффективность может уменьшаться из-за высокой частоты отказа от приема препарата. Похоже, здесь дело не обходится без влияния нон-комплаенса из-за побочных эффектов антидепрессантов (Hotopf et al., 1997). Кроме того, необходимо оценить клиническую значимость малых различий между антидепрессантами и плацебо по результатам оценочных шкал депрессии, даже в случае, если они статистически достоверны. Более того, результаты неудачных исследований, например при высокой реакции на плацебо, а также огромное количество все еще неопубликованных данных клинических исследований должны быть оценены, перед тем как рекомендовать новый препарат (см. гл. 4.4).

Рекомендованные суточные дозировки для купирующей и поддерживающей терапии антидепрессантами представлены в *табл. 11*.

Следующая проблема – недостаток информации об эффективности и переносимости антидепрессантов среди различных популяций и рас. Различные этнические группы могут по-разному отвечать на терапию антидепрессантами. Недостаточность информации о терапевтических эффектах большинства, в особенности новых, антидепрессантов, например в чернокожей популяции Африки, должна приниматься во внимание при интерпретации существующей литературы.

Тем не менее основное достоинство новых антидепрессантов состоит в значительно лучшей переносимости и безопасности по сравнению с более старыми препаратами. Несмотря на то, что более новые антидепрессанты лучше переносятся и вызывают меньше и менее выраженные побочные эффекты, их конкретный профиль побочных эффектов должен учитываться во время лечения. К тому же остается серьезной и клинически значимой проблема отставленности на несколько недель достаточного терапевтического эффекта. Это остается верным для всех антидепрессантов и всех типов механизмов действия антидепрессан-

Блок-схема 7. Определение фармакотерапевтической резистентности депрессии

Модифицировано с учетом данных Berlim and Turecky, 2007; Burrows et al., 1994; Fava and Davidson, 1996; Helmchen, 1974; Leonard, 1988; Nierenberg and Amsterdam, 1990; Rush et al., 2003b; Sackeim, 2001; Souery et al., 1999; Thase et al., 1997.

Терапевтическая резистентность или **отсутствие ответа на терапию** при депрессии — это термины, используемые для описания недостатка реакции на адекватную терапию.

Среди экспертов определение адекватной терапии неоднозначно. В настоящий момент часть из них предполагают, что адекватная терапия должна включать два курса фармакотерапии антидепрессантами различных групп при достаточных дозах и длительности проведения (Burrows et al., 1994), другие говорят о том, что к вышеупомянутой фармакотерапии должна быть добавлена когнитивно-поведенческая терапия и межличностная психотерапия, и только после этого можно говорить о возможной резистентности (Thase et al., 1997).

тов. В некоторых публикациях описан более быстрый клинический ответ у новых препаратов двойного действия, например мirtазапина (Benkert et al., 1996; Benkert et al., 2006; Leinonen et al., 1999; Montgomery, 1999) и венлафаксина (Benkert et al., 1996; Montgomery, 1999), по сравнению с другими антидепрессантами, например СИОЗС или ТЦА, но клиническая значимость этих исследований остается спорной (Blier, 2003; Nierenberg, 2001). Кроме того, ранние изменения в поведении больных, что может быть показателем клинического ответа (Katz et al., 2004), не достигают статистической значимости. Более того, демографические факторы и течение терапии оказывают больше влияния на выбор антидепрессанта, чем клинические факторы (Sim et al., 2006). Единственными методами достижения более быстрого действия (но, к сожалению, в большинстве случаев нестойкого) остаются терапия депривацией сна (Wu and Bunney, 1990) (см. гл. 12.3.6) и у некоторых пациентов (более эффективно и продолжительно) — ЭСТ (группа по изучению ЭСТ, 2003; Gangadhar et al., 1982) (см. гл. 12.3.1).

Следующая важная проблема фармакотерапии депрессии — это возможные нонреспондеры на начальных этапах терапии антидепрессантами (Charney et al., 2002; Nierenberg and Amsterdam, 1990; Sackeim, 2001). Была описана проблема непостоянства в определении терапии резистентной депрессии (см. определение в блок-схеме 7) в последнем обзоре (Berlim and Turecky, 2007).

Около 50% пациентов с депрессией недостаточно отвечают на первый курс адекватной терапии антидепрессантами (около 30% не показывают статистической достоверности и около 20% выпадают из-за проблем с переносимостью). Адекватность терапии включает терапию антидепрессантами с доказанной эффективностью в течение временного интервала по крайней мере 4-6 недель в адекватной терапевтической дозировке, в том числе строгое соб-

людение пациентом предписанной терапии (Fava, 2003a; Kupfer and Charney, 2003; Sackeim, 2001). Половина этих больных не дают ответа на второй курс терапии антидепрессантами. Если несколько курсов терапии оказались неэффективными, даже более низкий уровень ответа на терапию после смены препарата может быть учтен (Fava et al., 2006). Помимо достаточно понятных биологических гипотез терапевтической резистентности как следствия неуточненных медицинских заболеваний, вызывающих депрессию, злоупотребление психоактивными веществами и их взаимодействия с антидепрессантами или изменение метаболизма (Rush et al., 2003b), имеется также предположение, что наряду с психиатрической коморбидностью за неудачи в исследованиях препаратов могут быть ответственны психосоциальные факторы (Grote et al., 2003). Обычно рекомендуется изменение терапевтической стратегии, оптимальное фармакологическое лечение включает коррекцию дозировки, смену на антидепрессант другого класса, смену на антидепрессант того же класса, комбинированную терапию несколькими антидепрессантами и фармако- и нефармакотерапию. Другие из существующих методов повышения эффективности лечения, такие как потенцирование с помощью лития (Bauer et al., 2003; Zullino et al., 2001) или потенцирование с помощью тиреоидных гормонов (Bauer et al., 1998) описаны в гл. 9.1.12. К тому же может быть достаточно эффективным дополнительное использование бензодиазепинов, например лоразепама для лечения возбуждения при депрессивном расстройстве или алпразолама для терапии тревоги при депрессии (Möller, 2002). Назначение анксиолитиков в качестве монотерапии при тяжелой депрессии достаточно эффективно на начальных этапах (Laakmann et al., 1996). Тем не менее использование ЭСТ по сравнению с дру-

гими методами остается более эффективным и является методом выбора при терапевтической резистентности (Davidson et al., 1978; группа по изучению ЭСТ, 2003; Folkerts et al., 1997; Kroessler, 1985), даже если не все пациенты хорошо реагируют на процедуру. Отсутствие реакции на фармакотерапию (см. блок-схему 7), используемую в качестве первичной терапии, предполагает, что помимо адекватной фармакотерапии должна применяться эффективная психотерапия, такая как когнитивно-поведенческая терапия (КПП) или межличностная психотерапия (МЛП) (Thase et al., 1997).

В следующих главах будут рассмотрены внутривенное использование антидепрессантов, фармакогенетический и терапевтический контроль препаратов и общие побочные эффекты, затем описаны все существующие антидепрессанты в зависимости от их механизма действия, клинической эффективности, основных побочных эффектов и профилей риска.

9.1.1.1. Метаболизм, фармакокинетический, фармакогенетический, терапевтический контроль препаратов и их взаимодействие

9.1.1.1.1. Введение

Фармакологические эффекты антидепрессанта зависят от органа-мишени в головном мозге. Метаболиты могут способствовать усилению его действия (Hendset et al., 2006; Rudorfer and Potter, 1997). Таким образом, особенности его абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации из организма, что является базовыми параметрами, определяющими его фармакокинетику, должны учитываться наравне с его фармакодинамикой непосредственно во взаимодействии с рецепторами и транспортерами. Цитохром Р-450 и связанные ферменты являются основной системой ферментов, вовлеченных в метаболизм антидепрессантов. Изучение их индивидуального влияния помогает понять фармакокинетическое взаимодействие и их клиническое значение, даже если (особенно в случае с ТЦА) прямой корреляции между клиническим ответом и уровнем антидепрессанта в плазме крови не найдено (Burrows et al., 1972; Burrows et al., 1977). Большинство изоферментов цитохрома Р-450 и ферментов глюкоронидазы проявляют генетический полиморфизм, который отражается в индивидуальных различиях лекарственного метаболизма.

Полученные данные свидетельствуют о важности определения отношения концентрации

препарата в плазме крови и клинических эффектов в рандомизированных исследованиях, а также проведения терапевтического мониторинга препарата (ТМП) при клинических исследованиях.

9.1.1.1.2. Метаболизм и фармакогенетика антидепрессантов

Большинство антидепрессантов метаболизируются с помощью одного или нескольких изомеров цитохрома Р-450 до более полярных метаболитов через реакцию фазы 1. Затем через фазу 2 они подвергаются конъюгации (табл. 12) (Liston et al., 2001). Препараты, такие как третичный амин ТЦА и СИОЗС (флуоксетин, циталопрам и эсциталопрам), а также венлафаксин, преобразуются в активные метаболиты, которые могут также затем выводиться через фазы 1 и 2.

Поскольку и внешние, и генетические факторы определяют судьбу препарата в организме, то важность фармакогенетических тестов для диагностики метаболического статуса пациента не вызывает сомнений. Первый случай, указывавший на клиническую значимость снижения гидроксилирования нортриптилина вследствие генетически детерминированной недостаточности усвоения (СYP2D6) и высокой концентрации в плазме крови этого антидепрессанта у пациента с депрессией (Bertilsson et al., 1981), спровоцировал быстрое развитие исследований в области фармакогенетики психотропных препаратов. Большинство форм цитохрома Р-450, вовлеченные в метаболизм антидепрессантов, либо представлены генетическим полиморфизмом (СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP3A5 и СYP2B6), либо их активность сильно варьирует среди индивидов (СYP3A4) по еще неизвестным причинам. Генетический полиморфизм СYP2D6 наиболее существенен для метаболизма психотропных препаратов (табл. 12). В целом, выпадение или дефект гена ведет к низкой медленной метаболизации (НМ), а дупликация или мультипликация гена приводит к сверхбыстрой метаболизации (СМ). Такие пациенты отличаются от экстенсивных метаболизаторов (ЭМ) или от умеренных метаболизаторов (УМ), у которых содержится два или один активных гена соответственно. Соотношение НМ, СМ, ЭМ, УМ различается в разных этнических группах. С клинической точки зрения пациенты с НМ имеют более высокий риск развития побочных эффектов в результате снижения метаболизма

Таблица 12. Антидепрессанты как субстраты цитохрома Р-450 (СYP)

Класс антидепрессанта	Лекарство	Активные (и клинически не значимые) метаболиты	Субстраты лекарств и (или) их метаболитов		
			CYP2D6	CYP2C19	Другие формы
Трициклические и структурно родственные антидепрессанты					
	Amitriptyline	nortriptyline (10-OH-amitriptyline) (10-OH-nortriptyline)	+ (+) + +	+	CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9
	Amitriptyline N-oxide	amitriptyline and others (cf amitriptyline)	(+)	(+)	(CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9)
	Clomipramine	desmethylclomipramine (2- und 8-OH-clomipramine)	+ (+) + (+)	+	CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19
	Desipramine	(2-OH-desipramine)	+		
	Dothiepine Doxepin (a)	desmethyldoxepin (a)	§ +	+	CYP2C9, CYP1A2
	Imipramine	desipramine (2-OH-imipramine) (2-OH-desipramine)	+ (+) +	+	CYP1A2, CYP3A4
	Lofepramine	desipramine (2-OH-desipramine)	(+) +		
	Maprotiline	(N-desmethylnaprotiline) (3-OH und 2-OH-maprotiline)	+		CYP1A2
	Mianserin (b)	N-desmethylnianserin (mianserin N-oxide) (8-OH-mianserin)	+ +	+	CYP3A4, CYP2B6, CY1A2
	Milnacipran Mirtazapine (b)	N-desmethylnirtazapine (8-OH-mirtazapine) (10-OH-nortriptyline)	§ + +	§	CYP1A2, CYP3A4
	Nortriptyline Trimipramine (b)	desmethyltrimipramine (OH-metabolite)	+ + + (+) +	+	CYP3A4

Таблица 12 (продолжение)

Класс антидепрессанта	Лекарство	Активные (и клинически не значимые) метаболиты	Субстраты лекарств и (или) их метаболитов		
			CYP2D6	CYP2C19	Другие формы
СИОЗС					
	Citalopram (b)		+ (+)	+	CYP3A4
		desmethylcitalopram (didesmethylcitalopram) (citalopram propionic acid derivative)	+		
	Escitalopram		+ (+)		CYP3A4
		S-desmethylcitalopram (S-didesmethylcitalopram) (S-citalopram propionic acid derivative)	+		
	Fluoxetine (b)		+ (+)	+	CYP2C9, CYP3A4
		norfluoxetine	+		CYP1A2
	Fluvoxamine		+	-	CYP1A2
	Paroxetine		+		
	Sertraline		-	+	CYP3A4, 2C9, 2B6
		norsertraline			
Другие антидепрессанты					
	Bupropion		-		CYP2B6
	Dibenzepine		§		
	Duloxetine		+		CYP1A2
		(desmethylduloxetine)			
	Milnacipran		-	-	-
	Nefazodone		- (+)		CYP3A4
		3-OH-nefazodone m-CPP	+		
	Reboxetine (b)		-		CYP3A4
	Trazodone		+ (+)		CYP3A4, CYP1A2
		m-CPP			
	Venlafaxine (b)		+	+	CYP2C9, CYP3A4
		O-desmethylvenlafaxine (N-desmethylvenlafaxine) (N,O-didesmethylvenlafaxine)			
	Viloxazine		§		
	St John's Wort		§		
ИМАО					
	Moclobemide		-	+	
	Tranylcypromine		§		

* По Baumann (неопубликовано) (см. также Wilkinson, 2005)

§ Доступных исследований нет

(a) Смесь геометрических изомеров, различающихся по своим фармакологическим и фармакокинетическим свойствам

(b) Изомеры могут различаться по своим фармакологическим и фармакокинетическим свойствам

Таблица 13. Показания для терапевтического мониторинга препаратов (ТМП) антидепрессантов (по Baumann et al., 2004)**Предполагаемое отсутствие комплайенса**

Препараты, для которых ТМП обязателен для обеспечения безопасности (например литий)
 Отсутствие клинического ответа или его недостаточность даже при адекватных дозах
 Побочные эффекты, несмотря на использование рекомендуемых доз
 Риск лекарственных взаимодействий при сочетании разных видов лечения
 Ситуации, связанные с фармакологическими изменениями уровня бодрствования
 Долговременное лечение в целях предупреждения ухудшений, профилактическая терапия
 Рецидив, несмотря на хороший комплайенс и адекватные дозы
 Генетические особенности метаболизма лекарств (генетическая недостаточность, мультипликация генов)

Особые популяции

- Дети и подростки
- Пожилые пациенты (65 лет и более)
- Пациенты с соматической коморбидностью (почечная или печеночная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания)

Судебная психиатрия

Проблемы, возникающие при переходе от оригинального препарата к дженерику (и наоборот)

препарата, тогда как пациенты с СМ более склонны не давать реакцию на терапию из-за того, что даже в больших дозах концентрация препарата может не достигать терапевтического уровня. Эта ситуация иллюстрирована исследованиями случаев СМ, которые отвечали на терапию ТЦА только после сверхвысоких доз препарата (Bertilsson et al., 1985) или после добавления к терапии ингибитора Р-450 (Baumann et al., 1998; Conus et al., 1996).

Генотипирование и фенотипирование представлены определенными внутренними и внешними маркерами соответственно (Steimer et al., 2001). Фенотип доступен для большинства вышеупомянутых СУР изоферментов. Пациенту предлагают одну или несколько тестовых проб («коктейль») и затем исследуют кровь или мочу на предмет субстанций метаболитов, образованных определенными энзимами (Clement Jerdi et al., 2005). Ясно, что результат фенотипирования зависит от ко-медикации, которая осложняет тестирование ферментов (De Leon et al., 2006).

Вскользь скажем, что транспортные белки, такие как Р-гликопротеин, могут регулировать транспорт многих препаратов, включая и антидепрессанты, из кишечника в кровь и через гематоэнцефалический барьер (Fromm, 2000; Kim, 2006; Lin, 2003; Marzolini et al., 2004). Некоторые, но не все, антидепрессанты являются субстратами этих транспортных белков, что отражает генетический полиморфизм (Uhr et al., 2000; Uhr and Grauer, 2003).

9.1.1.1.3. Терапевтический мониторинг препаратов (ТМП) для антидепрессантов

Мониторинг антидепрессантов широко практикуется для оптимизации фармакотерапии депрессии (Baumann et al., 2004; Brosen, 1996; Burke and Preskorn, 1999; Mitchell, 2000; Mitchell, 2004). В *табл. 13* представлены показания к ТМП для антидепрессантов и других психотропных препаратов. К сожалению, низкая комплаентность характерна не только для пациентов, принимающих антидепрессанты (Meijer et al., 2001). Клинические врачи также способствуют неправильному использованию ТМП при применении антидепрессантов (Mann et al., 2006b). Только для некоторых антидепрессантов, таких как ТЦА (и литий) в отличие от старых публикаций (Burrows et al., 1972; Burrows et al., 1977) теперь существуют доказательства связи между концентрацией препарата в плазме крови и клинической эффективностью (Baumann et al., 2004). В *табл. 14* представлены согласованные результаты в отношении рекомендованного уровня концентрации в плазме для антидепрессантов («терапевтическое окно»). В той же таблице представлен соответствующий анализ активных метаболитов, обязательных для некоторых антидепрессантов. Она содержит полный список препаратов с рекомендованным уровнем ТМП для каждого, а также ряд рекомендаций для клинических врачей и лабораторий о том, как наилучшим образом использовать ТМП. Там также имеются литературные данные о концентрации препарата в плазме крови при определенных дозировках.

Таблица 14. ТМП антидепрессантов: рекомендуемые уровни концентрации в плазме («терапевтические окна») (Baumann et al., 2004)

Лекарство и активный метаболит Антидепрессанты	Рекомендуемый терапевтический уровень доз (консенсус)
Amitriptyline + nortriptyline	80-200 ng/ml
Citalopram	30-130 ng/ml
Clomipramine + norclomipramine	175-450 ng/ml
Desipramine	100-300 ng/ml
Doxepine + nordoxepine	50-150 ng/ml
Escitalopram	15-80 ng/ml
Fluoxetine + norfluoxetine	120-300 ng/ml
Fluvoxamine	150-300 ng/ml
Imipramine + desipramine	175-300 ng/ml
Maprotiline	125-200 ng/ml
Mianserin	15-70 ng/ml
Mirtazapine	40-80 ng/ml
Moclobemide	300-1000 ng/ml
Nortriptyline	70-170 ng/ml
Paroxetine	70-120 ng/ml
Reboxetine	10-100 ng/ml
Sertraline	10-50 ng/ml
Tranlycypromine	≤ 50 ng/ml
Trazodone	650-1500 ng/ml
Trimipramine	150-350 ng/ml
Venlafaxine + O-desmethylenlafaxine	195-400 ng/ml
Viloxazine	20-500 ng/ml

9.1.1.1.4. Фармакогенетика и ТМП

Сейчас подтверждается, что фармакогенетические тесты весьма полезны для нахождения оптимальной дозировки препарата (Bertolsson et al., 2002; Ensom et al., 2001; Ingelman-Sundberg et al., 1999; Steimer et al., 2001), но по сути тесты должны сочетаться с ТМП (Baumann et al., 2004; Kirchheiner et al., 2001; Kirchheiner et al., 2004). Фармакогенетические тесты также рекомендованы для пожилых пациентов, так как помогают избежать побочных эффектов (Egger et al., 2005). Главное преимущество этих тестов в том, что они могут объяснить непонятную концентрацию препарата и его метаболитов в плазме крови.

Несколько фармакоэпидемиологических исследований подтверждают, что, несомненно, CYP2D6 генотипирование определяет концентрацию некоторых антидепрессантов в плазме крови (Grasmader et al., 2004; Mulder et al., 2006), и можно заключить, что CYP2D6 генотипирование перед началом фармакотерапии может помочь предотвратить увеличение концентрации препа-

рата в плазме крови и зависящие от концентрации побочные эффекты. Существует предположение, что с экономической точки зрения фармакогенетические тесты могут стать также предпочтительными, т.к. они могут помочь избежать нежелательных эффектов и повторной госпитализации (Chen et al., 1996). Анализ последней литературы показывает преимущества включения ТМП и фармакогенетических тестов в фармакотерапевтические программы (Jaquenuon Sirot et al., In Press) (см. также Phillips et al., 2001). Тем не менее, как показано в последних исследованиях, проведенных в Новой Зеландии и Австралии (Gardiner and Begg, 2005), несмотря на 25-летнюю историю фармакотерапии в психиатрии, эти тесты до сих пор редко используются в обычной практике, несмотря на некоторые рекомендации внедрить фармакогенетические тесты в клиническую практику (De Leon, 2006a; De Leon, 2006b; Gardiner and Begg, 2006; Zourkova and Nadasova, 2003).

9.1.1.1.5. Фармакокинетические взаимодействия

Многие пациенты помимо антидепрессантов принимают другие психотропные и/или соматические препараты из-за наличия коморбидных заболеваний или нечувствительности к монотерапии. Пациентам с рекуррентной депрессией предлагается длительная поддерживающая терапия. Это повышает риск развития коморбидных заболеваний, которые требуют дополнительного лечения другими препаратами. Следовательно, могут ожидать побочные эффекты как в результате фармакодинамического взаимодействия между препаратами, так и вследствие повышения концентрации до токсического уровня.

Некоторые препараты (флуоксетин, пароксетин, флувоксамин, тримипрамин и др.) и метаболиты (норфлуоксетин) известны как клинически значимые ингибиторы некоторых форм цитохрома P-450 (табл. 12). В результате фармакокинетические взаимодействия между антидепрессантами и другими препаратами (в том числе и антидепрессантами) могут иметь важные клинические последствия, т.к. они могут выступать как субстраты и/или ингибиторы цитохрома P-450 (табл. 12). Клиническим примером является взаимодействие между флувоксамином (Bertshy et al., 1991) или флуоксетином (Aranow et al., 1989) и трициклическими антидепрессантами.

В табл. 15 представлены некоторые из наиболее потенциальных ингибиторов и индукторов изоформ цитохрома P-450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4/5 (Armstrong and

Таблица 15. Типичные ингибиторы и индукторы цитохрома Р-450

Антидепрессанты и другие субстраты CYP450	CYP индуцирующие (+) и ингибирующие (-) свойства
Broccoli (Brassica oleracea)	CYP1A2 +
Caffeine	CYP1A2 -
Carbamazepine	CYP2C9 +, CYP3A +
Cimetidine	CYP1A2 -, CYP2D6 -, CYP2D6 -
Ciprofloxacin	CYP1A2 -
Clarithromycin	CYP3A -
Dexamethasone	CYP2C9 +
Dihydralazine	CYP1A2 -
Diltiazem	CYP3A -
Efavirenz	CYP3A +
Erythromycin	CYP3A -
Fluoxetine	CYP2C19 -, CYP2D6 -
Fluvoxamine	CYP1A2 -, CYP2C9 -, CYP2C19 -
Grape fruit juice (Citrus paradisi)	CYP3A -
Haloperidol	CYP2D6 -
Indinavir	CYP3A -
Intraconazole	CYP3A -
Ketoconazole	CYP3A -
Levomopromazine	CYP2D6 -
MDMA	CYP2D6 -
Mexiletine	CYP3A -
Mifepristone	CYP3A -
Nefazodone	CYP3A -
Nevirapine	CYP3A +
Norfloxacin	CYP1A2 -
Omeprazole	CYP1A2 +
Paroxetine	CYP2D6 -
Phenobarbital	CYP2C9 +, CYP3A +
Phenytoin	CYP2C9 +, CYP3A +
Primidone	CYP2C9 +
Rifampicine	CYP1A2 +, CYP2C9 +, CYP3A +
Ritonavir	CYP1A2 +, CYP3A -
Rofecoxib	CYP1A2 -
Saquinavir	CYP3A -
St. John's Wort (Hypericum perforatum)	CYP2C9 +, CYP3A +
Tobacco smoking (Nicotiana)	CYP1A2 +
Valproic acid	CYP3A -, CYP2C9 -
Verapamil	CYP3A -

Cozza, 2000; Baxter, 2006; Bonnabery et al., 2001; Cozza and Armstrong, 2005; Jaquenuon Sirot et al., In Press; Wilkinson, 2005). См. также <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm> (14-8-2006), www.pharmacoclin.ch (14-8-2006). Поразительно, как авторы расходятся в своей оценке ингибирующих и индуцирующих свойств некоторых

препаратов (см. также Armstrong and Cozza, 2000). Печально, что некоторые терапевты стремятся избежать «рискованных» назначений, которые по существу могут быть очень полезны для пациентов. ТМП должен быть рекомендован для допущения назначения нескольких препаратов, что, априори кажется, увеличит риск побочных эффектов, однако для некоторых пациентов может стать высокоэффективным.

9.1.1.2. Медицинские формы антидепрессантов

9.1.1.2.1. Пероральные антидепрессанты

Антидепрессанты, принимаемыми перорально, делятся на препараты быстрой и длительной реализации (IR и ER, XR). Кроме того, некоторые производители выпускают быстро растворяющиеся таблетки, что, возможно, более удобно для пациентов (Behnke et al., 2003). Несмотря на существующее мнение, что никаких расхождений в клинической эффективности наблюдаться не должно, были описаны некоторые преимущества формы немедленной реализации (IR) в сравнении с формой длительной высвобождения (ER, XR), например в случае СИОЗСН венлафаксина (DeVane, 2003; Entsuah and Chitra, 1997; Norman and Olver, 2004; Olver et al., 2004).

9.1.1.2.2. Трансдермальные антидепрессанты

Существует только один антидепрессант, ИМАО-В селегилин, который доступен в некоторых странах в форме трансдермального пластыря. Его применение, по-видимому, популярно у пациентов; и было описано, что трансдермальная система, возможно, более эффективна по сравнению с перорально прописываемым селегилином (Morgan, 2007).

9.1.1.2.3. Внутривенные антидепрессанты

Парентеральный прием антидепрессантов в течение первых двух недель при купировании депрессивного эпизода является обычной практикой в ряде стран, особенно в континентальной Европе. Однако преимущества парентерального способа, если таковые существуют, перед пероральным приемом антидепрессантов еще не были доказаны ни с фармакологической, ни с клинической точки зрения. Разумно предположить, что внутривенное (в.в.) применение позволит избежать промежуточных стадий и, таким образом, сможет оказать эффект на более высоких уровнях концентрации ТЦА в плазме крови. К со-

жалению, большая часть значимой литературы по предмету опубликована на языках, отличных от английского, и поэтому доступ к ней ограничен. Однако все же было опубликовано, что внутривенное применение кломипрамина и мапротилина более эффективно в сравнении с пероральной терапией (Gastpar et al., 1986). Препараты, которые в настоящее время доступны для внутривенного применения: ТЦА кромипрамин, мапротилин, циталопрам, миртазапин. Отметим, что кломипрамин был принят Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (США) не как средство для лечения депрессии, а только в качестве средства для лечения обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР). В континентальной Европе, однако, внутривенное введение кломипрамина – обычная практика, хотя исследований, подтверждающих большую эффективность такого способа терапии, недостаточно. Были опубликованы восемь исследований о терапии резистентной депрессии (Bogdanowicz et al., 1991; Ceskova et al., 1983; Fountoulakis et al., 2004; Laux and Reimer, 1979; Nahunek et al., 1983; Ravizza, 1979; Sallee et al., 1997; Zapletalek et al., 1982), только три о терапии ОКР (Fallon et al., 1998; Koran et al., 1998; Mundo et al., 1999), а также еще три исследования использовали внутривенный кломипрамин для потенцирования выработки антител (Golden et al., 1990; Kupfer et al., 1991; Sallee et al., 1998). Открытые исследования подтверждают более ранний эффект терапии при применении парентерального кломипрамина и дезипрамина при лечении резистентной депрессии в течение первой недели (Ceskova et al., 1983; Nahunek et al., 1983).

Обычная практика внутривенного введения предполагает начало терапии с 0,5 ампулы кломипрамина (1 мл, 12,5 мг) с добавлением 1 ампулы (2 мл, 25 мг) ежедневно до достижения максимума в 5–6 ампул (125–150 мг). Данные практической медицины зафиксировали и более высокие дозы – до 8–9 ампул в сутки (200–225 мг), но это считается слишком агрессивной терапией и не поддерживается большинством публикаций. Из-за возможных побочных эффектов необходим тщательный контроль сердечной деятельности и давления. Мапротилин также применяется в форме внутривенных инъекций (Drago et al., 1983; Kissling et al., 1985; Zapletalek et al., 1982), но данных относительно его эффективности мало. Был недавно внедрен внутривенный циталопрам (Kasper and Muller-Spahn, 2002). В одном клиническом двойном слепом исследовании внутривенный циталопрам показал более высокую эффективность у больных с тяжелой депрессией за восемь недель, чем циталопрам для приема внутрь (79%

против 63%) (Guelfi et al., 2000; review: Moukaddam and Hirschfeld, 2004). В другом открытом исследовании была также показана его эффективность в лечении ОКР (Pallanti et al., 2002). Еще раньше начал применяться внутривенный миртазапин, и в открытых исследованиях сообщалось, что он эффективен в лечении депрессивных пациентов (Konstantinidis et al., 2002; Muhlbacher et al., 2006).

В целом, практика внутривенного применения антидепрессантов еще не доказала в достаточной мере своего превосходства над пероральным применением антидепрессантов, однако может быть рекомендована для лечения резистентных депрессий. При этом вполне вероятно, что у части пациентов препарат, минуя ЖКТ, быстрее достигнет терапевтического уровня в крови.

9.1.1.3. Основные побочные эффекты³⁹

Побочные эффекты антидепрессантов зависят от их воздействия на определенные рецепторы. К тому же большое значение имеют возможные симптомы отмены, а также потенциальная возможность аллергических реакций и изменения состава крови.

В некоторых случаях использование ТЦА весьма затруднительно вследствие свойственного им профиля побочных эффектов. Антихолинергические и антигистаминные побочные эффекты требуют особого внимания, а возможные осложнения сердечно-сосудистой системы, особенно в случае передозировки, ограничивают их использование (Burrows et al., 1976; Burrows et al., 1981; Vohra et al., 1975; Vohra and Burrows, 1974). У новых антидепрессантов селективный способ действия, и поэтому они чаще используются в качестве терапии выбора благодаря своему более благоприятному профилю переносимости (Burrows and Norman, 1997). Однако, несмотря на незначительные антихолинергические эффекты, имеют значение их специфические профили побочных эффектов новейших веществ. Например, активирующие свойства СИОЗН могут вызвать тремор и дисфорию наряду с нарушением сна. СИОЗС повышают уровень серотонина на различных участках и в различных рецепторах во всем головном мозге (Stahl, 1998a), что может привес-

³⁹С разделением различных классов антидепрессантов, в зависимости от их действия на специфические рецепторы, можно ознакомиться в *табл. 1*. Используя *табл. 16*, можно выделить профили индивидуальных побочных эффектов каждого отдельного антидепрессанта. Дополнительно к такому срезу следует учитывать, что назначенная доза и индивидуальная восприимчивость пациента также влияют на вероятность и степень проявления побочных эффектов.

Таблица 16. Типы действия и рецепторные профили, прямые и косвенные эффекты антидепрессантов, предположительно связанные с клинически значимыми и влияющими на комплаенс побочными эффектами

Рецепторы и нейротрансмиттеры, на которые оказывается воздействие	Тип воздействия	Типичные побочные эффекты (и соответствующие рецепторы) ⁴⁰
M ₁ рецептор	Антимускариновое/антихолинергическое	<ul style="list-style-type: none"> • Сухость во рту • Нарушения аккомодации • Запоры • Нарушения мочеиспускания • Гипергидроз • Обострение закрытоугольной глаукомы • Когнитивные нарушения • Делирий • Сердечные аритмии
H ₁ рецептор	Антигистаминергическое	<ul style="list-style-type: none"> • Седация • Сонливость • Дневная усталость • Повышенный аппетит • Прибавка веса • Метаболический синдром
α _{1/2} NAтранспортер	Антиадренергическое Ингибирование обратного захвата норадреналина/норадренергические эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • Гипотония • Тремор • Сухость во рту • Тахикардия • Беспокойство • Нарушения сна • Гипертония
Блокада 5-НТ транспортера (агонист 5-НТ рецептора)	Ингибирование обратного захвата серотонина/ Серотонинергические эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • Головные боли (5-НТ_{1d}) • Беспокойство, агитация, акатизия (5-НТ₂) • Тревога, паника (5-НТ₂) • Подавление аппетита (5-НТ₂) • Потеря веса (5-НТ₂) • Нарушения сна (5-НТ₂) • Сексуальная дисфункция (5-НТ₂) • Тошнота (5-НТ₃) • Диарея (5-НТ₄) • Серотониновый синдром (все 5-НТ рецепторы, преимущественно в комбинации) • SIADH⁴¹ • Повышение риска кровотечения⁴²

ти к тошноте, головной боли, агитации и «синдрому активации», сексуальной дисфункции и

иногда бессоннице. Препараты с дополнительными антигистаминными свойствами, такие как миансерин, мirtазамин и доксепин, могут вызывать сонливость, особенно на начальном этапе терапии. Позже часто появляются такие симптомы, как повышенный аппетит и увеличение веса,

⁴⁰Предложенный порядок градуирован от наиболее частых и менее серьезных к более серьезным, но относительно редким побочным эффектам.

⁴¹Синдром нарушения нормальной секреции антидиуретического гормона, что может приводить к гипонатриемии и генерализованным эпилептическим приступам.

⁴²Вследствие снижения числа тромбоцитов или сниженной агрегации тромбоцитов.

что заметно влияет на адаптацию (Kent, 2000). Пациенты должны быть проинформированы о возможном влиянии на их способность управлять автомобилем, особенно в первые дни применения антигистаминных антидепрессантов (см. гл. 9.1.1.3.4). Однако нелеченая депрессия обычно также ухудшает способность пациентов водить машину по причине пролонгированного времени реакции и дефицита концентрации. После первой недели лечения (Ramaekers, 2003) и в течение длительной терапии способность водить машину обычно нормализуется. Это также может зависеть от суточной дозировки препарата. Кроме того, имеют место сообщения о различиях в способности водить машину, основанных на терапии седативными или неседативными антидепрессантами (Ridout et al., 2003; Wingen et al., 2005).

Табл. 16 представляет специфические профили побочных эффектов, основанных на воздействии антидепрессантов на рецепторы и нейромедиаторы. Используя эту таблицу в сочетании с табл. 1, можно сделать вывод о специфическом профиле побочных эффектов определенных антидепрессантов.

9.1.1.3.1. Изменения состава крови и нарушение эритро- и лейкопоэза при использовании антидепрессантов

Нейтропения и тромбоцитопения⁴³ наблюдались во время лечения такими нормотимиками, как карбамазепин (Sheehan and Shelley, 1990), ламотриджин (LeDrew et al., 2005; Ural et al., 2005) и вальпроаты (Vesta and Medina, 2003).

Нейтропения также была описана при монотерапии множеством различных препаратов, включая ТЦА (Gibson, 1974; Gravenor et al., 1986) и тетрациклические препараты, такие как миансерин (Thomas and Read, 1990). Были опубликованы и другие сообщения о новейших антидепрессантах, таких как СИОЗС (Ozcanli et al., 2005; Trescoli-Serrano and Smith, 1996), венлафаксин (Anghelescu et al., 2002; Lucht et al., 2000) и мirtазапин (NN, 2004; Ozcanli et al., 2005). О них сообщалось, что они обладают отрицательным воздействием на лейкопоэз, но вследствие редкости подобных статей и частоты комбинированного лечения взаимосвязь определена нечетко. Дополнительное назначение лития способствует не только потенцированию антидепрессивной терапии (Bauer et

al., 2003), но также стимулирует лейкопоэз (Hager et al., 2002).

9.1.1.3.2. Потенциал зависимости от антидепрессантов⁴⁴ и отличие от синдрома отмены

Haddad проанализировал 21 англоязычную историю болезни, опубликованную с 1963 года (Haddad, 1999), где наблюдалась зависимость от антидепрессантов (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th revision (DSM-IV); критерии «зависимости от веществ»). 16 из них включали транилципромин или аминептин, которые обладают атипичными дофаминергическими и стимулирующими свойствами, но в большинстве стран они были сняты с производства. Характеристики больных включали мужской пол (14/21), личностные нарушения (10/21) и предшествующее злоупотребление препаратами (14/21). Такие признаки зависимости, как увеличивающаяся толерантность и непреодолимое влечение, не являются отличительной чертой антидепрессантов⁴⁵. Таким образом, зависимость в принятом в настоящее время значении термина клинически не ассоциируется с антидепрессантами. Только отмена бупропиона, используемого в качестве антидепрессанта и для отказа от курения, вызвала дискуссии. Тем не менее было доказано, что это соединение не является амфетаминоподобным и вероятность того, что человек может стать от него зависим, очень мала (Griffith et al., 1983; Miller and Griffith, 1983). DSM-IV, какими бы ни были его ограничения, весьма точно определяет реальные признаки зависимости, и на основе этих данных антидепрессанты не могут быть описаны как вызывающие зависимость.

Тем не менее потенциальные возможности антидепрессантов вызывать привыкание — весьма популярное, крайне живучее мнение. Оно поддерживается сообщениями, в которых некие люди утверждают, что у них тяжелые симптомы синдрома отмены, а также чрезвычайные трудности в прекращении приема антидепрессантов. Более того, такие авторы, как Чарльз Медавар (Charles Medawar), подпитывают это мнение (Medawar

⁴³Такие антипсихотики, как Clozapine или olanzapine (Duggal et al., 2004), используемые в качестве потенцирующей терапии (см. гл. 9.1.12), также могут вызывать лейкопению вплоть до агранулоза.

⁴⁴Определение «потенциал зависимости» различается в различных классификациях. В DSM-IV «зависимость от вещества» определяется в качестве смешанной картины высокой толерантности, воздействия зависимости от препарата и компульсивного влечения к препарату, обычно сопровождаемое стремлением к получению положительного эффекта от лекарства.

⁴⁵Кроме того, антидепрессанты не обладают ценностью для наркомана, что является необходимой характеристикой потенциала зависимости.

and Hardon, 2004): «И буквально, и в переносном смысле все препараты в этой истории вызывают некоторую степень зависимости. Люди подсказываются не только на лекарства, но и на идею лекарств как решения внутренних, психических, проблем. Неуловимое взаимодействие власти и зависимости вскармливает этот процесс медикализации, как бы маскируясь под тайным замыслом добра». На этом основании зависимость приравнивается к побочным эффектам лекарств, то же можно сказать и об идее лекарств как решении внутренних проблем.

Было бы, однако, удивительно, если бы при прекращении приема лекарств психотропные препараты не вызывали некоторые соответствующие побочные эффекты. Несомненно, что они часто принимаются в течение относительно долгих периодов времени, и тогда рецепторы в значительной степени адаптируются к их присутствию. Если препарат резко отменить, адаптированные рецепторы воспримут это в виде дисбаланса нейромедиаторной функции и возникновения побочных эффектов. Обычно эти последствия могут включать агитацию, нарушения сна, потливость, дискинезии ЖКТ и головную боль, и может потребоваться до 2 недель, пока последствия уменшаются. Кроме того, было опубликовано несколько сообщений о «гриппоподобном» синдроме после внезапной отмены таких антидепрессантов, как СИОЗС, и МАО или АМС (Belloeuf et al., 2000; Curtin et al., 2002; Lejoyeux et al., 1992; Rajagopalan and Little, 1999; Schatzberg et al., 1997). В проспективном исследовании 97 пациентов, прекративших лечение СИОЗС (Bogetto et al., 2002), симптомы начинали проявляться в среднем в течение 2 дней. Видимые последствия были более вероятны при высоких дозах и длительном лечении. За менее чем 5 недель воздействия эффекты синдрома отмены оказались очень необычными и были неожиданны. Синдром отмены особенно выражен у новорожденных, чьи матери подверглись лечению серотонинергическими препаратами до момента родов (Isbister et al., 2001; Misri and Kostaras, 2002; Nijhuis et al., 2001; Wen et al., 2006).

Различия в интенсивности проявления синдрома отмены были описаны после того, как у пациентов, резистентных к флуоксетину, сертралину или пароксетину, была прервана поддерживающая терапия с двойным слепым замещением в течение 5-8 дней. Выраженность синдрома отмены была ниже в группах, где применялся флуоксетин, чем в группах с сертралином или пароксетином (14, 60 и 66% соответственно) в соответствии с временем их полувыведения (Rosenbaum et al., 1998). При отмене СИОЗС и венла-

факсина отмечены такие симптомы, как головокружение, сенсорные аномалии (например головная боль, парестезии), расстройства желудочно-кишечного тракта (например тошнота), общее физическое недомогание (например летаргия), нарушения сна и аффективные симптомы (Fava et al., 1997; Haddad, 1998; Schatzberg et al., 2006). При анализе баз данных установлено 93 случая синдрома отмены у новорожденных, предположительно вызванном СИОЗС, что подтверждает наличие синдрома отмены у этих препаратов. 64 случая были связаны с пароксетином, 14 с флуоксетином, 9 с сертралином и 7 с циталопрамом (Sanz et al., 2005b). Исследование французской базы данных по контролю за лекарствами показало, что СИОЗС, несомненно, связаны с высоким риском проявления синдрома отмены лекарств (OR, 5.05; 95% CI: 3.81-6.68), и особенно СИОЗСН венлафаксин и СИОЗС пароксетин (OR, 12.16; 95% CI: 6.17-23.35 и OR, 8.47; 95% CI: 5.63-12.65 соответственно) (Trenque et al., 2002). О таких свойствах препарата обязательно нужно предупреждать пациента. Синдром отмены обычно нивелируется, если возобновить прием отмененного лекарства. Кроме того, его вообще можно избежать, заменив используемый препарат на флуоксетин, так как он обладает длительным периодом полувыведения.

Некоторыми авторами термин «абстиненция» (withdrawal) используется как синоним «зависимости» и «аддикции», а выражение «симптомы отмены» удобно для тех авторов, которые считают последствия прекращения приема препарата слишком легкими и незначительными, чтобы относиться к ним как к серьезной проблеме. Одной из ключевых проблем является частота и степень тяжести симптомов. Симптомы отмены, возникающие вследствие длительного приема антидепрессантов, относятся не к самой болезни, но к постепенному уменьшению и полному прекращению приема лекарства. Их необходимо отличать от рецидива актуального депрессивного приступа и от нового депрессивного эпизода (Bauer et al., 2002b). К сожалению, оценить симптомы отмены весьма сложно. Чем чувствительнее методы оценки, тем вероятнее выявление симптомов отмены лекарств, что в высшей степени усложняет и препятствует прекращению приема препаратов у большинства пациентов (Bogetto et al., 2002). В двойном слепом исследовании уровня оценки симптомов отмены врачом и пациентом был выявлен высокий уровень согласованности между их показаниями (Rosenbaum et al., 1998). Полученные данные опровергают заявление некоторых публицистов о том, что

Блок-схема 8. Симптомы отмены и повторное ухудшение после прекращения терапии антидепрессантами: заключение

Антидепрессанты не вызывают зависимости, что соответствует критериям МКБ-10 и DSM-IV. Они не вызывают зависимости в лабораторных исследованиях на животных, и их применение также не удовлетворяет критериям, необходимым для диагноза зависимости от психоактивных веществ⁴⁶, таких как увеличение толерантности и тяга к ним.

Как сообщалось о нескольких антидепрессантах, таких как эсциталопрам (Baldwin et al., 2005), пароксетин и сертралин (Rosenbaum et al., 1998) или венлафаксин (Fava et al., 1997), если применять лекарства в терапевтических дозах, резкая остановка приема препарата может вызвать синдром отмены. Этот факт и несколько историй болезни о зависимости от флуоксетина (Menecier et al., 1997), тианептина (Guillem and Lepine, 2003; Letterme et al., 2003; Saatcioglu et al., 2006; Vandell et al., 1999) и трилципромина⁴⁷ (Ben-Arie and George, 1979; Briggs et al., 1990; Westermeyer, 1989) приводят к ложным выводам, что терапия антидепрессантами вызывает зависимость, в результате чего доктора и пациенты не хотят использовать эти препараты.

фармакологические компании и специалисты отрицают наличие этих симптомов. Вполне естественно, что вследствие индивидуальных различий при отмене препарата могут наблюдаться некоторые симптомы отмены. С января 1999 по май 2002 гг. на веб-сайте www.seroxatusergroup.org.uk было представлено около 50 комментариев об отмене пароксетина (<http://www.seroxatusergroup.org.uk>). Вследствие различных периодов полувыведения синдром отмены и требующаяся для него терапия наблюдались чаще после терапии пароксетином, по сравнению с терапией флуоксетином (Judge et al., 2002). Кроме того, также отмечался чрезмерный прием антидепрессантов, подобный злоупотреблению непсихотропными препаратами, и обсуждалась потенциальная зависимость от антидепрессантов (Dean, 2002; Haddad, 1999).

Симптомы отмены были (хотя и редко) описаны даже для растительных антидепрессантов, таких как зверобой (Beckman et al., 2000).

В последнее время растет недовольство врачами (чаще терапевтами), прописывающими психотропные препараты. Очень сложно оценить количественно и качественно признаки синдрома отмены у пациентов, использующих для их описания форумы в интернете. Очевидно, что идея использовать интернет для того, чтобы узнать впе-

чатления пациента, заслуживает внимания, но качество этого материала может страдать из-за различных предрассудков и убеждений. Кроме того, трудность состоит в появлении в последнее время такого явления, как получение дополнительной прибыли от предъявления исков мультинациональным фармацевтическим компаниям, которые владеют патентами на оригинальные препараты. Этот спорный вопрос относится к более широкой проблеме, которая состоит в улучшении современных методов мониторинга препарата после его продажи.

В конце концов, помимо спорных, но, безусловно, важных с точки зрения менеджмента, вопросов зависимости от препаратов возникают и другие — при прекращении приема лекарств у пациентов может рецидивировать первичная тревога или депрессивные симптомы, что способствует продолжению приема антидепрессантов (Geddes et al., 2003). В случае планового прекращения приема антидепрессанта, чтобы предупредить симптомы отмены, рекомендован медленный постепенный отказ от него (Rosenbaum and Zajecka, 1997; Shelton, 2001; Warner et al., 2006). Очевидно, что в случае возникновения синдрома отмены необходимо решить, продолжить терапию антидепрессантами или прервать медикаментозное лечение. Нет убедительных доказательств, что применение антидепрессантов приводит к возвращению тревоги или усилению депрессивных симптомов, но очевидно, что затраты и прибыль от длительного применения любого препарата должны оцениваться индивидуально.

В заключение, согласованное мнение среди экспертов — антидепрессанты не вызывают зависимости (Nutt, 2003) в обычном смысле этого слова, например как опиаты. Тем не менее как и у всех препаратов, их положительный эффект приводит к потенциальному развитию нежелательных эф-

⁴⁶Определения зависимости и аддикции до сих пор противоречивы (O'Brien et al., 2006). «Физическая зависимость» характеризуется симптомами абстиненции после прекращения приема препарата; «аддикция», как более общее определение, характеризуется компульсивным влечением и повторяющимся приемом препарата, что приводит к увеличению толерантности и потере контроля при этом процессе.

⁴⁷Один из метаболитов трилципромина является амфетамином (Briggs et al., 1990). В некоторых странах Европы он снят с производства, частично по этой причине, частично из-за побочных эффектов.

фектов. Эти нежелательные эффекты – соматические симптомы отмены. Интенсивная терапия при минимальных проявлениях заболевания приводит к большому риску развития отрицательных последствий. Несомненно, существуют некоторые проблемы использования и отмены антидепрессантов, что говорит о необходимости более осторожного назначения, четкого определения и информирования пациентов. Однако, учитывая все предосторожности, нет причин отказываться от применения антидепрессантов.

9.1.1.3.3. Использование антидепрессантов во время беременности, при послеродовой депрессии и в период грудного вскармливания

Считается, что при беременности и в послеродовом периоде существует относительно высокий риск развития депрессии у женщин (см. также гл. 10.1, обзор Cohen et al., 2004; Nonacs et al., 2003). Как купирующее, так и профилактическое лечение БДР в ходе беременности может оказаться сложной проблемой и потребовать индивидуального анализа соотношения пользы/риска. Нелеченая депрессия ассоциирована с нарушенной фетоплацентарной функцией, преждевременными родами, выкидышем, низким ростом плода и другими перинатальными осложнениями, тогда как использование антидепрессантов во время беременности может увеличить риск тератогенности, неонатальной токсичности, прерывания беременности и нейропсихологических и поведенческих нарушений (Bellantuono et al., 2006). Кроме того, любой из антидепрессантов, принимаемых в течение антидепрессивной терапии после рождения ребенка, проникает в грудное молоко (можно обнаружить до 1% в плазме) и может оказывать влияние на младенца при кормлении (см. обзор Burt et al., 2001; Suri et al., 1998). Должен оцениваться риск отсутствия лечения депрессии, так как это оказывает влияние на материнский организм, на плод, на исход родов и увеличивает риск суицида. С другой стороны, при лечении антидепрессантами увеличивается риск пороков развития, задержки роста, фетальной и неонатальной токсичности и возможных поведенческих расстройств (Wisner et al., 2000).

Преимущества и риск фармакотерапии депрессии должны быть сравнены с таковыми нефармакологических методов лечения, например ЭСТ (гл. 12.2), которая безопасна и может быть назначена в период беременности и кормления (Rabheru, 2001; Walker and Swartz, 1994). Кроме того, при назначении должны прини-

маться во внимание такие методы лечения, как депривация сна (гл. 12.3.7) (Parry et al., 2000) или терапия ярким светом (гл. 12.3.8) (Oren et al., 2002). Так как не опубликовано ни одного контролируемого исследования об использовании антидепрессантов в период беременности, необходимо тщательно проанализировать единичные наблюдения, серии наблюдений и эпидемиологические данные, включая анализ историй болезни пациентов. К тому же нельзя исключать влияние пороков и неонатальных осложнений на развитие патологического поведения, например нарушение эмоционального поведения у детей. Недавние исследования на новорожденных мышках, изучавшие влияние серотонина и СИОЗС на поведение, привели к возникновению гипотезы, что серотонин играет основную роль в процессе созревания систем головного мозга, которые модулируют эмоции (Ansorge et al., 2004). При лечении ТЦА и флуоксетином или другим СИОЗС не отмечалось увеличения риска внутриутробной гибели плода или врожденных аномалий (Wisner et al., 1999). Однако при этом наблюдалось увеличение числа неонатальных осложнений. У детей, матери которых принимали флуоксетин в течение первого триместра беременности, отмечалась меньшая прибавка веса матери в период беременности (что также отмечалось и в отсутствие лечения депрессии) вместе с небольшой массой тела ребенка при рождении, а также более высокий риск преждевременных родов (Chambers et al., 1996). Более того, лечение флуоксетином в период грудного вскармливания вызывает замедление роста у младенцев (Chambers et al., 1996). Показатели общего развития детей, матери которых принимали ТЦА или СИОЗС, не отличались от таковых из группы контроля (Wisner et al., 1999). Проведенный мета-анализ показал, что прием новых антидепрессантов, таких как СИОЗС, СИОЗН, ИОЗН, НаССА и ИОЗНД, не сопровождается увеличением риска больших аномалий, по сравнению с исходным уровнем, который в популяции составляет 1-3% (Einarson et al., 2005). Тем не менее в одном из недавно проведенных контрольных исследований «случай-контроль» (Blier, 2006) сообщалось о взаимосвязи между приемом матерью СИОЗС в поздние сроки беременности и стойкой легочной гипертензией у новорожденных, которая, вероятно, вызывает значительное увеличение детской смертности (Chambers et al., 2006). Кроме того, было опубликовано предупреждение о том, что не стоит принимать пароксетин в первый триместр беременности в связи с двукратным увеличени-

ем риска развития пороков сердечно-сосудистой системы (GSK Clinical Trial Register; <http://ctr.gsk.co.uk/Summary/paroxetine/epip083.pdf>). Недавно опубликованные статьи сообщают об увеличении риска врожденных пороков развития в результате лечения флуоксетином (Cuzzell, 2006), следовательно, следует избегать его назначения во время беременности. Также производители бупропиона опубликовали «Программу регистрации беременности» с целью собрания данных о безопасном использовании этих препаратов во время беременности (Wite and Andrews, 1999). Поскольку накоплено недостаточно данных и исследований по новым антидепрессантам, не рекомендуется их использование в качестве препаратов первого выбора при фармакотерапии депрессии в период беременности и кормления (Gentile, 2005). Несмотря на то, что имеются некоторые сообщения о случаях безопасного применения миртазапина для матерей и детей в период вскармливания (Aichhorn et al., 2004) или эсциталопрама (Rampono et al., 2000), их необходимо тщательно проверять, т.к. полученных данных недостаточно. К тому же для объективизации результатов необходимо гораздо больше времени. Поэтому *Группа исследования здоровья* предлагает подождать по крайней мере семь лет от начала использования нового препарата, пока не будут опубликованы данные о его безопасности, потому что число пациентов, получающих новый препарат во время рандомизированного исследования, может быть слишком мало даже для определения редких побочных эффектов (Wolfe et al., 2005). Хотя в публикациях уровень препарата в плазме крови ребенка часто ниже токсического (Blier, 2006), данных крупных исследований, проведенных на данный момент, недостаточно.

Кроме того, должен учитываться специфичный профиль безопасности длительной поддерживающей терапии в период беременности и в послеродовой период (Ernst et Golberg, 2002).

9.1.1.3.4. Антидепрессанты и управление автотранспортом

Большинство пациентов, принимающих антидепрессанты, лечатся амбулаторно, продолжая жить в обществе. Поэтому важно знать, влияют ли антидепрессанты на активность, такую как вождение, что требует определенного уровня психомоторных реакций. Некоторые антидепрессанты имеют побочные эффекты, такие как головокружение, седация, диплопия, сонливость, трудности концентрации на задаче и принятии решений. Не-

которые из этих симптомов похожи на таковые у нелеченых больных, и, следовательно, способность управлять транспортом у каждого пациента должна проверяться индивидуально, независимо от терапии (Laux, 2002).

Один из основных тестов, используемых в этом контексте, такой же, что используется и при алкогольном опьянении: Стандартное отклонение от латеральной позиции (SDLP) – индекс точности ведения машины или «отклонение от прямой», как подробно описано Van Laar и др. (1992). Этот тест выполняется в реальных условиях, когда испытуемые управляют автомобилем (экзамен по вождению), хотя другие методы также используются, где автомобильное движение только моделируется (Brunnauer et al., 2006; Laux, 2002). При сравнении различных исследований это приносит некоторые трудности. В настоящее время мало данных относительно влияния антидепрессантов на управление автотранспортом, и большинство из этих исследований было выполнено на здоровых добровольцах, принимавших единичные дозы препаратов (*табл. 17*).

У здоровых испытуемых в начале приема трициклических антидепрессантов, типа имипрамина (Van Laar et al., 1995) или amitриптилина (Louwerens et al., 1984) и других, происходит ухудшение управления автотранспортом, однако при длительном приеме препарата переносимость может увеличиваться (*табл. 17*). Согласно Laux и др., большинство трициклических антидепрессантов (амитриптилин, кломипрамин, доксепин, имипрамин, нортриптилин, опипрамол и тримипрамин) и тетрациклические антидепрессанты (мапротилин и миансерин) приводят к снижению способности управлять автотранспортом, особенно в течение первых 10-14 дней после начала лечения (Laux, 2001). Ретроспективное исследование показало, что пожилые пациенты, принимавшие ТЦА, составляют группу более высокого риска аварий по сравнению с контрольной группой (Ramaekers, 2003; Ray et al., 1992). Трициклические антидепрессанты в низких дозировках все чаще используются для лечения нейропатической боли (Sindrup et al., 2005). В небольшой группе пациентов, страдающих от этой болезни, первая доза amitриптилина 25 мг значительно ухудшала способность управлять автотранспортом по сравнению с плацебо. После 2-недельной терапии amitриптилином 25 мг/с развилась толерантность, соответственно – различия между плацебо и группой пациентов не были более существенны.

Эти эффекты ТЦА, кажется, связаны с их фармакологическими свойствами, а именно их му-

Таблица 17. Способность к вождению при приеме антидепрессантами здоровыми добровольцами

Антидепрессанты	Дозы препарата	Результаты	Источники
Amitriptyline	75 мг	Увеличение СОЛП, адаптация спустя 1 неделю	Louwerens et al., 1984
Dothiepin	75-150 мг	Нет различий с плацебо по СОЛП	Ramaekers et al., 1995
Doxepin	75 мг	Увеличение СОЛП, адаптация спустя одну неделю	Schoenmakers et al., 1989
Escitalopram	10-20 мг	Вождение и психомоторные функции не нарушены	Wingen et al., 2005
Fluoxetine	20 мг	Снижение внимания, вождение не нарушено	Ramaekers et al., 1995
Imipramine	50 мг	Увеличение СОЛП, адаптация спустя 1 неделю	van Laar et al., 1995
Mianserin	30-60 мг	Нарушено вождение, адаптация спустя 1 неделю	Louwerens et al., 1984; Ramaekers et al., 1998
Mirtazapine	15-30 мг	Увеличение СОЛП, нарушено вождение, адаптация спустя 1 неделю	Ramaekers et al., 1995; Ramaekers et al., 1998; Wingen et al., 2005
Moclobemide	200 мг	Нет различий с плацебо по навыкам вождения	Ramaekers et al., 1992
Nefazodone	200 мг либо 400 мг	Вождение по шоссе не нарушено, легкие нарушения контроля латеральной позиции после приема 400 мг	van Laar et al., 1995
Paroxetine	20-40 мг	Нарушение психомоторных функций, слежение за дорогой не нарушено	Robbe and O'Hanlon, 1995
Sertraline	100-200 мг	При моделировании вождения автомобиля нарушений не выявлено	Warrington, 1991
Venlafaxine	37,5-75 мг	Нет влияния на СОЛП или психомоторные функции	O'Hanlon et al., 1998

СОЛП (SDLP) – стандартное отклонение от латеральной позиции

скаринным и/или H_1 антагонизмом. Как ожидалось, из-за их фармакологического профиля, H_1 антагонисты миансерин (15 мг/с) и мirtазапин (30 мг/с) на 1 день приема препарата влияли на управление автотранспортом у 2 здоровых добровольцев (Ramaekers et al., 1998) (табл. 17). Однако переносимость препаратов улучшилась на 8 день курса, побочные эффекты прекратились для мirtазапина и существенно уменьшились для миансерина. Тогда доза была увеличена до 30 и 60 мг/с соответственно: на 16 день терапии наблюдалось некоторое ухудшение способности управлять автотранспортом у обоих антидепрессантов, что говорит о неполной переносимости препаратов. В подобном исследовании, выполненном той же самой группой специалистов на здоровых добровольцах, которые принимали в течение одной недели 30 мг/с мirtазапина, подтверждалось, что этот препарат ухудшает способность к вождению на 2 день приема препарата, но не позже (Wingen et al., 2005). Как показывают дру-

гие исследования, мirtазапин нужно принимать вечером, и врач должен сообщить пациенту, принимающему мirtазапин, что существует некоторый риск ухудшения способности управления автотранспортом, особенно в начале терапии. Клиническое исследование на депрессивных пациентах, постоянно принимающих мirtазапин, тем не менее показало, что этот препарат действительно меньше влияет на способность управления автотранспортом, чем ТЦА, СИОЗС и венлафаксин (Brunnauer et al., 2006), но это также подтверждает, что фактором риска является само депрессивное расстройство. Напротив, эсциталопрам (Wingen et al., 2005), флуоксетин (Ramaekers et al., 1995), пароксетин (Robbe and O'Hanlon, 1995), сертралин (Warrington, 1991) и моклобемид (Ramaekers et al., 1992), которые лишены свойств, упомянутых выше, значительно не влияют на управление автотранспортом (табл. 17). Однако есть только упоминание в одном обзоре о том, что сертралин не ухудшает способность к вождению

у здоровых добровольцев (Warrington, 1991), но никаких всесторонних экспериментальных исследований не проводилось (табл. 17). Что касается эсциталопрама, в уже упомянутом исследовании (Wingen et al., 2005) (табл. 17) сообщается, что одна неделя приема 20 мг/с эсциталопрама не привела к ухудшению способности управления у здоровых людей ни после начала, ни по окончании недели терапии. Это соответствует низкому сродству эсциталопрама к гистаминовым рецепторам. Противоречивые результаты были получены для венлафаксина. В то время как он считается относительно безопасным и проверенным на здоровых добровольцах (Ramaekers, 2003; O'Hanlon et al., 1998) (табл. 17), некоторые авторы отмечают, что депрессивные пациенты, принимающие венлафаксин, переносят его хуже, чем миртазапин, но никакие данные о применяемых дозировках не известны (Brunnauer et al., 2006). Предполагается, что пациенты принимали дополнительную терапию, например бензодиазепины, как по назначению врача, так и по инициативе самого пациента. Они, конечно, ухудшают способность управления автотранспортом намного больше, чем антидепрессанты (Bramness et al., 2003; Van Laar and Volkerts, 1998; Van Laar et al., 1992). Этот эффект может быть еще более явным в ситуациях, где такой препарат является субстратом CYP3A4 (например алпразолам) или CYP2C19 (например диазепам) и где применяется сопутствующая терапия другими препаратами (см. также гл. 9.1.1.1.5), которые по существу не влияют на вождение, являясь известными ингибиторами одного из этих ферментов (например флуоксетин, моклобемид) (Ramaekers, 2003). Эффект антидепрессанта может быть сравним с таковым алкоголя, при определенной концентрации алкоголя в крови (0.5, 0.8, ... мг/мл) (Ramaekers, 2003). Клинически важно, что некоторые трициклические антидепрессанты (и бензодиазепины) увеличивают отрицательное влияние алкоголя, связанное с управлением автотранспортом (Landauer et al., 1969), в то время как вообще СИОЗС не изменяют эти эффекты алкоголя (Vaxter, 2006).

В заключение, пациентам с депрессией необходимо сообщить, что вследствие их заболевания навыки управления могут в известной степени ухудшаться и что риск дорожных происшествий увеличивается при приеме алкоголя или бензодиазепиновых препаратов. Кроме того, решение лечить антидепрессантами должно быть принято на основании потребностей пациента, его занятий, в том числе и управления автотранспортом. Однако необходимо иметь в виду, что в соответствии

с недавними исследованиями, пациенты часто игнорируют предупреждающие надписи на упаковках препаратов, указывающие, что они могут ухудшать навыки вождения (Veldhuijzen et al., 2006).

9.1.2. Ингибиторы моноаминоксидазы⁴⁸

9.1.2.1. Эффективность

Есть сообщения о том, что профиль эффективности имеющихся в настоящее время необратимых ингибиторов МАО сходен с таковым у ТЦА. Однако это было верно в отношении амбулаторных пациентов (Thase et al., 1995), даже в случае неудачного лечения ТЦА. У пациентов стационара ТЦА были более эффективны, чем фенелзин и изокарбоксазид (для обзора см.: Thase et al., 1995). В других исследованиях сообщалось о подобной эффективности фенелзина по сравнению с имипрамином у стационарных больных (Davidson et al., 1981), нортриптилином (Georgotas et al., 1986) и амитриптилином у амбулаторных больных (Ravaris et al., 1980). Ответ на терапию И-МАО был выше у пациентов, страдающих депрессией с анергией и атипичной депрессией⁴⁹ (Henkel et al., 2006; Himmelhoch et al., 1991; Thase et al., 1992; Thase et al., 1995), но необходимо помнить, что анергическая депрессия исследовалась преимущественно при биполярной депрессии. Несмотря на такой профиль эффективности, ИМАО считаются преимущественно препаратами второй линии терапии вследствие возможности вызывать серьезные побочные эффекты (см. далее гл. 9.1.2.2.) (Vauer et al., 2002c). При депрессии, резистентной к ТЦА, должна особенно предполагаться монотерапия ИМАО или комбинированная ИМАО с ТЦА или нормотимиками благодаря многообещающим сообщениям о клинических случаях и ретроспективному анализу данных (Amsterdam et al., 2005; Feighner et al., 1985; Schmauss et al., 1988). Терапия транилципрамином не показала никакого существенного преимущества по уровню ремиссии по сравнению с комбинацией вен-

⁴⁸В подразделе описывается эффективность и безопасность всех существующих антидепрессантов. Препараты разделены на группы в соответствии с механизмом их действия. Из-за различной частоты назначений препаратов в разных странах группа описывает препараты в более нейтральной и приближенной к исторической последовательности.

⁴⁹Для более детального описания см. гл. 5.2.1.3.3. Во Франции термин «атипичная депрессия» является синонимом депрессии с психотическими симптомами (см. гл. 5.1.2.1).

лафаксина и мirtазапина у амбулаторных больных со стойкой резистентной депрессией (McGrath et al., 2006). Из-за более низких побочных эффектов комбинации СИОЗС/НасСА по сравнению с необратимыми ИМАО комбинированная терапия может также быть подходящей для пациентов, страдающих резистентной депрессией (McGrath et al., 2006), однако рандомизированных исследований до сих пор нет. Увеличение дозировки при терапии ИМАО также предлагалось, но очень немного клинических данных указывает на то, что терапия «высокими дозами» траниципрамина эффективна при резистентной депрессии (Adii et al., 2005). Как описано в гл. 5.2.4.2.3, ингибитор MAO типа В селегилин, который чаще используется в комбинированной терапии при болезни Паркинсона, также имеет значительный, но иногда только умеренный, антидепрессивный эффект (Amsterdam, 2003; Vodkin et al., 2002). Это особенно верно при более высоких дозах (> 10 мг/с), что, возможно, ингибирует действие MAO типа А (Mann et al., 1989). Трансдермальная форма селегилина показала превосходство по сравнению с плацебо в нескольких краткосрочных (Feiger et al., 2006) и долгосрочных рандомизированных исследованиях (Amsterdam and Vodkin, 2006). Кроме того, было описано, что трансдермальная форма более эффективна по сравнению с селегилином, применяемым внутрь (Морган, 2007). В настоящий момент Американским федеральным агентством по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) была зарегистрирована трансдермальная форма селегилина в качестве антидепрессивного препарата. Процесс регистрации в Европе все еще продолжается. Обратимые ингибиторы моноаминоксидазы А (ОИМА-А) считаются столь же эффективными, как и ТЦА и СИОЗС, но несколько менее эффективными, чем необратимые ИМАО (Lotufo-Neto et al., 1999). В случае моклобемида более высокие дозы препарата могут увеличить эффективность терапии при тяжелой депрессии (Lotufo-Neto et al., 1999).

9.1.2.2. Безопасность и переносимость

За счет возможного взаимодействия преимущественно необратимых И-МАО с симпатомиметиками или тирамином пищи и развитием гипертонического криза с возможным летальным исходом, ИМАО рассматриваются только в качестве препаратов второго выбора (Amsterdam and Shults, 2005; Brown and Bryant, 1988). Необходима диета

с ограничением пищи, содержащей в большом количестве тирамин (см. блок-схему 9).

Лечение ИМАО в ультравысоких дозах может вызывать развитие делирия. Описано также развитие таких симптомов отмены, как возбуждение, тревога, бессонница или сонливость после терапии необратимыми ИМАО и даже возможность появления галлюцинаций и делирия после завершения терапии ИМАО (Disalver, 1988). Дополнительная информация, касающаяся возможной зависимости от ИМАО, содержится в гл. 9.1.1.3.2 и блок-схеме 9. Должен приниматься во внимание риск развития серотонинового синдрома при сопутствующем использовании или случайном комбинировании с другими антидепрессантами, повышающими уровень серотонина: СИОЗС, С-ТЦА, СИОЗН или СМА. Для предотвращения развития тяжелых нежелательных явлений необходимо выдерживать интервал при назначении серотонинергических препаратов, который зависит от времени полувыведения используемых препаратов, но не менее двух недель до и после назначения необратимых ИМАО. Назначение ИМАО после флуоксетина требует удлинения временного интервала до 5 недель. При назначении серотонинергических препаратов после обратимого ИМАО моклобемида он может быть сокращен до 3 дней. Ограничения в диете тираминсодержащих продуктов не столь строгие, как при использовании необратимых ИМАО, однако зависят от дозы, например для моклобемида⁵⁰ при использовании в дозах свыше 900 мг/д риск взаимодействий с тирамином вновь становится клинически значимым (Bonnet, 2003). Обратимые ИМАО также взаимодействуют с одновременно назначаемыми препаратами, повышающими серотонин (Li vington et al., 1996), вызывая тяжелый серотониновый синдром (Dardennes et al., 1998; Guma et al., 1999; Roxansas et al., 1998).

Применение трансдермальной формы селегилина в высоких диапазонах доз (9 или 12 мг/с) требует изменения режима питания. Моклобеמיד может быть подходящим средством, особенно в терапии биполярной депрессии, из-за низкого риска инверсии аффекта (Silverstone, 2001).

⁵⁰В течение процесса лицензирования с клинической точки зрения были рекомендованы слишком низкие дозы, возможно, в связи с соображениями маркетинга/ценовой стратегии. В Великобритании при сравнении с другими странами была предложена доза 200%, в Германии, спустя несколько месяцев после введения на рынок, были даны такие же рекомендации.

Блок-схема 9. Список пищевых продуктов и напитков, богатых тирамином (выдержка)

Богатая белками пища, которая подверглась распаду белка под действием окисления, брожения, соления, копчения или бактериального загрязнения.

Пациенты не должны есть сушеное мясо, копченые колбасы, твердые салями, сельдь, любое испорченное или ненадлежащим образом сохраненное мясо, стручки бобов, печень, дрожжевые продукты, квашеную капусту, сосиски, сыр пепперони, продукты сои (включая соус сои и сыр тофу) или старые сыры.

В список входят, кроме того, напитки типа пива, и пиво, которое не было пастеризовано, (красное) вино, также нужно избегать чрезмерного употребления кофеина или шоколада. Пациенты должны воздерживаться от любых веществ, содержащих тирамин.

9.1.3. Неселективные ингибиторы моноаминоксидазы/ трициклические антидепрессанты

После появления первого антидепрессанта имипрамина в течение длительного периода ТЦА играли важнейшую роль в лечении депрессий. ТЦА амитриптилин даже был упомянут ВОЗ в перечне жизненно важных лекарств (ВОЗ, 2005b). Однако в последние годы три- и тетрациклические антидепрессанты потеряли свой статус терапии выбора при лечении депрессии в некоторых развитых странах частично благодаря их специфическому профилю побочных эффектов и введению более новых антидепрессантов в этих странах. Несмотря на недостаток научных доказательств, с клинической точки зрения при планировании лечения антидепрессантами оправдано подразделение ТЦА не только по их седативным и активирующим свойствам, но и в зависимости от их влияния на серотонинергическую, норадренергическую, дофаминергическую нейротрансмиссию. В тех случаях, когда врач сталкивается с невозможностью лечения и резистентностью к фармакотерапии, кажется целесообразным переход от серотонинергических на норадренергические или ТЦА смешанного действия. Однако контролируемых исследований, подтверждающих этот подход, недостаточно.

9.1.3.1. Эффективность⁵¹

Как уже было сказано в предыдущих главах, терапия ТЦА эффективна при большой депрессии, вне зависимости от подтипа и тяжести депрессии. В гл. 9.1.2–9.1.10 описаны контролируемые исследования, в которых сравнивались

ТЦА с другими классами антидепрессантов. ТЦА смешанного действия по сравнению с СИОЗС особенно предпочтительны при лечении пациентов, госпитализированных с тяжелой депрессией (Anderson, 1998; Anderson, 2000a; Датская университетская группа, 1986; Датская университетская группа, 1990) и ОИМАО моклобемид (Датская университетская группа, 1993). В свою очередь, СИОЗСН и ингибиторы МАО предпочтительны при депрессиях с чертами анергии и атипии (см. гл. 9.1.2.1 и 9.1.5.1). Влияние пола и подтипа депрессии на эффективность остается неясным, но с возрастом, кажется, пациенты лучше отвечают на прием ТЦА (Parker, 2002; Parker et al., 2003). С клинической точки зрения, хотя и не подкрепленной достаточными данными литературы (Sartorius, 1974), назначение ТЦА с менее выраженным седативным эффектом, таких как кломипрамин, дезипрамин, наиболее предпочтительно при депрессиях с анергией и заторможенностью, а ТЦА с выраженными антигистаминными эффектами (доксепин, амитриптилин или досулепин) – при ажитации и значительных нарушениях сна.

9.1.3.2. Безопасность и переносимость

Основная причина отказа от использования ТЦА как препаратов первого выбора – это их антихолинергические и антигистаминные побочные эффекты, по существу, определяющие переносимость и комплаенс. Седативный эффект можно использовать при лечении связанных с депрессией нарушений сна, но дневная сонливость и седация зачастую ведут к прекращению лечения. При длительном приеме ТЦА повышение аппетита, а впоследствии и массы тела, увеличивает и без того высокий риск метаболических синдромов при депрессии. Безопасность терапии можно увеличить применением современных, более селективных антидепрессантов с хорошей переносимостью и с меньшим риском развития кардиова-

⁵¹ТЦА существуют как в пероральной, так и в парентеральной форме. Нет никаких научных доказательств, определяющих различия эффективности между ними. Для более детального описания назначения внутривенных антидепрессантов см. гл. 9.1.1.2.3.

скулярных и неврологических побочных эффектов. Вторая причина, по которой следует быть очень осторожным при назначении ТЦА как препаратов первого выбора — это частота суицидов⁵², в то время как СИОЗС, НаССА и СИОЗСН ассоциируются с меньшим риском завершённых суицидальных попыток при передозировке препаратами.

9.1.4. Препарат с другим механизмом действия, не вовлекающий непосредственно моноаминоксидазу: модифицированный ТЦА тианептин

Несмотря на его изменённую трициклическую структуру, первоначальные исследования показали, что тианептин не разделяет фармакологические свойства ТЦА, ИМАО или СИОЗС (Wilde and Ven, 1995). Хотя исследования *in vitro* и *in vivo* предполагают, что тианептин увеличивает обратный захват [3Н]-5-НТ у крыс в корковых и гиппокампальных синапсах (Fattaccini et al., 1990; Mennini et al., 1987), последние исследования, оценивающие высвобождение серотонина микродиализом после постоянного (14-дневного) приема препарата, ясно показывают, что нет никакого существенного изменения в высвобождении серотонина (Malagie et al., 2000). Предыдущие исследования показали, что после постоянного приема тианептин вызывает адаптивные изменения в корковых, но не гиппокампальных транспортерах серотонина (Pineyro et al., 1995a; Pineyro et al., 1995b). Экспериментальные исследования теперь указывают, что тианептин имеет нейротропный эффект, который вносит свой вклад в его антидепрессивные свойства (Defrance et al., 1988; McEwen and Olie, 2005). В этом отношении он напоминает другие классы антидепрессантов (см. гл. 8). Таким образом, изменения в нейрогенетике и нейропластичности гиппокампа, коры и миндалина могут играть важную роль в эффективности тианептина. Кроме того, тианептин изменяет архитектуру нейронов гиппокампа и миндалина и уровень апоптоза в гиппокампе и темпоральной области коры и восстанавливает гиппокампальный объем после хронического напряжения (McEwen and Olie, 2005). Такие эффекты препарата объясняются изменениями в глутаматергической трансмиссии (см. также гл. 8.2) (Kole et al., 2002; Rea-

gan et al., 2004). Другими словами, экспериментальные данные предполагают, что изменения в глутаматергическом функционировании отражают адаптивные изменения к стрессу глутаматного транспортера, который расположен на глиальных клетках; следовательно, любое изменение в серотониновой системе, вероятно, будет косвенным.

9.1.4.1. Эффективность

Эффективность тианептина в большинстве публикаций была сопоставима с СИОЗС (Kasper and Olie, 2002); только одно рандомизированное исследование показало преимущество флуоксетина у пожилых пациентов (Guelfi et al., 1999). Сравнение с другими антидепрессантами, типа amitриптилина (Guelfi et al., 1989; Invernizzi et al., 1994) и миансерина (Brion et al., 1996), также не обнаружило никаких существенных различий в эффективности.

9.1.4.2. Безопасность и переносимость

Тианептин, кажется, не связан с серьезными антихолинергическими или сердечно-сосудистыми побочными эффектами (Loo and Deniker, 1988). Были описаны определенные преимущества при коморбидности с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Pogosova et al., 2004) и болезнью Паркинсона (Levin, 2006). Общий профиль переносимости тианептина по сравнению с СИОЗС показал его преимущества, особенно при сравнении с пароксетином (Kasper and Olie, 2002; Lerpine et al., 2001). По сравнению с флуоксетином не было обнаружено существенных различий (Loo et al., 2001).

9.1.5. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

9.1.5.1. Эффективность

На сегодняшний день антидепрессанты из группы СИОЗС наиболее часто назначаются как препараты первого выбора. У каждого из существующих в настоящее время препаратов описана хорошая эффективность, независимо от этиологии и тяжести депрессии. Хотя некоторые сообщения предполагают, что часть препаратов может превосходить СИОЗС (венлафаксин (Cipriani et al., 2005b; Cipriani et al., 2006; Smith et al., 2002; Thase et al., 2001), милнаципрам (Puech et al., 1997), мirtазапин (Thase et al., 2006a)), трудно интерпретировать то, что эти результаты оз-

⁵² В главе 11 (Суицидальность и антидепрессанты: депрессия и самоубийство) подробно обсуждается потенциал СИОЗС как препаратов, провоцирующих самоубийство.

Таблица 18. Важнейшие клинические особенности и различия в группе СИОЗС, преимущественно на основе клинического опыта и консенсуса (по Stahl, 1997; Stahl, 2006, в модификации)

Генерическое название	Специфические клинические признаки СИОЗС
Citalopram (Bezchlibnyk-Butler et al., 2000)	Один из наиболее селективных СИОЗС Предположительно редкое появление сексуальной дисфункции Предположительно лучшая переносимость у пожилых Низкий потенциал взаимодействия
Escitalopram (Baldwin, 2002)	Один из наиболее селективных и хорошо переносимых препаратов СИОЗС Предположительно быстрое начало действия и высокая эффективность в процессе лечения; хороший эффект при тревожной депрессии, коморбидных тревожных расстройствах
Fluoxetine (Calil, 2001)	Хороший эффект при атипичных депрессиях Хороший эффект у пациентов со слабостью и апатией, длительный период полувыведения, возможно сохранение действия в течение недели
Fluvoxamine (Ware, 1997)	Хороший эффект при тревожной депрессии и коморбидных тревожных расстройствах Потенциальное преимущество при психотической депрессии Низкая вероятность проявления сексуальной дисфункции Эффекты отмены после быстрого завершения курса лечения
Paroxetine (Green, 2003)	Хороший эффект при тревожной депрессии и коморбидных тревожных расстройствах Мягкое антихолинергическое действие, эффекты отмены наиболее вероятны по сравнению с другими СИОЗС
Sertraline (Khouzam et al., 2003)	Хороший эффект при атипичных депрессиях Низкий потенциал взаимодействия Побочные эффекты в основном гастроинтестинальные, при надежно подтвержденной кардиоваскулярной безопасности

начают клинически. Например, эсциталопрам сопоставим по эффективности с венлафоксином (Kennedy et al., 2006). Эсциталопрам также показывает статистически достоверное, но клинически дискуссионно, минимальное превосходство над другим СИОЗС — циталопрамом (Vech et al., 2004; Lepola et al., 2004; Moore et al., 2005). Следовательно, использование эсциталопрама рекомендуется (Монтгомери, 2006) особенно при тяжелой депрессии (Llorca et al., 2005). Другое рандомизированное исследование сообщает о превосходстве эсциталопрама над циталопрамом и пароксетином (Boulenger et al., 2006). Предыдущий мета-анализ не показал ни статистической, ни клинической значимости в эффективности (Edwards et al., 1999). Но недавно опубликованный объединенный анализ всех доступных данных нашел существенные преимущества эсциталопрама по сравнению с несколькими СИОЗС, например циталопрамом, флуоксетином и сертралином, и по сравнению с СИОЗСН венлафоксином (Kasper et al., 2006).

Несмотря на тот факт, что СИОЗС показали себя в целом не хуже, чем ТЦА в различных рандомизированных контролируемых исследованиях (Möller et al., 1998) и мета-анализах (Geddes et al., 2000), существуют некоторые данные о преимуществах в эффекте и клинической эффективности ТЦА в подгруппе больных стационара по сравнению с амбулаторными больными (Anderson, 1998; Anderson 2000a). Это особенно наглядно при сравнении ТЦА amitриптилина с СИОЗС. Принималось также в расчет, что у госпитализированных пациентов в большинстве случаев была более тяжелая депрессия и большее число случаев меланхолической депрессии.

СИОЗС и необратимые ингибиторы MAO показали также сходную эффективность в лечении депрессии, однако у амбулаторных пациентов, которые страдали от атипичной депрессии (гл. 5.2.1.3.3), более эффективными могут оказаться необратимые ИMAO (Thase et al., 1995). К тому же ИMAO показали преимущества при лечении ре-

зистентной депрессии, тогда как наращивание доз СИОЗС не давало значительного улучшения (Adli et al., 2005).

Несмотря на схожесть, СИОЗС имеют специфические различия (табл. 18).

9.1.5.2. Безопасность и переносимость⁵³

Различные СИОЗС показывают различный профиль безопасности. Тем не менее по сравнению с ТЦА СИОЗС значительно более безопасны и лучше переносятся (Mase et al., 2000). В частности, при лечении ТЦА наиболее часто возникают антихолинергические побочные эффекты. Таким образом, при лечении СИОЗС можно ожидать лучшую переносимость со стороны сердечно-сосудистой системы, а также меньший риск развития задержки мочи или нарушения мочеиспускания. При использовании СИОЗС также реже возникают антихолинергические побочные эффекты со стороны органов зрения, например повышение риска ухудшения состояния при закрытоугольной глаукоме⁵⁴. Только пароксетин показывает больший антихолинергический эффект и больше побочных эффектов, например по сравнению с более селективным эсциталопрамом (Boulenger et al., 2006). В результате этого — меньшее число прекращения приема препарата при лечении СИОЗС (Peretti et al., 2000). К тому же СИОЗС более безопасны в случае передозировки по сравнению с ТЦА (Barbey et al., 1998; Cheeta et al., 2004; Mason et al., 2000), что обеспечивает большую безопасность лечения антидепрессантом, особенно при суицидальном риске. К тому же упрощенный режим приема по сравнению с ТЦА уменьшает вероятность лечения антидепрессантами в дозах, ниже терапевтических. Указанные факторы вносят свой вклад в эффективность и соотношение затраты—эффективность при терапии первого выбора, по сравнению с ТЦА, несмотря на более высокую цену выписываемых препаратов (Goldstein et al., 1998). Тем не менее клиницисты должны знать специфический профиль побочных эффектов СИОЗС (Ferguson, 2001; Lader, 1996). Наиболее частые побочные эффекты после короткого курса лечения — это гастроэнтерологи-

ческие нарушения, такие как тошнота, диарея и рвота. Также наиболее распространенными являются: беспокойство и агитация, нарушения сна, головокружение, головная боль. Возникающие при длительной терапии СИОЗС такие проявления сексуальной дисфункции, как потеря либидо, аноргазмия, эректильная дисфункция и нарушение эякуляции у мужчин, ограничивают терапию СИОЗС. Эти симптомы менее выражены при терапии флувоксамином по сравнению с другими СИОЗС (Waldinger et al., 1998). Предполагается, что пароксетин больше других вызывает задержку эякуляции (Montejo-Gonzalez et al., 1997). Такие симптомы, как дезориентировка, беспокойство, миоклония вместе с гиперрефлексией, тремор, и болевые синдромы вместе с нестабильностью основных соматических показателей представляют собой так называемый серотониновый синдром, потенциально смертельно опасный. Он может развиваться в результате взаимодействия при комбинировании СИОЗС и ИМАО или другими серотонинергическими веществами (например, С-ТЦА или триптаны, используемые при острых приступах мигрени), даже при использовании в период или после лечения в зависимости от периода полувыведения этих препаратов. Поэтому в большинстве случаев рекомендуется проводить двухнедельный «отмывочный» период, а комбинация СИОЗС и ИМАО не назначается. Однако существуют публикации хорошей переносимости комбинированной терапии СИОЗС и триптанов, возможно из-за того, что некоторые триптаны не проникают через гемато-энцефалический барьер после приема внутрь (Blieher and Bergeron, 1995; Goldberg et al., 1999). Более редко развиваются следующие побочные эффекты: прибавка веса, антихолинергические эффекты и наблюдаемые чаще у пациентов с болезнью Паркинсона экстрапирамидные двигательные нарушения. Необходима осторожность в назначении СИОЗС пациентам с болезнью Паркинсона (Lemke, 2002), хотя нет существенных доказательств, что СИОЗС влияют на ухудшение моторной функции при болезни Паркинсона (Burn, 2002; Lemke et al., 2004). При лечении СИОЗС может развиваться нежелательное явление — нарушение секреции антидиуретического гормона (АДГ), что может вызвать нарушение электролитного баланса с гипонатриемией и увеличением риска эпилептического приступа (Arinzon et al., 2002; Degner et al., 2004; Finfgeld, 2003). Кроме того, совместный прием СИОЗС и гематолитиков увеличивает риск кровотечения вследствие блокады обратного захвата серотонина в тромбоцитах с последую-

⁵³Все возможные данные об антидепрессантах с другими фармакотерапевтическими свойствами не в рамках данного обзора; данные являются выборочными и не представляют собой полный объем информации.

⁵⁴В случае остро возникшей закрытоугольной глаукомы пароксетин противопоказан из-за его антихолинергических эффектов по сравнению с другими СИОЗС (Benette and Wyllie, 1999).

щим нарушением функции тромбоцитов (Segebuanu, 2006). Особенно может увеличиваться риск гастроинтестинальных кровотечений при комбинации нестероидных противовоспалительных средств или аспирина с СИОЗС (Weingieb et al., 2005). Могут наступить симптомы отмены после лечения СИОЗС (Haddad, 2001), реже после лечения некоторыми более новыми СИОЗС, например сертралином (Sir et al., 2005) или эсциталопрамом (Baldwin et al., 2005a) (см. также гл. 9.1.1.3.2)

9.1.6. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)

9.1.6.1. Эффективность

СИОЗСН представляют собой группу новых так называемых антидепрессантов второго поколения и действуют на обратный захват как серотонина, так и норадреналина. В настоящее время применяются три препарата из этой группы: венлафаксин, милнаципран и дулоксетин. По сравнению с венлафаксином, дулоксетин потенциально больше блокирует серотониновые и норадреналиновые транспортеры *in vitro* и *in vivo* (Vumaster et al., 2001). Это особенно проявляется в эффекте обратного захвата норадреналина после назначения более низких доз. Судить о сравнительной эффективности и клинической эффективности сложно, так как в целом антидепрессанты «второго поколения», вероятно, не имеют значительных различий этих параметров при лечении большого депрессивного расстройства (Hansen et al., 2005). Тем не менее, хотя предполагались сходные показатели эффективности этих трех СИОЗСН (Stahl et al., 2005), венлафаксин более предпочтителен в достижении качества ремиссии, тогда как скорость развития ответа на терапию была сопоставимой с таковой при лечении дулоксетином (Vis et al., 2005). При сравнении с СИОЗС сертралином (Sir et al., 2005) и эсциталопрамом (Bielski et al., 2005; Montgomery et al., 2004a) СИОЗСН венлафаксин продемонстрировал сопоставимое действие по эффективности терапии большой депрессии и влиянию на качество жизни. Венлафаксин также значительно уменьшает симптомы депрессии по сравнению с флуоксетином (Clerc et al., 1994). В мета-анализе было показано преимущество эффективности венлафаксина перед СИОЗС (Smith et al., 2002), но благодаря тому факту, что большинство включенных исследований изучали эффективность флуоксетина и пароксетина по сравнению с СИОЗСН, эти ре-

зультаты должны быть тщательно оценены перед тем как делать заключения об эффективности СИОЗС как фармакологического класса. Описанное преимущество наблюдается, если в качестве критерия эффективности используется не только достижение ремиссии, но и ответ на терапию (Stahl et al., 2005; Thase et al., 2001), но до сих пор не было опубликовано достаточных доказательств более быстрого ответа на терапию СИОЗСН по сравнению с СИОЗС. К тому же были опубликованы данные о большей эффективности и переносимости эсциталопрама по сравнению с венлафаксином в контексте уровня достижения ремиссии (Montgomery and Andersen, 2006), тогда как в мета-анализе не было найдено существенных различий (Kennedy et al., 2006) (для обзора см. Friedli et al., 2000; Miller et al., 2003; Scott and Freeman, 2002; Thase, 2004). В мета-анализе показано, что милнаципран имеет антидепрессивную эффективность, сопоставимую с таковой у имипрамина, и значительно превосходит СИОЗС (Puech et al., 1997). Прямое сравнение дулоксетина и пароксетина в рандомизированном исследовании показало превосходство над другими СИОЗСН и СИОЗС у обоих препаратов (Goldstein et al., 2004) и отсутствие разницы между собой (Detke et al., 2004). Исследования показывают, что дулоксетин обладает такой же эффективностью, что и эсциталопрам (Hirschfeld and Vornik, 2004). В отличие от этого при сравнении СИОЗСН и ТЦА не отмечено значительных или клинически значимых различий в эффективности (Samuelian et al., 1998; Van Ameringen⁵⁵ et al., 2002). Прямое сравнение венлафаксина и миртазапина показало только тенденцию к предпочтению миртазапина, но достоверных отличий не найдено (Guelfi et al., 2001). Кроме того, опубликовано значительное снижение болевых соматических симптомов при терапии депрессии дулоксетином (Detke et al., 2002).

9.1.6.2. Безопасность и переносимость

Лечение препаратами из группы СИОЗСН продемонстрировало более благоприятный профиль переносимости по сравнению с ТЦА, большинство нежелательных явлений развивалось на ранних этапах лечения и имело тенденцию уменьшаться или исчезать при продолжении терапии (Stahl et al., 2005). По сравнению с препаратом сертралином из группы СИОЗС венлафаксин показал сопоставимое действие в отношении эффективно-

⁵⁵Medline содержит ошибочные данные «Van Amerongen».

сти лечения большой депрессии и качества жизни. Но сертралин продемонстрировал более благоприятный профиль переносимости в отношении симптомов, возникающих при прекращении терапии, и риска подъема артериального давления (Sir et al., 2005), что выглядит не столь выраженным у новых СИОЗСН, таких как дулоксетин и милнаципран (Stahl et al., 2005). Тем не менее дулоксетин имеет тенденцию к большим побочным эффектам, чем пароксетин (Detke et al., 2004; Goldstein et al., 2004). При длительном высвобождении венлафаксин имеет преимущества по переносимости по сравнению с быстрым действием (Norman and Oliver, 2004; Oliver et al., 2004) (см. гл. 9.1.1.2). При высоких дозах венлафаксина увеличивается его гипотензивный эффект (Thase et al., 2006b). Также после прекращения приема СИОЗС эсциталопрама была отмечена меньшая частота развития острых симптомов отмены (Baldwin et al., 2005a). В большинстве исследований СИОЗСН продемонстрировали большую эффективность по сравнению с СИОЗС и лучшую переносимость по сравнению с ТЦА, что, в конечном итоге, в случае с милнаципраном вносит положительный вклад в соотношение затраты—эффективность при терапии антидепрессантами (Dardennes et al., 1999) (для получения более подробных сведений о рентабельности СИОЗСН см. гл. 14.4.2). В случае передозировки индекс смертельной токсичности венлафаксина находится между СИОЗС и ТЦА (Koski et al., 2005), согласно рекомендациям, венлафаксин рекомендуется как препарат второй линии после СИОЗС (Федеральное агентство по контролю за медицинскими и другими продуктами, 2006; Национальный институт здоровья и клинического благополучия, 2004).

9.1.7. Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН)

9.1.7.1. Эффективность

Редко встречаются данные по контролируемому прямому сравнению доступного препарата из группы СИОЗН ребоксетина⁵⁶ и других антидепрессантов. В одном исследовании по сравнению ребоксетина и сертралина различий в развитии ответа на терапию спустя 5 недель лечения получено не было, тогда как были обнаружены преимущества ребоксетина в плане ремиссии между второй и четвертой неделями лечения (Eker et al.,

2005). Были выявлены сходные показатели общей эффективности по сравнению с флуоксетином при БД, но ребоксетин был более эффективным в подгруппе пациентов с тяжелой депрессией (Massana et al., 1999). Имеются сообщения о различной эффективности у пациентов, страдающих от постинсультной депрессии, по сравнению с циталопрамом, с большей эффективностью циталопрама при тревожной депрессии и большей эффективности ребоксетина у депрессивных пациентов с заторможенностью (Rampello et al., 2004). Также было резюмировано, что ребоксетин по крайней мере так же эффективен, как и другие классы антидепрессантов включая ТЦА, а в подгруппе пациентов с чертами меланхолической депрессии показал свое преимущество перед ТЦА имипрамином (Montgomery, 1998).

9.1.7.2. Безопасность и переносимость

Во всех опубликованных исследованиях ребоксетин проявлял хороший профиль безопасности и переносимости. По сравнению с ТЦА как безопасность, так и переносимость были лучшими. Использование СИОЗН не сопровождалось увеличением риска эпилептических приступов, ортостатической гипотензии или кардиоваскулярных побочных эффектов. К тому же сексуальная дисфункция, по-видимому, реже возникает при приеме ребоксетина, чем при приеме СИОЗС флуоксетина (Clayton et al., 2003). Ребоксетин имеет другой профиль побочных эффектов по сравнению с СИОЗС и показал преимущество в отношении беспокойства, нервозности, тревоги и гастроэнтерологических осложнений (Montgomery, 1998). Пациенты, принимавшие ребоксетин, иногда жалуются на раздражительность и нарушение сна. Кроме того, не исключено развитие гипергидроза. Несмотря на низкую антихолинергическую активность ребоксетина, эти нарушения могут наступить. Также отмечалось увеличение частоты сердечных сокращений и повышение давления. Иногда отмечалось снижение веса.

9.1.8. Антидепрессанты, блокирующие α_2 -рецепторы

9.1.8.1. Эффективность

Вплоть до настоящего времени тетрациклические антидепрессанты миансерин и мirtазапин представляют группу блокаторов α_2 -рецепторов. Миансерин был разработан до мirtазапина, он показывает большее сродство к α_2 -адренорецепторам и больше влияет на норадреналин (Kelder

⁵⁶Ребоксетин применяется в Европе и Австралии, но, как отмечалось выше, еще не был зарегистрирован в США.

et al., 1997). Миансерин обладает только слабым эффектом обратного захвата норадреналина. Миртазапин характеризуется как отдельный класс антидепрессантов с норадренергическими и специфическими серотонинергическими качествами (НССА). В случае миртазапина эффект блокирования α_2 -рецепторов активизирует серотонинергическую систему, тогда как в случае миансерина блокирование α_1 -рецепторов противодействует блокаде α_2 -рецепторов. И миансерин (Möller et al., 1995), и миртазапин (Benkert et al., 2002) являются такими же эффективными, как и ТЦА, и имеют некоторые преимущества над новыми антидепрессантами (Szegedi and Schwertfeger, 2005). Миртазапин помимо антидепрессивного эффекта значительно улучшает параметры сна, особенно при инсомнии, часто сопутствующей депрессивным расстройствам (Thase, 1999a). Описано также значительно более быстрое развитие эффекта по сравнению с СИОЗС (Benkert et al., 2000; Benkert et al., 2002; Blier, 2001; Blier, 2003; Quitkin et al., 2001; Tran et al., 2003). Так как некоторые из этих исследований имели ретроспективный характер, дальнейшее изучение гипотезы нашло подтверждение, что эти эффекты обусловлены не только седативным действием миртазапина, но и действием на специфические симптомы депрессии. В рандомизированных исследованиях у пожилых пациентов показано, что действие миртазапина начинается раньше проявляться по сравнению с СИОЗС пароксетином (Schwertfeger et al., 2002). Он больше редуцирует симптомы депрессии, чем флуоксетин (Wheatly et al., 1998). По сравнению с так называемым третьим поколением антидепрессантов, таким как препараты двойного действия из группы СИОЗСН и селективные СИОЗН, не отмечалось значительных различий в общей эффективности и скорости клинического ответа (Möller, 200; Olver et al., 2001). Тем не менее с клинической точки зрения значительное преимущество (и в то же время недостаток, что описано в гл. 9.1.8.2) НаССА — это фармакодинамический профиль, который включает антигистаминное действие, что полезно при лечении депрессии с нарушениями сна и позволяет не назначать дополнительные гипнотики. Миртазапин также можно применять в форме быстрорастворимых таблеток (см. гл. 9.1.1.2).

9.1.8.2. Безопасность и переносимость

По сравнению с ТЦА НаССА имеет существенно лучший профиль побочных эффектов (Blier, 2003; Montgomery, 1995; Tran et al., 2003). Безопасность сходна с таковой у СИОЗС (Olver et al.,

2001), но такие типичные серотонинергические побочные эффекты, как сексуальная дисфункция или гастроэнтерологические жалобы, значительно реже встречаются у пациентов, которые лечились миртазапином (Montgomery, 1995). Наиболее частыми были сообщения о таком нежелательном явлении при терапии миртазапином, как антигистаминные эффекты: сонливость в начале терапии и головокружение, а также повышение аппетита и постепенная прибавка веса при длительной терапии (Tran et al., 2003). Увеличение веса часто снижает комплаенс пациентов и может иногда способствовать развитию метаболического синдрома. Редко встречаются серьезные и потенциально фатальные побочные эффекты, но клиницисты должны знать о возможности вызывать или увеличивать нейтропению (Ozcanli et al., 2005) вплоть до агранулоцитоза, особенно у пациентов с повышенной чувствительностью (смотрите гл. 10.2.3) и при комбинированной терапии (Imbarlina et al., 2004).

9.1.9. Антидепрессанты модуляторы серотонина (СМА)

9.1.9.1. Эффективность

Нефазодон и его структурный аналог тразодон блокируют 5-НТ₂ рецепторы и подавляют обратный захват серотонина и норадреналина (Blier et al., 2006). Один из активных метаболитов СМА обладает свойствами 5-НТ₁ агонистов. Имеются сообщения об их эффективности, равной таковой у ТЦА имипрамина и других старых антидепрессантов (Cug et al., 1996; Ellingrod et al., 1995), а также о сходной эффективности по сравнению с СИОЗС флуоксетином, сертралином и пароксетином (Avila et al., 2003; Sussman et al., 2001). В отношении уменьшения симптомов депрессии эффективность тразодона равна СИОЗСН венлафаксина, а в отношении нарушений сна — превышала последний. Однако он меньше способствовал улучшению когнитивных нарушений и ретардации (Cunningham et al., 1994). Препарат из группы НаССА миртазапин демонстрировал значительное клиническое преимущество в плане общей эффективности по сравнению с тразодоном (van Moffaert et al., 1995). Имеются предположения, что нефазодон благодаря своему седативному действию особенно показан для агитированных пациентов и пациентов, страдающих инсомнией (Boerner et al., 1999; Thase, 1999a).

9.1.9.2. Безопасность и переносимость

По сравнению с ТЦА СМА имеют благоприятный профиль переносимости (Lader, 1996) с менее выраженным антихолинергическим и антигистаминным действием (Taylor et al., 1995). Предполагается, что с особенностью их действия на систему нейротрансмиттеров связана большая безопасность и переносимость в сравнении с ТЦА (Nemeroff, 1994). Профиль побочных эффектов также различен в сравнении с СИОЗС. Наиболее часто сообщаемые побочные эффекты: седация, сухость во рту, тошнота, сонливость и головокружение (Cunningham et al., 1994; Cug et al., 1996); а при приеме тразодона увеличивается риск приапизма. По сравнению с СИОЗС сообщалось о меньшем числе жалоб на нервозность, инсомнию, а также сексуальную дисфункцию (Prescorn, 1995). Тем не менее имеются публикации о нескольких случаях острой печеночной недостаточности, развившейся при лечении нефазодоном за счет его потенциальной тяжелой гепатотоксичности (Conway et al., 2004; Schirren et al., 2000; Tzimas et al., 2003). Это представляет собой важный аспект безопасности и требует надежного клинического контроля (Lucena et al., 2003). Из-за этих возможных осложнений оригинальный производитель препарата прекратил выпуск нефазодона, но в некоторых странах, включая США, он все еще существует в виде дженерика. Тразодон еще существует в некоторых восточных странах, таких как Китай, Гонконг, Япония, Южная Корея и Таиланд.

9.1.10. Ингибиторы обратного захвата дофамина и норадреналина (ИОЗДН)⁵⁷

9.1.10.1. Эффективность

Механизм действия ИОЗДН еще до конца не изучен или понят. FDA относит ИОЗДН к антидепрессантам категории В. Во множестве стран бупропион используют только для лечения от табакокурения, а не как антидепрессант. Тем не менее он используется в комбинированной терапии, особенно в случае резистентной депрессии. При сравнении с СИОЗС сертралином (Coleman et al., 1999; Croft et al., 1999; Kavoussi et al., 1997), флу-

оксетином (Coleman et al., 2001; Feighner et al., 1991; Workman et al., 1993) и пароксетином (Weihs et al., 2000) бупропион продемонстрировал значительную или по меньшей мере сходную антидепрессивную активность. Сходные данные имеют место и при сравнении с ТЦА доксепином (Feighner et al., 1986), но в группе доксепина чаще отмечалось улучшение параметров сна. А при сравнении с ТЦА amitриптилином (Remick et al., 1982) и имипрамином (Workman et al., 1993) различий не отмечалось. В сходном сравнительном исследовании не было обнаружено различий в эффективности между СИОЗСН венлафаксином и СМА тразодоном (Workman et al., 1993). Несмотря на несколько противоречивые результаты хорошая эффективность наблюдается наряду с более низким риском инверсии фазы, чем при терапии СИОЗС, и рекомендуется использование бупропиона особенно в случае биполярной депрессии (Post et al., 2006; Thase, 2005).

9.1.10.2. Безопасность и переносимость

По сравнению с СИОЗС сертралином в группе пациентов, которые получали бупропион, реже наблюдались такие серотонинергические побочные эффекты, как сексуальная дисфункция, гастроинтестинальные жалобы, инсомния и агитация (Coleman et al., 1999; Croft et al., 1999; Kavoussi et al., 1997). Особенно у мужчин сексуальная дисфункция может быть заметна и может быть купирована с помощью длительно высвобождающейся формы бупропиона. Это также отмечалось при сравнении с терапией флуоксетином (Coleman et al., 2001). При сравнении с ТЦА значительно чаще развивались антихолинергические и антигистаминные побочные эффекты у пациентов, получавших доксепин (Feighner et al., 1986). Даже если риск развития генерализованных приступов считается редким осложнением при терапии бупропионом (Montgomery, 2005), этот возможный риск должен учитываться при составлении плана лечения (Ross et al., 2005). По крайней мере при случайной или преднамеренной передозировке развитие генерализованных приступов рассматривается как относительно частое осложнение (Pescola et al., 2002; Shepherd et al., 2004).

9.1.11. Растительные антидепрессанты, используемые в терапии депрессии

Причиной постоянной дискуссии является вопрос, могут ли растительные антидепрессанты классифицироваться как антидепрессанты (Bauer et al., 2002b), несмотря на то, что они обоснованно вы-

⁵⁷ Механизм действия бупропиона до сих пор неясен. Возможно, он влияет на ингибирование транспортеров обратного захвата пресинаптического дофамина и норадреналина (Foley et al., 2006). Но позитронная эмиссионная томография не показала каких-либо эффектов на транспорт дофамина и норадреналина при терапии бупропионом (Kugaya et al., 20003; Meyer et al., 2002; Learned-Coughlin et al., 2003).

писываются в некоторых странах, например в Германии, наряду с другими антидепрессантами. Основная причина заключается в том, что в РКИ не была доказана их эффективность при тяжелой депрессии; другая причина заключается в том, что неизвестен точный фармакологический механизм антидепрессивных эффектов. Тем не менее было изучено несколько травяных субстанций с возможным антидепрессивным эффектом в относительно давних исследованиях и/или у пациентов с не очень тяжелой депрессией. Для большинства из них, например экстракта кава-кава, антидепрессивная активность не была доказана. Для других рандомизированные исследования доказали антидепрессивный эффект (Akhondzaden et al., 2005), но на настоящий момент не было проведено плацебо-контролируемых работ.

9.1.11.1. Зверобой

9.1.11.1.1. Безопасность

Наибольшее количество исследований было посвящено применению зверобоя (*hypericum perforatum*). Следует напомнить, что множество различных препаратов зверобоя доступно в аптечной сети без рецепта, и они различаются количеством, концентрацией и балансом активных и неактивных, полезных и потенциально вредных компонентов. В литературе обсуждались модели как серотонинергического действия, так и механизма ингибции MAO, опосредующие антидепрессивную активность зверобоя (Deltito et al., 1998). Кроме того, было показано, что в малых дозах механизм его действия подобен СИОЗС (Kasper et al., 1999). Несмотря на некоторые противоречия в результатах исследования (Shelton et al., 2001a), все же был сделан вывод о приемлемости применения препаратов зверобоя при депрессивных синдромах легкой и средней степени тяжести (Kalb et al., 2001; Kasper, 2001; Lecrubier et al., 2002; Uebelhack et al., 2004; Wong et al., 1998), если концентрация зверобоя в препаратах была достаточной. В некоторых странах уже были утверждены показания к этому.

Рандомизированные контролируемые исследования показали, что зверобой терапевтически эквивалентен СИОЗС флуоксетину (Behnke et al., 2000; Schrader, 2000), пароксетину (Szegedi et al., 2005a) и сертралину (Brenner et al., 2000; Gastpar et al., 2005). Непрямое сравнение с флуоксетином не показало значимых различий в эффективности препаратов (Volz et al., 2005) и даже продемонстрировало преимущество зверобоя (Fava et al., 2005a), но преимущество обоих активных

компонентов по сравнению с плацебо было статистически не значимым. Однако частота ремиссий была выше среди пациентов, получавших СИОЗС (Bjerkenstedt et al., 2005). При лечении легких и умеренных депрессий (Philipp et al., 1999; Woelk, 2000) была показана терапевтическая эквивалентность зверобоя имипрамину и преимуществу по сравнению с плацебо. Последние метаанализы демонстрируют противоречивые результаты (Linde et al., 2005). Утверждалось, что зверобой демонстрирует эффективность, эквивалентную низкодозированным ТЦА (Kim et al., 1999) или СИОЗС (Kasper et al., 2002), но особенности дизайна некоторых исследований не позволяют нам сделать такие выводы.

9.1.11.1.2. Безопасность и переносимость

Сравнительные исследования показали значительно лучшую переносимость зверобоя по сравнению с СИОЗС и ТЦА (Bjerkenstedt et al., 2005; Szegedi et al., 2005a; Woelk, 2000). При терапии зверобоем отсутствовали антихолинергические побочные эффекты, седация, желудочно-кишечные расстройства и сексуальная дисфункция (Trautmann-Sponsel et al., 2004). Исследователи считают, что зверобой безопаснее ТЦА в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему (Czekalla et al., 1997). Тем не менее следует помнить о риске фотосенсибилизации (Kasper et al., 1999; Kasper, 2001). В связи с участием серотонинергического механизма или ингибции MAO при терапии зверобоем следует избегать одновременного применения СИОЗС и ингибиторов MAO (Deltito et al., 1998). При лечении зверобоем, который является индуктором CYP3A4 и белка транспортера Р-гликопротеина, могут возникнуть фармакокинетические взаимодействия с серьезными клиническими последствиями, такими как потеря эффективности сопутствующей терапии (Henderson et al., 2002; Hennessy et al., 2002; Izzo et al., 2001). Такой эффект наблюдался у дигоксина (Johns et al., 1999), циклоспорина (Ruschitzka et al., 2000) благодаря индукции метаболизирующих ферментов печени, а также у контрацептивов, особенно в случае низкодозированных оральных контрацептивов (Murphy et al., 2005). В настоящий момент не существует данных, которые бы доказывали наличие синдромов отмены зверобоя.

9.1.11.2. Кампро

Рецепт Кампро (традиционная японская травная медицина) широко используется в Японии в современной медицине в качестве дополни-

тельной терапии (Kanba et al., 1998; Kanba et al., 1999). Рецепт Кампро состоит из двух или более трав, которые обладают разнообразными фармакологическими свойствами. Кампро назначается не только из-за традиционных убеждений, а в соответствии с определенными симптомами заболевания. Японское министерство здравоохранения одобрило более 100 назначений Кампро для использования в клинической практике. Некоторые открытые исследования показали эффективность рецепта Кампро для пациентов с невротизмом и депрессией умеренной степени тяжести. Кроме того, Yamada и Kamba доложили об амбулаторных пациентах с предменструальным синдромом, которые успешно лечились Kamishoyosan (Yamada и Kamba, 2002). При большом депрессивном расстройстве, шизофрении и других психических расстройствах терапия Кампро используется совместно с психотропными препаратами, такими как антидепрессанты и нейрореплетики. Например, рекуррентная депрессия лечилась успешно с помощью Rokumigan или Nachimijogan (Yamada et al., 2005). Эти вещества также используются для лечения побочных эффектов, вызываемых психотропными средствами. Двадцать амбулаторных пациентов с тошнотой и диспепсией, вызванными СИОЗС, прошли успешное лечение Goreisan (Yamada et al., 2003b).

9.1.11.3. Корень моринды (*Morinda officinalis*), отвар Jieyu и Banxia Houpu (традиционное китайское траволечение)

Корень моринды (*Morinda officinalis*) (Cui et al., 1995) и отвар Banxia Houpu (Luo et al., 2000) являются травяными лекарственными средствами, которые с древних времен использовались в традиционной китайской медицине для лечения депрессивных симптомов. Таблетки и отвар Jieyu изучались у пациентов с симптомами депрессии, и они показали свою эффективность в рандомизированных, но не плацебо-контролируемых исследованиях (Feng et al., 2004; Shen et al., 2004). В настоящее время предполагается антидепрессивный эффект *Morinda officinalis* и *Banxia Houpu* изучался на анимальных моделях депрессии (Li et al., 2001; Zhang et al., 2002). Кроме того, в настоящее время проводится третья фаза клинических исследований. Таким образом, преждевременно делать какие-либо заключения в отношении возможного антидепрессивного эффекта и эффективности этих соединений.

9.1.12. Стратегии при резистентности к антидепрессантам: комбинация препаратов и потенцирование

9.1.12.1. Концепция резистентности к антидепрессантам

Резистентными к терапии принято называть пациентов, которые не отвечают на монотерапию как минимум двумя антидепрессантами (в более широких определениях — одним). Однако такого рода «терапевтическая резистентность» или «отсутствие реакции на терапию антидепрессантами» (см. также блок-схему 7) может обуславливаться разными причинами и зачастую вовсе не отражает истинную терапевтическую резистентность. Согласно определению, данному Ananth (Ananth, 1998), резистентностью пациента к терапии следует называть «отсутствие адекватного ответа на два последовательных курса монотерапии фармакологически разными антидепрессантами, назначенными в адекватных дозах в течение достаточного времени». Это определение требует соблюдения таких условий, как правильный диагноз, адекватные дозировки и длительность лечения, комплаентность и неудачная предшествующая терапия.

Прежде чем перейти на другой антидепрессант, следует оценить длительность лечения (см. гл. 9.1) и адекватность дозировок. В сомнительных случаях для определения адекватного уровня препарата в крови следует проводить терапевтический мониторинг препарата (ТМП) (см. гл. 9.1.1.1.3) (Corruble and Guelfi, 2000). Стратегия смены препарата после безуспешного пробного назначения антидепрессантов часто приводит к низкому уровню ремиссии (Fava et al., 2006). Adli с соавт. (Adli et al., 2005) провели систематический обзор с целью определить, приводит ли повышение дозы препарата к улучшению, если терапия на средних терапевтических дозах была неудачной. Исследователи пришли к выводу, что «имеющиеся данные говорят о разнице в эффективности фармакологических препаратов различных классов в дозировках, превышающих средние». Нет прямого доказательства того, что с повышением дозы СИОЗС увеличивается и эффективность лечения; однако не прямые доказательства позволяют предполагать повышение эффективности при увеличении дозы ТЦА. Некоторые клинические данные свидетельствуют об эффективности ультравысоких доз необратимого ИМАО траницилпромина при рефрактерной депрессии. Данных о других селективных антидепрессантах недостаточно, что-

бы сделать вывод об их эффективности в высоких дозах.

Опубликованные недавно обзоры суммируют реальные факты о стратегиях смены препаратов (Ruhe et al., 2006b) и повышения дозы (Ruhe et al., 2006a), что особенно рекомендуется в случае частичного ответа на лечение. Помимо собственно фармакологической резистентности, к недостаточно благоприятному исходу могут приводить также и коморбидные психические заболевания, такие как алкоголизм, наркомания, расстройства личности, тревожное и паническое расстройства (Adli et al., 2005). Кроме того, Sharan и Saxena (Sharan and Saxena, 1998) выделили еще несколько факторов, позволяющих предсказать недостаточный ответ: отягощенность семейного анамнеза аффективными расстройствами, тяжесть депрессии, суицидальные попытки, количество предшествующих эпизодов заболевания, большая продолжительность депрессии до начала лечения, отрицательные события жизни и недостаточная поддержка социума. Таким образом, знание этих факторов и адекватные действия, например применение психотерапии в отношении отрицательных событий жизни, должны предшествовать внесению изменений в фармакотерапию. Кроме того, очень важно знать все факторы, которые влияют на комплаенс пациентов (Demyttenaere et al., 2001a; Demyttenaere et al., 2001b). Резистентная к терапии депрессия может оказывать влияние также и на предрасположенность к другим психическим заболеваниям. Так, частота деменций значительно возрастает у старых пациентов, терапия депрессии которых была недостаточной (Shim and Yang, 2006). Такие находки на МРТ, как уменьшение объема гиппокампа у пациентов с депрессией, рефрактерной к лечению, также свидетельствуют в пользу этого утверждения, таким образом, повышение нейропластичности и клеточной устойчивости к внешним воздействиям может быть новым направлением в развитии более совершенных методов лечения малокурабельной депрессии (Manji et al., 2003).

На рис. 3 представлена врачебная тактика в отношении пациентов, не ответивших на терапию первым антидепрессантом.

9.1.12.2. Общее введение в принципы комбинации терапии и потенцирования

В случаях абсолютной неэффективности предшествующей монотерапии, даже после попытки применить максимальную дозу, как правило, ре-



Рис. 3. Последовательная тактика в отношении пациентов с неадекватным ответом на терапию антидепрессантом (Hirschfeld et al., 2002).

*Предполагается, что терапевтический лекарственный мониторинг (ТМЛ) должен стать рутинной процедурой (Mann et al., 2006b), особенно это рекомендуется в случае отсутствия эффекта терапии.

комендуют смену препарата (Kennedy et al., 2001). В недавно опубликованном анализе исследования Варианты смены тактики лечения депрессии (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)), проведенного Национальным институтом психического здоровья, было отмечено, что примерно у 25% пациентов нон-респондеров к циталопраму произошло улучшение при переходе на сертралин, бупропион и венлафаксин (Rush et al., 2006c).

Однако в случае неполного ответа прерывание предшествующей терапии зачастую оказывается неоправданным и повышает риск ухудшения симптоматики. Таким образом, следует рассмотреть вариант комбинирования с другим антидепрессантом или потенцирования. В настоящее время имеются достаточные доказа-

Блок-схема 10. Определение комбинированного лечения и потенцирования

- *Комбинированное лечение:* комбинация двух или более препаратов, каждый из которых сам по себе обладает антидепрессивными свойствами.
- *Потенцирование:* усиление эффективности антидепрессантов путем добавления вещества, которое само по себе не обладает достаточной антидепрессивной активностью, что не позволяет использовать его в качестве монотерапии.

тельства того, что комбинирование антидепрессантов или стратегия потенцирования у некоторых пациентов могут быть более эффективными, чем монотерапия (Kennedy et al., 2001). Под комбинированным лечением понимается добавление к имеющемуся препарату другого, не вызывающего потенциацию эффекта первого препарата (см. блок-схему 10). При этом положительные эффекты, как и побочные, являются совокупными. Для комбинированной терапии, как правило, выбирается препарат с альтернативной и отличающейся фармакологией или препарат с двойным механизмом действия (см. также гл. 9.1.12.2.1). Потенцирование подразумевает добавление другого вещества, которое само по себе не используется в качестве специфического препарата для лечения депрессии, но способно усилить ответ на принимаемый антидепрессант (см. схему 11).

Примерами такого рода препаратов, применяемых обычно у нон- или частичных респондеров в отношении антидепрессантов, могут служить литий, тиреоидные гормоны, пиндолол и бупропион, а с недавнего времени еще и некоторые атипичные антипсихотики.

9.1.12.2.1. Комбинированное лечение

9.1.12.2.1.1. Комбинация различных антидепрессантов

9.1.12.2.1.1.1. Эффективность

Несмотря на тот факт, что пока не существует научных данных по специфической и эффективной стратегии последовательного лечения резистентных к терапии депрессивных расстройств (Rush et al., 2004), в случае отсутствия реакции на лечение антидепрессантами или в случае частичной реакции обычной стратегией является сочетание антидепрессантов (de la Gandara et al., 2005a; Schatzberg, 2004). В большинстве случаев комбинируются антидепрессанты с разными фармакологическими характеристиками. В последнем лите-

ратурном обзоре Dodd и соавт. (Dodd et al., 2005) упомянули только 8 рандомизированных исследований, изучавших комбинации антидепрессантов в 1978–2004 гг., и 5 из них включали флуоксетин. Кроме того, было обнаружено 16 открытых исследований, в большинстве из которых использовался по меньшей мере один СИОЗС. Одним из наиболее частых терапевтических подходов является комбинирование антидепрессантов с преимущественно серотонинергической и норадренергической активностью, т.е. назначение СИОЗС и СИОЗСН (de la Gandra et al., 2005a). Кроме того, часто используется комбинация НаССА и СИОЗС. Комбинация СИОЗС флуоксетина и тетрациклического α_2 -блокатора миансерина (S-TCA) в нескольких исследованиях показала более высокую эффективность по сравнению с плацебо (Dam et al., 1998; Ferreri et al., 2001). В клинической практике возможно применение двух препаратов, обладающих двойным действием, таких как миртазапин и венлафаксин, особенно в случае первичной резистентности к терапии, но требуется проведение большего числа контролируемых исследований, подтверждающих более высокую эффективность такой комбинации (de la Ganda et al., 2005b; Rojo et al., 2005).

Кроме того, комбинирование различных антидепрессантов обосновано их специфическими побочными эффектами, например использование антигистаминных свойств антидепрессанта для раннего лечения нарушений сна и улучшения аппетита при депрессии позднего возраста.

9.1.12.2.1.1.2. Безопасность и переносимость

Комбинирование двух или более антидепрессантов способно улучшить переносимость (King et al., 1994) в связи с клинической эффективностью меньших дозировок: сексуальная дисфункция, вызванная СИОЗС, может быть уменьшена путем комбинации препаратов в более низкой дозе. Например, уровень сексуальной дисфункции на бупропионе ниже, чем на некоторых СИОЗС (Coleman et al., 1999; Coleman et al., 2001; Croft et al., 1999). В то же самое время разнообразие воз-

можных фармакокинетических взаимодействий (Baumann, 1996) способно увеличить риск серьезных побочных эффектов, например усиление токсичности ТЦА из-за подавления цитохрома Р-450 флуоксетином или флувоксамином (более подробно см. главу 9.1.1.1). Вероятность риска еще более возрастает, учитывая тот факт, что терапевтический мониторинг этих веществ не очень распространен. Еще более высокий риск связан с сопутствующими соматическими заболеваниями, которые требуют дополнительной фармакотерапии.

9.1.12.2.1.2. Комбинация ЭСТ и антидепрессантов

9.1.12.2.1.2.1. Эффективность

Еще одним вариантом потенцирования терапевтического курса является одновременное назначение ЭСТ и антидепрессантов. Такая тактика может быть необходимой в связи с возможным отсутствием реакции на ЭСТ у 15-25% пациентов с депрессией (Husain et al., 2004). Однако результаты исследования предполагаемого положительного эффекта комбинации ЭСТ и ТЦА (Lauritzen et al., 1996; Nelson and Benjamin, 1989) и недостаточной эффективности других сопутствующих препаратов, таких как СИОЗС, противоречивы (Lauritzen et al., 1996). Особенно редки исследования эффективности комбинации современных антидепрессантов и ЭСТ, например таких антидепрессантов двойного действия, как миртазапин и венлафаксин (Baghai et al., 2006b; Farah, 1997).

Учитывая тяжесть депрессивной симптоматики у пациентов после неудачной медикаментозной терапии, рекомендуется комбинировать ЭСТ и антидепрессанты в средних дозах в течение всего курса лечения. Когда это невозможно, антидепрессанты должны использоваться хотя бы в течение последних двух недель курса ЭСТ для профилактики обострения депрессии после ЭСТ во время обычного латентного периода терапевтического эффекта антидепрессантов после назначения фармакотерапии или следует продолжать курс ЭСТ (см. гл. 12.2.3).

9.1.12.2.1.2.2. Безопасность и переносимость

Полагают, что комбинирование ЭСТ с ТЦА и СИОЗС безопасно (Lauritzen et al., 1996; Nelson et al., 1989). Кроме того, в литературе представлены данные о подобных комбинациях: так, в последнем исследовании венлафаксина было показано, что в дозировках меньше 300 мг/сутки его ком-

бинация с ЭСТ безопасна. В более высоких дозировках (более 300 мг/сутки) побочные сердечно-сосудистые эффекты, такие как транзиторная асистолия и брадикардия, наблюдались чаще при комбинации ЭСТ с анестезией пропофолом (Gonzalez-Pinto et al., 2002).

Применение ЭСТ в сочетании с ИМАО требует особой осторожности, а по возможности его следует избегать в связи с повышенным риском, вплоть до летальных осложнений, особенно сразу после назначения фармакотерапии (Nagiub and Koorn, 2002). В крайнем случае следует соблюдать двухнедельный период вымывания. Применение ЭСТ на фоне приема препаратов лития увеличивает анестезионные риски (Hill et al., 1976; Hill et al., 1977; Reimherr et al., 1977), риск тяжелых припадков (Sartorius et al., 2005) и когнитивных нарушений. Но все это является относительным противопоказанием в связи с отчетами о безопасном использовании данной комбинации и особыми рисками в случае прерывания терапии препаратами лития.

9.1.12.2.2. Потенцирование

Стратегии потенцирования имеют некоторые преимущества по сравнению с заменой одних антидепрессантов другими. Они не требуют специального перехода на другие антидепрессанты и позволяют рассчитывать на частичный ответ. Таким образом, если они «работают», то эффект от их применения достигается быстро, и также они могут повышать переносимость и безопасность.

Поскольку комбинированное лечение широко рассматривалось в предыдущей главе (см. гл. 9.1.12.2.1), мы остановимся лишь на различных стратегиях потенцирования, которые были проверены при униполярной депрессии.

9.1.12.2.3. Литий

Среди всех стратегий, представленных в *табл. 19*, потенцирование литием описано лучше всего (Bauer et al., 2003; Bschorand Bauer, 2006; Zullino and Baumann, 2001). Множество открытых и 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включая мета-анализ (Bauer et al., 2003), подтверждают эффективность потенцирования литием в острый период резистентной к лечению униполярной депрессии. Было выявлено, что литий потенцирует терапевтический эффект широкого спектра антидепрессантов, включая ТЦА (Bauer et al., 2003; Bauer and Dopfmer, 1999) и СИОЗС (Joffe et al., 1993;

Таблица 19. Стратегии биологического лечения пациентов с «большой депрессией» с неполным ответом и с его отсутствием. Адаптировано из WFSBP, Руководства по биологическому лечению униполярного и биполярного депрессивного расстройства, часть 1 (Bauer et al., 2002b)

Стратегия лечения	Механизм/ Классификация препарата
Фармакологическое потенцирование	
Lithium	Тимостабилизатор
Valproate, carbamazepine	Антиконвульсант/ тимостабилизатор
Amisulpride, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone	Антипсихотики, 5-HT ₂ антагонизм
Pindolol	Агонист ауторецептора 5-HT _{1A} , блокатор бета-рецепторов рецепторов 5-HT _{1A}
Bupirone	Агонист D ₂ -рецепторов
Стимуляторы	Высвобождение и ингибирование обратного захвата дофамина и норадреналина
Pergolide, Bromocriptine, Pramipexole	Агонисты дофамина (D ₁ /D ₂)
Reserpine	Ингибитор обратного захвата биогенных аминов
Бромокриптин	
Перголид	Антипсихотик
Резерпин	Антагонизм 5-HT ₂
Оланзапин, рисперидон	
Гормональное потенцирование	
Triiodothyronine (T ₃)	Тиреоидный гормон
L-Thyroxine (T ₄)	Тиреоидный гормон
Estrogen (только для женщин)	Стероидный гормон яичников
Dehydroepiandrosterone (DHEA)	Андрогенный гормон надпочечников
Разные средства	
Ketokonazole, metyrapone,	Периферическая супрессия кортизола
L-Tryptophan, 5-hydroxytryptophan	Незаменимая аминокислота, предшественник 5-НТ
Ω-3 жирные кислоты	Пищевая добавка
Folic acid (только для женщин)	Витамин
Нефармакологические методы	
ЕСТ	Электрическая стимуляция, вызывающая эпилептиформные приступы в мозге
Транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS)	Неинвазивная стимуляция коры головного мозга
Стимуляция блуждающего нерва (VNS)	Вегетативное воздействие на лимбические и кортикальные функции
Phototherapy	Хронотерапия
Wakefulness therapy (sleep deprivation)	Хронотерапия

Katona et al., 1995). Мета-анализ Bauer и Döpfmer (Bauer and Döpfmer, 1999) также продемонстрировал преимущество потенцирования литием по сравнению с аугментацией плацебо, с частотой ответа приблизительно 40-50% на 3-4 неделе исследования, но только у 20% пациентов начало ответа отмечалось на первой неделе. Для наиболее точной оценки реакции пациента на терапию аугментация лития должна проводиться по меньшей мере 4 недели, с сывороточной концентрацией лития в пределах 0,6-0,8 ммоль/л (Bauer et al., 2002c). В случае достижения стабилизации состояния на комбинации препаратов не следует отменять литий в течение как минимум года (Bauer et al., 2000). Однако такие побочные эффекты, как полиурия, мышеч-

ная слабость или тремор, могут ограничивать применение лития.

Токсический эффект лития, особенно у пожилых пациентов, может наступить даже при его терапевтическом уровне в плазме и проявляться клинической картиной, которую не всегда можно дифференцировать от утяжеления депрессии. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) является важным средством мониторинга для проведения дифференциального диагноза в этой клинической ситуации (Gallinat et al., 2000).

Пока не решено, играет ли потенциальная нейротоксичность лития большую роль в клинической практике или она имеет даже определенный нейропротективный эффект. Пациенты на терапии литием должны тщательно

наблюдаться и регулярно обследоваться на наличие побочных эффектов со стороны центральной нервной системы (ЦНС), даже когда уровень лития в сыворотке находится в пределах терапевтического уровня. Возможно, потребуется проведение исследований для разработки улучшенного способа мониторинга лития, например путем замены показателей уровня в плазме на другие, более надежные показатели. Одним из вероятных показателей может стать уровень лития в эритроцитах. Этот вопрос будет обсуждаться в обширном обзоре, который вскоре будет опубликован (Fountoulakis et al., 2006). Также остается неясным, одинакова ли эффективность потенцирования литием у различных возрастных групп. Имеется несколько публикаций, указывающих на низкий уровень ответа и высокий уровень тяжелых побочных эффектов у пожилых.

9.1.12.2.4. Тиреоидные гормоны

По меньшей мере 13 проспективных исследований (9 открытых и 4 контролируемых двойных слепых) подтвердили пригодность 3-йодтиронина (T_3) в дозировках 25-35,5 мг/сут, который применялся в большинстве исследований (Bauer et al., 2002c). Особенно хорошо реагируют на потенцирование тиреоидными гормонами женщины (Altschuler et al., 2001). Результаты двойного слепого контролируемого исследования с участием трех препаратов показали одинаковую эффективность потенцирования T_3 и литием, а также его превосходство по сравнению с плацебо (Joffe et al., 1993).

Недавно опубликованный отчет о результатах исследования STAR*D подтвердил одинаковую эффективность T_3 и лития при низком уровне побочных эффектов и более высокий (но не статистически достоверно) уровень ремиссии в группе T_3 (Nierenberg et al., 2006a). Однако в связи с тем, что не во всех контролируемых двойных слепых исследованиях наблюдалось достоверное преимущество T_3 , последующий мета-анализ выявил неоднородные результаты в отношении преимущества потенцирования T_3 (Aronson et al., 1996). В последнее время высказывались предположения, что аугментация L-тироксина (T_4) может быть альтернативой T_3 , что и было подтверждено открытыми исследованиями и функциональной нейровизуализацией (Bauer et al., 2002a; Bauer et al., 2005), однако все еще не хватает результатов двойных слепых контролируемых исследований. При добавлении T_4 имеются данные, что следует применять дозы выше физиологических; сравне-

ние использования 150 $\mu\text{g}/\text{сут}$ T_4 с 37,5 $\mu\text{g}/\text{сут}$ T_3 выявило значительно меньшую реакцию на T_4 (24 vs. 53%) (Joffe and Singer, 1990). В некоторых исследованиях были продемонстрированы хорошая эффективность и удовлетворительная переносимость T_4 в дозировках свыше 500 $\mu\text{g}/\text{сут}$ (Bauer et al., 1998). Тем не менее применение T_4 при лечении резистентной униполярной депрессии находится в стадии эксперимента и большее число данных говорит в пользу большей эффективности T_3 .

9.1.12.2.5. Антikonвульсанты

Неожиданно мало данных было опубликовано о возможном эффекте потенцирования антikonвульсантами при терапии униполярной депрессии. В открытых исследованиях высказывалось предположение о наличии у вальпроата (Davis et al., 1996; Svestka et al., 1990) и карбамазепина (Post et al., 1986) антидепрессивных свойств (Normann et al., 2002; Post et al., 1986). Однако это предположение все еще не было подтверждено в двойных слепых исследованиях, и кроме того, исследования потенцирования карбамазепином показали, что он индуцирует метаболизм венлафаксина и циталопрама и, вероятно, необходимо проводить повышение дозы антидепрессанта (Ciusani et al., 2004; Steinacher et al., 2002).

В двойном слепом исследовании добавления препаратов к терапии пароксетином у пациентов без резистентности к терапии при добавлении ламотриджина наблюдалось более быстрое начало ответа, но разница результатов через 10 недель была незначительной (Normann et al., 2002).

Поскольку речь идет о терапевтически резистентной депрессии, в нескольких открытых исследованиях представлены некоторые свидетельства эффективности потенцирования карбамазепином (Cullen et al., 1991; Rybakowsky et al., 1999; Varney et al., 1993).

Эффективность потенцирования ламотриджином была описана в открытых и ретроспективных исследованиях (Barbee and Jamhour, 2002), а также в одном небольшом двойном слепом исследовании (Barbosa et al., 2003). Большинство этих исследований (Barbosa et al., 2003; Blier and Ward, 2003) проводилось на смешанных выборках униполярных и биполярных пациентов. В связи с тем, что отсутствует сепаратный анализ, сделать четкие выводы невозможно, поскольку это касается униполярной депрессии, резистентной к терапии. В целом доказательства полезности потенцирования антikonвульсантами остаются слабыми.

9.1.12.2.6. Пиндолол

В течение последних десяти лет внимание некоторых исследователей было сфокусировано на потенциальной роли 5-НТ_{1A} агонистов в лечении депрессии и тревоги (Blieg and Ward, 2003). Пиндолол, являясь антагонистом β -адренорецепторов, также блокирует 5-НТ_{1A} и 5-НТ_{1B/1D} рецепторы и, следовательно, должен предотвращать нежелательный эффект обратной связи, выражающийся повышением концентрации соматодендритического серотонина (Dawson and Nguyen, 2000). Как следствие, это может ускорить начало действия антидепрессантов (Artigas et al., 2001; Artigas et al., 2006).

Результаты мета-анализа Ballesteros и Callado (Ballesteros et al., 2004) девяти рандомизированных контролируемых исследований потенцирующего эффекта пиндолола по отношению к СИОЗС показали, что уже через 2 недели после добавления пиндолола ответ на терапию повышается. Однако спустя 6 недель разницы в исходе не наблюдалось. Вопреки положительным результатам открытых исследований, три из четырех контролируемых исследований не продемонстрировали преимуществ перед плацебо в лечении рефрактерных пациентов (Moreno et al., 1997; Perez et al., 1999; Segrave and Nathan, 2005). Лишь одно небольшое исследование, в котором раз в день применялись высокие дозировки пиндолола (7,5 мг), продемонстрировало значительное преимущество (Sokolski et al., 2004). В обзоре Segrave and Nathan (Segrave and Nathan, 2005) высказывают предположение, что доза пиндолола 2,5 мг два раза в день, применявшаяся во всех, кроме одного, этих исследованиях, может являться субоптимальной для достижения достоверного и значительного блока 5-НТ_{1A} ауторецепторов, что было показано данными позитронно-эмиссионной томографии (PET) (Rabiner et al., 2001) и может объяснить противоречивую природу результатов исследования потенцирования пиндололом.

9.1.12.2.7. Бупирон

Бупирон – это частичный агонист 5-НТ_{1A}, который, как полагают, активирует постсинаптические 5-НТ_{1A} рецепторы и тем самым может усиливать действие СИОЗС. Кроме того, получены данные, что у него имеется сродство к рецепторам D₄ и в меньшей степени к D₁ и D₂ и он является антагонистом α_1 - и α_2 -рецепторов (Millan et al., 2000). Главный метаболит бупирона усиливает выброс норадреналина. Следовательно, бупирон может также иметь и двойной механизм действия.

Однако в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях потенцирование бупироном флуоксетина и циталопрама не продемонстрировало достоверного преимущества перед плацебо (Appelberg et al., 2001; Landen et al., 1998). В исследовании Appelberg, однако, при последующем субанализе было допущено существование по крайней мере потенциального преимущества при более тяжелых депрессиях (Appelberg et al., 2001).

Недавно в исследовании STAR*D сравнивалась эффективность бупирона по сравнению с аугментацией бупропионом у нонреспондеров СИОЗС. В большинстве случаев степень улучшения была одинакова при обеих терапевтических стратегиях, тем не менее применение бупирона было связано с большим количеством проблем переносимости (Trivedi et al., 2006a). Для уточнения роли 5-НТ_{1A} агонистов при потенцировании антидепрессантов, несомненно, требуются дальнейшие контролируемые исследования.

9.1.12.2.8. Тандоспирон

Как и бупирон, тандоспирон является агонистом 5-НТ_{1A} рецепторов и используется для лечения тревожных расстройств. В японском исследовании оценивалась эффективность потенцирования кломипрамина тандоспироном у 36 ранее не лечившихся пациентов с большим депрессивным расстройством, она сравнивалась с монотерапией кломипрамином и сочетанием кломипрамина с диазепамом. Результаты после 6 недель лечения оценивались с помощью шкалы депрессии Гамильтона (17 пунктов; HAMD-17) и шкалы тревоги Гамильтона (14 пунктов; HAMA-14)), статистически достоверные различия не обнаружилась. На 2 неделе лечения процентное улучшение по баллам HAMD-17 в группе тандоспирона и кломипрамина было выше, чем в других группах, однако разница не была статистически значимой (Yamada et al., 2003a). Для уточнения факта, может ли потенцирование антидепрессантов тандоспироном при применении в течение нескольких недель ускорить начало антидепрессивного действия, необходимо больше исследований.

9.1.12.2.9. Антипсихотики второго поколения

Антипсихотики средней мощности первого поколения, такие как сульпирид, ускоряют и улучшают терапию антидепрессантами (СИОЗС) (Uchida et al., 2005). В последнее время встречаются рекомендации по применению потен-

цирования атипичными антипсихотиками (см. табл. 19) антидепрессантов в случаях непсихотического большого депрессивного расстройства. Кроме того, антидепрессивный эффект некоторых из этих препаратов при применении в виде монотерапии был описан как при биполярной (Post and Calabrese, 2004), так и при униполярной депрессии (Amore and Jori, 2001). Исследования Zhang et al. выявили выраженное и продолжительное повышение внеклеточного уровня дофамина и норадреналина в префронтальной коре крыс до $361 \pm 28\%$ и $272 \pm 16\%$ от исходного уровня соответственно в ответ на комбинацию оланзапина и флуоксетина, что превышало показатели при приеме каждого из препаратов в отдельности (Zhang et al., 2000). Таким образом, комбинация оланзапина и флуоксетина была исследована в нескольких контролируемых исследованиях как при униполярной, так и (более широко) при биполярной депрессии. Эту стратегию подтверждает и небольшое плацебо-контролируемое исследование добавления оланзапина к флуоксетину (Shelton et al., 2001b). По результатам еще одного исследования комбинация оланзапина/флуоксетина превосходила по эффективности монотерапию оланзапином при лечении депрессии с психотическими симптомами (Rothschild et al., 2004). Впоследствии более крупное двойное слепое исследование, в котором монотерапия флуоксетином, нортриптилином и оланзапином сравнивалась с комбинацией оланзапина/флуоксетина у пациентов с резистентной к терапии депрессией, показало достоверное преимущество комбинации антидепрессант/антипсихотик (Shelton et al., 2005).

Кроме того, крупное открытое исследование обнаружило у ранее резистентных к терапии СИОЗС (циталопрам) пациентов выраженный ответ при потенцировании низкими дозами (0,25-2 мг/день, в зависимости от возраста) рисперидона (Nemeroff et al., 2004). К концу 6-недельной фазы аугментации 68,1% пациентов с резистентной к терапии депрессией, получавшие еще и рисперидон, были расценены как респондеры. Однако в последующей двойной слепой фазе исследования достоверного преимущества перед монотерапией циталопрамом показано не было.

Недавно было представлено еще одно плацебо-контролируемое исследование потенцирования рисперидоном пациентов с резистентной депрессией, которое включало 97 пациентов, соответствующих критериям униполярной непсихотической большой депрессии с отсутствием ответа или частичным ответом на монотерапию антиде-

прессантами в адекватных дозах в течение как минимум 5 недель. Первичный результат (ремиссия) определялся по шкале депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS), ремиссией считалось снижение показателей до 10 баллов. К концу четвертой недели лечения 51,6% пациентов с ремиссией из группы потенцирования рисперидоном сравнивались с 24,2% пациентов из группы потенцирования плацебо ($p=0,011$) (Nemeroff et al., 2004). В небольшом двойном слепом исследовании эффективность потенцирования рисперидоном сравнивалась с добавлением к СИОЗС в качестве второго антидепрессанта бупропиона. И хотя ни по одному из исходов лечения в конце исследования (на 6 неделе) не было обнаружено достоверных различий, рисперидон вызвал более выраженный эффект уже на первой неделе (Papakostas et al., 2004). В исследовании по сравнению эффективности лечения большого депрессивного расстройства амисульпридом или пароксетином статистически достоверной разницы между лечебными группами выявлено не было (Cassano and Jori, 2002). Первые данные открытых исследований говорят в пользу потенцирующей эффективности зипразидона (Papakostas et al., 2004) и арипипразола (Barbee et al., 2004; Papakostas et al., 2005; Papakostas, 2005; Simon and Nemeroff, 2005), однако контролируемые исследования еще не были опубликованы.

В заключение следует отметить, что, несмотря на то что существует возможность описать аугментативные эффекты нескольких атипичных антипсихотиков, подтверждения в ходе контролируемых исследований пока что редки, сравнительные исследования уже признанных стратегий, таких как потенцирование литием, еще недостаточны, и необходим больший клинический опыт их применения при лечении резистентной депрессии.

9.1.12.2.10. Ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты

Вскоре после публикации о потенциальной эпидемиологической связи между низким потреблением рыбы и депрессией (Hibbeln, 1998) было обнаружено снижение содержания Ω -3 жирных кислот у пациентов с депрессией и у женщин в течение перинатального периода (Rees et al., 2005). В четырех из семи двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований было показано, что симптомы депрессии значительно улучшались при регулярных инъекциях эйкозапентановой кислоты, Ω -3 жирной кислоты, в качестве дополнения к лечению антидепрессантами

по сравнению с плацебо (Nemets et al., 2002; Peet and Horrobin, 2002) (для получения более подробной информации см. обзор Sontrop and Campbell, 2006 и Parker et al., 2006). Для достижения антидепрессивного эффекта использовались относительно высокие дозы в диапазоне от 0,5 до 2,8 г/день (Freeman et al., 2006; Peet and Horrobin, 2002).

Но публикация отрицательных результатов другого исследования (Silvers et al., 2005) заставила усомниться в том, обладает ли этот вид терапии чистым антидепрессивным эффектом. Более того, остается непонятным, был бы этот метод лечения эффективен независимо от терапии другими антидепрессантами или он эффективен только у пациентов с ненормально низким уровнем Ω -3 жирных кислот.

На сегодняшний день профиль безопасности и переносимости терапии Ω -3 жирными кислотами кажется очень хорошим. Хорошая переносимость этих препаратов наблюдалась даже при послеродовой депрессии (Freeman et al., 2006).

Наиболее распространенным побочным эффектом является диарея, при этом опасность препарата не усиливается; однако этот эффект может влиять на процедуру «ослепления» при двойных слепых исследованиях. Было сделано предположение о благотворном соматическом влиянии препарата у пациентов с депрессией в группе повышенного сердечно-сосудистого риска, но для подтверждения этого требуются дальнейшие исследования (Frasure-Smith et al., 2004).

9.1.12.2.11. Другие стратегии потенцирования

Изучение при депрессивных расстройствах L-триптофана и 5-гидрокситриптофана как предшественников серотонина имело неоднозначные результаты. Некоторые небольшие исследования L-триптофана продемонстрировали потенцирование эффекта ИМАО, а также серотонинергических антидепрессантов при резистентной к терапии депрессии (см. обзор Nelson, 2000) и при сезонной депрессии, рефрактерной к светотерапии (Lam et al., 1997). Однако контролируемых исследований с однозначными результатами пока недостаточно.

После открытого пилотного исследования, проведенного Wharton по использованию метилфенидата при резистентной к терапии депрессии (Wharton et al., 1971), использование стимуляторов было задокументировано в исследовании серии случаев и в одном крупном ретроспективном обзоре медицинских карт с предположительной эффективностью в отношении рефрактерной де-

прессии (Stotz et al., 1999). Однако до сих пор в единственном существующем на сегодня рандомизированном контролируемом исследовании использования метилфенидата для лечения резистентной к терапии депрессии (Zhang et al., 2000) значимых различий с плацебо установлено не было.

Совсем недавно модафинил был изучен в открытом пилотном исследовании в качестве дополнения к антидепрессантам, уровень респондеров составил 43% (Rasmussen et al., 2005). В плацебо-контролируемом исследовании, однако, было выявлено значительное улучшение состояния у относительных респондеров при применении СИОЗС в отношении утомляемости и сонливости, но только тенденция к улучшению по шкалам депрессии (Fava et al., 2005b). Необходимо больше рандомизированных исследований, подтверждающих данные результаты. Агонисты дофамина, такие как прамипексол, также показали антидепрессивную активность в ходе клинических исследований (Corrigan et al., 2000; Goldberg et al., 2004).

Помимо воздействия на возбуждение или нарушения сна у бензодиазепинов может быть также и потенцирующее действие на антидепрессивную терапию (Furukawa et al., 2000; Furukawa et al., 2001b). Тем не менее их длительное применение не поощряется из-за риска развития зависимости.

Исходя из данных небольших пилотных исследований (Morgan et al., 2005; Rasgon et al., 2002; Schneider et al., 1997; Schneider et al., 2001) при некоторых состояниях, например перименопаузальной депрессии, рекомендована аугментация с эстрогеном. Однако применение эстрогена связано с риском развития рака эндометрия и груди и возможности тромбозов. Недавно проведенное рандомизированное двойное слепое пилотное исследование по изучению эффективности потенцирования антидепрессанта селективным модулятором эстрогенных рецепторов — ралоксифеном — показало хорошую переносимость ралоксифена и незначительную тенденцию к повышению уровня ремиссий после 8 недель наблюдения (Grigoriadis et al., 2005). Необходимо большее количество контролируемых исследований на выборке адекватного размера.

Добавление фолиевой кислоты (фолата) улучшало антидепрессивное действие флуоксетина, но этот эффект наблюдался только у женщин (Corpen and Bailey, 2000). Помимо этого имеются сообщения о стратегиях потенцирования с использованием тестостерона или дегидроэпиандростерона (ДГЭА) (Fava, 2001).

9.1.12.2.12. Обобщение

Обобщая сказанное, за исключением данных по литию и Т₃, недостаточно исследований с хорошим методологическим подходом в отношении других стратегий фармакологической аугментации. С недавних пор эта область привлекает внимание исследователей. Проводящиеся в настоящее время исследования, такие как STAR*D (Fava et al., 2003; Nierenberg et al., 2006a; Trivedi et al., 2004), Техасский проект медикаментозного алгоритма (Rush et al., 2003a; Trivedi et al., 2004) или Берлинский проект алгоритма (Adli et al., 2002; Adli et al., 2003), вносят дополнения в отношении стратегий потенцирования и помогут разработать алгоритмы на основе доказательств по ведению терапевтически резистентных пациентов.

В последнее время стали появляться и другие национальные алгоритмы применения препаратов при лечении депрессивных расстройств, например в Корее (Lee et al., 2006) и в Австралии (Ellis, 2004). Использование алгоритмов лечения с применением различных стратегий, от простых до более сложных, может помочь улучшить уровень реакции на лечение до 90% (Thase and Rush, 1997).

9.1.13. Новые разработки и новые подходы к фармакологическому лечению

Терапевтическая латентность, приблизительно 30% нонреспондеров и побочные эффекты, имеющиеся у всех антидепрессантов, являются достаточно важными причинами для продолжения поиска дальнейших возможностей терапии депрессивных расстройств.

Приоритетом является разработка новых лекарств с меньшими побочными эффектами и более быстрым началом действия, благодаря возможности использования более высоких доз (Nogman and Leonard, 1994). В следующих главах описаны некоторые фармакологические принципы, которые в настоящее время не используются в клинике и которые могут открыть новые подходы к лечению депрессии (Baghai et al., 2006c; Rupprecht et al., 2004).

9.1.13.1. Влияние мелатонинергической нейротрансмиссии

Секреция мелатонина подчиняется определенным циркадным ритмам (Lesieur et al., 1998). Она регулируется передачей сигнала посредством каскадных реакций с участием цАМФ (Foulkes et al., 1997). Результаты множества исследований на животных и клинических испытаний при депрессиях

позволяют предположить, что агомелатин, синтетический агонист мелатонинергических рецепторов МТ₁ и МТ₂ (Audinot et al., 2003; Yous et al., 1992) с качествами антагониста 5-НТ_{2c} рецепторов (Millan et al., 2003) в ЦНС, обладает антидепрессивными свойствами (Tuma et al., 2002).

Антидепрессивные свойства и хорошая переносимость агомелатина были продемонстрированы в нескольких клинических испытаниях (Kennedy and Emsley, 2006; Loo et al., 2002; Montgomery et al., 2004c; Olie and Emsley, 2005), где агомелатин сравнивался с признанными антидепрессантами, такими как пароксетин и венлафаксин, а также с плацебо. В частности, наблюдалось улучшение сна без развития дневной сонливости. В дальнейшем в мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании было показано отсутствие симптомов отмены у пациентов в ремиссии после прекращения терапии агомелатином (Montgomery et al., 2004c). Таким образом, агомелатин является перспективной стратегией лечения депрессии.

9.1.13.2. Серотонинергические антидепрессанты

Многообещающей стратегией, которая не получила дальнейшего развития, являлся препарат гепирон, или азапирон, подобный буспиرونу, который действует как частичный агонист 5-НТ_{1a} рецепторов (Silva and Brandao, 2000; Van Reeth et al., 1999). В исследованиях на животных гепирон показывает анксиолитические и антидепрессивные свойства (Silva and Brandao, 2000; Van Reeth et al., 1999). До настоящего времени опубликованы 3 двойных слепых плацебо-контролируемых исследования на депрессивных пациентах; у этого препарата также хорошая переносимость (Feiger, 1996; Feiger et al., 2003; Wilcox et al., 1996).

Несмотря на то что эти данные говорят о возможном наличии у гепирона антидепрессивных свойств, производитель прекратил разработку этого препарата. Разработка других серотонинергических веществ для использования в качестве антидепрессантов, таких как ипсапирон, флезиноксан и тандоспирон, также была остановлена. Только тандоспирон продавался в Японии в качестве анксиолитика.

9.1.13.3. Антагонисты тахикининовых рецепторов

Пептидное семейство тахикининов (Stout et al., 2001), в особенности субстанция Р (SP), привлекает внимание к новым разработкам в рамках фармакотерапии антидепрессантами (Kramer et al., 1998; Stout et al., 2001). Тахикининовые

NK₁-рецепторы – рецепторы для SP, расположены совместно с моноаминами в нескольких областях ЦНС (Stout et al., 2001). Более того, интрацеребровентрикулярное введение SP повышает концентрацию катехоламина, и было показано, что «выключение» NK₁-рецепторов у мышей проявляется снижением тревоги и связанного со стрессом поведения (Stout et al., 2001). Сообщалось, что была зафиксирована стимуляция усиленного гиппокампального нейrogenеза – эффект, который наблюдался и после применения признанных антидепрессантов (Kramer et al., 1998; Stout et al., 2001). Несмотря на тот факт, что в наличии имеются несколько синтетических антагонистов NK₁-рецепторов (Stout et al., 2001), опубликованы результаты клинических исследований только двух соединений. В двойном слепом исследовании антагонист NK₁ был сопоставлен с СИОЗС и было обнаружено его превосходство по сравнению с плацебо (Kramer et al., 1998). Показатели по шкалам депрессии и тревоги Гамильтона значительно снизились. В дальнейшем исследовании не было обнаружено преимуществ МК 869 по сравнению с плацебо. Последующие соединения также были изучены и выявлено статистически достоверное, но относительно небольшое их превосходство в отношении редукции показателей шкалы HAM-D по сравнению с плацебо (Kramer, 2002). Кроме того, современные исследования подтверждают антидепрессивные свойства еще одного антагониста NK₁ (Kramer et al., 2004), но эти первые многообещающие находки не были подтверждены клиническими данными дальнейших испытаний. Из-за этой неопределенности возникает необходимость воспроизведения описанных результатов. Однако предполагается, что антагонизм NK₁-рецепторов – это многообещающий на данный момент принцип антидепрессивного лечения, имеющий очень благоприятный профиль переносимости. К настоящему времени NK₁-антагонисты одобрены органами здравоохранения не как антидепрессанты, а как противорвотные средства.

9.1.13.4. Терапевтические стратегии воздействия на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему

9.1.13.4.1. Антагонисты рецептора кортиколиберина

Вплоть до настоящего времени у депрессивных пациентов был исследован один антагонист рецептора кортиколиберина (CRH₁) (R121919). В

открытом исследовании на безопасность и переносимость этого соединения, в котором не предусматривалась проверка эффективности, у 20 пациентов с депрессией было обнаружено отчетливое снижение баллов по шкалам HAM-D и HAMA в рамках 4 недель лечения (Zobel et al., 2000). Активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) системы после введения антагониста CRH₁ рецептора не изменялась. Это указывает на то, что соединение избирательно блокирует рецепторы CRH₁, в то время как ГГА система находится под контролем CRH₂ рецепторов. После прекращения применения исследуемого лекарственного средства было обнаружено определенное ослабление депрессивной симптоматики. Соединение было изъято из дальнейших разработок, поскольку при рутинном лабораторном скрининге выявлялось повышение уровня печеночных ферментов. В связи с недостатком двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний требуются дальнейшие клинические исследования с использованием других антагонистов CRH₁ рецепторов для выяснения возможного антидепрессивного потенциала этих веществ.

9.1.13.4.2. Ингибиторы стероидного синтеза

Сообщается, что ингибиторы стероидного синтеза, такие как кетоконазол или метирапон, оказывают антидепрессивное действие. В исследовании серии случаев и в открытых исследованиях выявлены антидепрессивные свойства кетоконазола (Anand et al., 1995; Ghadirian et al., 1995; Murphy, 1991; Sovner and Fogelman, 2002; Thakore and Dinan, 1995; Wolkowitz et al., 1993). В плацебо-контролируемом исследовании признаки предполагаемой антидепрессивной активности кетоконазола были найдены только среди пациентов с гиперкортизолиемией, но не у пациентов с нормальным уровнем кортизола (Wolkowitz et al., 1999a). Другое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование терапевтически резистентных пациентов не показало достаточной антидепрессивной эффективности (Malison et al., 1999). В исследовании серии случаев и в открытых испытаниях сходные антидепрессивные свойства выявлены также для метирапона (Ghadirian et al., 1995; Murphy et al., 1991; Murphy, 1991; Raven et al., 1996), а также в плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях. В исследовании на 8 пациентах была описана редукция показателей шкалы депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) более чем на 50% в рамках двухне-

дельной терапии (O'Dwyer et al., 1995). Можно увидеть существенное ускорение наступления антидепрессивного эффекта при использовании метирапона в сочетании с терапией серотонинергическими антидепрессантами по сравнению с плацебо (Jahn et al., 2004). Однако подтвержденные доказательства антидепрессивных свойств кетоконазола и метирапона все еще отсутствуют.

Дополнительным ограничением при терапии ингибиторами стероидного синтеза является риск развития надпочечниковой недостаточности, вследствие чего может возникнуть необходимость восполнения гидрокортизона (O'Dwyer et al., 1995). Тем не менее данный экспериментальный терапевтический подход может учитываться по крайней мере в случае выраженной терапевтической резистентности у пациентов с гиперкортизолемией и тяжелой депрессией.

9.1.13.4.3. Нейроактивные стероиды

Нейроактивные стероиды модулируют нейротрансмиттерные рецепторы (Rupprecht and Holsboer, 1999) и проявляют антидепрессивные и анксиолитические свойства в исследованиях на животных (Bitran et al., 1991; Khisti et al., 2000). Антидепрессанты, в особенности СИОЗС, увеличивают концентрацию эндогенных 3α -редуцированных нейроактивных стероидов в различных областях мозга (Rupprecht and Holsboer, 1999). Эти механизмы, возможно, могут играть роль при антидепрессивной терапии. Однако в нашем распоряжении пока нет синтетических аналогов 3α -редуцированных нейроактивных стероидов для лечения психических расстройств у людей.

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА, ДНЕА) – нейроактивный стероид, который проявляет свойства антагониста рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и оказывает антиглюкокортикоидный эффект (Rupprecht, 1997; Rupprecht and Holsboer, 1999; Wolkowitz et al., 1996b). Одно открытое исследование (Wolkowitz et al., 1997) навело на мысль о возможном антидепрессивном эффекте ДГЭА. Первое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с использованием добавления к терапии у пациентов с депрессией ДГЭА показало значительное снижение баллов по шкале депрессии Гамильтона у этих пациентов (Wolkowitz et al., 1996b). В то же время в сравнении со здоровыми добровольцами у пациентов с депрессией было обнаружено увеличение концентрации ДГЭА (Heuser et al., 1998),

что, возможно, противоречит показанию к применению ДГЭА в качестве терапии депрессивных расстройств.

9.1.13.4.4. Антагонисты глюкокортикоидных рецепторов

Синтетические антагонисты глюкокортикоидных рецепторов блокируют воздействие кортизола на глюкокортикоидные рецепторы. Антагонист глюкокортикоидно-прогестеронового рецептора мифепристон, используемый в некоторых странах для прекращения беременности в первом триместре, в первых казуистических исследованиях обнаруживает положительное влияние на депрессивную симптоматику у пациентов, резистентных к терапии антидепрессантами (Murphy et al., 1993). В открытом исследовании пациентов с психотической депрессией у большинства обследуемых определялась редукция по баллам Краткой шкалы оценки психиатрических симптомов (Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)) (Belanoff et al., 2002), но эти изменения не были статистически достоверными. Снижение интенсивности симптомов наблюдается после 7 дней терапии высокими дозами. Серия плацебо-контролируемых исследований серии случаев на 5 пациентах, страдающих психотической депрессией, показывает редукцию баллов по шкале HAM-D до 26% (Belanoff et al., 2002), однако опять наблюдалась всего лишь тенденция к статистически достоверным различиям между активным веществом и плацебо. В проведенном недавно исследовании было обнаружено статистически достоверное влияние мифепристона на психотические симптомы по BPRS, но по другим оценочным шкалам депрессии значительной разницы не было обнаружено (DeBattista et al., 2006).

Вследствие антагонистического влияния мифепристона на прогестероновые рецепторы использование этого соединения как антидепрессанта может быть ограничено. Были выполнены и дальнейшие исследования с использованием селективного антагониста глюкокортикоидного рецептора – Org 34517. Первые клинические данные подтверждают возможную антидепрессивную эффективность антагонистов глюкокортикоидного рецептора. Однако прежде чем говорить об антидепрессивном потенциале подобных препаратов, требуются результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований достаточной мощности и с достаточной продолжительностью периода лечения.

Таблица 20. Поддерживающая терапия одним антидепрессантом в сравнении с плацебо

Исследования	Кол-во пациентов	Купирование	Стабилизация	Поддерживающее лечение	Антидепрессант	% рецидивов на препарате	% рецидивов на плацебо
Montgomery (1988)	456 в начале 220 на поддерж. 182 при заверш.	6 недель	18 недель	1 год	Fluoxetine	26%	57%
Frank (1990)	128 в начале 106 при заверш.	До достижения ремиссии	17 недель	3 года	Imipramine	40%	81%
Robinson (1991)	88 в начале 47 на поддерж. 35 при заверш.	До достижения ремиссии	16 недель	2 года	Phenelzine	29%	81%
Kupfer (1992)	20 в начале 19 при заверш.	(3-)5 лет			Imipramine	18%	67%
Terra (1998)	436 в начале 204 при заверш.	6 недель	18 недель	1 год	Fluvoxamine	12,7%	35,1%
Rouillon (2000)	500 в начале 214 на поддерж. 166 при заверш.	До достижения ремиссии	4 месяца	1 год	Milnacipram	16,3%	23,6%
Gilaberte (2001)	253 в начале 145 на поддерж. 121 при заверш.	8 недель	24 недели	48 недель	Fluoxetine	20%	40%
Hochstrasser (2001)	427 в начале 269 на поддерж. 264 при заверш.	6-9 недель до достижения ремиссии	16 недель (не более 77 недель)	48 недель	Citalopram	22%	76%
Lepine (2004)	371 в начале 288 на поддерж. 165 при заверш.	4-6 месяцев	18 месяцев		Sertraline	16,9%	33,3%
Montgomery (1988)	172 в начале 141 на поддерж. 135 при заверш.	8 недель	1 год		Paroxetine	16%	43%
Versiani (1999)	283 в начале 143 на поддерж.	6 недель	23+23 недели		Reboxetine	21,8%	56%
Reynolds (1999)	41 в начале	До достижения ремиссии	16 недель	3 года	Nortriptyline	29%	40%
Klynsner (2002)	230 в начале 121 на поддерж. 121 при заверш.	8 недель	16 недель	> 48 недель	Citalopram	32%	67%
Wilson (2003)	318 в начале 113 на поддерж. 76 при заверш.	8 недель	16-20 недель	100 недель	Sertraline	44,6%	54,4%
Reynolds (2006)	195 в начале 116 на поддерж.	До достижения ремиссии	16 недель	2 года	Paroxetine ±Психотерапия	36,5%	64,2%

9.2. Стабилизирующее и поддерживающее лечение антидепрессантами, тимостабилизаторами и другими препаратами

Необходимость в продленном лечении хорошо продемонстрирована в плацебо-контролируемых исследованиях. Частота рецидивов варьирует от 31 до 80% у пациентов в состоянии ремиссии, переведенных на плацебо, а у получавших активное лечение трицикликами этот показатель составил

лишь от 0 до 31% (Prien, 1990; Prien and Kupfer, 1986). Исследования с длительной терапией СИОЗС, аминептином, нефазодоном и ребоксетинном показали сходные результаты. В табл. 20 и 21 представлены модифицированные данные Fakra et al. (2006), описывающие исследования стабилизирующего и поддерживающего лечения за период 1988-2006 гг., когда была проведена большая часть контролируемых исследований поддерживающей терапии новыми антидепрессантами.

Таблица 21. Поддерживающая терапия: сравнительные исследования двух антидепрессантов

Исследование	Число пациентов	Купирование / рецидив	Стабилизация	Поддерживающая	Антидепрессант	Ухудшение	Плацебо	Заключение
Slaghoth (1993)	717 в начале	6 недель 219 на поддерж.	1 год		Ragoxetine Imipramine placebo	15% 4% 25%	Плацебо	Пароксетин и имипрамин на 50% чаще плацебо выбывают из исследования вследствие побочных эффектов
Franchini (1997)	77 в начале 64 на поддерж.	4 месяца	24 месяца		Fluvoxamine Sertraline	18,7% 21,9%	Плацебо	Нет значимых различий между препаратами
Montgomery (1998)	580 в начале 217 на поддерж.	6 недель рандомизация	20 недель рандомизация	Свыше 2 лет рандомизация	Mirtazapine Amitriptyline placebo	4,1% 23%	Плацебо	Преимущество мirtазапина над amitриптилином и плацебо по времени ухудшений за период «выживания» и по сравнению с плацебо по числу ухудшений
Vimpr (2001)	116 в начале 59 на поддерж. (пожилые пациенты)	12 недель рандомизация	12 недель рандомизация	18 месяцев рандомизация	Nortriptyline placebo	10% 16%	Плацебо	В открытом исследовании эффективность сопоставима, но при нортриптилине меньше резидуальных депрессивных симптомов

Стабилизирующее лечение антидепрессантами предотвращало приблизительно 50% рецидивов, которые возникали на плацебо независимо от продолжительности исследования или фармацевтических свойств антидепрессанта. В систематическом обзоре, проведенном Hirschfeld (Hirschfeld, 2001), показано, что от одной трети до половины пациентов с хорошей стабилизацией состояния в ходе купирующей терапии на фоне отсутствия продолжения лечения испытывали рецидивы, а у пациентов, продолжающих терапию, показатель рецидивов составил 10-15%. Поэтому рекомендуется продолжать прием эффективного первого антидепрессанта или комбинированной терапии в той же дозе во время фазы стабилизирующей терапии (Thase, 1999b). Для пациентов, перешедших в ремиссию при использовании аугментации с литием, комбинированная стратегия зарекомендовала себя более эффективной, чем лечение только антидепрессантом в течение стабилизирующей терапии (Bauer et al., 2000; Beschor et al., 2002).

Также в качестве очевидного доказательства необходимости профилактического лечения обычно цитируются данные мета-анализа, проведенного Geddes и соав. (Geddes et al., 2003), в котором особое внимание уделялось стабилизирующей терапии и предотвращению ранних рецидивов. Из 31 рандомизированного исследования, включенного в этот мета-анализ, большинство продолжалось 12 месяцев и проводилось на респондерах только что проведенной терапии антидепрессантами. Таким образом, это были действительно исследования фазы стабилизирующей терапии. Однако несколько исследований длились почти 3 года и также подтвердили сохранение эффективности терапии.

Некоторые исследования показывают, что у части пациентов возможна дестабилизация состояния на фоне продолжающегося лечения антидепрессантами (см. Hirschfeld, 2000). Однако в конце своего обзора Fava заключил, что «на сегодняшний день нет данных о том, что антидепрессанты могут ухудшить течение депрессии, и если они на самом деле его ухудшают, мы не знаем, является ли этот феномен распространенным или ограниченным явлением». Если в анамнезе пациента нет указаний на негативные эффекты стабилизирующей терапии, то длительное лечение антидепрессантами показано каждому пациенту после ремиссии депрессивного эпизода. Ситуация может отличаться в случае определенных разновидностей депрессии, например биполярная депрессия с быстрой сменой фаз, но эти особые состояния не в фокусе данного обзора.

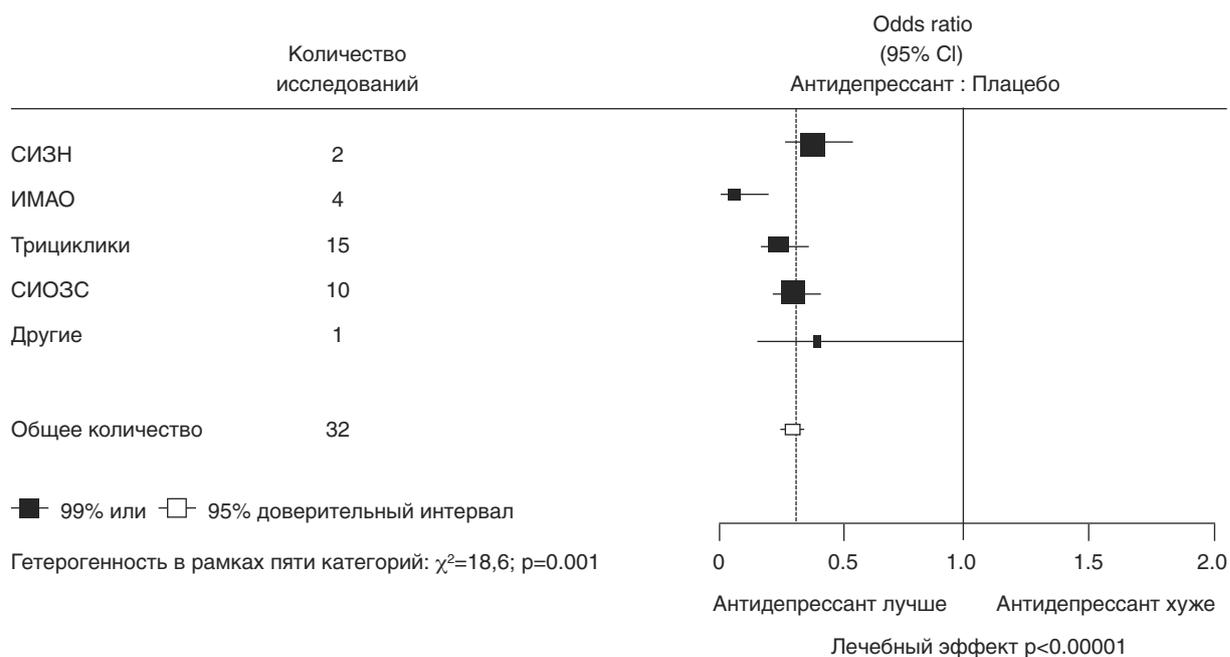


Рис. 4. Кокрановский мета-анализ эффективности антидепрессантов в предупреждении рецидива униполярной депрессии: риск ухудшения, odds ratio в зависимости от типа препарата (по Geddes et al., 2003; с модификацией)

Основная цель при лечении любого психического заболевания — предотвратить повторение острой симптоматики и улучшить социальное функционирование и качество жизни пациентов. Нет исключения и для униполярной депрессии. Профилактический эффект длительного лечения антидепрессантами показан во многих исследованиях (Geddes et al., 2003; Hirschfeld, 2000) (см. рис. 4).

Как подробно описано в гл. 7, посвященной целям лечения, длительное профилактическое лечение после стабилизирующего лечения рекомендовано пациентам с рекуррентным течением эпизодов в анамнезе. Помимо профилактики рецидивов, у антидепрессантов есть дополнительные ценные нейропротективные качества (Sheline et al., 2003). Приблизительно 60% пациентов, находящихся в состоянии повышенного риска, в течение 1 года испытывают рекуррентный депрессивный эпизод при отсутствии лечения, а среди пациентов, получающих поддерживающую терапию, возможность рецидива колеблется в промежутке от 10 до 30% (Hirschfeld, 2001). При сомнениях в назначении поддерживающего лечения — более раннее решение в пользу поддерживающей терапии улучшит долговременные результаты лечения: Solomon (Solomon et al., 2000) показал, что каждый рекуррентный эпизод повышает риск возникновения последующего на 16%. Если в анамне-

зе пациента есть данные о предшествующих двух (Paykel and Priest, 1992) или трех (Prien et al., 1984) эпизодах, необходимо профилактическое лечение. В руководствах указывается, что поддерживающие дозы должны быть идентичны таковым при купирующем и стабилизирующем лечении, если нет проблем с переносимостью, когда требуется снижение дозы.

В 31 исследовании, включенном в мета-анализ Geddes (Geddes et al., 2003), пять исследований имели продолжительность 3 года и шесть — 2 года. Однако большинство этих исследований проводились на небольшой выборке пациентов, и, таким образом, на их основании нельзя делать окончательных заключений.

В числе рандомизированных контролируемых исследований, в исследовании Prien et al. (1984) по сравнению имипрамина и лития, как в отдельности, так и в комбинации, по отношению к плацебо были получены очевидные доказательства профилактической эффективности, как антидепрессанта, так и лития. Данные об эффективности имипрамина опираются также на исследование Frank et al. (1990), проводившееся в течение 36 месяцев. Сходные данные о продолжительной профилактической эффективности получены для нортриптилина (Reynolds et al., 1999), сертралина (Keller et al., 1998) и циталопрама (Klysner et al., 2002), а также для ИМАО фенелзина (Robinson et al., 1991).

9.2.1.1. Альтернативные варианты длительной терапии антидепрессантами

9.2.1.1.1. Литий

Если пациенты не отвечают на профилактическое лечение антидепрессантами или плохо переносят возникающие побочные эффекты, первой альтернативой для длительного поддерживающего лечения является литий. Несмотря на то что он может быть более эффективен при биполярном расстройстве и несмотря на имеющиеся публикации о негативном опыте его использования при униполярном расстройстве (Burgess et al., 2001a; Burgess et al., 2001b), эффективность лития в профилактике рецидивов при униполярной депрессии точно установлена (Corpen, 2000; Dunner, 1998; Paykel, 2001; Schou, 1995). Два мета-анализа подтверждают, что литий более эффективен, чем плацебо, в профилактике рекуррентных эпизодов униполярной депрессии (Angst et al., 2002a; Souza and Goodwin, 1991). Кроме профилактики новых эпизодов, литий также демонстрирует снижение риска возникновения суицида (Angst et al., 2002a; Goodwin et al., 2003; Souza and Goodwin, 1991) и нормализацию повышенного уровня смертности от цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии у пациентов с аффективными расстройствами (Angst et al., 2002a).

Для ознакомления с современными обзорами см. также Müller-Oerlinghausen et al., 2006. Кроме того, потенциальные нейропротективные свойства, включая профилактический эффект в отношении деменции при болезни Альцгеймера, могут быть полезными при назначении длительной профилактики литием. Для профилактического лечения униполярной депрессии рекомендуемый уровень лития в плазме крови составляет 0,5-0,8 ммоль/л, но возможны индивидуальные колебания.

Использование пролонгированных форм лития приветствовалось, так как это дает возможность однократного суточного приема и связано с меньшим количеством побочных эффектов, такое сочетание свойств улучшает соблюдение режима лечения пациентами.

9.2.1.1.2. Использование антиконвульсантов в профилактике униполярной депрессии

Карбамазепин и литий были изучены в ходе двух небольших двойных слепых сравнительных исследований для лечения рекуррентной де-

прессии (Angst et al., 2002a; Rush, 1999). Оба исследования подтверждают одинаковую эффективность лития и карбамазепина. Однако при использовании карбамазепина с целью профилактического лечения необходимо помнить о его склонности индуцировать не только собственный метаболизм в печени, но и метаболизм лекарственных средств путем индукции ферментов микросомального окисления печени (CYP 3A4). Некоторые антидепрессанты, такие как венлафаксин, нефазодон, ребоксетин и имипрамин, являясь субстратами CYP 3A4, могут не достигать достаточной концентрации в плазме крови при совместном применении с карбамазепином. CYP1A2 и CYP2C9, которые также участвуют в метаболизме карбамазепина, могут ингибироваться флувоксамином. Таким образом, исходя из возможных взаимодействий и недостаточного количества данных плацебо-контролируемых исследований, карбамазепин может быть рекомендован только как препарат отложенного выбора, когда все другие стратегии были неудачными.

Для других антиконвульсантов опубликованы только единичные сообщения и исследования небольших серий случаев их использования для профилактики униполярной депрессии, но нет контролируемых исследований.

9.2.1.2. Общие принципы долговременной профилактической терапии

В общих рекомендациях профилактическая терапия униполярной депрессии не ограничивается только фармакотерапией. Очень важным является также поддержание хороших взаимоотношений врач-пациент, мониторинг приверженности лечению и психообразовательная работа. Если во время купирующей фазы лечения около 40-70% пациентов придерживаются режима лечения, то во время фазы стабилизирующего лечения только 15-50% пациентов остаются приверженными ему (Melfi et al., 1998). В первичной медицинской сети тестировалось использование автоматизированных систем, которые подавали врачу сигнал в случае, если пациент в нужное время не пополнял запас лекарств. Однако такой подход комплаентность не улучшил (Vambauer et al., 2006) и не смог заменить хороших отношений между врачом и пациентом.

Готовя пациентов и их родственников к длительному профилактическому лечению, следует особенно хорошо проинформировать их по следующим темам: ожидаемое течение заболевания,

варианты лечения, эффективность лекарственной терапии и возможные побочные эффекты, ежедневное использование шкал самоотчета настроения с целью раннего выявления начальных признаков рецидива или рекуррентного эпизода, долговременные перспективы и, если это возможно, предполагаемые сроки окончания лечения. Пациенты должны быть также обучены умению различить спонтанные, кратковременные колебания настроения («тревожные сигналы») и достоверные признаки нового эпизода, которые необходимо начинать лечить как можно быстрее (Rush, 1999). К тому же психотерапия, особенно межперсональная и когнитивно-поведенческая, должна быть включена в общий перечень врачебных методик (Baghai et al., 2006). Однако детальное описание доказанной эффективности психотерапии в качестве дополнения к медикаментозному лечению выходит за рамки данного обзора.

10. Специфические для пола и возраста состояния

10.1. Гендерные различия⁵⁸

В случае униполярных депрессий гендерные различия постоянно упоминаются в нескольких лонгитудинальных и единовременных исследованиях (см. обзор в Kahn et al., 2005; Kuehner, 2003). По распространенности на протяжении жизни соотношение женщин и мужчин приблизительно составляет 2:1, в то время как по одномоментной распространенности гендерное соотношение равно 1:7 (Kuehner, 2003). Расчеты различий в уровнях депрессии на протяжении жизни проведены на материале обширных исследований широких слоев населения — включая до 45 000 человек, а в случае с одномоментной распространенностью — до 78 000 человек (исследование DEPRES (Исследование депрессий в европейском обществе), Angst et al., 2002b).

Были описаны некоторые различия по коморбидности, симптоматике и копинг-стилю у представителей разного пола. Говоря о коморбидности, следует отметить, что у женщин частыми коморбидными депрессии расстройствами являются тревожные расстройства (Breslau et al., 1995), соматоформные расстройства и расстройства пищевого поведения, в частности булимия (Marcus et al., 2005), тогда как мужчины склонны к ко-

морбидному злоупотреблению алкоголем и наркотиками (Marcus et al., 2005). Отчасти это также отражается на копинг-стиле при депрессии. Так, например, Angst и соавт. заметили, что мужчинам более свойственно во время депрессии увеличивать потребление алкоголя, в то время как женщины чаще пытаются облегчить протекание заболевания путем эмоциональных взрывов и религиозности (Angst et al., 2002 b).

В отношении прочих признаков депрессии необходимо сказать, что недавно опубликованные результаты исследования STAR-D (Marcus et al., 2005) демонстрируют значительно более ранние проявления первого большого депрессивного эпизода у женщин и гораздо большую продолжительность текущих депрессивных эпизодов у женщин по сравнению с мужчинами. Кроме того, дети матерей, страдающих депрессией, имеют высокую предрасположенность к тревожным расстройствам (Pilowsky et al., 2006).

Некоторые характеристики депрессий чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, например тенденция к чрезмерным реакциям и приступам гнева (Winkler et al., 2005). Тем не менее диагностические критерии депрессивных симптомов по DSM-IV (Американская психиатрическая ассоциация, 1994) более часто устанавливаются у женщин, чем у мужчин (Angst et al., 2002 b). В крупнейших европейских исследованиях DEPRES I и II явно доказывается, что у женщин с гораздо большей степенью вероятности выявляются пять и более критериев большого депрессивного эпизода, чем у мужчин (соотношение женщин/мужчин равно 1,96).

Интересно, что различия в симптоматике становятся очевидны уже в случае подростковых депрессий. Bennett et al. установили это (Bennett et al., 2005) на примере 383 подростков, опрошенных по Детской версии Шкалы аффективных расстройств и шизофрении (K-SADS-PIR, IV, (Bennett et al., 2005) и Опроснику депрессии Бека (BDI, Bennett et al., 2005). В данной выборке при среднем возрасте опрошенных 15,8 лет было установлено, что, находясь в депрессии, девушки чаще, чем юноши, испытывают чувство вины, неудовлетворенность своим внешним видом, самообвинение, разочарование в себе, чувство неудачи, нарушения концентрации, трудности в работе, проблемы, связанные с тоской/депрессивным настроением, ощущение усталости и беспокойство по поводу своего здоровья. Юноши же демонстрируют гораздо более высокие клинические показатели по ангедонии, депрессивному настроению и усталости по утрам (Bennett et al., 2005).

⁵⁸Гендерные различия применительно к терапии антидепрессантами, в частности в период беременности, после родов и грудного вскармливания, более детально рассмотрены в гл. 9.1.1.3.3.

Объяснений этим различиям существует несколько, и несколько факторов могут вносить вклад в эти различия в характеристике заболевания. Согласно Kuehner (Kuehner, 2003), генетика, половые гормоны, различная эндокринная стрессовая реактивность, большая частота отклонений по тиреоидной оси, предшествующие тревожные расстройства, свойства личности, нейропсихологические факторы, полоролевые и психосоциальные факторы, события жизни, например опыт сексуального насилия в детстве, могут внести вклад в эти различия. На настоящее время не существует проверенных данных о половых различиях в наследовании (Kendler, 1998). Только при расширении критериев большого депрессивного расстройства можно говорить о большей вероятности наследования большого депрессивного расстройства у женщин, чем у мужчин (Kendler, 1998). У пожилых пациентов, однако, большая наследуемость депрессивных симптомов может быть связана с женским полом (Jansson et al., 2004). Кроме этого, специфичный для пола генетический полиморфизм может влиять на разницу в реакции и скорость начала действия антидепрессанта, например ангиотензин I превращающий фермент (АПФ). Аллели D/D и I/D у женщин ассоциируются с большей скоростью начала действия различных антидепрессантов (Baghai et al., 2003, Baghai et al., 2004). Однако, в общем, приходится признать, что необходимо большее количество исследований для более твердых заключений по поводу специфической генетической предрасположенности к депрессии и реакции на лечение в зависимости от пола.

Половые гормоны могут играть важную модулирующую роль в проявлениях и протекании депрессии, а также в реакции на лечение. Депрессивная симптоматика у подверженных заболеванию женщин определенно возрастает при снижении у них физиологического уровня эстрадиола, например в периоды перед и после менструации, послеродовой период и в период перименопаузы. В то время как менопауза, по-видимому, негативно влияет на эффективность СИОЗС при депрессиях у женщин, лечение антидепрессантами проявляет зависимость от уровня эстрадиола (Pinto-Meza et al., 2006). В то же время некоторые исследования продемонстрировали эффективность эстрогенного лечения в случае послеродовой депрессии и депрессии в перименопаузе (см. обзор в Kahn et al., 2005, Riecher-Roessler et al., 2006). Эстрогены могут увеличить серотонинергетическую активность и, в сочетаниях, могут привести к улучшению реакции на СИОЗС (Stahl, 2001; см. обзор в Kahn et al., 2005). Эстра-

диол может участвовать в десенсibilизации рецептора 5HT_{1A} (Bouali et al., 2003; Carrasco et al., 2004). Другие нейроэндокринные оси, например ГГН (Kornstein et al., 2002) и тиреоидная ось (Kornstein et al., 2002), могут проявлять некоторые незначительные гендерные различия, приводящие, соответственно, к различиям в подверженности депрессии.

Клинически гендерные различия в реакции на лечение были продемонстрированы в нескольких исследованиях (Frank et al., 1988; Kornstein et al., 2002; Yonkers et al., 2002), однако они не были подтверждены другими исследованиями (Scheibe et al., 2003; Tiels et al., 2005) или совместным анализом нескольких исследований (Hildebrandt et al., 2003). При интерпретации данных, особенно полученных в ходе рандомизированных контролируемых исследований, крупнейшей методологической недоработкой является недостаточное включение женщин в более ранних исследованиях (Yonkers et al., 2002). В особенности это затрудняет анализ данных о результатах применения трициклических антидепрессантов в контексте гендерных различий. Ситуация с СИОЗС несколько отличается от этой, поскольку здесь результаты основываются на более современных исследованиях с приблизительно равным распределением представителей разных полов. В обзоре 30 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований трициклических, проводившихся для получения разрешения на распространение в торговой сети в период с 1979 по 1991 гг. (Wohlfahrt et al., 2004), не было обнаружено гендерных различий в эффективности применения трициклических. Этот вывод противоречит результатам метаанализа (Hamilton et al., 1995) всех опубликованных результатов испытаний имипрамина, которые демонстрируют достоверную разницу в реакции на лечение у мужчин (62%) и женщин (51%). С другой стороны, несколько исследований определяют достоверно более высокий уровень реакции на СИОЗС у женщин по сравнению с мужчинами (Vasa et al., 2004). Большая эффективность СИОЗС также подтверждается результатами 15 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных в северо-западном клиническом исследовательском центре в Бельвью, Вайоминг, в период с 1996 по 2003 гг. (Khan et al., 2005). Эти исследования продемонстрировали, что женщины достоверно лучше мужчин реагируют на СИОЗС, но не на ИОЗСН. Авторы заключают, что данные различия в реакции могут быть мотивированы незначительными различиями в серотонинер-

гических системах мужчин и женщин (Bano et al., 2004; Bell et al., 2001; Nisgizawa et al., 1997).

При использовании других классов препаратов половые различия не столь очевидны. Например, более высокий уровень реакций на ингибиторы МАО у женщин был описан в нескольких исследованиях, проведенных на достаточно большом количестве пациентов с так называемыми атипичными признаками депрессии (Davidson et al., 1986). Однако атипичную депрессию, характеризующуюся дисфорией и ярко выраженной тревогой, скорее можно обнаружить у женщин, чем у мужчин, и ранее ингибиторы МАО доказали уже свою эффективность в данном случае (Henkel et al., 2006). Таким образом, явно лучшая реакция у женщин на ингибиторы МАО может быть просто результатом сочетания подтипа депрессии и гендерных особенностей. Это хороший пример того, как важно осторожное и тщательное рассмотрение всех сопутствующих переменных для определения истинных гендерных различий.

В заключение достаточно будет сказать, что ни распространенность, ни симптоматика, ни реакция на лечение или последствия депрессии не бывают одинаковыми у мужчин и женщин, и лучше всего здесь использовать психиатрический подход, учитывающий гендерные различия, специфические риски, свойственные тому или иному полу, и прочие влияющие на ситуацию факторы, включая гендерные роли (Riecher-Roessler et al., 2006).

10.2. Возрастные различия

10.2.1. Применение антидепрессантов для лечения депрессии у детей и подростков

10.2.1.1. Вступление

Диагностика и лечение «большой депрессии» у детей и подростков обычно являются более сложной задачей, чем у взрослых, по двум главным причинам. Во-первых, клинические характеристики депрессивных расстройств у молодых пациентов могут значительно отличаться от таковых у взрослых. Вместо проявления нейровегетативных или собственно депрессивных симптомов у детей с депрессией могут быть проблемы в поведении, вызывающие сложности психосоциального функционирования в школе и дома. Для выявления этого поведения, в основе которого на самом деле лежит депрессия, в качестве источника информации требуется не только беседа с самим пациентом, но и беседы с родителями и учителями. Вторая сложность проистекает из возможных вариантов лечения, эффективность и безопасность

которых недостаточно доказана у детей и подростков. Кроме того, недавно поднимались вопросы, касающиеся повышения риска усугубления суицидального поведения у молодых людей с депрессией, лечатся антидепрессантами (Leslie et al., 2005). Все перечисленное должно учитываться перед тем, как принимать решение о целесообразности и способах лечения депрессии у детей и подростков.

Опубликованы исчерпывающие руководства по выявлению и лечению депрессии у молодых (Birmaher et al., 1998; Park et al., 2000). Также доступны исчерпывающие обзоры с доказательными данными по эффективности психотерапии депрессии у молодых (Compton et al., 2004; Curry, 2001). В этой главе будут обсуждаться вопросы эффективности и безопасности антидепрессантов у детей и подростков. Сначала будет дан обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) антидепрессантов при лечении депрессии у детей и подростков. Затем будут обсуждаться меры регуляции, предпринятые организациями контроля безопасности лекарственных средств в США и Великобритании. В заключение будут предложены рекомендации, касающиеся фармакотерапии депрессии у детей и подростков.

Эмпирические исследования применения антидепрессантов у детей и подростков проводились с 1960-х гг., тогда как первые тщательно спланированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования — в основном касающиеся трициклических антидепрессантов (ТЦА) — стали проводиться только с середины и конца 1980-х гг. (Ambrosini, 2000). С тех пор несколько РКИ, в основном антидепрессантов нового поколения, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), было проведено в группах детей и подростков. Ни одно РКИ ингибиторов МАО не было проведено у детей и подростков. Единственное РКИ, показывающее позитивный эффект при депрессии в детском возрасте, относится к результатам 16-недельного клинического исследования с применением Ω -3 жирных кислот (Nemets et al., 2006).

В недавно опубликованном мета-анализе была подтверждена эффективность антидепрессантов в сравнении с плацебо при лечении большого депрессивного эпизода у детей (Bridge et al., 2007). Было установлено, что при применении антидепрессантов их благоприятное действие (т.е. польза) значительно превышает риск суицидальных мыслей и попыток. Сходные заключения были сделаны в США (14%) и в Нидерландах (49%) после снижения выписки СИОЗС (–22%) в период между 2003 и 2005 гг. вслед за предупреждениями

Таблица 22. Опубликованные данные плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований по применению СИОЗС и антидепрессантов нового поколения у детей и подростков

Препарат	Автор	Характеристика исследования					Результаты					Уровень	Подпись	Sponsor
		N	Возраст	Доза (mg)	Неделя	Место	Первый результат	Активное лечение	Плацебо	Уровень	Подпись			
Fluoxetine	Simeon et al., 1990	40	13-18	20-60	8	1	Не определялся	н/д	н/д	н/д	нет	нет	н/а	
	Emslie et al., 1997	96	7-17	20	8	1	CGI-I (1 or 2) CDRS-R средние баллы	56%	33%	.02	да	да	NIMH	
	Emslie et al., 2002	219	8-18	20	8	15	CDRS-R (\downarrow \geq 30%)	38.4	47.1	<0.008	да	да	Lily	
	March et al., 2004	439	12-17	10-40	12	13	CGI-I (1 or 2) CDRS-R (cts)	41%	20%	0.09	нет	нет	NIN	
Paroxetine	Keller et al., 2001	180**	12-18	20-40	8	10	HAM-D (\leq 8 or \downarrow \geq 50%) HAMD (cfb)	66.5%	55.2%	.11	нет	нет	GSK	
	Berard et al., 2006	286	13-18	20-40	12	33	MADRS (\downarrow \geq 50%) K-SADS-L (cfb)	18.98 \rightarrow 8.24 60.5%	19.79 \rightarrow 9.88	.13	нет	нет	GSK	
	Emslie et al., 2006	206	7-17	10-50	8	40	CDRS-R (cfb)	9.3	9.8	.616	нет	нет	GSK	
	Wagner et al., 2003	376	6-17	50-200	10	53	CDRS-R (среднее снижение)	-22.84	-20.19	.007	да	да	Pfizer	
Citalopram	Wagner et al., 2004	174	7-17	20-40	8	21	CDRS-R (cfb)	36%	24%	<0.5	да	да	Forrest	
	von Knorring et al., 2006	244	13-18		12		Kiddie-SADS-P, MADRS	59%	61%		нет	нет		
Escitalopram	Wagner et al., 2006	264	6-17	10-20	8	25	CDRS-R (cfb)	-21.9	-20.2	.310	нет	нет		
Venlafaxin	Mandoki et al., 1997	40	8-17	37.5-75	6	1	н/д	н/д	н/д	н/д	нет	нет	н/а	

* Авторы отмечают, что результаты считались значимыми, если реакция на лечение выражалась снижением баллов по CDRS на 20%, 40%, 50% или 60% \geq / =
 ** В исследование было включено 275 субъектов, но 95 были рандомизированы по Imipramine и не учитывались в приведенном анализе.
 n/a = недоступно; GSK = GlaxoSmithKline

североамериканских и европейских регулирующих агентств по поводу возможного суицидального риска при использовании антидепрессантов у пациентов детского возраста.

Ниже будут описаны кокрановский мета-анализ ТЦА, а также все известные опубликованные и неопубликованные РКИ СИОЗС и атипичных антидепрессантов. При необходимости будут описаны различия при назначении препарата у детей (от 12 лет и ниже) и подростков (от 13 лет и старше)⁵⁹.

10.2.1.1.1. Трициклические антидепрессанты

Многочисленные клинические исследования трициклических антидепрессантов — включая исследования амитриптилина, имипрамина, нортриптилина и дезипрамина — дали достаточное количество фактов об эффективности этих препаратов у взрослых. Кокрановский обзор 13 из этих РКИ, в которые были включены более 500 молодых людей, был проведен Hazell с коллегами (Hazell et al., 2002). В популяции детей и подростков размерный эффект (РЭ), определяемый этим мета-анализом, был статистически значимым, но небольшим (РЭ = -0,31; 95% доверительный интервал от -0,62 до -0,01; отрицательное значение размерного эффекта указывает на редукцию депрессивной симптоматики). Тем не менее, когда был проведен анализ подгрупп, среди детей не было обнаружено никакого значимого улучшения (РЭ = 0,15, 95% ДИ -0,34 до 0,64), но зато в группе подростков были видны улучшения (РЭ = -0,47, 95% ДИ -0,92 до -0,02). Различный ответ на терапию согласуется с данными о большей эффективности ТЦА у взрослых и может быть объяснен зрелостью неврологических путей или другими связанными с развитием различиями между детьми, подростками и взрослыми (Bostic et al., 2005). Важно, что при сравнении с контрольной группой плацебо ТЦА были в большей степени связаны с явлениями головокружения, ортостатической гипотензии и сухостью во рту в педиатрической группе (Hazell et al., 2002).

10.2.1.1.2. СИОЗС и новые антидепрессанты

В связи с недостаточным количеством убедительных данных об эффективности и узким тера-

певтическим окном ТЦА, недавние исследования по депрессиям в педиатрической практике сосредоточились на СИОЗС и атипичных антидепрессантах. Несмотря на то, что было проведено 17 плацебо-контролируемых РКИ антидепрессантов нового поколения, только восемь из них были опубликованы (табл. 6). В этой части описываются опубликованные и неопубликованные данные исследований СИОЗС, в которых затрагивались вопросы эффективности и безопасности. Данные неопубликованных исследований были взяты из отчета, сделанного Комитетом по безопасности лекарств Великобритании (CSM), входящего в состав Агентства по регулированию лекарств и продуктов (Committee on Safety of Medicines, 2006), и двух недавних обзоров по применению антидепрессантов при депрессии у молодых (Bostic et al., 2005; Cheung et al., 2005).

10.2.1.1.2.1. Флуоксетин

Первое сообщение об использовании флуоксетина для лечения обсессивно-компульсивного расстройства у детей (шесть пациентов в возрасте от 10 до 17 лет) было опубликовано в 1991 г. (King et al., 1991).

В период между 1990 и 2004 гг. было проведено четыре исследования по применению флуоксетина для лечения большого депрессивного расстройства у детей и подростков, в трех из них были получены положительные результаты.

Исследование с негативными результатами проводилось на небольшой выборке из 40 подростков из стационарных и амбулаторных отделений и, возможно, было не очень надежным. После 8 недель применения 20–60 мг флуоксетина авторы не отметили значимой разницы ни по одному из показателей результатов лечения; субъекты одинаково реагировали как на флуоксетин, так и на плацебо. Снижение веса было единственным отмеченным побочным эффектом (Simeon et al., 1990).

Первое исследование с положительными результатами было проведено в 1997 г. Emslie et al., в этом исследовании сравнивались фиксированные дозы флуоксетина (20 мг) с плацебо в группе из 96 детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет (Emslie et al., 1997). Дети лечились в течение 8 недель в одном месте. В конце исследования при сравнении с группой плацебо у пациентов, принимавших флуоксетин, было отмечено значительное улучшение по обоим проспективным измерительным шкалам, применявшимся для оценки первичного результата лечения: баллы по Шкале общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I) и пересмотренный вариант

⁵⁹Границы возраста для детей и подростков варьируются в различных странах: например в Германии правоспособный возраст определяется в 14 лет. В цитируемых работах детский возраст ограничивается 12 годами.

Шкалы оценки депрессии у детей (CDRS-R). Значительное количество детей на лечении флуоксетином были респондерами (т.е. получили оценку 1 – «очень выраженное улучшение» или 2 – «сильное улучшение» по шкале CDI-I). Несмотря на то, что конечные средние баллы по шкале CDRS-R были значительно лучше в группе флуоксетина, чем плацебо, разница по показателю «ремиссии» (дихтомический показатель, проспективно определяемый как количество баллов <29 по шкале CDRS и слабо чувствительный к изменениям) не достигла клинически значимого уровня. По степени ответа на лечение не отмечено различий у детей в возрасте 12 лет и младше при сравнении с подростками в возрасте 13 лет и старше. Побочные эффекты не были значимо выше у группы флуоксетина по сравнению с плацебо.

В 2002 г. Emslie et al. опубликовали данные 8-недельного многоцентрового исследования с катamnестическим наблюдением 219 пациентов в возрасте от 8 до 18 лет (Emslie et al., 2002). В этом исследовании в качестве шкалы определения первичного результата была использована CDRS-R. Несмотря на то, что среднее уменьшение баллов по CDRS-R составило 22 балла в группе флуоксетина, что значимо отличалось от группы плацебо, где было снижение на 14,9 баллов, первичный результат не соответствовал критерию «ответа на лечение», который проспективно определялся как уменьшение баллов на 30%. Тем не менее при последующем анализе авторы показали, что первичные результаты лечения были бы достигнуты, если бы ответ на лечение определялся как уменьшение баллов по шкале CDRS на >20%, 40%, 60% или 70% или если бы их подсчеты правильно отражали тот факт, что минимальное значение по шкале CDRS-R составляет 17, а не 0 (Cheung et al., 2005). Не было получено никакой информации по суицидальности, но у пациентов, получавших флуоксетин, побочные эффекты отмечались реже, чем на плацебо. На основании этих результатов было получено разрешение FDA на применение флуоксетина для лечения большого депрессивного расстройства у детей и подростков.

В двойной слепой фазе этого исследования по предотвращению рецидива Emslie et al. продолжили катamnестическое наблюдение 40 пациентов, достигших на флуоксетине ремиссии; 20 респондеров продолжали принимать фиксированную дозу флуоксетина, тогда как 20 были переведены с флуоксетина на плацебо. По прошествии 32 недель при сравнении пациентов, продолжавших принимать флуоксетин и принимавших плацебо, меньше рецидивов было в группе флуоксетина

(60% против 34% соответственно). Кроме того, время до рецидива было больше у тех, кто оставался на флуоксетине по сравнению с переведенными на плацебо (181 день против 71 дня; $p=0,046$). Не было статистически значимых различий по побочным эффектам (Emslie et al., 2004).

В исследовании лечения депрессии у подростков (TADS) было проведено сравнение терапии флуоксетином, комбинации флуоксетина и когнитивно-бихевиоральной терапии (КБТ) с плацебо. В первой фазе этого мультицентрового РКИ исследования, спонсором которого был NIMH (Национальный институт психического здоровья США), в течение 12 недель проводилось наблюдение за 439 подростками (возраст 12-17 лет) с умеренно выраженной или тяжелой депрессией. Сочетание флуоксетина и КБТ превосходило плацебо по всем показателям первичного результата лечения: общий балл по шкале CDRS-R и баллы 1 или 2 по шкале CGI-I. Лечение флуоксетином было статистически успешней плацебо по показателям CGI-I, но не по CDRS-R. По сравнению с плацебо статистически значимо возрастал риск повреждений – в эту категорию включалось суицидальное и не суицидальное поведение, такое как самопорезы – в группе флуоксетина (odds ratio 2,19; ДИ 1,03 – 4,62); тем не менее при применении флуоксетина не было статистически значимого повышения риска суицидальных событий. В то время как во всех группах отмечалось уменьшение суицидальных мыслей, в группе флуоксетина и КБТ оно было самым значительным (March et al., 2004). Флуоксетин может быть более эффективным в лечении подростков, чем КБТ (March et al., 2004; Pathak et al., 2005; TADS study group, 2003, 2005). Заметим, что эффект плацебо был относительно низким в исследовании TADS (35%) по сравнению с другими исследованиями детей и подростков, возможно, из-за использования особых критериев.

10.2.1.1.2.2. Пароксетин

Keller и соавт. проводили мультицентровое РКИ, в котором в течение 8 недель проводили лечение 180 подростков (возраст от 12 до 18 лет) с применением пароксетина или плацебо. Оценка первичного результата лечения проводилась с использованием шкалы депрессии Гамильтона, версии с 17 пунктами (HAM-D-17); был измерен ответ на лечение (конечный балл исследования <8 или уменьшение >50%) и изменения по сравнению с началом исследования. В то время как при измерении первичного результата лечения

отмечалось улучшение в группе пароксетина по сравнению с плацебо, это улучшение не было статистически значимым в случае имипрамина (Keller et al., 2001). Побочные эффекты чаще отмечались у пациентов, принимавших пароксетин (11 пациентов), чем плацебо (2 пациента). Кроме того, у пациентов в группе пароксетина был выше риск суицидальных мыслей по сравнению с группой плацебо (5,4% против 0 соответственно).

В двух проведенных несколько лет назад и ранее не публиковавшихся исследованиях пароксетина, описанных в отчете CSM (Berard et al., 2006; Emslie et al., 2006), нет какой-либо дополнительной информации об эффективности, но больше внимания уделено профилю безопасности пароксетина, включая данные о высоких показателях отмены препарата из-за возникновения побочных эффектов. В исследовании Berard et al., сфокусированном на подростках в возрасте 13-18 лет, сообщалось о неблагоприятных явлениях при отмене терапии и парасуицидальном поведении в группе принимающих пароксетин и плацебо не выходило за рамки статистической погрешности 11.8 (7.1%) и 4.4 (2.1%). Emslie et al., обследовавший 206 детей в возрасте от 7 до 17 лет, отмечал серьезные нежелательные явления у 6 детей, принимавших пароксетин, и только у одного ребенка с плацебо. К тому же прерывание лечения из-за нежелательных явлений составило (8,9%) на приеме пароксетина против 2% при плацебо.

10.2.1.1.2.3. Сертралин

В 2003 г. Wagner и соавт. опубликовали совместные результаты двух отдельных 10-недельных исследований 376 детей и подростков (возраст от 6 до 17 лет) с БДР (Wagner et al., 2003). Эти исследования проводились в 53 центрах в пяти странах, совместный анализ был запланирован заранее. В то время как результаты индивидуальных исследований не достигали статистической значимости при измерении первичных результатов лечения (среднее снижение по шкале CDRS-R), при совместном анализе наблюдался небольшой, но статистически значимый эффект. Известно, что в конце исследования средняя разница по баллам CDRS-R была значимой у подростков (сертралин: -28, 95; плацебо -24, 11; $p=0,01$) и только погранично значимой у детей (сертралин: -31,44; плацебо -27,56; $p=0,5$). В группе сертралина в три раза чаще происходила отмена препарата вследствие побочных эффектов, чем в группе плацебо.

10.2.1.1.2.4. Циталопрам

Wagner и соавт. также опубликовали результаты 8-недельного исследования циталопрама у 174 детей и подростков (возраст 7-17 лет) с БДР (Wagner et al., 2004). При сравнении с плацебо критерий реакции на лечение (CDRS-R <28) был достигнут у значительного большинства пациентов в группе циталопрама. Прекращение приема циталопрама и плацебо в связи с возникновением побочных эффектов было одинаковым (5,6 и 5,9% соответственно). Не было отмечено разницы между детьми и подростками.

Согласно докладу CSM, в большом неопубликованном исследовании циталопрама у подростков с депрессией (возраст 13-18) не было отмечено антидепрессивного эффекта при сравнении с плацебо. Кроме того, при сравнении с плацебо у большего количества подростков с депрессией в группе циталопрама отмечались самоповреждения или суицидальные мысли, серьезные суицидальные попытки и необходимость госпитализации.

По контрасту von Knorring и соавт. сообщили о значительном терапевтическом ответе (60%) как на циталопрам, так и на плацебо у 244 подростков в возрасте 13-18 лет, но с лучшим выходом на циталопраме, когда результаты были сравнены с контролем, где применялась психотерапия (von Knorring et al., 2006). Усиление суицидальных мыслей и повышение случаев парасуицидального поведения оказалось более частым в группе плацебо.

10.2.1.1.2.5. Эсциталопрам

Wagner и соавт. провели 8-недельное РКИ эсциталопрама, S-изомера циталопрама, куда было включено 264 детей и подростков от 6 до 17 лет (Wagner et al., 2006). Результаты этого исследования пока не опубликованы, но были отмечены в обзоре (Bostic et al., 2005). Согласно Bostic и его коллегам, результаты по всей выборке не выявили достоверной разницы, но при анализе подгрупп выявилось статистически значимое улучшение в группе эсциталопрама по сравнению с плацебо у подростков. В отчете CSM нет данных относительно этого препарата; авторы предлагают экстраполировать заключения, сделанные относительно циталопрама.

10.2.1.1.2.6. Венлафаксин

Венлафаксин — антидепрессант, который ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина, оценивался в качестве препарата для лече-

ния депрессии у детей и подростков. В 1997 г. Mandoki и соавт. опубликовали результаты исследования, куда вошли 40 детей и подростков (возраст от 8 до 18 лет), которые принимали либо относительно низкие дозы венлафаксина (37,5 мг дети, 75 мг подростки), либо плацебо; всем испытуемым также в течение недели проводили психотерапию с когнитивными и бихевиоральными элементами. По прошествии шести недель значительное улучшение было отмечено у всех испытуемых; тем не менее не было отмечено значительной разницы между группой венлафаксина и плацебо. В опубликованных материалах не отмечалось появления серьезных побочных эффектов; однако один испытуемый был госпитализирован в связи с развившейся манией (Mandoki et al., 1997).

Emslie и соавт. провели два РКИ венлафаксина пролонгированного действия (XR) у 334 детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет с БДР; результаты этих исследований пока не опубликованы, но были проанализированы вместе и описаны в недавнем обзоре (Cheung et al., 2005). При совместном анализе не было выявлено достоверной разницы между венлафаксином и плацебо по показателям шкалы CDRS-R при оценке первичных результатов. Между тем при анализе подгрупп детей (возраст 7-11 лет) и подростков (возраст 12-17 лет) авторы предполагали эффективность препарата у подростков (Cheung et al., 2005). Согласно отчету CSM, в группе венлафаксина наблюдалось больше случаев отмены препарата в связи с побочными явлениями, включая враждебность и суицидальность.

10.2.1.1.2.7. Миртазапин

Emslie et al. также провели два РКИ миртазапина — норадренергического и специфического серотонинергического препарата. В эти исследования были включены 250 детей и подростков с депрессией (возраст от 7 до 17 лет). Пока результаты этих исследований не опубликованы, но в недавнем обзоре говорится о том, что по истечении восьми недель исследования не было выявлено достоверной разницы между миртазапином и плацебо по шкале CDRS-R (Cheung et al., 2005). В отчете CSM говорится о том, что один пациент на миртазапине высказывал суицидальные мысли и один пациент на плацебо нанес себе увечья.

10.2.1.1.2.8. Нефазодон

Emslie с коллегами провели два РКИ нефазодона — серотонинмодулирующего антидепрессанта. Ни одно из этих исследований не было опубли-

ковано, в недавнем обзоре было описано одно из этих исследований, куда вошли 195 подростков с депрессией в возрасте от 12 до 17 лет (Cheung et al., 2005). В этом исследовании было достигнуто улучшение на нефазодоне, но по шкале CDRS-R не было статистически достоверной разницы по первичным результатам лечения. Не было отмечено серьезных побочных эффектов на нефазодоне. В отчете CSM нет данных относительно этого препарата.

10.2.1.1.2.9. Бупропион

Не было проведено ни одного РКИ по применению этого препарата у детей и подростков.

10.2.1.1.2.10. Ω -3 жирные кислоты

Положительные результаты при применении Ω -3 жирных кислот выявлены в 16-недельном рандомизированном контролируемом исследовании (Nemets et al., 2006).

10.2.1.2. Регуляторная акция Великобритании и США

В июне 2003 г. после оценки неопубликованных данных производителей препаратов, в ходе которой выявилось увеличение суицидальности на пароксетине, Комитет по безопасности препаратов Великобритании (CSM) вынес решение не применять пароксетин для лечения депрессии у детей и подростков. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) последовало его примеру. В августе 2003 г. производители венлафаксина разослали врачам письма, в которых говорилось о том, что в связи с недостаточной эффективностью и потенциальной угрозой увеличения суицидальности и враждебности этот препарат не следует применять у детей и подростков. В декабре 2003 г. Британское ведомство MHRA предупредило об опасности использования всех СИОЗС, и FDA настаивало на особой осторожности при применении препаратов нового поколения у педиатрических пациентов (Leslie et al., 2005).

В связи с озабоченностью по поводу появления суицидальности в ходе лечения FDA провело обзор независимых данных 24 исследований, проведенных на детях и подростках, девяти из антидепрессантов (флуоксетина, сертралина, пароксетина, флувоксамина, циталопрама, бупропиона, венлафаксина, нефазодона и миртазапина). Известно, что в ходе исследований эти препараты назначались не только в связи с депрессией, но

Таблица 23. Опубликованные плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования применения СИОЗС и антидепрессантов нового поколения у детей и подростков

Препарат	События, связанные с суицидальностью		Возникшие на препарате возбуждение и враждебность	
	Относительный риск	95% ДИ	Относительный риск	95% ДИ
Нефазадон	Не отмечено	Н/д	1,09	0,53-2,95
Циталопрам	1,37	0,53-3,50	1,87	0,34-10,13
Флуоксетин	1,53	0,74-3,16	1,01*	0,40-2,55
Миртазапин	1,58	0,06-38,37	0,52	0,03-8,27
Пароксетин	2,15	0,71-6,52	7,69	1,80-32,99
Сертралин	2,16	0,48-9,62	2,92	0,3-27,83
Венлафаксин	8,84	1,12-69,51	2,86	0,78-10,44
Всего	1,66	1,02-2,68	1,79	1,16-2,76

* В анализ FDA возникновения возбуждения и враждебности на препарате не включались данные из исследования TADS.

Жирный шрифт – статистически значимый результат.

также при тревожных расстройствах и СДВГ. Среди 4400 пациентов, лечившихся СИОЗС или атипичными антидепрессантами, не было отмечено завершенных суицидов. Тем не менее при общей оценке риск суицидальности (суицидальные мысли или поведение) при применении антидепрессантов примерно в два раза превосходил плацебо: 4 против 2% соответственно (risk ratio 1,95; 95% ДИ 1,28-2,98). Этот факт нашел поддержку в недавнем мета-анализе нескольких исследований (Wohlfarth et al., 2006). Также отмечалось достоверное увеличение возникшего на препарате возбуждения или враждебности (Hammad, 2006).

Когда FDA сосредоточило свой анализ на клинических исследованиях при депрессивных расстройствах, выявились различия в суицидальности и внезапно появившимся на препарате возбуждении или враждебности (относительный риск 7,69%; 95% ДИ 1,80-32,99) (Hammad et al., 2006) (см. табл. 23). Больные депрессией молодые люди, принимавшие пароксетин, были более склонны испытывать агитацию и враждебность (относительный риск – 7,69; 95% ДИ 1,80-32,99). Пациенты, принимавшие венлафаксин XR, были более склонны к возникновению суицидальности (относительный риск 8,84; 95% ДИ 1,12-69,51).

На основании этого анализа FDA пришло к выводу, что некоторые дети и подростки могут подвергаться реальному риску. В результате этого в октябре 2004 г. FDA выпустило «черный список», предупреждая работников здравоохранения и потребителей о «повышенном риске суицидальных мыслей и поведения (суицидальности) у де-

тей и подростков», принимающих терапию антидепрессантами (FDA веб-сайт).

В предупреждение FDA включались все антидепрессанты в связи с предположением, что ограничение применения препаратов нового поколения будет стимулировать применение старых препаратов с узкими терапевтическими окнами и большей летальностью при передозировке (Gibbons et al., 2005).

В декабре 2004 г. Комитет по медицинским продуктам для использования человеком, входящий в состав Научного комитета европейского медицинского агентства (ЕМЕА), также заключил, что антидепрессанты нового поколения «...не разрешены к применению в Европе для лечения депрессивных и тревожных расстройств у детей и подростков. Эти препараты не должны использоваться в этой возрастной группе, потому что клинические исследования выявили повышенный риск возникновения суицидального поведения...» (European Medicines Agency, 2004). В июне 2006 г. Агентство заняло более благожелательную позицию по отношению к флуоксетину для приема детьми в «возрасте от 8 лет и старше, страдающими умеренной или тяжелой депрессией, при отсутствии ответа на психологическую терапию».

(European Medicines Agency, 2006)

(ЕМЕА website: [http:// www.emea.eu.int/](http://www.emea.eu.int/)).

10.2.1.3. Исследование других источников данных

При условии очевидных сложностей, возникающих при попытке делать выводы на основании исследований, не разработанных или не уполномо-

ченных для реализации этой цели (Emslie et al., 2005), все же было предпринято несколько фармакоэпидемиологических исследований и наблюдательных исследований, в ходе которых планировалось изучить связь между новыми антидепрессантами и суицидами или суицидальным поведением.

10.2.1.4. Антидепрессанты и завершённые суициды

Один из часто используемых фармакоэпидемиологических методов включает в себя исследование корреляции между региональными изменениями в количестве прописываемых современных антидепрессантов и изменениями показателей суицидов. Некоторые из этих крупных ретроспективных исследований были завершены (Gibbons et al., 2005; Gibbons et al.; Hall et al., 2003; Helgason et al., 2004; Ludwig et al., 2005; Olfson et al., 2003; Olfson et al., 2006; Sondergard et al., 2006). В одном из австралийских исследований была обнаружена связь между увеличением количества прописываемых современных антидепрессантов и увеличением показателей суицидов среди подростков и молодых людей от 15 до 24 лет (Hall et al., 2003). Более современные исследования (Olfson et al., 2006), также как и FDA мета-анализы, выявили сходные суицидальные риски в молодом возрасте (US Food and Drug Administration, 2007). Другие американские и международные исследования описывают совершенно противоположное соотношение между количеством прописываемых СИОЗС и количеством суицидов у детей и подростков (Gibbons et al., 2005; Gibbons et al., 2006; Ludwig et al., 2005; Olfson et al., 2003). Согласно результатам анализа данных ВОЗ по СИОЗС и суицидальному поведению молодежи, проведенного рабочей группой Американского колледжа нейрорепсихофармакологии (ACNP), в течение последних 14 лет уровень суицидов у подростков и молодых людей от 15 до 24 лет снизился в среднем на 33% в 15 странах (Mann et al., 2006a). Поскольку такой анализ бывает несовершенен и подвержен «экологическим погрешностям» (Robinson, 1950), вместе взятые, эти исследования не подтверждают представления о том, что современные антидепрессанты связаны с повышением уровня суицидов среди молодежи. В дополнение к фармакоэпидемиологическим исследованиям используется токсикологический анализ для выявления связи между завершёнными суицидами и антидепрессантами. Доказательства, полученные с помощью шкалы Isacsson (Isacsson et al., 2005) и двух небольших американских исследований (Moskos et al., 2005; Tardiff et al., 2002), не дают ос-

нований для установления связи между антидепрессантами и завершёнными суицидами.

10.2.1.5. Антидепрессанты и суицидальное поведение или несмертельные самоповреждения при депрессиях у молодежи

В дополнение к завершённым исследованиям доступна также информация о суицидальном поведении и нанесении несмертельных самоповреждений. В нескольких ретроспективных исследованиях изучалась эта потенциально существующая связь путем анализа баз данных информации о пациентах. Результаты, полученные в ходе этих исследований, имеют неоднородный характер.

Valuck и соавт. в 2004 г. провели когортное исследование предрасположенности для изучения связи между лечением антидепрессантами и попытками суицида у приблизительно 24 000 подростков (12 - 18 лет), которые начали лечение антидепрессантами после постановки диагноза большого депрессивного расстройства. После коррекции тяжести симптомов обнаружилось, что подростки, проходившие лечение СИОЗС, не имели статистически значимого роста уровня суицидальных попыток по сравнению с подростками, лечившимися другими или несколькими препаратами. Подростки, продолжавшие лечение любым антидепрессантом в течение 6 месяцев, предпринимали значительно меньше суицидальных попыток, чем принимавшие препарат менее 8 недель (Valuck et al., 2004).

В 2005 г. Martinez с соавт. провели гнездовое исследование методом случай-контроль для сравнения уровней смертельных и несмертельных самоповреждений более чем у 146 000 пациентов, использовав для этого крупную британскую базу данных общей медицинской практики (Martinez et al., 2005). «Случаем» считалось выписывание ТЦА, СИОЗС или атипичных антидепрессантов при депрессивных эпизодах (уни- и биполярных) или дистимии. В течение шести месяцев после назначения препарата в возрастной когорте 10-18 лет не произошло ни одного случая суицида. Однако по сравнению с депрессивными подростками, лечившимися ТЦА, у подростков с депрессией, лечившихся СИОЗС, установлено «слабое доказательство» повышения уровня несмертельных самоповреждений (стандартизированное соотношение шансов 1,59; 95% ДИ 1,01-2,50). При оценке группы СИОЗС наибольший риск несмертельных самоповреждений был связан с пароксетином. Jick с коллегами обнаружили относительно значимые данные о повышении уровня

Блок-схема 11. Полезная клиническая практика в лечении детей и подростков

- **Тщательно обследуйте пациента.** Коморбидные или альтернативные диагнозы, такие как биполярное расстройство, тоже могут быть предметом назначения медикаментозного лечения. Проведите различие между депрессивным расстройством и депрессивным дистрессом у подростка (для целей скрининга наиболее важны симптомы безнадежности, ангедонии и суицидальности).
- После тщательной диагностики **обсуждайте соотношение пользы и риска** применения антидепрессантов и/или психотерапии. В обсуждении должны принимать участие родители или опекуны и, если целесообразно, пациент. В обсуждении должны учитываться как риск, связанный с лечением, так и риск нелеченой депрессии.
- Если депрессивные симптомы легкие или текущий эпизод первый или недавно начавшийся, **проводите интенсивную психосоциальную терапию, поддержку и мониторинг.** Учитывая эпизодический характер депрессии и определенную «турбулентность» в детском и подростковом, особенно в подростковом, возрасте, некоторые депрессивные эпизоды могут хорошо поддаваться психотерапии простым поддерживающим вмешательством либо может наступать спонтанная ремиссия. Тем не менее если симптомы возобновляются, пациенты относятся к группе риска возникновения повторных эпизодов, и за ними необходимо наблюдение. Если симптомы утяжеляются или сохраняются на протяжении шести-восьми недель, необходимо начать применение обоснованной фармакотерапии и/или специфической психотерапии, если до этого времени проводилась только психологическая поддержка⁶⁰.
- **Информируйте пациентов и их семью о том, что можно ожидать** от медикаментозного лечения. Важно, чтобы они были информированы о возможном возникновении побочных эффектов до того, как они почувствуют улучшение. Информировать их о возможной раздражительности, акатии, возбуждении и мании и посоветуйте звонить в случае вопросов⁶¹. Одним из полезных источников информации является Медицинское руководство для родителей, которое доступно в интернете на английском и испанском языках (www.papen-timedguide.org), для измерения побочных эффектов и симптомов полезно использовать оценочные шкалы.
- **Разработайте план безопасности** с пациентом и ответственным взрослым. У ребенка и родителей/опекунов должны быть номера врачей/клиник, а также информация о доступе в службы скорой помощи. Если у пациента возникают суицидальные мысли, но он подходит для амбулаторного лечения, выдавайте ограниченное количество препаратов. Убедите пациента убрать из дома огнестрельное оружие и другое опасное оборудование.
- **На начальном этапе терапии начинайте с небольших доз и аккуратно проводите мониторинг.** В случае начала терапии с малых доз дети могут переносить, а иногда и требовать, те же дозировки, что и взрослые. Мониторинг должен проводиться с учетом индивидуальности клинической ситуации. FDA рекомендует план мониторинга, представленный ниже, который использовался при проведении исследования TADS. На первых неделях лечения в дополнение к оценке суицидального риска пациентов и членов их семей необходимо расспрашивать о приверженности лечению и изменениях поведения.
 - **В течение первых четырех недель - каждую неделю**
 - **В течение последующих четырех недель — каждую вторую неделю**
 - **После 12 недель - по мере необходимости**
- **Терапия может быть продолжена, если пациент «отвечает» на нее.** «Стабилизирующая» терапия в течение 3-6 месяцев после достижения ремиссии помогает снизить риск рецидива. «Поддерживающая» терапия продолжительностью от одного года до трех лет должна строго назначаться тем детям и подросткам, у которых в прошлом были депрессивные эпизоды. Если после наступления ремиссии планируется отмена препарата, то она должна быть хорошо спланирована, проводиться медленно и под внимательным наблюдением.
- **Если пациент «не отвечает» на терапию, пересмотрите диагноз** до смены тактики лечения. В случае подтверждения диагноза попробуйте альтернативную медикаментозную стратегию.

самоповреждений при лечении пароксетином детей и подростков (10-19 лет) при более раннем исследовании той же базы данных (Jick et al., 2004).

В отдельном исследовании Simon с коллегами использовали крупную американскую базу данных для проведения ретроспективного анализа более 82 000 проиндексированных случаев лечения антидепрессантами, из которых в 5107 принимали участие дети и подростки в возрасте от 5 до 18 лет (Simon et al., 2006). Через 6 месяцев после начала лечения антидепрессантами пациентов с диагнозами депрессивных расстройств (обозначенные в МКБ-9 как БДР, дистимия или

⁶⁰Эти предположения в большей степени основаны на клиническом опыте, чем на доказательных данных.

⁶¹В странах, где огнестрельное оружие широко доступно, родителям следует убирать его из дома, как и другие опасные предметы.

депрессивное расстройство без дополнительного уточнения), 3 подростка и 28 взрослых совершили самоубийство. Подобно Jick с коллегами, Simon с коллегами также обнаружили значительно более высокий уровень суицидальных попыток в первую неделю лечения по сравнению с последующими неделями. Однако при сравнении в общей выборке не наблюдалось статистически значимого увеличения уровня завершённых суицидов в первый месяц лечения по сравнению с последующими месяцами лечения. Кроме того, уровни серьёзных суицидальных попыток, начиная за три месяца до и заканчивая через шесть месяцев после первичного назначения антидепрессанта, были выше в течение месяца до назначения антидепрессантов. При сравнении новых антидепрессантов в обзоре FDA с более ранними антидепрессантами, не оценёнными FDA, это снижение уровня суицидальных попыток в течение первого месяца лечения антидепрессантами было очевидным только для более современных антидепрессантов. Авторы утверждают, что данные различия могут отражать более долговременный терапевтический эффект современных препаратов.

10.2.1.6. Применение антидепрессантов и соотношение пользы и риска

Несколько современных исследований использовали мета-анализ для выявления рисков и пользы антидепрессантов у молодежи, бывших объектами рандомизированных клинических исследований (Bridge et al., 2005; Wallace et al., 2006; Whittington et al., 2004).

Каждый из авторов настаивает, что наиболее благоприятный профиль у флуоксетина. Два исследования приводят доказательства, что циталопрам также позитивен (Bridge et al., 2005; Wallace et al., 2006). Одно исследование утверждает, что польза сертралина перевешивает риски при его использовании для лечения депрессий у молодежи.

Суммируя все, можно сказать, что единое мнение отсутствует. Очевидна эффективность флуоксетина при лечении депрессий у молодых. Этот препарат одобрен агентствами США, Великобритании и Европы для лечения детей и подростков. Он был полезен в группе, где не помогла КБТ (March et al., 2004). Более ограниченные данные относительно эффективности сертралина, циталопрама и эсциталопрама. Согласно большинству наблюдательных исследований, применение СИОЗС не в большей мере сопряжено с суицидальным риском, чем при-

менение старых антидепрессантов (Hall and Lucke, 2006).

Основываясь на всех приведенных данных, могут быть предложены следующие рекомендации относительно диагноза и лечения пациентов юного возраста с депрессивными расстройствами.

10.2.1.7. Заключение

Несмотря на то, что многое известно о действии антидепрессивных препаратов у детей и подростков, необходимо исследование для дальнейшего улучшения наших возможностей по лечению депрессии у молодежи. В настоящее время данные, которые свидетельствуют об эффективности, еще недостаточно обоснованы, и остаются некоторые вопросы по поводу безопасности новых антидепрессантов.

Относительно эффективности, необходимо больше информации о том, какие именно группы детей и подростков отвечают на какие виды лечения. Проводимые в настоящее время исследования по терапии характеризуются высоким уровнем ответа на плацебо и ответом на терапию ниже оптимального уровня, хотя всеми признается эффективность флуоксетина. Остаются также важные вопросы относительно эффективности раннего начала лечения и длительной терапии как у детей, так и у подростков. Помимо Ω -3 жирных кислот нет надежно обоснованных рекомендаций для использования антидепрессантов в предпубертатном возрасте. Современные доказательные данные по поводу эффективности антидепрессантов в препубертате скорее слабы. Старшие постпубертатные подростки, включенные в клинические испытания, демонстрировали более определенные положительные ответы на антидепрессанты.

Будут также продолжаться дискуссии относительно безопасности этих препаратов. Если будет выявлено, что риск является реальным, исследователи должны будут определить этиологию самоповреждающего или суицидального поведения. А также сделать заключение о возможности предвидения и нейтрализации этого поведения. Должны быть взвешены следующие показатели: существующие данные о заболеваемости и смертности от нелеченой депрессии, все риски терапии и риск продолжения терапии. В группах детей и подростков с депрессией, которые находятся на этапе лечения, должны проводиться психообразовательные программы и тщательный мониторинг.

10.2.2. Лечение антидепрессантами в пожилом возрасте

10.2.2.1. Общие клинические показания

Распространенность депрессий не зависит от возраста (Patten et al., 2001; Steffens et al., 2000), но имеются сообщения о высокой частоте депрессивных симптомов у лиц пожилого возраста, требующих лечения (Chopra et al., 2005). В клинической практике уровень распространенности может оказаться искусственно заниженным в связи со стандартизированными диагностическими процедурами, которые недостаточно адаптированы для пожилого возраста (Wittchen et al., 1994). Одним из объяснений может явиться недо выявленность подпороговых депрессий, распространенность которых высока в позднем возрасте (Hogewitz et al., 2005). Таким образом, диагноз депрессии у пожилых может быть относительно редким, в то время как подпороговая депрессия, которая, согласно DSM-IV и МКБ-10, также требует лечения антидепрессантами, может быть частым явлением. Эпидемиологические данные свидетельствуют о фактически высокой распространенности депрессий в позднем возрасте, а также о их неполной выявляемости и недостаточной вовлеченности в лечебные мероприятия, несмотря на высокую частоту рецидивов и связь с увеличением смертности (Katona, 1994). Поскольку в позднем возрасте также высоко наличие суицидальных идей, необходима эффективная профилактика суицидов в этой возрастной группе (Pfaff and Almeida, 2005; Raue et al., 2007). Кроме того, пожилые пациенты испытывают частые и более длительные депрессивные эпизоды, сочетающиеся с общими медицинскими проблемами (Husain et al., 2005). Значительная коморбидность существует при деменции, инсульте и болезни Паркинсона, при которых больные чаще страдают от депрессивных нарушений. Ответ на лечение антидепрессантами, по-видимому, не различается у пожилых и более молодых пациентов. Однако частота ухудшений в процессе лечения выше, а долговременный результат менее благоприятен, чем у лиц среднего возраста (Mitchell and Subramanian, 2005). Очень мало долгосрочных исследований, исследующих течение депрессий в позднем возрасте. Мета-анализ данных 12 исследований в первичной сети и в коммунальных учреждениях вторичной сети показал, что спустя 2 года 21% пожилых пациентов, у которых хотя бы частично была диагностирована депрессия и было назначено лечение, умерли. Среди выживших почти половина оставались депрессивными (Cole

et al., 1999). Кроме того, неадекватный тренинг в гериатрических учреждениях может ухудшить эту ситуацию (Bartels et al., 2003), в то время как пожилые пациенты, получавшие адекватное лечение антидепрессантами, отличаются значительно лучшим физическим функционированием (Callahan et al., 2005). Более неблагоприятное течение депрессий в позднем возрасте вполне правдоподобно можно объяснить медицинской коморбидностью (см. также гл. 5.2.4), малоподвижностью и психосоциальными факторами, а не возрастом как таковым (Mitchell and Subramanian, 2005). Общеизвестно также, что пожилые депрессивные пациенты особенно склонны к побочным эффектам антидепрессантов, в частности к кардиоваскулярным и когнитивным дисфункциям (Maskowitz and Burns, 1986). Имеются данные о недостаточности оптимальных режимах применения антидепрессантов у 43,3% пожилых пациентов. Они включают как потенциально вредные воздействия (например вследствие высоких доз антихолинэргических средств), так и недостаточность лечебного действия в связи с чрезмерно низкими дозами (Wang et al., 2005). Важно также различать ранний пожилой возраст (менее 75 лет) и старший пожилой возраст (более 75 лет). Эти группы имеют заметное различие по коморбидности (например с деменцией), стилю жизни и уровню институциональной помощи. Однако в большинстве клинических исследований антидепрессантов эти различия не учитываются, а выборки пациентов обычно гетерогенны и определяются только как пожилые, гериатрические, сенильные или старшего возраста, в возрасте 55 лет или старше (Mottram et al., 2006).

10.2.2.2. Эффективность антидепрессантов в пожилом возрасте

Были выполнены многочисленные рандомизированные исследования лечения депрессии у пожилых антидепрессантами, включая все существующие классы препаратов. Первый вопрос, который возникает, а эффективна ли вообще фармакотерапия депрессии у пациентов пожилого возраста, по сравнению с плацебо, т.е. превышает ли эффективность фармакотерапии депрессии терапию плацебо. Roose и Schatzberg недавно провели анализ пяти плацебо-контролируемых исследований, отобранных по качественному признаку, с тем, чтобы определить антидепрессивную активность и долговременную эффективность лечения. Данные по трициклическим антидепрессантам (ТЦА) очень ограничены, т.к. в предыдущих исследованиях часто использовали неа-

декватные дозы ТЦА (например имипрамина и амитриптилина), которые не рекомендуются для использования у пожилых пациентов (Mamdani et al., 2000b). В четырех из этих рандомизированных контролируемых исследований (Rapoport et al., 2003; Roose et al., 2004; Schneider et al., 2003; Tollefson et al., 1995) проводили сравнение различных СИОЗС (флуоксетин, сертралин, циталопрам, пароксетин) и в одном — сравнивали флуоксетин и венлафаксин с плацебо (Schatzberg et al., 2002). В трех исследованиях были показаны статистически достоверные различия в развитии клинического ответа и/или скорости становления ремиссии между препаратом и плацебо (Rapoport et al., 2003; Schneider et al., 2003; Tollefson et al., 1995). Процент исследований, в которых не удалось показать значительное преимущество препарата перед плацебо, сходен с результатами негерметрических исследований и не превышает 50%. Всемирная психиатрическая ассоциация (ВПА) в 1999 г. среди общих принципов терапии рекомендовала лечение депрессивных симптомов у пожилых пациентов с целью полной ремиссии. В более современном руководстве Королевского психиатрического колледжа Великобритании (Baldwin et al., 2003) также подтверждают эффективность антидепрессантов у пожилых пациентов, исходя из данных предшествующего кокрановского (Wilson et al., 2001) и последующих мета-анализов (Gerson et al., 1999; McCusker et al., 1998; Mittmann et al., 1997). В противоположность этому, мы имеем недостаточно данных о стратегии потенцирования препаратов у пожилых пациентов, у которых было лишь небольшое улучшение в процессе предшествующих клинических наблюдений (Baldwin et al., 2003).

Другой вопрос состоит в том, насколько определенный класс антидепрессантов более предпочтителен у пожилых пациентов, чем другие. Roose и Schatzberg для клинического обзора выбрали 6 исследований, в которых проводилось сравнение двух различных антидепрессантов. Все эти исследования были рандомизированные, контролируемые; в них проводилось сравнение либо двух препаратов из группы СИОЗС, либо препарата из группы СИОЗС с ТЦА или мirtазапином (Bondareff et al., 2000; Muisant et al., 2001; Navarro et al., 2001; Nawhouse et al., 2000; Roose et al., 2004; Schatzberg et al., 2002). В этих сравнительных исследованиях частота клинического ответа была выше, чем в плацебо-контролируемых исследованиях с теми же препаратами (50-73% и 35-72% соответственно), что, скорее, больше отражает эффективность терапии в клиническом исследовании при данном дизайне исследования (Roose et

al., 2005). Эти исследования не демонстрируют преимущество одного препарата над другим. Совсем недавно для кокрановского анализа (Mottram et al., 2006) из 163 представленных исследований для дальнейшего анализа было отобрано 29, а 14 были выбраны для подтверждения данных по эффективности. В исследованиях, включенных в мета-анализ, проводилось сравнение эффективности по крайней мере двух антидепрессантов, при этом перед мета-анализом ставилась цель сравнения эффективности классов антидепрессантов, скорости выбывания из исследования, профиля побочных эффектов при использовании у пожилых пациентов. Продолжительность исследований варьировалась от 4 до 8 недель и только 2 исследования (по сравнению моклобемида с имипрамином и тианептином) продолжались от 12 недель и более (Dunningham et al., 1994). Между классами антидепрессантов достоверных различий в эффективности выявлено не было (между препаратами группы ТЦА, препаратами, относимыми к группе ТЦА, СИОЗС, ИМАО и атипичными антидепрессантами). Однако отсутствие различий может быть обусловлено тем, что в исследование было включено относительно небольшое число пациентов, что, вероятно, и повлекло за собой наиболее тяжелые ошибки второго типа. При лечении ТЦА, по сравнению с СИОЗС, большее число пациентов прекратили исследование без указания причин или вследствие побочных эффектов.

У пожилых пациентов ЭСТ показала высокую эффективность (Abrams, 2002; Greenberg et al., 1992; Oshima et al., 1999). Несмотря на такие специфические побочные эффекты, как увеличение когнитивного дефицита, эффективность метода оказалась выше в группе пожилых пациентов, чем у молодых пациентов. Выявлено также снижение смертности по сравнению с другими методами лечения (Philibert et al., 1995). Дальнейший прогресс в понимании ЭСТ и анестезии должен снизить риски ЭСТ. Таким образом, отсутствие абсолютных медицинских противопоказаний для применения, особенно у пациентов с особым медицинским риском, позволяет психиатрам предлагать ЭСТ (Abrams, 2002; Fink, 1999) все большему числу пожилых пациентов.

10.2.2.3. Переносимость у пожилых пациентов

Анализ побочных эффектов в недавнем кокрановском анализе (Mottram et al., 2006) показал небольшое повышение риска гастроинтестинальных (включая появление сухости во рту), неврологических и психиатрических побочных эффектов

(сонливость, головокружение, вялость), связанных с приемом классических трициклических антидепрессантов. Тем не менее дальнейшие выводы, базирующиеся на сравнении других классов препаратов, стали невозможны по причине методологических ограничений, описанных выше. Таким образом, выбор антидепрессантов у пожилых пациентов должен определяться только фармакологическим профилем препаратов, с учетом коморбидности и сопутствующей медикаментозной терапии. В первичной сети более современные препараты, имеющие лучший профиль безопасности, такие как СИОЗС, постепенно заменяют ТЦА, как препараты первого выбора, в силу меньшего числа побочных эффектов (Garegi et al., 1998; Mamdani et al., 2000a). Кроме того, пожилые пациенты более чувствительны к таким побочным эффектам, как ортостатическая гипотензия и седация. Также значительно чаще встречаются когнитивные нарушения и даже развитие делирия, обусловленные антихолинэргическими эффектами различных антидепрессантов; наиболее часто это вызывают ТЦА. Некоторые побочные эффекты, такие как прибавка в весе из-за антигистаминных эффектов, которые вызывают особое беспокойство у молодых пациентов, могут быть выгодны в пожилом возрасте вследствие большой распространенности анорексии и дефицита массы тела. Имеющиеся коморбидные заболевания, способные затруднить терапию пожилых пациентов и провоцировать нежелательные взаимодействия в силу применения нескольких медикаментов, должны учитываться при выборе антидепрессанта (см. также гл. 9.1.1.1.5) (Borchelt, 1995). Согласно руководствам, разработанным в Великобритании (Baldwin et al., 2003), при депрессии на фоне сосудистых и цереброваскулярных заболеваний предпочтение должно отдаваться СИОЗС, в основном из-за их лучшей безопасности и переносимости. При деменции эффективны как трициклические антидепрессанты, СИОЗС, так и моклобемид, однако более новые препараты безопаснее и лучше переносятся. В случае болезни Паркинсона не существует адекватных исследовательских данных, однако СИОЗС могут усиливать симптомы паркинсонизма, хотя это не было доказано (Baldwin et al., 2003).

10.2.2.4. Дозирование и продолжительность лечения антидепрессантами в пожилом возрасте

Наличие коморбидных заболеваний и сопутствующая лекарственная терапия требуют особого внимания к фармакодинамическим и фармакокинетическим взаимодействиям. Нормальный

процесс старения ведет к изменению функционирования печени и почек, даже при отсутствии заболеваний, что требует особого подхода. Вследствие снижения скорости метаболизма в печени и скорости элиминации в почках соответствующие дозировки у пожилых ниже, чем у молодых пациентов (Chiu, 1997). У ослабленных пациентов рекомендуется начинать лечение с малых доз, постепенно титруя до терапевтического уровня («низкое начало и медленное повышение»). Кроме того, в руководстве Американской психиатрической ассоциации (АРА) подчеркивается, что, как правило, пожилым пациентам для достижения такой же концентрации препарата в крови требуются меньшие дозы препарата, чем молодым; они хуже переносят достигнутый уровень концентрации в крови. Однако уровень концентрации, при котором антидепрессанты максимально эффективны, оказался идентичен таковому у молодых пациентов (American Psychiatric Association, 2000; Wilson et al., 2001). Другой спорный вопрос состоит в продолжительности терапии в пожилом возрасте. По-видимому, пожилым пациентам требуется больше времени для выздоровления от депрессии, вплоть до 12 недель, но возможно некоторое улучшение и раньше этого срока (Wilson et al., 2001). В настоящее время для достижения оптимального терапевтического эффекта рекомендуемая продолжительность терапии составляет по меньшей мере 6 недель (Wilson et al., 2001). Тем не менее, если в течение первых 4 недель отмечается едва заметный ответ на терапию (например редукция симптоматики менее 25%), продолжение терапии ассоциировано с низкой вероятностью ремиссии (Mottram et al., 2006). Как и в случае с молодыми пациентами, лечение должно продолжаться еще по меньшей мере 6 месяцев при рекуррентном течении (Geddes et al., 2003).

11. Суицидальность и антидепрессанты: депрессия и суицид

Около двух третей людей, кончающих жизнь самоубийством, страдают депрессией. В 1970 г. Guze и Robins (Guze and Robins, 1970) опубликовали мета-анализ исследований и установили риск суицида на протяжении жизни 15%. Эта часто цитируемая цифра может быть на самом деле завышена, потому что проводились обобщения госпитализированных пациентов с высоким риском и всех пациентов с депрессией (Boardman and Nealy, 2001). Уровень суицидов среди пациентов с депрессией в более длительных (> 10 лет) ка-тамнестических исследованиях варьировался от 4

до 10% (Angst et al., 2005). Мета-анализ 27 исследований уровня смертности, проведенный Inskip (Inskip et al., 1998) с использованием современных данных и новейших аналитических техник, показал, что суицидальный риск в течение жизни у пациентов с аффективной патологией составляет 6%. Недавно Bostwick и Pankratz (2000) обнаружили иерархию распространенности суицида в течение жизни: 8,6% у людей, когда-либо госпитализированных по поводу суицидальности; 4% у пациентов, госпитализировавшихся в связи с аффективными расстройствами, но не специально из-за суицидальности; и 2,2% в смешанных популяциях стационарированных и амбулаторных пациентов. Неопределенность диагнозов может также мешать точному определению уровня суицидов при униполярной депрессии. Мета-анализ Harris и Barraclough (Harris et al., 1988) выявил, что стандартный уровень смертности (SMR) для пациентов с большим депрессивным расстройством равен 21,24, что превышает расчеты для биполярных пациентов. Osby и соавт. выявляли всех пациентов с больничными диагнозами биполярного ($n=15,386$) или униполярного ($n=39,182$) расстройств в Швеции за период с 1973 по 1995 гг. в регистре пациентов стационара и связали полученные данные с национальным регистром причин смерти, чтобы определить дату и причину смерти. SMR суицидов при биполярном расстройстве у мужчин равнялся 15,0; у женщин 22,4, а при униполярном 20,9 и 27,0 соответственно (Osby et al., 2001).

Как показали Jules Angst с коллегами (Angst et al., 2005) более точная оценка смертности от суицида может быть затруднена в связи с методологическими недостатками.

- Если выбираются наиболее тяжело больные госпитализированные пациенты, такая выборка не репрезентативна.
- Отсутствие пожизненных катамнестических наблюдений.
- В репрезентативных выборках суицидов диагноз ставится ретроспективно.
- Для того чтобы компенсировать недостаток катамнестических исследований длительностью в несколько десятилетий, оценка риска основывается на продолжительности воздействия риска, что допускает наличие недоказанного связанного со временем линейного риска.
- Возможно, самая значительная методологическая проблема: диагнозы биполярного расстройства и униполярной депрессии, ставящиеся вместо нераспознанной гипомании, приводят к недооценке биполярного расстройства II типа.

Возможно, наиболее точное проспективное длительное исследование с большими когортами пациентов по оценке суицидального риска при аффективных расстройствах было проведено Angst et al., который отслеживал 406 пациентов с расстройствами настроения с 1963 по 2003 гг. (Angst et al., 2005). К 2003 году 11,1% из этих пациентов совершили суицид, причем самый высокий SMR 26,4 был у пациентов с униполярной депрессией. Эти данные подчеркивают ведущую роль ранней диагностики и лечения депрессии для профилактики суицида.

Ранняя диагностика и просвещение общественности доказали свою эффективность в редуцировании суицидальных попыток и завершенных суицидов в крупных популяционных исследованиях. Это впервые было продемонстрировано в проспективном исследовании с опорой на сообщества, проведенном на острове Готланд, Швеция (Rihmer et al., 1995; Rutz et al., 1989). Недавно эти результаты были воспроизведены (Henriksson and Isacson, 2006) и оказались такими же и для более крупных городских сообществ. Например, Nurnberger Bundnis gegen Depression (Нюрнбергский союз против депрессии) — это проводимые в сообществах многоструктурные 2-летние мероприятия, сосредоточенные на депрессии. Количество суицидальных действий (смертельные и несмертельные попытки самоубийства) были статистически и клинически достоверно снижены по сравнению с годом наблюдения до начала работы и контрольными регионами (минус 24%) (Althaus et al., 2006; Hegerl et al., 2006).

У пациентов с суицидальным поведением в анамнезе груз депрессивных заболеваний выше (Claasen et al., 2006). Как было показано Balazs и соавт., наличие таких клинических признаков, как раздражительность, патологическая отвлекаемость и психомоторное возбуждение («смешанная депрессия» по определению авторов), является, помимо чувства безнадежности (Goldston et al., 2006; MacLeod et al., 2005), сильными предикторами суицидальных попыток даже у тех пациентов, которые по другим признакам не соответствуют диагностическим критериям биполярного расстройства. На основании этих находок Rihmer и Akiskal (Rihmer and Akiskal, 2006) предположили, что у этих пациентов использование антидепрессантов без сопутствующей терапии тимостабилизаторами может усилить ранее имевшееся смешанное состояние или вызвать de novo смешанные синдромы, что приведет к резистентности к терапии, а также к ухудшению депрессии, что в конечном счете может спровоцировать суи-

цидальное поведение. В контексте этого обзора будет логичным дать рекомендацию с особой осторожностью относиться к пациентам с такими симптомами, как чувство безнадежности, раздражительность, патологическая отвлекаемость и возбуждение, которым назначены СИОЗС, поскольку возбуждение на приеме СИОЗС возникает статистически достоверно чаще, чем на других антидепрессантах, например ТЦА. В будущем мы, возможно, будем способны выявлять пациентов с риском суицидального поведения на основании генетического анализа; в недавнем отчете было показано, что имеется связь между маркерами GRIK2 и GRIA3 и возникающими вследствие лечения циталопрамом суицидальными мыслями (Laje et al., 2007).

Были предложены различные требования к использованию антидепрессантов, особенно в отношении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и суицидальности. Антидепрессанты могут снижать уровень суицидов в популяции (Ludwig and Marcotte, 2005), но в то же время могут увеличивать суицидальность (или даже суицидальные события) у некоторых индивидов на раннем этапе лечения (Healy and Whitaker, 2003). Недавние обзоры (Hall and Lucke, 2006; Möller, 2006a; Möller, 2006b) предоставили данные в поддержку обоих взглядов.

Исследование Yerevanian и соавт. показало, что длительное лечение антидепрессантами (СИОЗС и ТЦА), иногда в комбинации с бензодиазепинами, значительно снизило риск как завершенных суицидов, так и суицидальных попыток у более чем 500 пациентов с большим депрессивным расстройством и дистимией. Кроме того, множество эпидемиологических исследований показали снижение суицидальности в региональных популяциях в связи с назначением антидепрессантов (Carlsten et al., 2001; Hall et al., 2003; Isacsson et al., 1997; Isacsson, 2000; Ohberg et al., 1998; Rihmer et al., 2000); с коротким обзором можно ознакомиться в нескольких недавних работах (Hall and Lucke, 2006; Isacsson and Rich, 2005; Yerevanian et al., 2004). При изучении смертности от суицидов в 27 странах и сопоставлении этих данных с годовыми уровнями продаж всех СИОЗС (и, конечно, других антидепрессантов) за период 1980-2000 г. Ludwig и Marcotte (Ludwig and Marcotte, 2005) обнаружили после проведения контроля по различным социально-демографическим факторам, что увеличение употребления СИОЗС на 1 таблетку на душу населения в 2000 г. (13% увеличение по сравнению с уровнем 1999 г.) было связано со значительным (2,5%) снижением уровня суицидов у взрослых. Как указали Rihmer и Akiskal (Rihmer and Akiskal,

2006), этот эффект наиболее выражен в странах, где уровень суицидов был высоким, а уровень леченой депрессии низким, и где он будет отделен от других переменных, таких как злоупотребление алкоголем или уровень безработицы. В Исландии (население 286 000), несмотря на огромное увеличение использования антидепрессантов, относительно низкий уровень суицидов (около 30 суицидов в год) не снизился еще больше (Helgason et al., 2004).

При неправильном проведении открытые и популяционные исследования могут быть причиной нескольких искажений и ошибок при интерпретации результатов (Möller, 2006a). Следует принять во внимание, что некоторые недавно проведенные эпидемиологические исследования проводились в ответ на озабоченность государственных органов возможным увеличением суицидальности в результате приема антидепрессантов, и в связи с тем, что в большинстве случаев они не контролировались, существует возможность исследовательских ошибок.

Наилучшим основанием для выводов о суицидальном риске при приеме определенных антидепрессантов являются результаты рандомизированных исследований с контрольной группой, особенно при наличии плацебо-контроля. Но в связи с тем, что суицид, к счастью, является редким исходом контролируемых исследований, он не может быть надежно оценен. Для увеличения количества субъектов и статистической мощности совокупность данных из нескольких источников подверглась мета-анализу (для ознакомления с общими методологическими проблемами использования мета-анализа см. гл. 4.4). На сегодняшний день авторами самой крупной базы данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) являются Hammad и сотрудники (Hammad et al., 2006b). Эти исследователи оценивали уровень суицидов в группах плацебо и активных препаратов у пациентов с большой депрессией и различными тревожными расстройствами, которые участвовали в кратковременных РКИ. Были доступны данные 207 исследований, проведенных на пациентах с большим депрессивным расстройством (БДР), в которых участвовали 40028 пациентов, и 44 исследования, проведенных на пациентах с различными тревожными расстройствами, куда входили 10972 пациента. Ни прием плацебо, ни антидепрессантов в кратковременных РКИ не были связаны с повышенным риском завершенных суицидов у пациентов с БДР или различными тревожными расстройствами. Тем не менее авторы делают вывод, что в связи с небольшим количеством суицидов в этих

исследованиях, а следовательно, низкой статистической мощностью, нельзя с уверенностью исключить увеличение риска завершённого суицида в связи с приемом препарата или плацебо.

Таким образом, мы можем лишь оценивать некоторые параметры, которые встречаются чаще и которые с разной степенью вероятности могут быть связаны с суицидом (Klein, 2006). Даже при смягчении критерия «суицидальности» и учете незавершённых суицидов результаты таких исследований с наличием контрольной группы также должны рассматриваться с критикой, принимая во внимание, что методологические ошибки могут переходить из одного исследования в другое. Низкая исходная распространенность суицидального поведения может приводить к тому, что в связи с основными законами статистики практически невозможно провести исследование с контрольной группой адекватной статистической мощности для проведения различий между конечными результатами двух терапевтических групп, поскольку количество этих событий в контрольной группе среднего или большого размера невелико. Возможно, этот недостаток можно преодолеть путем дизайна с обогащенными выборками; однако большинство соответствующих контролируемых исследований антидепрессантов не были связаны с выборками, обогащенными по симптому суицидальности/суицидальные мысли. На самом деле происходило обратное: в большинстве исследований пациенты с выраженными суицидальными мыслями исключались. Основной этический принцип, т.е. избегание причинения вреда пациентам, входит в противоречие с научной целью таких исследований. Таким образом, идеальный дизайн исследования с контрольной группой для ответа на вопрос, снижают ли антидепрессанты суицидальность, не может быть воплощен в жизнь по этическим соображениям. Следствием этой дилеммы может быть то, что любые данные об эффективности не достигают статистической достоверности и, кроме того, довольно сильно расходятся с действительной эффективностью в условиях реальной жизни (Möller, 2006a).

Эти ограничения должны учитываться при оценке суицидального поведения в контролируемых исследованиях, как в исследованиях, направленных на оценку суицидальности, так и в прочих. Вторичный анализ 6-недельного двойного слепого контролируемого исследования по сравнению пароксетина и amitриптилина, проведенный Möller, показал выраженное снижение суицидальных мыслей на обоих препаратах (Möller et al., 1998). Похожие результаты получил Szanto

(Szanto et al., 2003), который доказал полное исчезновение суицидальных мыслей у пожилых пациентов с депрессией после 12 недель лечения amitриптилином или пароксетином. Обзор данных нескольких контролируемых исследований, проведенный Möller (Möller, 2003), также показал большую эффективность СИОЗС по сравнению с плацебо в отношении снижения суициальной идеации.

Но имеются также и противоречащие друг другу данные. Проблемы появились в 1990 г., когда у 6 пациентов на флуоксетине были зафиксированы приготовления к совершению суицида (Teicher et al., 1990), что очевидным образом противоречило нейробиологическим данным о снижении серотонинергической трансмиссии у жертв суицида (Asberg, 1976). К концу 1991 г. появилось как минимум еще 4 публикации, в которых выражалась озабоченность в отношении развития выраженной суицидальности на флуоксетине. При повторном анализе первой публикации на эту тему, проведенном Fava и Rosenbaum (1991), было сделано предположение, что вероятность развития суицидальности на флуоксетине была в три раза выше, чем на других антидепрессантах (ACNP, 1992). Недавно Healey и Whitaker (Healey and Whitaker, 2003) возразили, что в контролируемых исследованиях имеется повышенный риск суицидального поведения, хотя риск относительно редок. В мета-анализе, проведенном Healey, этот риск был особенно повышен у молодых пациентов и подростков, что обсуждалось ранее в данном обзоре (см. гл. 10.2.1). Этот отчет привлек к себе значительное внимание общественности, особенно в Великобритании и США. Чтобы прояснить этот вопрос, Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) уполномочило независимую группу исследователей Колумбийского университета сделать обзор всех побочных эффектов, которые могли привести к суицидальной активности в ходе контролируемых исследований СИОЗС у детей и подростков. У 4400 детей и подростков с депрессией в 24 исследованиях завершённых суицидов не наблюдалось; однако риск суицидальных мыслей или активности составил 4% на активном препарате и 2% на плацебо (US Food and Drug Administration, 2005). Статистическая значимость этой находки не ясна и FDA не предоставило никаких выводов относительно причинно-следственной связи этих явлений. Помимо этого, методологическая основа последующего предупреждения — «черного ящика», сделанного FDA (FDA Public Health Advisory, 2004) в отношении имеющихся на рынке антидепре-

ссантов и их применения у пациентов молодого возраста, повлекло за собой вопросы, как подчеркивает Klein (Klein, 2006). Результаты недавно проведенного мета-анализа 702 рандомизированных контролируемых исследований, куда вошло более 87000 пациентов с депрессией и другими психическими расстройствами, преимущественно взрослого возраста, были схожи с таковыми FDA. В этом анализе (Fergusson et al., 2005)⁶² авторы доказали значительное повышение риска суицидальных попыток (OR, 2.28), но не завершённых суицидов у пациентов, принимающих СИОЗС, по сравнению с плацебо.

В анализе данных, сведенных из различных исследований, при сравнении СИОЗС и ТЦА не было найдено разницы по относительному риску суицидальных попыток. Эти результаты противоречат другому мета-анализу, проведенному Gunnell и соавт., по 277 рандомизированным контролируемым исследованиям сравнения СИОЗС и плацебо у 40000 взрослых пациентов, который был представлен фармацевтическими компаниями для проведения анализа безопасности в Британское агентство MHRA. Авторы не нашли никаких доказательств, что СИОЗС увеличивают риск суицидов. В связи с противоречивыми результатами исследований у взрослых FDA недавно обратилось к производителям с просьбой проанализировать базы данных контролируемых исследований антидепрессантов у взрослых в отношении суицидального поведения.

В результате запроса FDA в настоящее время уже доступны результаты первого мета-анализа в отношении специфического суицидального риска антидепрессантов нового поколения. Acharya et al. (2006) провели оценку всех завершённых исследований дулоксетина при большом депрессивном расстройством, проведенных до февраля 2004 г. Исследователи сравнивали частоту возникновения событий, связанных с суицидом, на дулоксетине и плацебо в контролируемых исследованиях, используя методы разницы в частоте возникновения Мантель-Хензела (MHID) и разницы частот возникновения с учетом времени наблюдения (MHRD), затем они анализировали изменения баллов по 3 пункту (суицидальность) шкалы де-

прессии Гамильтона (HAM-D). Запланированный мета-анализ разницы частоты возникновения (MHID) суицидального поведения во время рандомизированного лечения дулоксетинем или плацебо не выявил связи между риском и лечением. Анализ методом MHRD и оценка исходов (завершённый суицид, несмертельная попытка суицида и суицидальные мысли) также не показали ни снижения, ни повышения риска суицидальных событий в связи с приемом дулоксетина. Изменения количества баллов по 3 пункту HAM-D (суицидальность) указывали на более выраженное улучшение на дулоксетине (MHID, 9.56%; 95% CI: 4.50-14.6; p<0.001) и на меньшее усугубление суицидальных мыслей при приеме дулоксетина (MHID, -4.25%; 95% CI: -6.55 to -1.95; p<0.001). Cheung и соавт. возразили, что правомерность экстраполяции данных в отношении антидепрессантов со взрослых на подростков сомнительна (Cheung et al., 2006), но то же самое верно и в обратном направлении. Таким образом, моделирование потенциального превышения количества суицидов у взрослых на основании данных по подросткам (Gunnell and Ashby, 2004) очень сомнительно, особенно при наличии на сегодняшний день большего количества данных, которые были получены в исследованиях на взрослых выборках. В связи с предупреждениями FDA Simon et al. (2006) проанализировали электронные плановые записи медицинского обслуживания 82285 случаев лечения антидепрессантами в период между 1 января 1992 и 30 июня 2003 г. Выявляя смерть от суицида и серьезные суицидальные попытки, они обнаружили, что риск попыток суицида был наивысшим в месяцы, предшествовавшие началу лечения антидепрессантами, и он прогрессивно снижался после начала приема лекарств. Он не был существенно выше в месяцы сразу после начала лечения, чем в последующие месяцы. При сравнении 10 новых антидепрессантов, которые были включены FDA в «черный ящик», со старыми антидепрессантами выяснилось, что повышение риска суицидов было более вероятно при приеме старых антидепрессантов, чем антидепрессантов нового поколения. Кроме того, недавно проведенный факторный анализ всех плацебо-контролируемых исследований применения эсциталопрама при депрессии и тревоге не выявил признаков повышения суицидального риска при лечении активным препаратом. Наоборот, суицидальные мысли, которые измерялись при помощи 10 пункта оценочной шкалы депрессии Монтомгери-Асберг (MADRS), значительно снижались с первой недели и далее при активном лечении (Pedersen, 2005).

⁶²В серии симпозиумов по проблематичным статьям Канадская сеть по лечению аффективной патологии и тревоги (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)) высказала претензии по поводу недостаточной оценки гетерогенности при проведении исследований на пациентах с неуточненными диагнозами. Кроме того, небольшая разница в количестве редких случаев, таких как суицид, может привести к неправильной интерпретации результатов исследования.

Другие важные аргументы против повышения уровня суицидов на СИОЗС были предоставлены эпидемиологическими и токсикологическими исследованиями. Контролируемые токсикологические анализы всех жертв суицида, проводимые с 1992 по 1999 гг. в Швеции, показали, что по сравнению с другими антидепрессантами СИОЗС были представлены в меньшей степени, и у жертв суицида младше 15 лет ($n=52$) в семи случаях были обнаружены антидепрессанты не из группы СИОЗС (Isacsson et al., 2005). В исследовании на основании британской базы данных исследований в области общей медицинской практики Jick и соавт. не обнаружили ни одного случая суицида у 6976 пациентов с депрессией в возрасте 10-19 лет, которым были назначены антидепрессанты. В этой возрастной группе в базе данных было зафиксировано 15 случаев суицидов, но у лиц, не принимавших антидепрессанты (Jick et al., 2004).

Grunebaum et al. (2004) представил результаты методологически очень тщательного анализа данных по США за период 1985-1999 гг., в котором учитывались такие параметры, как безработица и употребление алкоголя в качестве дополнительных факторов многомерного подхода. Взаимосвязь между суицидом, назначением антидепрессантов, безработицей и уровнем употребления алкоголя изучалась с помощью генерализованных линейных моделей. Проводили сравнение уровня суицидов в результате передозировки антидепрессантов группы СИОЗС и ТЦА. С 1985 по 1999 гг. уровень суицидов снизился на 13,5%, при этом большее снижение произошло у женщин, а уровень назначения антидепрессантов вырос в четыре раза, при этом рост назначений был преимущественно за счет СИОЗС. Наблюдалась обратная связь между уровнем назначения антидепрессантов группы СИОЗС и других антидепрессантов второго поколения и уровнем суицидов ($p=0,03$ и $p=0,02$ соответственно). При многомерном анализе с поправкой на безработицу и уровень у потребления алкоголя сохранялась обратная связь между уровнем назначения антидепрессантов группы СИОЗС и уровнем суицидов по стране ($p=0,03$). Похожий анализ данных по суицидам в США (Gibbons et al., 2005) содержит более дифференцированные результаты. В этом исследовании изучался период 1996-1998 гг. и была проведена классификация уровня суицидов в различных областях страны в зависимости от возраста, пола, уровня доходов, расы и уровня назначения антидепрессантов (выражаемого в количестве назначенных таблеток). В целом связь между назначением антидепрессантов и уровнем суицидов не была достоверной. При исследовании отдельных

классов антидепрессантов назначение СИОЗС и других антидепрессантов нового поколения не из группы СИОЗС (например нефазадона, миртазапина, бупропиона и венлафаксина) было связано с более низким уровнем суицидов (как внутри одного округа, так и между округами). Наблюдалась положительная связь между назначением ТЦА и уровнем суицидов, т.е. более высокий уровень назначения ТЦА бы связан с более высоким риском суицидов (что можно отчасти объяснить более высокой токсичностью ТЦА при приеме их с целью суицида). Была проведена поправка результатов на возраст, пол, расу, уровень доходов и с учетом различного уровня суицидов в зависимости от региона. Более высокий уровень суицидов в сельской местности был связан с более низким уровнем назначения антидепрессантов, более низким доходом и относительно более частыми назначениями ТЦА. Следует отметить, что в последующей работе авторы также отмечают похожие результаты в отношении назначения СИОЗС у подростков (Gibbons et al., 2006).

Таким образом, на основании приводимых здесь и дополнительных исследований и мета-анализов (Fergusson et al., 2005; Martinez et al., 2005). Cipriani и соавт. (Cipriani et al., 2005a) сделали следующий вывод в отношении депрессии у взрослых (*не у детей!*): «Принимая во внимание эти ограничения, мы можем сделать несколько полезных выводов в отношении клинической практики. Во-первых, существующие на сегодняшний день данные об отсутствии четкой взаимосвязи между СИОЗС и суицидом и явные доказательства эффективности применения антидепрессантов при фармакологическом лечении униполярной депрессии средней и тяжелой степени должны способствовать назначению эффективных доз антидепрессантов таким пациентам. Врачи должны принимать во внимание, что СИОЗС, также как и трициклики, могут привести к возникновению или усилению суицидальных мыслей и суицидальных попыток на ранних стадиях лечения, возможно, в связи с тем, что эти препараты в начале лечения могут вызывать возбуждение и активацию. На ранних стадиях лечения врачам следует запланировать частые визиты, а также учитывать возможность поддержки со стороны членов семьи и лиц, осуществляющих уход за больными». Кроме того, врачи должны проинформировать пациента о реальном времени наступления улучшения; слишком оптимистические ожидания со стороны пациентов и врачей могут привести к разочарованиям и, как следствие, к чувству безнадежности и суицидальности.

Помимо антидепрессантов, другие препараты, включая литий и антипсихотики, могут также значительно снизить уровень суицидов у пациентов с аффективными расстройствами, как было показано в мета-анализе (Baldessarini et al., 2003) и недавно проведенном исследовании (Angst et al., 2005). При анализе данных, полученных в ходе цюрихского когортного исследования, проведенном Angst, длительный прием антидепрессантов в виде монотерапии или с присоединением нейрореплетика или комбинации лития и антидепрессанта и/или нейрореплетика значительно снижал уровень суицидов, несмотря на то, что принимавшие препараты пациенты были более тяжело больны, чем те, кто не принимал препараты.

При взвешивании соотношения риск/польза антидепрессантов возникают споры по поводу того, что передозировка антидепрессантов потенциально смертельна и, таким образом, может быть рискованным снабжать пациентов с депрессией потенциальными средствами для совершения суицида. Однако новые антидепрессанты обладают широким диапазоном безопасных доз, что затрудняет летальную интоксикацию, и в нескольких исследованиях было показано, что данные лекарственные средства редко являются способом совершения суицида (Bradvik et al., 2005; Henriksson et al., 2001; Isacson et al., 1997). Кроме того, было продемонстрировано, что уровень летальной токсичности снижается с введением более новых антидепрессантов и снижением использования старых трицикликов (Morgan et al., 2004).

Подводя итоги, следует сказать, что данные рандомизированных контролируемых исследований о повышении частоты суицидального поведения противоречивы, но имеется большее количество доказательств, полученных в ходе эпидемиологических исследований, в пользу снижения уровня суицидов при терапии антидепрессантами. В отношении риска использования назначенных врачом антидепрессантов в качестве средства совершения суицида, риск летальной интоксикации антидепрессантами, хотя он очень редок, снижается по мере замещения классических антидепрессантов более новыми. Все более очевидно, что антидепрессанты являются ценными средствами предотвращения, а не провокации суицидов при депрессии (Goldney, 2006); на основании доступных фактов можно заключить, что любое повышение риска суицидов, которое может быть вызвано антидепрессантами в той или иной подгруппе (преимущественно подростковой) пациентов с депрессией, нивелируется преимуществами для здравоохранения вследствие улучшения диагностики и лечения депрессии.

12. Другие методы лечения депрессии

12.1. Психотерапия⁶³

Эмпирически подтвержденная психотерапия является действенной альтернативой и ее эффект повышается в комбинации с антидепрессивными средствами. Психотерапия может быть особенно полезной у таких пациентов с депрессией, как, например, беременные женщины, которые предпочитают избегать приема лекарственных средств. В неиндустриальных странах такая психотерапия, возможно, будет единственным целесообразным и доступным по цене методом лечения в случаях депрессии (Bolton et al., 2003).

Интерперсональная психотерапия (ИПТ) — ограниченный во времени, сфокусированный на диагнозе метод лечения, который оказывается эффективным как для «купирующего», так и для поддерживающего лечения большого депрессивного расстройства, что показано в многократных рандомизированных контролируемых исследованиях (Weissman et al., 2000). ИПТ определяет депрессию как излечимую медицинскую патологию, в которой нет вины пациента. Она делает акцент на взаимосвязь между настроением пациента и межличностными жизненными обстоятельствами. ИПТ демонстрирует не только уменьшение симптомов депрессии, но и укрепляет социальные навыки. При дистимии у ИПТ умеренная эффективность (Browne et al., 2002; Markowitz et al., 2005). Одно крупное исследование указывает на эффективность ИПТ (Интерперсональная терапия социальных ритмов) в качестве вспомогательного лечения биполярного расстройства (Frank et al., 2005). Другие исследования свидетельствуют о том, что интерперсональное консультирование (ИПК), кратковременная, сокращенная версия ИПТ, снижает симптомы субсиндромальной депрессии (Weissman et al., 2000).

Когнитивно-бихевиоральная терапия (КБТ) также показала свою эффективность в повторных рандомизированных контролируемых исследованиях при депрессии. Когнитивная терапия фокусируется на «автоматических» иррациональных мыслях, которые появляются в состоянии депрессии, особенно на «когнитивной триаде» негативных взглядов. Она состоит из негативных мыслей о самом себе («Я нехороший»), об окружающем («Все непреодолимо») и о будущем («Ничего хорошего уже не будет») (Beck et al., 1979). Пациентов учат находить до-

⁶³См. гл. 19.8. в Приложении 8 для более детальной информации о психотерапии.

казательства «за» и «против» негативных мыслей и находить более рациональный подход к реальности, чтобы перекрыть негативный, депрессивный образ мыслей. Когнитивная техника часто употребляется в комбинации с поведенческой терапией, например планирование деятельности, доставляющей удовольствие. Эти две техники используются вместе в разнообразных комбинациях, но КПТ используется значительно чаще, чем только когнитивная или только поведенческая терапия. У когнитивной терапии имеется «продленный эффект», который постоянно защищает от рецидива, даже когда заканчивается купирующая фаза лечения (Hollon et al., 2005a,b). Аналитическая когнитивно-бихевиоральная система психотерапии (Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP); McCullough, 2000) является смесью поведенческой, когнитивной, интерперсональной и психодинамической техники, разработанной специально для лечения хронической депрессии. В крупном исследовании выяснилось, что этот метод по эффективности эквивалентен нефазодону, а комбинация CBASP и нефазодона превосходила по эффективности отдельное применение психотерапии или антидепрессанта (Keller et al., 2000). Поскольку в этом исследовании не было плацебо-контроля, то эффективность CBASP нуждается в дальнейших подтверждениях.

Помимо эффективности в качестве купирующей терапии когнитивная терапия усиливает эффективность антидепрессантов, особенно в комбинированном лечении, возможно, благодаря влиянию на уровень серотонина и норадреналина (Gaszner, 2005).

Из-за относительно небольшого спонсирования исследований по психотерапии для лечения депрессии гораздо меньше, чем по фармакотерапии. Психотерапевтические исследования осложняются необходимостью составлять руководства по проведению терапии, обучать врачей следовать этим руководствам и проводить постоянный контроль соблюдения терапевтом рекомендаций при лечении пациентов путем записывания сеансов на кассету и оценки терапевтических сессий. Тем не менее серии рандомизированных исследований показали одинаковую эффективность эмпирической психотерапии и фармакотерапии при лечении амбулаторных пациентов с большим депрессивным расстройством без бреда. Одним из первых ключевых исследований была совместная исследовательская программа по лечению депрессии NIMH (NIMH Treatment of Depre-

ssion Collaborative Research Program (Elkin et al., 1989)), в которой сравнивались имипрамин, таблетки плацебо, ИПП и КБТ при лечении 250 амбулаторных пациентов с большой депрессией. В этом 16-недельном исследовании у всех методов лечения оказалась одинаковая эффективность, но у имипрамина и ИПП эффективность была выше в отношении пациентов с более тяжелой депрессией (HAM-D >20) по сравнению с плацебо совместно с клиническим ведением.

На основании результатов контролируемых исследований эффективности интерперсональная психотерапия и когнитивно-поведенческая терапия (КБТ) должны быть включены в алгоритмы стандартного лечения депрессивных расстройств. ИПП и КБТ уже включены во многие профессиональные и национальные терапевтические руководства (Karasu et al., 1993; Tylee, 2006; van den Broek, 2005). Для пациентов с хронической или тяжелой депрессией комбинация фармакотерапии и одного из эмпирически валидизированных методов психотерапии может быть предпочтительна, чем какой-либо один из этих методов лечения (Rush and Thase, 1999). Также в недавнем опубликованном мета-анализе комбинированная терапия превосходила психотерапию, но это было верно только в отношении хронической депрессии умеренной тяжести. В случае нехронической депрессии разницы не выявлялось (de Maat et al., 2007).

12.2. Электросудорожная терапия⁶⁴

ЭСТ — это безопасная индукция серии генерализованных эпилептических пароксизмов для терапевтических целей с использованием техники коротко-импульсной стимуляции под анестезией и мышечной релаксацией. Обязательным является информированное согласие⁶⁵ пациента или ответственного законного опекуна. Со времен первых публикаций превосходная терапевтическая эффективность этого метода была описана в обширных исследованиях (Abrams, 2002; Baghai et al., 2005; ECT review group, 2003).

⁶⁴См. гл. 19.3. в Приложении 3 для дополнительной информации для ЭСТ.

⁶⁵Исключением могут быть опасные для жизни состояния, при которых нет возможности получить информированное согласие в силу особенностей психического состояния. ЭСТ в этих случаях может быть назначена только после легальной авторизации и подписания информированного согласия законным представителем пациента. Эти процедуры различаются в разных странах, и в некоторых из них врачи имеют право самим решать вопрос об ЭСТ.

Блок-схема 12. Рекомендации ВОЗ относительно применения ЭСТ (World Health Organization, 2005)

- В соответствии с рекомендациями ВОЗ ЭСТ, как никакой иной вид лечения, может быть назначена только после получения информированного согласия.
- ЭСТ должна проводиться в так называемой модифицированной форме (обновленной по сравнению со стандартной процедурой), т.е. с использованием анестезии и миорелаксантов.
- Практическое использование немодифицированной ЭСТ должно быть прекращено, хотя до настоящего времени этот метод еще используется в некоторых странах в силу традиции и по финансовым причинам.

12.2.1. ЭСТ как метод первого выбора

В случае отказа от употребления пищи и жидкости и при тяжелых психомоторных нарушениях ЭСТ является одной из самых безопасных терапевтических возможностей самой быстрой редукции симптомов (Gangadhar et al., 1982). Следовательно, депрессивный ступор и истощение, как при меланхолической, так и при психотической депрессии, могут быть показаниями первого выбора для ЭСТ, опережая другие методы лечения. Если предполагаются такие состояния, как тяжелая психотическая симптоматика и высокий суицидальный риск, когда быстрое улучшение является решающим для пациента, возможность проведения ЭСТ должна быть рассмотрена раньше других терапевтических стратегий (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy et al., 2001). В случаях психотической депрессии уровень ремиссии при применении ЭСТ приближается к 90% с улучшением состояния в течение 10-14 дней (Petrides et al., 2001). Риск суицида, являющийся показателем тяжелого психического заболевания, быстро снижается при применении ЭСТ, хотя в дальнейшем нужно уделять больше внимания стабилизирующему лечению для поддержания положительных эффектов терапии (Kellner et al., 2005). Также другие острые психотические синдромы, такие как тяжелое возбуждение, например при спутанной мании и злокачественной кататонии в рамках системных заболеваний (как системная красная волчанка), злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) и токсичность (непереносимость) лекарственных препаратов, возможно, требуют ЭСТ в качестве терапии первой линии (Abrams, 2002; Baghai et al., 2005), и в частности, при трудностях дифференциации ЗНС и злокачественной кататонии. Интенсивная ЭСТ, особенно применяемая ежедневно, снижает высокий уровень смертности, связанный со злокачественной кататонией и спутанной манией (Fink, 1999; Fink and Taylor, 2003). К тому же когда депрессия, мания и психотические симптомы присутствуют в рамках

системных заболеваний или в течение ранних сроков беременности и периода грудного вскармливания, назначение медикаментозных средств часто противопоказано и ЭСТ становится полезной терапевтической возможностью. В случае тяжелой депрессии, развития угрожающих жизни побочных явлений при приеме антидепрессантов и в случаях тяжелых нежелательных явлений вследствие приема нейролептиков пациентами с психотической депрессией монотерапия ЭСТ может быть безопасной терапевтической стратегией первого выбора. Это также является оправданным для пациентов, страдающих тяжелыми соматическими заболеваниями, если есть риск их ухудшения при приеме антидепрессантов и антипсихотиков (Beliles and Stoudemire, 1998; Franco-Bronson, 1996; Rothchild, 1996). В дополнение к этому нужно учитывать, что длительное и хроническое течение эпизода при депрессивных расстройствах — это предикторы терапевтической резистентности к фармакотерапии и ЭСТ (Beliles and Stoudemire, 1998; Prudic et al., 1990). Поэтому в будущем как можно большее число пациентов должны быть информированы обо всех этих вариантах терапевтического ответа, для того, чтобы совместно участвовать в принятии решения по поводу их антидепрессивного лечения. Однако это стигматизирующая процедура, и в некоторых юрисдикциях имеются даже законодательные ограничения ее использования (Ottoson et al., 2004).

12.2.2. ЭСТ как терапевтический метод второго выбора

Больше всего ЭСТ используется у пациентов, у которых не было достигнуто ремиссии с помощью адекватной медикаментозной терапии или у тех, у кого курс терапии был прерван из-за токсичности препарата (Abrams, 2002; Baghai et al., 2005). Тем не менее в случаях отсутствия клинического эффекта после первых двух курсов фармакологического лечения (при так называемой фармакотерапевтической резистентности) пациенты редко получают ЭСТ (Möller, 1997; Prudic et al., 1996; Sac-

keim, 2001; Warneke, 1993). Использование ЭСТ значительно улучшает ответ на проводимую терапию (Davidson et al., 1978; Folkerts et al., 1997; Kroessler, 1985). Это в первую очередь проявляется у пациентов, страдающих психотической депрессией, даже тех, которые до этого принимали антипсихотики в достаточных дозировках (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001; Folkerts et al., 1997). Непереносимость побочных эффектов антидепрессивной терапии, коморбидные соматические расстройства, возникающие в процессе фармакологического лечения (там же; Rasmussen et al., 2002) или ухудшение депрессивных проявлений, включающее выраженную суицидальность в процессе антидепрессивной терапии, также могут быть основанием для применения курса ЭСТ (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001).

12.2.3. Стабилизирующая ЭСТ и поддерживающая ЭСТ (С-ЭСТ)⁶⁶

Как описано в гл. 9.2, кроме фармакологического и психотерапевтического стабилизирующего лечения, особенно после неэффективности фармакотерапии, ЭСТ также является эффективным профилактическим инструментом (Kellner et al., 2005; Sartorius and Hehn, 2005).

Продолжение ЭСТ должно быть принято во внимание в случаях возврата депрессивной симптоматики, особенно когда адекватная фармакотерапия неэффективна. Даже если в анамнезе отдельного пациента обнаруживается повышенный риск возврата депрессивной симптоматики в течение продолжительной фармакотерапии как антидепрессантами, так и типостимуляторами, С-ЭСТ должна быть частью лечебного плана (Frey et al., 2001; McCall, 2001; Rabheru and Persad, 1997). Обычная клиническая процедура — это продление интервалов лечения согласно индивидуальным клиническим требованиям. В процессе купирующего лечения пациент обычно получает два или три курса

ЭСТ в неделю. В последующем обычно один раз в неделю на протяжении 4–8 недель, затем один раз — каждые 2 недели и один — каждые 4 недели. Такая частота должна поддерживаться на протяжении 6 месяцев. Часто используются альтернативные стратегии (так называемый стиль кафетерия — *cafeteria style*), когда индивидуально решается, использовать ли С-ЭСТ, если появляются первые признаки возврата депрессивной симптоматики (Abrams, 2002; Fink et al., 1996a). Регулярная еженедельная оценка помогает судить о необходимости сокращать свободные от терапии интервалы на индивидуальных основаниях. Такая оценка обязательна во время попытки прекратить проведение ЭСТ после 6 месяцев. Когда снова появляется депрессивная симптоматика, ЭСТ должна быть возобновлена как можно быстрее.

12.2.4. Побочные эффекты

Чаще всего сразу же возникающие побочные эффекты ЭСТ — это головная боль, тошнота и рвота (необходимо различать с действием анестезии). В редких случаях затяжные приступы требуют применения антиконвульсантов (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001). Вследствие индивидуального предрасположения или неблагоприятных фармакологических взаимодействий (например с литием) эффект миорелаксаторов может оказаться чрезмерным, что потребует более длительного периода искусственного дыхания. При биполярной депрессии ЭСТ может вызвать гипоманию или манию («инверсию») (Angst et al., 1992). Все пациенты после приступа находятся в состоянии спутанного сознания.

Наряду с этими типичными побочными эффектами являются преходящие когнитивные нарушения, которые чаще всего встречаются при билатеральной, чем при унилатеральной методике, и при высоких дозировках в сравнении с низкими (EST review group, 2003). Они включают нарушения кратковременной памяти (van Waarde and Stek, 2001), затягивание периода восстановления ориентировки после приступа, более выраженные нарушения памяти антероградной и ретроградной амнезией и, реже, нарушения долговременной автобиографической памяти (Lisanby et al., 2000). Почти все пациенты сообщают о постепенном исчезновении когнитивных нарушений после завершения курса ЭСТ (Devanand et al., 1991). Современные усовершенствования в использовании ЭСТ включают методы поддержания хорошей терапевтической эффек-

⁶⁶Термины «стабилизирующее лечение» и «стабилизирующая ЭСТ (С-ЭСТ)» в основном используются для характеристики поддерживающего лечения после успешной терапии начальной фазы. Это иногда отличается от поддерживающей терапии и поддерживающей ЭСТ (П-ЭСТ) (Sartorius et al., 2005a) из-за теоретических рассуждений о переходе к профилактическому лечению в предотвращении новых эпизодов депрессии. Так как этот интервал не может быть точно определен у каждого конкретного пациента, в дальнейшем в тексте будет использоваться только термин С-ЭСТ.

тивности вместе с улучшением устойчивости относительно развития когнитивных нарушений. Используя модифицированные методики ЭСТ (Ghaziuddin et al., 2000), включая бифронтальную стимуляцию пульса, анестезию с мышечной релаксацией и с оксигенацией, можно существенно снизить эти риски (Ghaziuddin et al.; Sackeim et al., 1993; Sackeim et al., 2000). Катамнестические исследования показывают редукцию когнитивных побочных эффектов после курса ЭСТ или даже улучшение, в сравнении с периодом, предшествующим этому лечению (Baghai et al., 2005).

Множество клинических сообщений и контролируемые исследования подтверждают, что ЭСТ не вызывает ни долговременных функциональных, ни структурных повреждений ЦНС (Devanand et al., 1991; Krause et al., 1988; Lisanby et al., 2003b), но необходимы дальнейшие исследования долговременных когнитивных побочных эффектов.

12.2.5. Безопасность

В целом, ЭСТ — это один из наиболее хорошо переносимых способов антидепрессивной терапии с низким риском развития тяжелых осложнений, даже ниже, чем при применении трициклических антидепрессантов (Abrams, 2002; American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001). Уровень смертности в процессе ЭСТ варьирует от 1:50,000 до 1:25,000 случаев лечения (Abrams, 2002; American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001). В менее чем 1 на 10,000 случаев лечения возникают тяжелые осложнения, требующие специального внимания (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy et al., 2001; Nuttall et al., 2004; Shiwach et al., 2001).

12.3. Другие нефармакологические методы лечения

12.3.1. Введение

В течение последнего десятилетия наряду с новыми антидепрессивными препаратами исследовались и некоторые новые биофизические подходы в лечении большого депрессивного расстройства: повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS), стимуляция блуждающего нерва (VNS), магнитоконвульсивная терапия (MST) и, совсем недавно, глубокая стимуляция мозга (DST). Эти методы принято объединять, так как их действие прямо или опосредованно направлено на те области мозга, которые

имеют отношение к патофизиологии большого депрессивного расстройства. Все методы, за исключением MST, отличаются от электросудорожной терапии механизмом действия, однако они часто обсуждаются именно в сравнении с ЭСТ. VNS, rTMS, MST и DBS разрабатываются в соответствии с гипотезой, основанной на распространённом взгляде на депрессию как на церебральное расстройство, которое влияет на проводящие пути, соединяющие кортикальные, субкортикальные и лимбические отделы, и на их нейротрансмиттеры и молекулярные медиаторы (Padberg and Möller, 2003). Тем не менее эти методы мозговой стимуляции используют разные «окна» доступа к анатомически определенным проводящим путям, связанным с функциональными изменениями в течение острого эпизода, и, вероятно, модулируют систему в направлении нормальной регуляции настроения и эмоций. В настоящее время rTMS главным образом направлена на кортикальные префронтальные участки (George et al., 2003; Padberg et al., 2003), тогда как VNS включает систему центростремительной афференции к вагусным ядрам и ядрам солитарного тракта в стволе мозга, которые связаны с областями мозга, вовлеченными в регуляцию настроения, такими как амигдала, гиппокамп и голубое пятно (George et al., 2003).

При проведении MST используется такой эффект ЭСТ, как индуцирование генерализованных терапевтических припадков с целью лечения депрессии. Вместе с тем, метод кажется более избирательным по сравнению с ЭСТ в смысле минимизации побочных эффектов, и частично проявляет свои эффекты на уровне фронтальных и префронтальных кортикальных и субкортикальных областей (Lisanby et al., 2003b). Совсем недавно интересные данные были представлены при использовании DBS для стимуляции цингулярной области (область Бродмана 25), которая метаболически избыточно активна при резистентной к терапии депрессии, и после выздоровления была показана нормализация этой активности (Greenblatt et al., 1964; Lisanby et al., 2003b). Тем не менее и другие регионы в базальных ганглиях и их проводящих путях в префронтальную лимбическую область могут стать предполагаемыми целями для дальнейших исследований.

Психирургические методы, такие как стереотаксическое использование билатеральных орбитально-медиальных повреждений для преодоления тяжелой резистентной депрессии, развиваются в том же направлении, однако не имеют существенного клинического значения в настоящее время (Sachdev et al., 2005). Более того, ци-

гун-терапия также упоминалась среди физических вариантов лечения депрессии, однако эмпирические данные недостаточны для интерпретации и могут в основном играть роль в традиционной китайской медицине (Cheng et al., 2005).

Новые нефармакологические методы уже опробованы в некоторых странах при лечении депрессий. TMS используются в Канаде и Израиле, VNS одобрено FDA в США в качестве дополнительного средства при лечении депрессий.

12.3.2. Повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS)⁶⁷

Транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS) была впервые введена в 1985 г. Barker et al. как неинвазивный инструмент для электромагнитной стимуляции первичной моторной коры у человека (Lisanby et al., 2003b) и превратилась в мощный исследовательский инструмент в нейрофизиологии и в когнитивных нейронауках. В качестве антидепрессивной терапии мишенью rTMS обычно является дорсолатеральная префронтальная кора, что основано на имитационных данных, показывающих обратимые функциональные изменения в этой области. В большинстве исследований выбрана левая префронтальная кора в связи с наблюдаемой асимметрией префронтальных функций, ассоциированных с большим депрессивным расстройством (Lisanby et al., 2003b). В работах использовалось большое количество различных стимуляционных характеристик, например частота и интенсивность стимуляции (Padberg and Möller, 2003), и обычная продолжительность лечения составляла от 1 до 4 недель терапии.

Было проведено около 25 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний, включающих около 750 пациентов, страдающих большими депрессивными эпизодами, для изучения безопасности и эффективности rTMS как антидепрессивного вмешательства (Berman et al., 2000b; Dolberg et al., 2002; Garcia-Toro et al., 2001a; Garcia-Toro et al., 2001b; Rauffmann et al., 2004; Loo et al., 2003; Miniussi et al., 2005; Mosimann et al., 2004; Nahas et al., 2003; Padberg et al., 1999; Padberg et al., 2002; Padberg and Möller, 2003; Pascual-Leone et al., 1996; Rossini et al., 2005). В большинстве этих испытаний наблюдались значимые различия между плацебо и новым методом, когда антидепрессивные эффекты ранжировались от умеренных до значительных. Вследствие методологических ограничений многих из этих ис-

пытаний из-за очень маленьких объемов выборки, трудностей контролирования плацебо rTMS эффекта и коротких периодов наблюдения настоящая оценка эффективности более скромная, чем в период начального энтузиазма по поводу терапевтического потенциала rTMS. Было проведено несколько мета-анализов (Berman et al., 2000b; Burt et al., 2002; Couturier, 2005; Dolberg et al., 2002; Ebmeier et al., 2006; Garcia-Toro et al., 2001a; Martin et al., 2003; Pascual-Leone et al., 1996; Schulze-Rauschenbach et al., 2005), поддерживающих антидепрессивную эффективность rTMS, но клинические эффекты не слишком сильны и клиническое значение остается сомнительным. rTMS также сравнивалась с ЭСТ в пяти параллельных исследованиях (Grunhaus et al., 2000; Grunhaus et al., 2003; Pridmore et al., 2000; Schulze-Rauschenbach et al., 2005), где было обнаружено, что rTMS сравнима по эффективности с ЭСТ у пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством без психотических проявлений (Grunhaus et al., 2000). Четыре исследования изучали комбинированное лечение активной rTMS и антидепрессантом в сравнении с симуляцией rTMS и антидепрессантом в целях ответа на вопрос, может ли rTMS повышать эффективность антидепрессантов (Lisanby et al., 2001b; Rumi et al., 2005), но только в одном исследовании, где rTMS комбинировалась с амитриптилином, было обнаружено значимое преобладание эффективности комбинированной активной терапии (Rumi et al., 2005). Не считая единичных работ и отчетов о единичных случаях, мало что известно о стабильности эффектов и потенциальной поддерживающей терапевтической тактике (Pascual-Leone et al., 1996), а наиболее достоверные данные указывают на кратковременность эффектов после завершения rTMS терапии (Pascual-Leone et al., 1996; Schule et al., 2003). rTMS кажется безопасным и хорошо переносимым для пациентов методом в пределах определенного ряда характеристик стимуляции (Wassermann, 1998).

В заключение заслуживают внимания данные об антидепрессивной эффективности высокочастотной rTMS на левую дорсолатеральную префронтальную кору, применяемую в течение 2-4 недель, и rTMS может быть успешно использована как вспомогательное средство при антидепрессивной терапии. Однако, согласно известным методологическим ограничениям предыдущих клинических испытаний, нет еще достаточно обоснованных доказательств антидепрессивной эффективности rTMS. Она разрешена только в Канаде и Израиле как средство для самостоятельного лечения депрессии.

⁶⁷Для более подробной информации см. гл. 19.4 в Приложении 4.

12.3.3. Транскраниальная стимуляция прямым током

Транскраниальная стимуляция прямым током (tDCS) является техникой стимуляции с потенциальным положительным влиянием на лечение депрессии, которая исследуется в настоящее время. Плацебо-контролируемое РКИ 40 пациентов с депрессией предполагает наличие положительного влияния tDCS левой дорсолатеральной области префронтальной коры, которое сохраняется на протяжении месяца после окончания лечения (Boggio et al., 2007b). При проведении лечения нет необходимости в анестезии, и общая переносимость процедуры очень хорошая. Кроме того, имеются данные об улучшении когнитивной функции (Boggio et al., 2007a). Несмотря на повышенный интерес к новым нефармакологическим лечебным стратегиям (Rau et al., 2007) на сегодняшний день tDCS находится на очень ранней стадии развития в качестве лечебной методики в отношении депрессии и отчеты об ее антидепрессивной эффективности нуждаются в воспроизведении результатов.

12.3.4. Магнитно-конвульсивная терапия (MST)

MST — это вариант повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции (rTMS), которая использует более высокие параметры факторы стимуляции (40% большей мощности в сравнении со стандартной rTMS-стимуляцией, более высокая частота и пролонгированный импульс около 0,4 мс) в сравнении с обычной rTMS для намеренного индуцирования эпилептического припадка в терапевтических целях. Предполагается, что MST может стать видом конвульсивной терапии, которая сохранит терапевтическую эффективность ЭСТ со снижением побочных эффектов, поскольку MST должна индуцировать вторичный генерализованный припадок более селективно в определенных областях мозга (Lisanby et al., 2003b), т.к. магнитное поле может беспрепятственно проходить сквозь кожу и кости черепа. Были опубликованы исследования на животных и данные клинических пилотных испытаний об эффективности при депрессии, которые подтверждают эту идею (Lisanby et al., 2001c; Lisanby et al., 2003a; Moscrip et al., 2005). Антидепрессивная эффективность MST в настоящее время исследуется, и до сих пор имеются в распоряжении только отчеты о единичных случаях (Lisanby et al., 2001a; Moscrip et al., 2005). MST остается на ранней стадии разработки (Lisanby et al.,

2003a), и поэтому применение ее ограничено рамками экспериментальных терапевтических моделей.

12.3.5. Стимуляция блуждающего нерва (VNS)⁶⁸

В 80-е и 90-е гг. прошлого столетия VNS разрабатывалась на животных моделях в связи с предполагаемой антиконвульсивной активностью метода и была внедрена в обычную терапевтическую практику лечения резистентных фокальных припадков около 10 лет назад, что включало согласие FDA (США). Теоретический анализ функциональной анатомии блуждающего нерва, разрабатываемой не только в областях мозга, имеющих значение для контроля настроения и эмоций, а также и результаты научных наблюдений изменения настроения у пациентов с эпилепсией, перенесших VNS, положили начало для использования VNS в практике депрессивных расстройств (George et al., 2003). VNS была исследована в серии открытых и контролируемых исследований в группах депрессивных пациентов согласно специально разработанной программе, и недавно были опубликованы результаты завершеного исследования (George et al., 2005; Nahas et al., 2005; Rush et al., 2000; Rush et al., 2005b; Rush et al., 2005a; Sackeim et al., 2001).

Результаты открытого пилотного исследования (Rush et al., 2000; Sackeim et al., 2001) дали основу для двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового испытания, включающего 235 пациентов, которые получали как активную, так и плацебо-стимуляцию в течение 10-недельного периода (Rush et al., 2005a). После завершения купирующего периода терапии все пациенты получали продолжение лечения, и недавно были опубликованы долгосрочные данные о 205 пациентах после 12-месячной стимуляции (Rush et al., 2005b). В настоящем исследовании не было найдено никакой разницы ни в первичных, ни во вторичных результатах, между группами пациентов, подвергшихся терапии VNS и плацебо (Rush et al., 2005a). Чтобы проверить клиническую значимость долговременной эффективности, было начато последующее сравнительное испытание с теми же заключительными критериями, что и в контролируемых исследованиях VNS, включающее 124 пациента, которые получали «обычную терапию» («treatment as usual» — TAU) (George et al., 2005). Спустя 12 месяцев клинический ответ на-

⁶⁸Для более подробной информации см. гл. 19.5. в Приложении 5.

блюдался у 29,8% пациентов, включенных в VNS-исследование, тогда как только 12,5% ответили на TAU-терапию, ремиссия была достигнута в 17,1% при VNS-исследовании в сравнении с 6,7% при TAU-терапии (George et al., 2005). Относительно безопасности VNS, и результаты работ по эпилепсии существенно подтверждают это, при VNS наблюдались случаи развития вокальных нарушений, кашля, диспноэ, болей в шее, дисфагии, ларингоспазма, парестезий и фарингита (Rush et al., 2005a), эти побочные эффекты могли постепенно уменьшаться в течение терапии (Rush et al., 2005b).

Основываясь на эффективности и безопасности данных о VNS терапии, VNS недавно была одобрена FDA (США) как дополнительное средство для поддерживающей терапии хронической или рекуррентной депрессии у пациентов от 18 лет, которые перенесли большой депрессивный эпизод и не дали должного ответа на 4 или более адекватно подобранных антидепрессанта. Несмотря на это одобрение до конца не известно, обладает ли VNS антидепрессивным эффектом, превышающим плацебо или другие способы терапии, и необходимо проводить дальнейшие контролируемые аналогичные долговременные испытания. Из-за своей инвазивной природы использование VNS необходимо ограничить для исключительных случаев, когда существует высокая потребность в таком лечении, а другие вмешательства не дали результата. В то же время в некоторых работах говорится о предполагаемой связи VNS (при лечении эпилепсии) и внезапной смерти (Annegers et al., 2000; Schachter, 2006).

12.3.6. Глубокая стимуляция мозга

Глубокая стимуляция мозга (DBS) — признанный способ терапии труднокупируемой болезни Паркинсона (PD) и других двигательных расстройств, при которых обычно наблюдается стимуляция субталамических ядер, внутреннего бледного шара или таламуса (Mayberg et al., 2005). Вживляемая стимуляционная система, подобная VNS, использует в качестве стереотаксической мишени релевантные области мозга и генерирует функциональные нарушения в областях, где развиваются симптомы PD и других двигательных расстройств. Об использовании DBS в лечении психических расстройств были опубликованы только отчеты о частных случаях обсессивно-компульсивного расстройства или синдрома Туретта (Mayberg et al., 2005). Совсем недавно Helen Mayberg с коллегами (Mayberg et al., 2005) опубликовали 6 наблюдений пациентов, которым проводилась DBS

цингулярной области, исследователи гипотетически опирались на предыдущие работы, показавшие вовлеченность этой области при острой тоске у здоровых добровольцев, и показали антидепрессивный терапевтический эффект у депрессивных пациентов (Kopell et al., 2004; Mayberg et al., 1999; Mayberg et al., 2005). Авторы наблюдали выраженную и длительную редукцию депрессивных симптомов у 4 из 6 пациентов, ассоциированную со значительной редукцией нарушения локального церебрального кровотока, также как изменения в стволовой лимбической и прилежащих кортикальных областях, что было показано при помощи позитронной эмиссионной томографии (Mayberg et al., 2005).

Терапия DBS пока что ограничивается экспериментальными вмешательствами при депрессии, и необходимо провести дальнейшие широкие методологические поиски для развития данного подхода с целью дальнейшего его клинического применения в терапии (Sclapfer and Lieb, 2005).

12.3.7. Полная или частичная депривация сна (терапия бессонницей)⁶⁹

Полная депривация сна (TSD) — это нефармакологическое вмешательство, которое достигает быстрого антидепрессивного эффекта примерно у 60% -70% депрессивных пациентов, которые проводят без сна всю ночь и следующий день (Benedetti et al., 2005; Wirz-Justice et al., 2005; Wu and Bunney, 1990). Депривация позднего ночного сна (частичная депривация сна, PSD), когда пациентов будят между 1 и 2 часами ночи и они не спят до конца этого дня, хотя бы до 8 часов вечера, также является эффективным и быстрым, как и TSD, методом лечения, но лучше переносится депрессивными пациентами (Schilgen Tulle, 1980). В противоположность этому ранняя ночная депривация сна неэффективна в лечении депрессии (Wu and Bunney, 1990). В последнее время наряду с хронобиологическими терапевтическими механизмами дискутируется также индукция гиппокампального нейрогенеза как возможного механизма действия депривации сна (Grassi et al., 2006). Клиническое применение TSD ограничилось с тех пор, как стали наблюдаться частые рецидивы после депривации сна у большинства пациентов (Wu and Bunnen, 1990). Для предотвращения рецидива после депривации сна использовались комбинации с литием (Benedetti

⁶⁹См. гл. 19.7. в Приложении 7 для дополнительной информации о хронотерапии.

et al., 1999; Grube et al., 1990), пиндололом (Smeraldi et al., 1999), терапией светом (Colombo et al., 2000; Neumeister et al., 1996) или с последовательным применением PSD до 2 раз в неделю (Kuhs et al., 1996; Kuhs et al., 1998). Позднее было показано в нескольких клинических исследованиях, что «фаза прогресса» периода сна после депривации может быть использована для предотвращения рецидива примерно у 60% респондеров (Kuhs et al., 1998; Lee et al., 1999). Тем не менее в связи с общей более низкой эффективностью в сравнении с другой антидепрессивной терапией и кратковременностью эффектов депривация сна используется в клинической практике преимущественно для усиления терапевтического эффекта, достигнутого за счет другой терапии.

12.3.8. Терапия ярким светом (фототерапия)

При сезонных аффективных расстройствах терапия ярким белым светом дает отчетливый антидепрессивный эффект (Lee et al., 1999; Rosenthal et al., 1985). Для других показаний, таких как несезонное депрессивное расстройство, считается необходимым проведение дальнейших исследований для установления эффективности фототерапии (Benedetti et al., 2001; Compton et al., 2000; Prasko et al., 2002). Некоторые работы показали хороший результат у депрессивных пациентов, получавших терапию ярким светом в качестве потенцирования антидепрессивной фармакотерапии (Benedetti et al., 2003; Loving et al., 2002). В недавних исследованиях фототерапия была также предложена как эффективный дополнительный метод лечения несезонных униполярных и биполярных депрессий (Martiny et al., 2005a; Martiny et al., 2005b; Terman et al., 2005). Тем не менее согласно факту, что некоторые сообщения об эффективности фототерапии не придерживаются строгой исследовательской модели, необходимо провести больше рандомизированных контролируемых исследований для адекватной оценки терапевтического влияния фототерапии на несезонную депрессию (Golden et al., 2005). В связи с этим фототерапия рекомендуется как метод первого выбора только для лечения сезонной депрессии (Lam et al., 2006; Ruhrmann et al., 1998), в то время как при других формах депрессии она якобы должна использоваться как дополнительный метод для повышения эффективности лечения депрессии.

12.3.9. Упражнения

Ряд публикаций обсуждают теоретические основы полезного эффекта физических упражнений в лечении БДР. Кроме того, в статьях говорится о рекомендации физических упражнений в качестве многообещающего поведенческого метода, по крайней мере в качестве дополнения к основной терапии депрессии (Craft and Perna, 2004; North et al., 1990). Были описаны даже долговременные изменения и антидепрессивная эффективность в течение 20 недель терапии упражнениями (Singh et al., 2001). Тем не менее в детальных сообщениях и мета-анализах было отмечено, что эффективность упражнений в редукации симптомов депрессии не может быть установлена из-за существующей до сих пор методологической слабости во всех опубликованных статьях по влиянию упражнений на большое депрессивное расстройство (Barbour and Blumenthal, 2005; Lawlor and Horker, 2001). Поэтому необходимо констатировать, что в настоящее время упражнения могут быть рекомендованы только в качестве дополнительного терапевтического метода во время основной антидепрессивной терапии (Trivedi et al., 2006b; Trivedi et al., 2006c). Кроме того, существует несколько ограниченных данных в поддержку эффективности йоги, дыхательных упражнений, как дополнительного метода лечения депрессии (Jorm et al., 2002), но уровень предполагаемой эффективности в настоящее время оценить невозможно.

12.3.10. Акупунктура⁷⁰

Согласно факту, что использование дополнительных и альтернативных методов лечения значительно распространено у пациентов, страдающих депрессивными расстройствами (Kessler et al., 2001), необходимо оценить фактические знания об основных терапевтических методах в этой области. Акупунктура имеет долгую историю в восточной культуре, и традиционная китайская медицина описывает влияние акупунктуры на баланс здоровья и энергии в человеческом теле. Традиционная акупунктура заключается в введении игл в специальные триггерные точки в различные части тела.

Несмотря на большое количество опубликованных работ в этой области, последние отчеты описывают недостаточность доказательств, чтобы оценить эффективность акупунктуры в срав-

⁷⁰Для дополнительной информации см. гл. 19.6. в Приложении 6.

нении с фармакологической антидепрессивной терапией (Smith and Hay, 2005). Также необходимо определить компетентность врачей и соответствие пациентов в клинических испытаниях при помощи стандартизации результатов, прежде чем давать клинические и научные рекомендации (Smith and Hay, 2005).

Хорошо известны и описаны безопасность и переносимость акупунктуры. Особенно в исследованиях сравнения ТЦА и акупунктуры обычные побочные эффекты были намного меньше в группе лечения акупунктурой (Luo et al., 1998). Работ по сравнению новых, лучше переносимых антидепрессантов с акупунктурой до сих пор не было опубликовано.

13. Антидепрессанты в лечении тревожных расстройств⁷¹

Доказанная эффективность антидепрессивных препаратов в ослаблении тревожных симптомов у пациентов с депрессивными расстройствами, естественно, побуждает к исследованиям их способности ослаблять симптомы и восстанавливать связанную с заболеванием нетрудоспособность пациентов с тревожными расстройствами, включая генерализованное тревожное расстройство (ГТР), паническое расстройство, социальную фобию (известную также как социальное тревожное расстройство), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и обсессивно-компульсивное расстройство. В клинической практике необходимость лечения может быть определена тяжестью и устойчивостью симптоматики, уровнем нетрудоспособности и влиянием на социальное функционирование; на выбор лечения влияют некоторые характеристики пациента (такие как предыдущий опыт лечения, сопутствующая терапия и наличие противопоказаний), обоснование использования препаратов, предпочтения врача и пациента и локальная доступность предложенного лечения (Baldwin and Polkinghorn, 2005).

14. Экономика здравоохранения: стоимость болезни

14.1. Предпосылки

Первостепенные и основные цели служб психического здоровья состоят в облегчении симптомов заболеваний и улучшении качества жизни паци-

ентов. Однако повсеместно признается необходимость принимать к сведению и экономическую оценку. Хорошо обоснованным можно считать мнение о значительных и многообразных затратах, связанных с проблемами психического здоровья, которые ложатся на самих больных, на их семьи, учреждения здравоохранения, другие службы и на национальную экономику. Вторая причина для того, чтобы обратить внимание на экономические выкладки — постоянно возрастающая цена лечения. Новейшие модели терапии психических заболеваний, включая новейшие препараты для лечения депрессий, имеют более высокую рыночную стоимость, чем старые методы, и потенциально могут их вытеснить. Это поднимает вопросы об экономической рентабельности новейших методов терапии. И третье, во многих странах лучше понимается взаимосвязь психических заболеваний, занятости и социального отвержения (а потенциал эффективного лечения может распространиться на многие сферы жизни), поэтому возрастает интерес министерств, ответственных за трудоустройство и финансы, к проблеме психического здоровья.

Фундаментальная, распространённая, стойкая и самая важная причина, поддерживающая интерес к экономике депрессии, состоит в том, что профессиональных, фармацевтических и других ресурсов, требующихся для предоставления терапии и поддержки, недостаточно. Недостаточность средств — основная черта служб здравоохранения всех обществ. В свете этой недостаточности приходится выбирать альтернативный путь использования сходных ресурсов и служб. Экономика, в особенности экономическая оценка, стремится предоставить организаторам здравоохранения данные, информирующие и помогающие принимать решения по распределению имеющихся ресурсов.

14.2. Явные издержки депрессии

Издержки депрессии обычно вычисляются путем проведения исследований рентабельности («затраты—эффективность»), оценивающих затраты ресурсов, понесенных вследствие заболевания. Экономические затраты болезней или состояний вытекают из многих факторов:

- Распространенность
- Условия лечения и уровень сервиса
- Влияние болезни на работоспособность

Издержки, высчитываемые в медицинских экономических исследованиях, делят на прямые и непрямые затраты. Прямые затраты (издержки) включают затраты на лечение, в случае с депрес-

⁷¹См. гл. 19.9 в Приложении 9 для более подробной информации.

сией они могут включать стоимость первичного и повторных наблюдений и стоимость антидепрессивных препаратов. Непрямые издержки включают экономические потери в результате преждевременной смертности (оцениваемые по потере продуктивности в результате потерянных лет жизни), абсентеизма (дней невыхода на работу в результате депрессии) и презентеизма (присутствия на работе при сниженной продуктивности).

Результаты медико-экономических исследований выражаются в денежной форме и оценке влияния общего бремени определенных заболеваний на общество. Такая оценка полезна, но не показательна — она не сообщает нам ничего о том, в каком лечении есть потребность и какое лечение наиболее рентабельно. Имеется множество исследований рентабельности для депрессии. Мы суммируем несколько наиболее ярких иллюстраций по основным аспектам влияния этого заболевания на экономику.

- В Англии подсчитанные издержки униполярной депрессии составили более 9000 млн английских фунтов в 2000 г., из них прямые затраты на лечение составили лишь 370 млн фунтов. Наибольшую часть издержек составили экономические затраты в результате потери производительности: приблизительно за год по причине депрессии было потеряно 109,7 млн рабочих дней и произошло 2615 смертельных случаев (Thomas and Morris, 2003). Депрессия является одной из основных финансовых нагрузок, сопоставимых с бременем коронарной болезни сердца, и ведущей причиной смертности в Великобритании, экономическое бремя которой на 1999 г. составило 7000 млн фунтов (Liu et al., 2002). В Европе в среднем 23% потерянных лет здоровой жизни и 50% лет жизни с нетрудоспособностью (YLD) обусловлены церебральными заболеваниями. По другим данным, 35% лет жизни, отягощенной нетрудоспособностью (DALYs), связаны с церебральными заболеваниями (Olesen and Leonardi, 2003). Считается, что в Европе депрессия лечится недостаточно и антидепрессанты используются не в полную меру (Henriksson et al., 2006; Taleb et al., 2006).
- Издержки аффективных расстройств (включая биполярные и униполярные формы) в Европе смоделированы Andlin-Soboscki и коллегами (Andlin-Soboscki et al., 2005) и оценены в 10566 млн евро в 2004 г. Однако необходимы паневропейские эпидемиологические исследования для отбора данных о реальных затратах в связи с депрессией в Европе.
- Также были изучены издержки депрессии в Азиатском Тихоокеанском регионе (Hu, 2004).

Сделан критический обзор имеющихся данных и выявлено, что общие затраты в связи с депрессиями в Австралии в 1997 г. составили 1800 млн долларов, из которых 22% составили прямые затраты на лечение, а на Тайване издержки составили 1400 млн в 1994 г., из которых четверть пришлось на прямые затраты лечения. Другое исследование Ну и его коллег, устанавливающее затраты от депрессии в Китае, на момент данной публикации еще продолжалось. В Пакистане высокие затраты связаны прежде всего с потерей продуктивности у больных депрессией (Gadit, 2004).

- Экономическое бремя депрессии в США было относительно стабильным в период с 1990 по 2000 гг., несмотря на относительное увеличение пациентов, получающих терапию. Общие издержки на 2000 г. составили 8310 млн долларов, из которых уже треть принадлежала прямым затратам на лечение (Greenberg et al., 2003). Бремя депрессии в США меньше, нежели экономические затраты, связанные с сахарным диабетом, составляющие 13200 млн в 2001 г. (Американская ассоциация диабета, 2003).

Исследования из Африки, Азии, Восточной Европы и Латинской Америки (Hu, 2006) показывают, что депрессия как заболевание связана с существенными затратами не только в экономически богатых странах. Таким образом, медицинская экономическая литература напоминает нам, что депрессия не только возлагает финансовое бремя на службу здравоохранения и социальные службы, но также и на всю экономику в целом, за счет дней нетрудоспособности и снижения производительности. Более того, последствия влияния депрессии на работу — дни отсутствия и сниженной производительности труда — сказываются на зарплате и карьерном росте людей с данным заболеванием. Менее легко оцениваемое в денежном выражении, но заслуживающее не меньшей важности — это влияние депрессии на семейные обязанности и социальное функционирование (Brown and Harris, 1978). Кроме того, определенные затраты и последствия касаются и тех, кто осуществляет помощь, а она все больше сдвигается в сторону первичной медицинской сети (Perlick et al., 2005). Тем самым важна оценка затрат не только в здравоохранении, социальных и нестатутарных (не основанных на законе) служб, но также и потери для экономики, для самого пациента лично и его семейного окружения (Perlick et al., 2005). Например, прямые потери от депрессии в Англии (Thomas and Morris, 2003) включают затраты на обращения в клиники, консультации спе-

циалистов общего профиля, потребление препаратов, а непрямые издержки включают затраты болезненности, измеряемые в объеме абсентеизма и потерь в результате смертности в виде числа жертв суицидов. Личные издержки для каждой семьи и потери для карьерного роста не включались в данное исследование. Лишь небольшую часть составляют прямые издержки – затраты на лечение и препараты, общие издержки могут измениться за счет возможности возврата пациентов к работе. Однако мы увидим, что оценок с учетом издержек на болезненность и смертность сравнительно немного. Вместо полноценной экономической оценки в большой мере можно проследить подход, свойственный системе здравоохранения, включающий затраты на первичные и повторные наблюдения и на препараты.

Необходимость обобщенного взгляда иллюстрирует Simon с коллегами (Simon et al., 2002) в ходе вторичного анализа РКИ СИОЗС. Они выявили, что пациенты, применяющие препарат (СИОЗС или ТЦА) и отмечающие уменьшение симптоматики, в течение 12 месяцев от начала наблюдения с большей вероятностью продолжали работать (если изначально работали) или (исначально не работающие) начинали профессиональную деятельность в сравнении с пациентами, чьи симптомы не изменились. Клиническое улучшение было связано с уменьшением количества дней нетрудоспособности, но не с привычным количеством рабочих часов в неделю. Для пациентов с улучшением отмечалось более существенное сокращение затрат на медицинскую помощь, даже спустя два года от начала терапии антидепрессантами. Влияние на трудовую занятость было более значительным и быстрым, чем влияние на издержки сферы здравоохранения. И другие исследования показывают, что влияние уменьшения симптоматики на исполнение рабочих обязанностей может быть очень быстрым (Verndt et al., 1998 г.). В проведенном в США исследовании исполнение рабочих обязанностей у пациентов с хронической депрессией улучшалось в соответствии с уменьшением тяжести симптомов. На первые четыре недели терапии антидепрессантами приходилось более чем две трети выявленных улучшений исполнения рабочих обязанностей. В Канаде на большой выборке работающих выявили, что применение рекомендованных антидепрессантов в рекомендованных дозах уменьшает симптоматику и улучшает исполнение рабочих обязанностей (Dewa et al., 2003). Подобным образом крупномасштабное исследование LIDO, в котором участвовало шесть стран, выявило, что у пациентов с редукцией депрессивных симптомов

абсентеизм был выражен в меньшей степени (Simon et al., 2002). Эти изменения в исполнении рабочих обязанностей были наиболее значительными в атмосфере с наименьшей выраженностью стигматизации людей с психическими заболеваниями у работодателей (McDaid et al., 2005).

14.3. Методология экономической оценки⁷²

14.3.1. Основные вопросы

Официальные лица (организаторы помощи), обдумывая рекомендации по применению определенного лечения при депрессиях, оказываются перед лицом двух основных вопросов. Первый клинический вопрос – эффективен ли антидепрессант для лечения, или, в случае наличия нескольких подходов в терапии, – какой из них имеет наилучший результат. Специалист, принимающий решение, зная изначально, что данное лечение эффективно, хочет ответить на второй вопрос: рентабельно ли данное лечение? И еще, соответствуют ли затраты на лечение достигаемым результатам в улучшении состояния и улучшении качества жизни пациента?

Эти два вопроса (Эффективно ли лечение? Стоит ли оно этих затрат?) составляют суть анализа экономической эффективности (анализа рентабельности). Необходимо переформулировать эти вопросы, не потеряв их простоты, чтобы стало возможным ответить на них с помощью эмпирического исследования. Однако предлагаемые ответы на эти вопросы не так уж просты. Необходимо подчеркнуть, что анализ экономической эффективности делает то, что кроется в его названии – исследует экономические затраты и эффективность (исход, результат лечения). Так, сравнение затрат одного лечения с другим, без оценки результатов лечения, не является экономической оценкой. Подобные вычисления могут быть полезны для потребительской службы и ассоциаций ценообразования, а также для формирования данных по затратам на лечение, но для помощи профессиональным службам, менеджерам, или в случае выбора варианта терапии из нескольких альтернатив этой информации недостаточно. Сходным образом, подсчет затрат и результатов отдельно взятого оказания помощи может быть интересным, но не может считаться экономической оценкой, пока эти данные не будут сопоставлены с аналогичными данными другого лечения, даже если данные сравнены с ва-

⁷²См. гл. 19.1 в Приложении 1 для более детальной информации.

риантом «ничего не делалось», то такой анализ вновь не даст необходимой информации. С данной проблемой зачастую встречаются исследования, не контролируемые зеркальной группой сравнения.

Необходимо подчеркнуть — как еще будет сделано ниже — рентабельность терапевтических действий оценивается в сопоставлении с группой сравнения, что делает выбор группы сравнения решающим.

14.3.2. Типы экономических оценок

Существует большое количество способов экономической оценки, каждый соответствует определенным данным, имеет свои преимущества, недостатки и область применения. Внутреннее число способов экономической оценки в сфере здравоохранения (с очень небольшим количеством примеров из сферы психического здоровья) описаны Drummond (Drummond et al., 2005) и Drummond и McGuire (Drummond et al., 2001). Методы, применяемые для экономической оценки в сфере здоровья, развиваются очень быстро, вследствие чего некоторые техники, описанные несколько позже в данном обзоре, применяются на практике в исследованиях совсем недолго.

Детализированный перечень методов экономической оценки дан в Приложении 2. Если говорить кратко, анализ рентабельности (cost-effectiveness) объединяет затраты и отдельные специфичные для каждого заболевания варианты исхода болезни, измеряемые при помощи различных оценок — так в случае депрессии используется шкала депрессивных симптомов. Повышение рентабельности (ICER) вычисляется как разница в стоимости между двумя способами лечения, разделенная на величину разницы в исходах. При анализе полезности затрат (cost-utility) эффективность сводится к индексу «полезности» исхода, например, год жизни с поправкой на качество (QALY) и год жизни с поправкой на нетрудоспособность (DALY). Повышение рентабельности может быть вычислено и сопоставлено независимо от состояний и диагностических категорий, позволяя руководителям здравоохранения судить об эффективности вложения средств, например терапии депрессии или рака груди. Анализ «затраты—выгода» (cost-benefit) осуществляет денежную оценку, прямо сравнивая затраты и результаты исходов, что открывает принимающим решение большое поле для сравнений, включая варианты, не относящиеся к сфере здравоохранения.

При анализе «затраты—последствия» (cost-consequence) затраты располагаются в ряду измеренных исходов в попытке зафиксировать более широкую картину влияния вмешательства. И наконец, анализ «минимизация затрат» (cost-minimization) включает определение только размера затрат, с уже установленными равными исходами. Суммарно методы экономической оценки представлены в *табл. 24*.

14.3.3. Стратегия поиска

Мы выполнили систематический обзор с использованием MEDLINE, EMBASE и PsychInfo за период с января 1985 по ноябрь 2005 гг. Поиск включал ключевые слова «депрессия», «депрессивное расстройство», «затраты и анализ затрат», «рентабельность», «экономика». Последующий поиск в базе данных, вручную по ссылкам на статьи был предпринят для выявления соответствующих исследований.

Информация в статьях записывалась с использованием структурированной формы и включала следующие критерии включения:

- сфокусированность на взрослом контингенте с депрессией
- сравнительный анализ альтернативных способов терапии
- рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), нерандомизированные сравнения или моделирование
- обсуждается экономическая эффективность антидепрессантов изолированно, в сочетании с психотерапией или лечением соматической патологии
- включается ли систематическая оценка как затрат, так и результатов, с помощью следующих видов анализа: «рентабельность», «полезность», «затраты—выгода», «затраты—последствия», «минимизация затрат».

14.4. Экономическая оценка фармакологических стратегий

В ходе изучения литературы изначально было рассмотрено 3000 источников, и только 50 было включено в окончательный обзор. Исключенные статьи либо не соответствовали теме депрессий, либо не содержали проблему затрат или в них не сравнивались альтернативные способы вмешательства.

Относительная экономическая эффективность антидепрессантов устанавливалась с помощью множества факторов, и что наиболее

Таблица 24. Методы экономического анализа

Разновидность анализа	Результат	Преимущества	Недостатки
Рентабельность (cost-effectiveness)	Специфичные для конкретного заболевания результаты, например показатели шкалы депрессии	Выразительный и понятный анализ	Сравнение между разными заболеваниями невозможно
Полезность (cost-utility)	Индекс (год жизни с поправкой на качество – QALY или нетрудоспособность – DALY)	Может сравнивать параметры различных заболеваний между собой	Подходит не для всех диагностических категорий, особенно психиатрии, поскольку трудно измерить полезность
Затраты–выгода (cost-benefit)	Результаты выражены в денежной форме	Понятный и простой анализ	Трудно переводить результаты исходов заболеваний в денежный эквивалент
Затраты–последствия (cost-consequence)	Специфический ряд (диапазон) болезней	Включает варианты исходов	Трудно сделать четкий вывод, если исходы разнонаправленные
Минимизация затрат (cost-minimization)	Результаты исходов должны быть выровнены	Понятный и простой анализ	Используется крайне редко, поскольку исходы за редким исключением могут быть равны

важно – фактора относительной эффективности. СИОЗС и другие новейшие антидепрессанты имеют существенно большую стоимость, чем ТЦА, и высокие затраты на антидепрессанты могут повысить общие издержки. Неясно, как долго будет сохраняться тенденция, что большинство СИОЗС и новейших антидепрессантов «обходят пациентов», а продаются более дешевые дженерики: так, например, по данным на март 2000 г., цена поддерживающей терапии флуоксетином (Прозак) в Великобритании составила 19,34 фунтов стерлингов, а в марте 2005 г. цена соответствующего дженерика флуоксетина составила 2,11 фунтов стерлингов. Экономическая эффективность также обуславливается хорошим комплаенсом пациента. У пациентов, начинающих лечение, как правило, комплаенс невысок и повышен процент отсева, что существенно влияет на эффективность препарата. Одно из объяснений невысокого комплаенса – побочные эффекты препаратов, такие как сухость во рту, седация и нечеткое зрение (см. гл. 9.1.1.3). Новейшие антидепрессанты и СИОЗС имеют более мягкие, чем у ТЦА, побочные эффекты и могут повысить комплаенс и исход лечения, и таким образом повысить экономическую эффективность.

14.4.1. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Мы изучили 32 статьи, в которых оценивалась экономическая эффективность («затраты–эффективность») СИОЗС при депрессии, из них задействованы данные только семи проспективных исследований или натуралистических исследований, а также моделирования.

Simon с коллегами (Simon et al., 1996; Simon et al., 1999) в ходе проспективного натуралистического рандомизированного исследования сравнили экономическую эффективность альтернативных способов терапии депрессии. Пациенты после первичного приема в клинику в США и начавшие лечение антидепрессантами были рандомизированы в группы флуоксетина (СИОЗС), дезипрамина или имипрамина (ТЦА). При краткосрочном (6 месяцев) наблюдении в группе, получающей флуоксетин, был ниже отсев, отмечалось небольшое количество побочных явлений и было более успешным достижение терапевтической дозы. Однако различий в исходах лечения и показателях качества жизни не отмечалось, не отмечено и существенных различий в затратах, поскольку более высокие затраты на приобретение флуоксетина компенсировались сокращением амбулаторной и стационарной помо-

щи. Сходные результаты получены и в ходе двухлетнего наблюдения. Авторы сделали вывод, что ограничение назначения флуоксетина в ходе первой помощи, вероятно, не могло бы снизить общие затраты, учитывая уменьшение объема госпитальной нагрузки в этой группе.

В других РКИ СИОЗС сравнивались с другими антидепрессантами и психотерапией. Сравнение затрат и исходов лечения большого депрессивного эпизода флуоксетином, циталопрамом и амитриптилином в Европе и Центральной Азии не выявило каких-либо существенных различий в затратах и эффективности этих вмешательств (Nosak et al., 2000). Авторы делают вывод, что амитриптилин был не менее дорог и не более эффективен, чем циталопрам или флуоксетин и информируют, что нет необходимости в ограничении назначения СИОЗС. Другие сравнили СИОЗС, плацебо и психотерапию при лечении распространенных психических заболеваний, включая депрессию в Индии и Гоа (Patel et al., 2003). Спустя 2 месяца наблюдения исходы заболеваний при лечении антидепрессантами были существенно лучше, чем при использовании плацебо, но не выявлено существенных различий спустя 12 месяцев наблюдения. Затраты в группе, принимающей СИОЗС, были ниже, и это наводит на мысль об их большей экономической эффективности, чем плацебо.

При психотерапии отмечена худшая результативность и более высокие общие затраты на лечение в сравнении с плацебо. Авторы убеждают, что приемлемые по затратам антидепрессанты, такие как флуоксетин, должны стать в Индии препаратами выбора для лечения распространенных психических заболеваний, поскольку они дают хороший клинический и экономический эффект, особенно при длительном лечении.

Для оценки экономической эффективности сертралина и ТЦА при лечении депрессии в первичной сети Великобритании проведен ретроспективный анализ имеющихся данных (Forder et al., 1996). Средние затраты на лечение пациентов, получающих ТЦА, были выше за счет повышенного использования психиатрической службы. В категориях «затраты-эффективность» было показано, что сертралин превосходит ТЦА по параметрам как затрат, так и исходов лечения.

В попытке прояснить относительную рентабельность антидепрессантов как терапии первого выбора в первичной сети Reveleg и коллеги (Reveleg et al., 2005) выполнили рандомизированное исследование, сравнивающее ТЦА, СИОЗС и родственный ТЦА антидепрессант — лофепрамин. Исследование, проведенное в Великобритании, не

выявило существенных различий в группах по показателям затрат и исходов лечения. Однако при оценке, основанной на показателе QALY (свыше 5000 фунтов стерлингов) — подход к проблеме путем расчета чистой выгоды или рисования кривой экономической эффективности — лечение СИОЗС, по всей видимости, имеет клинико-экономические преимущества.

Данные РКИ и ретроспективного анализа наводят на мысль, что СИОЗС более выигрышны с позиции затраты-эффективность, чем ТЦА или плацебо. Несмотря на высокую закупочную цену, СИОЗС не увеличивают совокупные траты на лечение за счет сокращения потребности во врачебной помощи. СИОЗС могут давать более качественное улучшение.

В сравнении с ограниченной пригодностью экономических оценок, полученных в ходе наблюдения в естественных условиях и РКИ, имеется большое количество исследований, использующих техники моделирования для оценки экономической эффективности СИОЗС при депрессии. Для моделей используют имеющиеся данные по клинической эффективности и результатам исходов лечения, а экспертная оценка затрат производится путем моделирования с учетом разных параметров и различных систем здравоохранения.

Исследования отличаются главным образом качеством используемых данных, трудоемкостью принятых задач, техниками, использующимися в проверке и получении данных, а следовательно, и пригодностью для данного обзора.

Аналитическая модель принятия решений использовалась в Канаде для анализа «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» различных сочетаний СИОЗС и ТЦА при большом депрессивном эпизоде и является хорошим примером возможности суммирования данных по относительной эффективности двух типов антидепрессантов (Canadian Coordinating Office Health Technology Assessment, 1997). Мета-анализ имеющихся клинических данных выявляет отсутствие статистически значимых различий в эффективности рассматриваемых антидепрессантов, процентах отсева и процентах завершивших лечение. В ракурсе такой экономической оценки в издержки включены только прямые затраты здравоохранения. С точки зрения канадских исследователей, ТЦА и СИОЗС могут являться эффективной терапевтической стратегией, и с помощью дальнейших исследований, предпочтительнее в виде РКИ, необходимо установить экономическую эффективность долгосрочного лечения большой депрессии.

В ранней модели Jonsson и Bebbington (Jonsson и др., 1994) сравнили экономическую эффективность пароксетина и имипрамина у пациентов с депрессией, живущих в Великобритании. 12-месячный объем затрат на каждого успешно вылеченного пароксетином пациента был ниже, чем при лечении имипрамином, что показывает большую экономическую эффективность пароксетина. Результаты чувствительны в отношении оценки эффективности препаратов, особенно фактов неудачного лечения, и авторы делают вывод, что несмотря на более высокую стоимость суточной дозы пароксетина, при строгом соблюдении пациентом назначений стоимость курсового лечения оказывается более экономически выгодной. Однако эти данные были оспорены спустя несколько лет, когда модель была пересмотрена, а некоторые ключевые предположения отклонены либо изменены (Woods and Rizzo, 1997). С исправленными допущениями модель демонстрировала, что ТЦА по меньшей мере обладают такой же, если не большей, экономической эффективностью, как и СИОЗС. Авторы утверждали, что стратегия применения ТЦА как препарата первого выбора с СИОЗС в качестве резерва для пациентов без положительной динамики является более выгодной с точки зрения затраты—эффективности. Два исследования, основанные на сходных данных, но с разными выводами, запутывают проблему экономической эффективности и освещают важность сделанных в ходе моделирования предположений.

Другие моделирующие исследования представляют данные сравнения экономической эффективности лечения СИОЗС с ТЦА (La Pen et al., 1994; Nuijten et al., 1995) и с общепринятой помощью (Nuijten et al., 1998) и не выявляют статистически значимых различий. Однако их данные свидетельствуют, что лечение СИОЗС более дорогостоящее и эффективное, чем общепринятое (Kind et al., 1995). Когда поддерживающее лечение СИОЗС сравнили с эпизодическим лечением ТЦА, было отмечено более качественное улучшение с более высоким уровнем затрат на лечение (Naziandreu et al., 1994).

Накоплены данные по сравнению экономической эффективности эсциталопрама, представителя второго поколения СИОЗС, с другими новейшими антидепрессантами. Большая часть данных получена путем одинакового моделирования, но в условиях разных систем здравоохранения. Доминирующей стратегией у пациентов с тяжелой депрессией в Австрии, Бельгии, Швеции, Норвегии и Финляндии было применение эсциталопрама, и были достигнуты хорошие результаты при более

низких как социальных, так и клинических затратах (Demyttenaere et al., 2005; Francois et al., 2002; Francois et al., 2003; Hemels et al., 2004a; Lothgren и др., 2004). Эта стратегия также подтвердила свою экономическую эффективность при лечении тяжелой депрессии в Австрии (Hemels et al., 2004b). Когда модель была опробована в Великобритании, то эсциталопрам зарекомендовал себя как экономически эффективный способ в сравнении с производными циталопрама (Wade et al., 2005a; Wade et al., 2005b) и имел профиль экономической эффективности, сравнимый с новейшим антидепрессантом венлафаксином. Проспективная оценка эсциталопрама проведена как часть РКИ. Fernandez и коллеги (Fernandez et al., 2005) показали, что эффективность эсциталопрама идентична таковой венлафаксина, а затраты на лечение в группе, принимающей эсциталопрам, были ниже, но данные различия не являются статистически значимыми. В этих моделях и в РКИ меньшие затраты на лечение были обусловлены уменьшением госпитализаций в группе эсциталопрама.

14.4.2. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСн)

Вычисление и моделирование Маркова — ведущий способ экономической оценки эффективности для СИОЗС и для новейших антидепрессантов. Экономическая эффективность венлафаксина при большой депрессии была вычислена с помощью моделирования во многих системах здравоохранения: Германии, Италии, Нидерландах, Польше, Испании, Швеции, Швейцарии, Великобритании, США и Венесуэле (Casciano et al., 2001; Doyle et al., 2001). При помощи мета-анализа во всех странах выявлен наибольший ожидаемый уровень успеха венлафаксина и наибольшее число бессимптомных дней. Он наиболее дешев во всех странах, за исключением стационарной службы Польши и амбулаторной службы Италии и Польши. Авторы делают вывод о наибольшей экономической эффективности лечения венлафаксином и предполагают, что увеличение его применения в большинстве учреждений Европы и Америки имело бы благоприятное влияние на бюджет здравоохранения. После появления новых данных с помощью модели проанализирована вероятность рецидивов при применении различных антидепрессантов (Casciano, 2003). Видоизмененное исследование оспорило терапевтические преимущества венлафаксина и заключило, что венлафаксин эффективнее, но и дороже СИОЗС.

Экономическая эффективность венлафаксина для пациентов в фазе обострения большого де-

прессивного расстройства была изучена на амбулаторном контингенте Великобритании (Freeman et al., 2003). Модель демонстрирует, что венлафаксин создает статистически значимый сдвиг в сторону нормальной аффективности и, с точки зрения здравоохранения, стоимость этого улучшения ниже, чем при использовании СИОЗС или ТЦА. Lenox-Smith и коллеги (Lenox-Smith et al., 2004) усовершенствовали модель Freeman, используя исправленные данные по затратам и результатам исходов. Они выяснили, что применение венлафаксина как стратегии первого выбора с переводом при необходимости на терапию СИОЗС показало более хорошие результаты при меньших материальных затратах. Сходные данные были получены в Италии (Casciano et al., 1999). Результаты свидетельствуют, что венлафаксин имеет большую экономическую эффективность в сравнении с СИОЗС и ТЦА как в условиях амбулатории, так и при стационарном лечении, учитывая затраты на каждого успешно пролеченного пациента и затраты на достижение терапевтического эффекта. Венлафаксин пролонгированного действия в Австрии зарекомендовал себя как эффективную в экономическом отношении стратегию лечения пациентов с депрессией (Howard and Knight, 2004).

И, наконец, экономическая оценка венлафаксина при лечении пациентов с большой депрессией была проведена в Канаде и США как на контингенте стационаров, так и на амбулаторных больных (Einarson et al., 1995; Einarson et al., 1997; Triverdi et al., 2004; van Baardewijk et al., 2005). Результаты свидетельствуют, что венлафаксин оказался более эффективным, но его затраты были выше, такими же или ниже, чем затраты при лечении другими антидепрессантами. Результаты описанного выше метода моделирования высокочувствительны к допущениям и к единицам измерения затрат. На данный момент, основываясь на существующих данных, трудно сделать определенный вывод об экономической эффективности венлафаксина при депрессии. В случае дулоксетина — по своей экономической эффективности он может стать альтернативой СИОЗС и трициклам (Dardennes et al., 1999; Lafuma et al. 1999).

14.4.3. Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НаССА)

Единственное исследование с проспективным накоплением данных и анализом экономической эффективности миртазапина по сравнению с пароксетином проведено в Великобритании на вы-

борке обратившихся за первичной помощью больных с депрессией (Romero et al., 2004). В ходе 26-недельного наблюдения на фоне лечения миртазапином было выявлено более значительное улучшение качества жизни, чем при лечении пароксетином. Но никакой существенной разницы в затратах между группами не выявлено, общественные издержки при лечении миртазапином оказались ниже, чем при применении пароксетина. Результаты свидетельствуют, что миртазапин — экономически выгодная терапевтическая стратегия для учреждений первичной медицинской сети. Миртазапин при лечении людей с умеренной или тяжелой депрессией изучался в модельных исследованиях в Великобритании и Австрии. В исследовании, проходящем в Великобритании, Borghi и Guest (2000) выявили, что лечение миртазапином было и более эффективным и менее дорогим в сравнении с амитриптилином и флуоксетином. Высокая потребительская цена препарата компенсировалась меньшей выраженностью побочных эффектов и меньшей потребностью во врачебной помощи.

В Австрии установлена экономическую эффективность миртазапина в сравнении с другими антидепрессантами (Brown et al., 1999).

14.4.4. Специфические серотонинергические антидепрессанты (ССА)

Под контролем управляющей организации в США (Revicki et al., 1997) и Канадской медицинской страховой компании (Anton et al., 1995) на двух моделях произведена оценка «полезности» нефазодона при депрессии. «Затраты-эффективность» устанавливались в ходе лечения 30-летних женщин с депрессией и оба исследования выявили, что лечение нефазодоном экономически эффективнее, чем лечение имипрамином (ТЦА) или флуоксетином (СИОЗС). Результаты оказались высокочувствительными к допущениям, особенно к эффективности и выбываниям.

14.5. Оценка рентабельности лечения антидепрессантами и программируемой помощи

Направление, в котором начинается антидепрессивная терапия, выбирается клиницистом и может влиять на исход и, соответственно, рентабельность терапии. В ходе трех исследований изучалась рентабельность управляемого (программируемого) терапевтического ведения против общепринятой стратегии при лечении депрессии с самого его начала. Программа помощи основывалась на уровне образования паци-

Блок-схема 13. Суммированные данные экономических оценок лечения антидепрессантами**Что мы знаем:**

- Данные рентабельности СИОЗС в сравнении с ТЦА убедительны
- Данные рентабельности представителя третьего поколения СИОЗС – эсциталопрама – накапливаются
- На основании имеющихся данных венлафаксин и миртазапин являются более экономически рентабельной терапевтической альтернативой СИОЗС
- Новые мероприятия по ведению пациентов продемонстрировали способность увеличивать эффективность антидепрессантов

Что мы не знаем:

- Должны быть еще предприняты крупномасштабные опробованные на практике (РКИ или наблюдения) сравнения новейших антидепрессантов с СИОЗС
- Моделирование ограничено в применении, поскольку зависит от качества данных, на которых оно базируется, и сопряжено с допущениями
- Большинство исследований проводится в высокоразвитых странах, существуют многочисленные фундаментальные различия в системах здравоохранения, вследствие чего трудно определить, возможно ли распространение полученных данных на все страны

ента, долевого принятии решений и наблюдении. В двух исследованиях клинические результаты выявили отсутствие существенной разницы в достижении терапевтического эффекта и в объеме затрат на лечение (Simon et al., 2000b; Simon et al., 2002; Wells et al., 2000). Выявление и лечение депрессий среди пациентов с высокими в прошлом затратами на медицинские услуги может снизить использование служб, улучшить качество выхода из депрессии и повысить продуктивность в работе, хотя стоимость скрининга таких случаев высока (Katzelnick et al., 1997; Von Korff et al., 1998). Аналитическая модель принятия решений показала, что повышение правильности ведения, в случае протокола ведения пациента, максимально усилило развитие улучшений и увеличило полезность терапевтического сопровождения находящихся на больничном пособия (Sturm et al., 1995).

14.6. Экономическая оценка фармакотерапевтических стратегий

Экономическая оценка имеет некоторые ограничения. Во-первых, результаты клинических исследований зачастую неубедительны вследствие короткого периода наблюдения и недостаточной силы демонстрирующейся разницы в затратах. Во-вторых, результат экономического моделирования сильно зависит от допущений; во многих случаях выводы меняются, если появляются новые данные, когда меняется цена препаратов или в случае различных точек зрения на сходные допущения (особенно в модельных исследованиях). Несмотря на это, можно установить

общие тенденции в результатах, также как и области, требующие уточнения.

Данные по исследованиям рентабельности СИОЗС в сравнении с ТЦА убедительны. Большое количество исследований демонстрируют, что СИОЗС имеют более высокую стоимость, но более низкое количество затрат на врачебную помощь, и система, по которой использование СИОЗС становится еще более возможным, — это применение существенно более дешевых дженериков. Данные о рентабельности представителя третьего поколения СИОЗС – эсциталопрама – накапливаются. Модели продемонстрировали, что несмотря на большую, чем у циталопрама, стоимость, он добивается хороших результатов лечения и уменьшает вероятность госпитализации лучше циталопрама и с более низкими затратами.

Новейшие антидепрессанты заполнили рынок, и существуют единичные примеры выполненных на практике (или по меньшей мере публикуемых) испытаний (РКИ или наблюдение) по сравнению их с уже существующими антидепрессантами. Вместе с другими данными из экономических моделей, трудно суммировать данные по экономической эффективности этих вмешательств. Во многих случаях сконструированные модели полностью основываются на точке зрения специалиста, планирующего измерение, и точность оценок, используемых командой специалистов в достижении результатов, зачастую не описана четко и ясно в литературе. Эти несоответствия ограничивают обобщение и применимость исследований и затрудняют четкое описание результатов. Однако, основываясь на имеющихся данных, можно говорить, что ИОЗСН венлафак-

син (Freeman et al., 2000) и дулоксетин (Dardenes et al., 1999) и НаССА миртазапин (Borghini and Guest, 2000) являются рентабельной альтернативой СИОЗС.

14.7. Значение экономической оценки для выбора фармакологического лечения

Растущее понимание необходимости совершенствования не только эффективности, но и экономической эффективности медицинских вмешательств, породило разнообразные направления способов экономической оценки. Здесь представлены два наиболее важных.

Среди существующих подходов к измерению совокупных расходов и затрат при определенных патологиях лидируют способы оценки, называемые «стоимость болезни» и «глобальное бремя» болезни. Совсем недавно внимание стало уделяться затратам, не связанным с оказанием медицинской помощи, которые, как мы успели заметить, могут быть очень значительными для людей, страдающих депрессией. Пока подсчет стоимости болезни может быть полезен потому, что может повысить понимание масштабов и размаха влияния проблем психического здоровья, которые не подменяются рассмотрением расходов и результатов лечения. Требования для экономических оценок определенных способов или тактик лечения, вырабатываемые анализом «затраты—эффективность» и сходными способами анализа, удовлетворяются в ходе клинических исследований или при обобщении данных наблюдения в естественных условиях. Хорошо поставленная экономическая оценка может привести ценные данные для всестороннего исследования и разработки, как общих принципов, так и применения на практике. И может улучшить решения, связанные с финансированием и снабжением служб, поможет усовершенствовать продуктивность убыточных служб здравоохранения и эффективно распределить ресурсы.

В этом документе мы представили экономическую оценку лечения антидепрессантами, сделанную на основании новейшего систематического обзора международных литературных данных. Качество многих исследований разочаровывает. Среди недостатков методологии подхода можно отметить следующие:

- Небольшой объем выборки исследований для удовлетворения требований экономических гипотез
- Ограниченная система измерения издержек
- Редкость сходных рандомизированных исследований и, следовательно, небольшое число

исследований с хорошей собственной валидностью

- Небольшое число больших наблюдательных исследований с надлежащей стандартизацией и, следовательно, ограничение внешней валидности некоторых результатов
- Нехватка таких методов анализа, как анализ «затраты—полезность» и анализ «затраты—выгода (польза)», делает невозможным использование существующей базы данных для сравнения с данными эффективности за пределами психиатрической службы

Экономические оценки лечения депрессии антидепрессантами, по сути, ограничены собственным контекстом. Последствия самой болезни и результатов лечения отражаются на системе обслуживания и на социальных отношениях и имеют значительные различия в каждой стране и даже местности, и они используются в ходе экономических оценок. Поэтому экстраполировать эти данные на другие страны еще труднее, чем клинические данные. Почти полностью отсутствующая подробная оценка экономической эффективности лечения депрессий обусловлена также различной организацией систем здравоохранения.

14.8. Экономическая оценка психологических методов лечения

Психологические методы коррекции депрессий распространены очень широко и включают когнитивно-бихевиоральную терапию (КБТ), психологическое консультирование и психотерапию. Психологические методы коррекции депрессии уже оценивались с точки зрения эффективности (см. выше), поэтому основная цель — экономическая оценка — призвана выяснить: может ли высокая изначальная стоимость лечения компенсироваться потенциальным снижением стоимости препаратов и уменьшением посещений других специалистов (вопрос ценового смещения) или дополнительной необходимостью расходов для достижения улучшения (вопрос экономической эффективности). В литературных источниках по вопросам оценки отражено, что в ходе стандартного лечения психологические методы воздействия сопровождают весь процесс медикаментозного лечения, которое может проводиться как антидепрессантами, так и без них. В некоторых источниках, на которых мы здесь остановимся, производится прямое сравнение антидепрессантов с психологическими методами терапии.

В экономический анализ было включено 120 пациентов, начавших терапию депрессии, путем рандомизации получены четыре группы, разли-

чающиеся по методам лечения: группа, получающая когнитивно-бихевиоральную терапию клинического психолога, группа психологического консультирования, группа под опекой социального работника и группа пациентов, получающих амитриптилин под наблюдением психиатра и терапевта (Scott and Freeman, 1992). После 16 недель наблюдения была отмечена положительная динамика состояния всех пациентов, но затраты на лечение в группе, получающей специальное лечение, были в два, а то и больше раз выше, чем в группе со стандартной помощью. Учитывая такой непродолжительный период наблюдения, трудно сделать четкие выводы, но авторам рекомендовано провести дополнительное более продолжительное исследование, которое также включало бы и более четкое определение понятия «затраты».

Более свежие данные — исследование Miller et al. (2003), в котором сравнивалось психологическое консультирование и терапия антидепрессантами в первичной медицинской помощи в случае легкой или умеренной депрессии.

За 12 недель наблюдения не выявлено существенных различий ни в эффективности, ни в затратах. Bootstrap-анализ (метод Bootstrap, имитация повторного сбора данных) показал, что применение антидепрессантов оказалось более рентабельной стратегией для большинства пациентов, и выявил, что большая рентабельность психологического консультирования при лечении депрессии в первичной медицинской сети, по сравнению с лечением антидепрессантами, не доказана.

Экономическая эффективность психотерапии и медикаментозной терапии была изучена в исследованиях, проходивших в Канаде, США и Великобритании. В одном из исследований в ходе РКИ на базе первичной сети пациенты с дистимией были рандомизированы в группы: группу, получающую интерперсональную психотерапию (ИПТ) (Klerman and Weissmann, 1987), ИПТ в сочетании с сертралином (СИОЗС) и получающую только сертралин в первичной сети (Browne et al., 2002). Клинические данные двухлетнего наблюдения показали, что нет статистически значимых различий в эффективности при лечении только сертралином или при сочетании его с психотерапией, но оба эти метода значительно превосходили по эффективности применение только психотерапии. Социальные издержки были существенно ниже в группе, получавшей психотерапию, но не отмечалось какой-либо связи затрат и эффективности, так что возрастающая экономическая эффективность лечения неизвестна. Авторы подчеркнули важность и потенциальное экономиче-

ское значение сочетания психотерапии и психофармакотерапии.

Интерперсональная психотерапия, фармакотерапия нортриптилином (ТЦА) и рутинное наблюдение сравнивались с помощью анализа рентабельности в США (Lave et al., 1998). В ходе наблюдения было обнаружено, что в группе, получающей психотерапию, также как и в группе с применением фармакотерапии, результаты лечения были лучше, чем при простом наблюдении, кроме этого, в случае фармакотерапии динамика была несколько лучше, чем при психотерапии. Затраты на лечение методом психотерапии и фармакотерапии оказались выше, чем при обычном ведении. Приращение затрат по параметру (коэффициенту) QALY составило 11,695\$ для нортриптилина и 15,358\$ для интерперсональной психотерапии, что указывает на предпочтение медикаментозной терапии принимающими решение.

Моделируемый анализ полезности на выборке пациентов с рекуррентной депрессией выполнен для сравнения интерперсональной психотерапии, имипрамина (ТЦА) и комбинации обоих методов в сравнении с группой пациентов, получающих плацебо (Kamlet et al., 1995). Модели и методы моделирования использовались для оценки затрат и выгод данных разновидностей поддерживающих методов терапии, и авторы указывают, что поддерживающая медикаментозная терапия зарекомендовала себя как более экономически выгодный метод.

У пациентов, страдающих депрессией и находящихся в отношениях с партнером с осуждающей позицией, более значительные улучшения в результатах лечения отмечены в группе, получающей психотерапию в паре, в сравнении с группой с медикаментозной терапией (Leff et al., 2000). В группе, получающей психотерапию, затраты оказались больше, но высокие затраты компенсировались более редкими обращениями к врачам других специальностей, в результате чего существенных различий в общих затратах в ходе наблюдения не выявлено. Авторы предостерегают: результаты данного исследования не могут быть экстраполированы на индивидуумов вне гетеросексуального партнерства; эти выводы ограничены большим количеством недостающих для экономической оценки данных. Изучение рентабельности с учетом роли семьи вообще отсутствует, есть только широкий консенсус относительно значимости семьи в терапии депрессивных расстройств.

Психотерапия для некоторых групп пациентов (табл. 25) рентабельна при сравнении с лечением антидепрессантами, однако данных недоста-

Таблица 25. Общая характеристика рентабельности психологических методов лечения депрессии

Психотерапевтический метод	Рентабельность	Литература
Интерперсональная психотерапия (IPT)	Зависит от лечебного учреждения, может быть рентабельна (лучшие результаты без различий в стоимости) во вторичной сети, однако данные по первичной медицинской сети менее однозначны. При сравнении «лицом к лицу» с СИОЗС доказательных преимуществ по рентабельности нет.	Browne et al., 2002; Guthrie et al., 1999; Kamlet et al., 1995
КБТ (CBT)	Не вполне изучена. Доказательные данные по первичной медицинской сети о хороших результатах всегда сопровождаются свидетельствами об очень высокой стоимости. Имеются некоторые данные в пользу рентабельности КБТ в форме самопомощи и компьютеризированной КБТ.	Bower et al., 2000; Kaltenthaler et al., 2002; Richards et al., 2003; Scott et al., 1992; Scott et al., 2003
Консультирование (Counseling)	Нет значимых различий в стоимости или результатах на основе клинических испытаний. Хотя мета-анализы дают основание предполагать, что консультирование позволит достичь значительно лучших результатов лечения при существенном повышении стоимости.	Bower et al., 2002; Bower et al., 2006; Friedli et al., 2000; Harvey et al., 1998; Miller et al., 2003; Scott et al., 1992; Simpson et al., 2003
Проблеморазрешающие подходы (Problem solving)	Рентабельны с точки зрения общественной перспективы, но стоимость выше с позиций медицинской помощи. Дополнительная стоимость проблеморазрешающего лечения зависит от суммы возмещения за нерабочие дни в период занятий в терапевтических группах.	Mynors-Wallis et al., 1997

точно, требуются дополнительные исследования. Экономическая оценка комбинированного (психотерапия и психофармакотерапия) метода нуждается в уточнении. Исследования на этот счет отсутствуют.

Наконец, новые организационные формы показали свою ценность в повышении эффективности терапии антидепрессантами, но исследования проведены только в США, при наличии существенных систем здравоохранения в мире, т.е. эти данные не могут быть экстраполированы на другие страны.

Экономическая дискуссия по этому поводу в основном касается затрат на купирующую терапию. Психотерапевтические методы более затратны по интенсивности работы, чем фармакотерапия. В будущем, возможно, ситуация изменится: ежедневный прием препаратов может осуществляться неопределенно долго в целях профилактики предупреждения и рецидивов, в то время как психотерапия может быть прервана в связи с «эффектом угасания» («Enduring effect», Holton et al., 2005) или продолжаться с более дли-

тельными интервалами между сессиями (например до 1 раза в месяц). С эмпирической точки зрения психотерапевтические методы могут помочь пациенту нейтрализовать психосоциальные стрессоры (например трудности семейных взаимоотношений), что может, в свою очередь, предотвратить депрессивный эпизод. Тем самым на протяжении большой длительности лечения этого обычно хронического заболевания психотерапия депрессии может оказаться предпочтительной, в том числе и по рентабельности в сравнении с фармакотерапией. Пока нет исследований, которые бы подтвердили это.

15. Заключение и выводы⁷³

Исполнительный комитет и Совет Международной коллегии нейропсихофармакологов рассмо-

⁷³Согласованное заявление CINP было адаптировано к реальным знаниям о лечении антидепрессантами. В связи с тем, что научный прогресс идет непрерывно, планируется регулярно пополнять информацию, содержащуюся в этом отчете.

трел информацию, содержащуюся в данном докладе, а также другую доступную информацию, которая была учтена в Согласованном заявлении (Consensus Statement) об использовании антидепрессантов в лечении депрессивных расстройств. Согласованное заявление приводится здесь в качестве заключения данного обзора. Помимо крат-

кого обзора основных фактов в Согласованном заявлении также содержится информация о будущих действиях CINP в данной области и серия рекомендаций правительству, профессиональным и непрофессиональным организациям и средствам массовой информации.

Антидепрессанты в лечении депрессивных расстройств: Согласованное заявление Международной коллегии нейропсихофармакологов

Международная коллегия нейропсихофармакологов

Учитывая большую важность для здравоохранения депрессивных расстройств и страдания, которые они причиняют пациентам и их семьям;

Зная, что даже в высокоразвитых странах только небольшая часть пациентов с депрессией, чье состояние могло бы улучшиться в случае оказания квалифицированной помощи, обращаются в медицинские учреждения и получают адекватное лечение;

Принимая во внимание, что медицинские работники могут не распознать депрессивные расстройства у людей, которые обращаются к ним за помощью, и что их знания о лечении депрессии могут быть недостаточны;

Учитывая озабоченность фактами, что среди населения и медицинских работников все еще имеет место стигматизация депрессивных расстройств; Зная о рисках суицида и физических заболеваниях, уровень которых повышается у лиц с депрессивными расстройствами;

Будучи также озабочены тенденцией считать депрессивные расстройства малозначимыми заболеваниями, которые не требуют тщательного лечения;

Учитывая, что потенциальная польза препаратов, используемых для лечения депрессивных расстройств, перевешивает риски от их побочных эффектов;

Подчеркивая, что назначение адекватного лечения не только помогает пациентам и их семьям, но также приносит значительную социальную и экономическую пользу обществу;

Также подчеркивая, что лечение депрессивных расстройств является процессом, при котором лечение антидепрессантами, социальная поддержка и пси-

хологическая помощь и лечение должны применяться с учетом нужд пациентов, их родственников и прочих лиц, оказывающих помощь;

Понимая, что новая информация и знания о лечении депрессивных расстройств своевременно не достигают работников здравоохранения и что общество все еще недостаточно информировано о частоте депрессивных расстройств и возможностях их эффективного лечения;

ПРИНИМАЕТ РЕШЕНИЕ

1. Опубликовать технический обзор CINP «Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств» и использовать его в качестве основы для разработки обучающих программ и руководств по диагностике и лечению депрессивных расстройств;
2. Разработать специальные руководства в отношении использования антидепрессантов при лечении депрессивных расстройств и предпринять все необходимое для привлечения к ним внимания медицинских работников по всему миру, вовлекая в этот процесс Всемирную организацию здравоохранения и другие учреждения и организации;
3. Разработать материалы, которые можно применять для адекватного информирования общественности о депрессивных расстройствах и возможностях их лечения.

И РЕКОМЕНДУЕТ

1. Правительствам ввести образовательные программы по депрессивным расстройствам в учебных медицинских учреждениях и при обучении на рабочем месте, чтобы быть уверенными, что

пациенты с депрессивными расстройствами получают адекватную помощь и лечение; эти программы должны также касаться семей пациентов.

2. *Профессиональным сообществам в сфере психического здоровья принимать участие в развитии всеобъемлющих лечебных и реабилитационных программ для людей с депрессивными расстройствами.*
3. *Неправительственным организациям пациентов и их семей участвовать в разработке обучающих материалов и использовать другие способы сотрудничества с профессиональными организациями и учреждениями, которые участвуют в программах, направленных на улучшение лечения людей с психическими расстройствами.*
4. *Средствам массовой информации сотрудничать с профессиональными организациями для представления общественности сбалансированной информации о депрессивных расстройствах.*

16. Выражение благодарности

Работа над обзором была поддержана грантами, полученными CINP от следующих компаний: Bristol-Myers Squibb Company, Eli Lilly and Company, Forest Laboratories, GlaxoSmithKline, H. Lundbeck A/S, Les Laboratoires Servier and Wyeth. Полученные фонды были использованы на покрытие трансферных и организационных расходов по проведению совещаний Рабочей группы, а также национальных и региональных совещаний. Фонды также использовались для административной поддержки. Ни один из членов Рабочей группы и ни один из советников не получал поощрений или гонораров за их работу.

Профессор Ксао Дзепин, Президент Шанхайского центра психического здоровья, Китай; профессор Николай Незнанов, директор психоневрологического института им. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия и доктор Эдгар Белфорт, административный секретарь Ассоциации психиатров Латинской Америки (APAL), Каракас, Венесуэла, организовали и принимали региональные совещания по данному проекту. Профессор Мёллер, руководитель Департамента психиатрии Мюнхенского университета Людвига-Максимилиана, Германия, организовал одно из совещаний и содействовал двум редакторам (д-ру Т. Багаю и профессору Х. Грунце) в их работе над обзором.

Многие специалисты, организации и компании оказали помощь в получении публикаций и другой информации, связанной с подготовкой обзора. Всем им мы выражаем нашу искреннюю и сердечную благодарность.

17. Декларация интересов

Конкретные ссылки на рабочие контакты или на финансовые взаимоотношения с фармацевтическими компаниями, за пределами подготовки данного обзора, представлены большинством авторов, членов Рабочей группы CINP, соответственно авторов обзора. В русском издании представляется излишним приводить эти данные; при необходимости с ними можно познакомиться в английском издании. Из числа членов группы «не имели конфликтующих интересов» Урсула Бранд, Карим Галиб и Франк Падберг.

18. Литература

1. Aarre TF and Bugge P. (2002): ECT for patients taking lamotrigine. *Eur. Psychiatry* 17 Suppl 1, 135.
2. Abrams R. (2002): *Electroconvulsive Therapy*. Oxford University Press, New York, Oxford.
3. Acharya N, Rosen AS, Polzer JP, D'souza DN, Perahia DG, Cavazzoni PA, Baldessarini RJ. (2006): Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 26, 587-594.
4. Ackerman DL and Greenland S. (2002): Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 22, 309-317.
5. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. (2005): Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 255, 387-400.
6. Adli M, Berghofer A, Linden M, Helmchen H, Muller-Oerlinghausen B, Mackert A, Stamm T, Bauer M. (2002): Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of a 2-year observational algorithm study. *J. Clin. Psychiatry* 63, 782-790.
7. Adli M, Rush AJ, Moller HJ, Bauer M. (2003): Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time. *Pharmacopsychiatry* 36 Suppl 3, S222-S229.
8. Agency of Health Care Policy and Research. (1993): *Depression Guideline Panel: Depression in Primary care: volume 2, Treatment of major depression*. Rockville.
9. АНСРР (Agency for Health Care Policy and Research). (1999): *Evidence report on Treatment of depression: Newer Pharmacotherapies*. АНСРР, Washington DC.
10. Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss U, Stuppaec C. (2004): Mirtazapine and breast-feeding. *Am. J. Psychiatry* 161, 2325.
11. Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala AA, Amini H, Fallah-Pour H, Jamshidi AH, Khani M. (2005): *Crocus sativus L.* in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytother. Res.* 19, 148-151.

12. Akiskal H, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H-J, Hirschfeld RM. (2000): Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect. Disord.* 59 Suppl 1, 5-30.
13. Akiskal HS and Benazzi F. (2006): The DSM-IV and ICD-10 categories of recurrent [major] depressive and bipolar II disorders: evidence that they lie on a dimensional spectrum. *J. Affect. Disord.* 92, 45-54.
14. Alarcon RD, Westermeyer J, Foulks EF, Ruiz P. (1999): Clinical relevance of contemporary cultural psychiatry. *J Nerv. Ment. Dis.* 187, 465-471.
15. Alfonso J, Frick LR, Silberman DM, Palumbo ML, Genaro AM, Frasch AC. (2006): Regulation of hippocampal gene expression is conserved in two species subjected to different stressors and antidepressant treatments. *Biol. Psychiatry* 59, 244-251.
16. Allen JJB and Schnyer RN. (1998): The Efficacy of Acupuncture in the Treatment of Major Depression in Women. *Psychol Sci* 9, 397-402.
17. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demeytenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz SJ, Kessler RC, Kovess V, Lepine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G, Almansa J, Arbabzadeh-Bouchez S, Autonell J, Bernal M, Buist-Bouwman MA, Codony M, Domingo-Salvany A, Ferrer M, Joo SS, Martinez-Alonso M, Matschinger H, Mazzi F, Morgan Z, Morosini P, Palacin C, Romera B, Taub N, Vollebergh WA. (2004): Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr. Scand.* Suppl. 21-27.
18. Altar CA. (1999): Neurotrophins and depression. *TiPS* 20, 59-61.
19. Althaus D, Niklewski G, Schmidtke A, Hegerl U. (2006): [Changes in the frequency of suicidal behaviour after a 2-year intervention campaign.]. *Nervenarzt.*
20. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, Leight KL, Whybrow PC. (2001): Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am. J Psychiatry.* 158, 1617-1622.
21. Ambrosini PJ. (2000): A review of pharmacotherapy of major depression in children and adolescents. *Psychiatr. Serv.* 51, 627-633.
22. American Diabetes Association. (2003): Economic cost of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 26, 917-932.
23. American Diabetes Association. (2005): Antidepressants associated with increased risk of diabetes in pre-diabetes. URL: www.diabetes.org (Date accessed: 10-11-2006).
24. American Psychiatric Association. (1994): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4rd ed rev. Washington DC.
25. American Psychiatric Association. (2000): Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am. J. Psychiatry.* 157, 1-45.
26. American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, Weiner R.D., Coffey C.E., Folk J., Fochtmann L.J., Greenberg R.M., Isenberg K.E., Kellner C.H., Sackeim H.A. & Moench L.M. (2001): The Practice of Electroconvulsive Therapy. American Psychiatric Association, Washington.
27. Amore M and Jori MC. (2001): Faster response on amisulpride 50 mg versus sertraline 50-100 mg in patients with dysthymia or double depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *Int Clin Psychopharmacol.* 16, 317-324.
28. Amsterdam JD. (2003): A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 64, 208-214.
29. Amsterdam JD and Shults J. (2005): MAOI efficacy and safety in advanced stage treatment-resistant depression-A retrospective study. *J. Affect. Disord.* 89, 183-188.
30. Anand A, Malison RT, McDougale CJ, Price LH. (1995): Antiglucocorticoid treatment of refractory depression with ketoconazole: a case report. *Biol. Psychiatry* 37, 338-340.
31. Ananth J. (1998): Treatment-resistant depression. *Psychother. Psychosom.* 67, 61-70.
32. Anderson CS, Hackett ML, House AO. (2004): Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD003689.
33. Anderson IM. (1998): SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress. Anxiety.* 7 Suppl 1, 11-17.
34. Anderson IM. (2000a): Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J. Affect. Disord.* 58, 19-36.
35. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. (2000): Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol.* 14, 3-20.
36. Anderson J. (2000b): On variability of effects for a meta-analysis of rheumatoid arthritis radiographic progression. *J Rheumatol.* 27, 540-542.
37. Andlin-Sobocki P, Jansson B, Wittchen H-U, Olesen J. (2005a): Cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology* 12, S1-S27.
38. Andlin-Sobocki P and Wittchen HU. (2005b): Cost of affective disorders in Europe. *Eur. J Neurol.* 12 Suppl 1, 34-38.
39. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, de Graaf R, Vollebergh W, Dragomirecka E, Kohn R, Keller M, Kessler RC, Kawakami N, Kilic C, Offord D, Ustun TB, Wittchen HU. (2003): The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int. J Methods Psychiatr. Res.* 12, 3-21.
40. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, Garcia-Munoz B, Gonzalez-Grande R, Pizarro A, Duran JA, Jimenez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borrás A, Soler A, Salmeron J, Martin-Vivaldi R. (2005): Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 129, 512-521.
41. Andrews JM and Nemeroff CB. (1994): Contemporary management of depression. *Am. J. Med.* 97, 24S-32S.
42. Angheliescu I, Klawe C, Dahmen N. (2002): Venlafaxine in a patient with idiopathic leukopenia and mirtazapine-induced severe neutropenia. *J. Clin. Psychiatry* 63, 838.

43. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. (2002a): Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect. Disord.* 68, 167-181.
44. Angst J. (2006): Do many patients with depression suffer from bipolar disorder? *Can. J. Psychiatry* 51, 3-5.
45. Angst J, Angst F, Gerber-Werder R, Gamma A. (2005): Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Arch Suicide Res.* 9, 279-300.
46. Angst J, Angst K, Baruffol I, Meinherz-Surbeck R. (1992): ECT-Induced and Drug-Induced Hypomania. *Convuls. Ther.* 8, 179-185.
47. Angst J and Dobler-Mikola A. (1985): The Zurich Study—a prospective epidemiological study of depressive, neurotic and psychosomatic syndromes. IV. Recurrent and non-recurrent brief depression. *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.* 234, 408-416.
48. Angst J, Gamma A, Gastpar M, Lepine JP, Mendlewicz J, Tylee A. (2002b): Gender differences in depression. Epidemiological findings from the European DEPRES I and II studies. *Eur Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 252, 201-209.
49. Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J. (2000): Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 41, 549-553.
50. Ansoorge MS, Zhou M, Lira A, Hen R, Gingrich JA. (2004): Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science* 306, 879-881.
51. Anton RF, Jr. and Burch EA, Jr. (1990): Amoxapine versus amitriptyline combined with perphenazine in the treatment of psychotic depression. *Am. J. Psychiatry* 147, 1203-1208.
52. Anton SF and Revicki DA. (1995): The use of decision analysis in the pharmacoeconomic evaluation of an antidepressant: a cost-effectiveness study of nefazodone. *Psychopharmacol. Bull.* 31, 249-258.
53. Appelberg BG, Syvalahti EK, Koskinen TE, Mehtonen OP, Muhonen TT, Naukkarinen HH. (2001): Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study. *J. Clin. Psychiatry.* 62, 448-452.
54. Aranow RB, Hudson JI, Pope HG, Grady TA, Laage TA, Bell IR, Cole JO. (1989): Elevated antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine. *Am. J. Psychiatry* 146, 911-913.
55. Arinami T, Li L, Mitsushio H, Itokawa M, Hamaguchi H, Toru M. (1996): An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders. *Biol Psychiatry* 40, 1122-1127.
56. Arinzon ZH, Lehman YA, Fidelman ZG, Krasniansky II. (2002): Delayed recurrent SIADH associated with SSRIs. *Ann. Pharmacother.* 36, 1175-1177.
57. Armstrong SC and Cozza KL. (2000): Consultation-liaison psychiatry drug-drug interactions update. *Psychosomatics* 41, 155-156.
58. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. (1996): Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry.* 53, 842-848.
59. Arroll B, Goodyear-Smith F, Kerse N, Fishman T, Gunn J. (2005): Effect of the addition of a «help» question to two screening questions on specificity for diagnosis of depression in general practice: diagnostic validity study. *BMJ* 331, 884.
60. Artigas F, Adell A, Celada P. (2006): Pindolol augmentation of antidepressant response. *Curr. Drug Targets.* 7, 139-147.
61. Artigas F, Celada P, Laruelle M, Adell A. (2001): How does pindolol improve antidepressant action? *TiPS* 22, 224-228.
62. Asnis GM and De La GR. (2006): Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *J. Clin. Gastroenterol.* 40, 322-335.
63. Audinot V, Mailliet F, Lahaye-Brasseur C, Bonnaud A, Le GA, Amosse C, Dromaint S, Rodriguez M, Nagel N, Gallizzi JP, Malpoux B, Guillaumet G, Lesieur D, Lefoulon F, Renard P, Delagrangé P, Boutin JA. (2003): New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. *Nauyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 367, 553-561.
64. Avery D.H. & Norden M.J. (1998): Seasonal Affective Disorder and Beyond. Light treatment for SAD and Non-SAD Conditions. Lam R. (ed.) Washington.
65. Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M, Maho P, Sastre F, Bello J. (2003): Does nefazodone improve both depression and Parkinson disease? A pilot randomized trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 23, 509-513.
66. az-Olavarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, Garcia de la CC. (1999): Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 11, 51-57.
67. Baboolal NS. (2004): Venlafaxine withdrawal syndrome: report of seven cases in Trinidad. *J. Clin. Psychopharmacol.* 24, 229-231.
68. Baca E, Garcia-Garcia M, Porras-Chavarino A. (2004): Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with nonmelancholic depressive disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* 28, 57-65.
69. Baghai TC, Binder EB, Schule C, Salyakina D, Eser D, Lucae S, Zwanzger P, Habberger C, Zill P, Ising M, Deiml T, Uhr M, Illig T, Wichmann HE, Modell S, Nothdurfter C, Holsboer F, Muller-Myhsok B, Moller HJ, Rupprecht R, Bondy B. (2006a): Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism. *Mol. Psychiatry.*
70. Baghai TC, Eser D, Schule C, Nothdurfter C, Möller H-J, Rupprecht R. (2005): Elektrokonsultionstherapie bei depressiven Störungen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 4/2005, 20-28.
71. Baghai TC, Marcuse A, Brosch M, Schule C, Eser D, Nothdurfter C, Steng Y, Noack I, Pietschmann K, Möller HJ, Rupprecht R. (2006b): The influence of concomitant antidepressant medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy. *World J. Biol. Psychiatry* 7, 82-90.
72. Baghai TC, Möller H-J, Rupprecht R. (2006c): Recent Progress in Pharmacological and Non-Pharmacological Treatment Options of Major Depression. *Current Pharmaceutical Design* 12, 503-515.

73. Baghai TC, Schule C, Zill P, Deiml T, Eser D, Zwanzger P, Ella R, Rupprecht R, Bondy B. (2004): The angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism influences therapeutic outcome in major depressed women, but not in men. *Neurosci Lett.* 363, 38-42.
74. Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Minov C, Schwarz MJ, de JS, Rupprecht R, Bondy B. (2001): Possible influence of the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene on therapeutic outcome in affective disorders. *Mol. Psychiatry* 6, 258-259.
75. Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Minov C, Zill P, Ella R, Eser D, Oezer S, Bondy B, Rupprecht R. (2002): Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysregulation in patients with major depression is influenced by the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene. *Neurosci. Lett.* 328, 299-303.
76. Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Zill P, Ella R, Eser D, Deiml T, Minov C, Rupprecht R, Bondy B. (2003): Influence of a functional polymorphism within the angiotensin I-converting enzyme gene on partial sleep deprivation in patients with major depression. *Neurosci Lett.* 339, 223-226.
77. Balazs J, Benazzi F, Rihmer Z, Rihmer A, Akiskal KK, Akiskal HS. (2006): The close link between suicide attempts and mixed (bipolar) depression: implications for suicide prevention. *J. Affect. Disord.* 91, 133-138.
78. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. (2003): Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J. Clin. Psychiatry.* 64 Suppl 5:44-52., 44-52.
79. Baldwin DS. (2002): Escitalopram: efficacy and tolerability in the treatment of depression. *Hosp. Med.* 63, 668-671.
80. Baldwin DS and Birtwistle J. (1998): The side effect burden associated with drug treatment of panic disorder. *J. Clin. Psychiatry* 59 Suppl 8, 39-44.
81. Baldwin DS, Montgomery SA, Nil R, Lader M. (2005a): Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1-12.
82. Baldwin DS and Polkinghorn C. (2005b): Evidence-based pharmacotherapy of Generalized Anxiety Disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 8, 293-302.
83. Baldwin RC, Anderson D, Black S, Evans S, Jones R, Wilson K, Iliffe S. (2003): Guideline for the management of late-life depression in primary care. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 18, 829-838.
84. Ballesteros J and Callado LF. (2004): Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomised controlled trials. *J. Affect. Disord.* 79, 137-147.
85. Ban TA. (2001): Pharmacotherapy of depression: a historical analysis. *J Neural Transm.* 108, 707-716.
86. Ban TA. (2006a): A history of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (1957-2004). *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 599-616.
87. Ban TA. (2006b): Academic psychiatry and the pharmaceutical industry. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 429-441.
88. Bano S, Akhter S, Afridi MI. (2004): Gender based response to fluoxetine hydrochloride medication in endogenous depression. *J Coll. Physicians Surg. Pak.* 14, 161-165.
89. Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. (2004): The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 65, 975-981.
90. Barbee JG and Jamhour NJ. (2002): Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry.* 63, 737-741.
91. Barbey JT and Roose SP. (1998): SSRI safety in overdose. *J Clin. Psychiatry* 59 Suppl 15, 42-48.
92. Barbosa L, Berk M, Vorster M. (2003): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J. Clin. Psychiatry.* 64, 403-407.
93. Barbour KA and Blumenthal JA. (2005): Exercise training and depression in older adults. *Neurobiol. Aging* 26 Suppl 1, 119-123.
94. Barbui C, Percudani M, Hotopf M. (2003): Economic evaluation of antidepressive agents: a systematic critique of experimental and observational studies. *J Clin. Psychopharmacol.* 23, 145-154.
95. Barden N, Reul JM, Holsboer F. (1995): Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends Neurosci.* 18, 6-11.
96. Barkin RL and Barkin S. (2005): The role of venlafaxine and duloxetine in the treatment of depression with decremental changes in somatic symptoms of pain, chronic pain, and the pharmacokinetics and clinical considerations of duloxetine pharmacotherapy. *Am. J. Ther.* 12, 431-438.
97. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. (2000): Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *JAMA* 283, 2529-2536.
98. Bartels SJ, Dums AR, Oxman TE, Schneider LS, Arean PA, Alexopoulos GS, Jeste DV. (2003): Evidence-based practices in geriatric mental health care: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatr. Clin. North Am.* 26, 971-9xi.
99. Bauer M, Adli M, Baethge C, Berghofer A, Sasse J, Heinz A, Bschor T. (2003): Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Can. J. Psychiatry* 48, 440-448.
100. Bauer M, Baur H, Berghofer A, Strohle A, Hellweg R, Muller-Oerlinghausen B, Baumgartner A. (2002a): Effects of supraphysiological thyroxine administration in healthy controls and patients with depressive disorders. *J Affect. Disord.* 68, 285-294.
101. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghofer A, Strohle A, Muller-Oerlinghausen B. (2000): Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am. J. Psychiatry.* 157, 1429-1435.
102. Bauer M and D pfmer S. (1999): Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J. Clin. Psychopharmacol.* 19, 427-434.
103. Bauer M, Hellweg R, Graf KJ, Baumgartner A. (1998): Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology* 18, 444-455.

104. Bauer M, London ED, Rasgon N, Berman SM, Frye MA, Altshuler LL, Mandelkern MA, Bramen J, Voytek B, Woods R, Mazziotto JC, Whybrow PC. (2005): Supraphysiological doses of levothyroxine alter regional cerebral metabolism and improve mood in bipolar depression. *Mol. Psychiatry* 10, 456-469.
105. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ. (2002b): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J. Biol. Psychiatry* 3, 69-86.
106. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller H-J, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. (2002c): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of unipolar depressive disorder, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 3, 4-43.
107. Baumann P. (1996): Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.* 31, 444-469.
108. Baumann P, Broly F, Kosel M, Eap CB. (1998): Ultrarapid metabolism of clomipramine in a therapy-resistant depressive patient, as confirmed by CYP2 D6 genotyping. *Pharmacopsychiatry* 31, 72.
109. Baumann P and Eap CB. (2001): Enantiomeric antidepressant drugs should be considered on individual merit. *Hum. Psychopharmacol.* 16, S85-S92.
110. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gærtner I, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G. (2004): The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 37, 243-265.
111. Baumann P, Ulrich S, Eckermann G, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G, Hiemke C. (2005): The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: focus on therapeutic monitoring of antidepressants. *Dialogues. Clin. Neurosci.* 7, 231-247.
112. Baumann P, Zullino DF, Eap CB. (2002): Enantiomers' potential in psychopharmacology—a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 12, 433-444.
113. Baxter K. (2006): Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management. Pharmaceutical Press, London.
114. Bech P, Tanghøj P, Cialdella P, Andersen HF, Pedersen AG. (2004): Escitalopram dose-response revisited: an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of escitalopram compared to citalopram and placebo in patients with major depression. *Int. J Neuropsychopharmacol.* 7, 283-290.
115. Beck A.T., Rush A.J., Shaw B.F. & Emery G. (1979): *Cognitive Therapy of Depression*. Guilford, New York.
116. Beckman SE, Sommi RW, Switzer J. (2000): Consumer use of St. John's wort: a survey on effectiveness, safety, and tolerability. *Pharmacotherapy* 20, 568-574.
117. Behnke K, Jensen GS, Graubaum HJ, Gruenwald J. (2002): Hypericum perforatum versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression. *Adv. Ther.* 19, 43-52.
118. Belanoff JK, Flores BH, Kalezhan M, Sund B, Schatzberg AF. (2001): Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone. *J. Clin. Psychopharmacol.* 21, 516-521.
119. Belanoff JK, Rothschild AJ, Cassidy F, DeBattista C, Baulieu EE, Schold C, Schatzberg AF. (2002): An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. *Biol. Psychiatry* 52, 386-392.
120. Beliles K and Stoudemire A. (1998): Psychopharmacologic treatment of depression in the medically ill. *Psychosomatics* 39, S2-19.
121. Bell C, Abrams J, Nutt D. (2001): Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *Br. J Psychiatry* 178:399-405, 399-405.
122. Bellantuono C, Migliarese G, Imperadore G. (2006): [Pharmacologic therapy of depression during pregnancy]. *Recenti Prog. Med.* 97, 94-107.
123. Ben-Arie O and George GC. (1979): A case of tranlylcypromine ('Parnate') addiction. *Br. J Psychiatry* 135, 273-274.
124. Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC, Colombo C, Dallaspezia S, Pontiggia A, Smeraldi E. (2005): Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates. *J. Clin. Psychiatry* 66, 1535-1540.
125. Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. (1999): Ongoing lithium treatment prevents relapse after total sleep deprivation. *J. Clin. Psychopharmacol.* 19, 240-245.
126. Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. (2001): Morning sunlight reduces length of hospitalization in bipolar depression. *J. Affect. Disord.* 62, 221-223.
127. Benedetti F, Colombo C, Pontiggia A, Bernasconi A, Florita M, Smeraldi E. (2003): Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 64, 648-653.
128. Benedetti F, Wirz-Justice A & Terman M. (2006). Ref Type: Personal Communication.
129. Benkert O, Grunler G, Wetzler H, Hackett D. (1996): A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia. *J Psychiatr. Res.* 30, 441-451.
130. Benkert O, Muller M, Szegedi A. (2002): An overview of the clinical efficacy of mirtazapine. *Hum. Psychopharmacol* 17 Suppl 1, S23-S26.
131. Benkert O, Szegedi A, Kohnen R. (2000): Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin. Psychiatry* 61, 656-663.
132. Benkert O, Szegedi A, Philipp M, Kohnen R, Heinrich C, Heukels A, van d, V, Baker RA, Simmons JH, Schutte AJ. (2006): Mirtazapine orally disintegrating tablets versus venlafaxine extended release: a double-blind, randomized multicenter trial comparing the onset of antidepressant response in patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 26, 75-78.
133. Bennett DS, Ambrosini PJ, Kudes D, Metz C, Rabinovich H. (2005): Gender differences in adolescent depression: do symptoms differ for boys and girls? *J Affect. Disord.* 89, 35-44.

134. Bennett HG and Wyllie AM. (1999): Paroxetine and acute angle-closure glaucoma. *Eye* 13 (Pt 5), 691-692.
135. Berard R, Fong R, Carpenter DJ, Thomason C, Wilkinson C. (2006): An international, multicenter, placebo-controlled trial of paroxetine in adolescents with major depressive disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 16, 59-75.
136. Berg AO. (2002): Screening for depression: recommendations and rationale. *Am J Nurs.* 102, 77-80.
137. Berger M, van CD, Riemann D. (2003): Sleep and manipulations of the sleep-wake rhythm in depression. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 83-91.
138. Berk M and Dodd S. (2005a): Antidepressants and adolescents: the bipolar confound? *Hum. Psychopharmacol.* 20, 1-2.
139. Berk M and Dodd S. (2005b): Are treatment emergent suicidality and decreased response to antidepressants in younger patients due to bipolar disorder being misdiagnosed as unipolar depression? *Med. Hypotheses.* 65, 39-43.
140. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P, Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N. (2003): Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. *JAMA* 289, 3106-3116.
141. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. (2000a): Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol. Psychiatry* 47, 351-354.
142. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, Charney DS, Boutros NN. (2000b): A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol. Psychiatry* 47, 332-337.
143. Berndt ER. (2005): To inform or persuade? Direct-to-consumer advertising of prescription drugs. *N. Engl. J. Med.* 352, 325-328.
144. Berndt ER, Finkelstein SN, Greenberg PE, Howland RH, Keith A, Rush AJ, Russell J, Keller MB. (1998): Workplace performance effects from chronic depression and its treatment. *J. Health Econ.* 17, 511-535.
145. Bertilsson L, Aberg-Wistedt A, Gustafsson LL, Nordin C. (1985): Extremely rapid hydroxylation of debrisoquine: a case report with implication for treatment with nortriptyline and other tricyclic antidepressants. *Ther. Drug Monit.* 7, 478-480.
146. Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, Al Shurbaji A. (2002): Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 53, 111-122.
147. Bertilsson L, Mellström B, Sjöqvist F, Martensson B, Asberg M. (1981): Slow hydroxylation of nortriptyline and concomitant poor debrisoquine hydroxylation: clinical implications. *Lancet* i, 560-561.
148. Bertschy G, Vandel S, Vandel B, Allers G, Volmat R. (1991): Fluvoxamine-tricyclic antidepressant interaction - An accidental finding. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 40, 119-120.
149. Beutler L.E., Clarkin J.F. & Bongar B. (2000): Guidelines for the Systematic Treatment of the Depressed Patient. Oxford University Press, New York.
150. Bezchlibnyk-Butler K, Alekic I, Kennedy SH. (2000): Citalopram—a review of pharmacological and clinical effects. *J Psychiatry Neurosci.* 25, 241-254.
151. Bickel A, Kornhuber J, Maihofner C, Ropohl A. (2005): Exacerbation of migraine attacks during treatment with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline. A case report. *Pharmacopsychiatry* 38, 327-328.
152. Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. (2004): A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin. Psychiatry* 65, 1190-1196.
153. Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wochnik GM, Ising M, Putz B, Papiol S, Seaman S, Lucae S, Kohli MA, Nickel T, Kunzel HE, Fuchs B, Majer M, Pfennig A, Kern N, Brunner J, Modell S, Baghai T, Deiml T, Zill P, Bondy B, Rupprecht R, Messer T, Kohnlein O, Dabitz H, Bruckl T, Muller N, Pfister H, Lieb R, Möller JC, Lohmussaer E, Strom TM, Bettecken T, Meitinger T, Uhr M, Rein T, Holsboer F, Muller-Myhsok B. (2004): Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat. Genet.* 36, 1319-1325.
154. Birkenhager TK, Renes JW, Pluijms EM. (2004): One-year follow-up after successful ECT: a naturalistic study in depressed inpatients. *J. Clin. Psychiatry* 65, 87-91.
155. Birmaher B, Brent DA, Benson RS. (1998): Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 37, 1234-1238.
156. Bitran D, Hilvers RJ, Kellogg CK. (1991): Anxiolytic effects of 3 α -hydroxy-5 α [β]-pregnan-20-one: endogenous metabolites of progesterone that are active at the GABA receptor. *Brain Res.* 561, 157-161.
157. Bjerkenstedt L, Edman GV, Alken RG, Mannel M. (2005): Hypericum extract LI 160 and fluoxetine in mild to moderate depression: a randomized, placebo-controlled multi-center study in outpatients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 255, 40-47.
158. Black DW, Winokur G, Nasrallah A. (1993): A Multivariate Analysis of the Experience of 423 Depressed Inpatients Treated with Electroconvulsive Therapy. *Convuls. Ther.* 9, 112-120.
159. Blakely RD. (2001): Physiological genomics of antidepressant targets: keeping the periphery in mind. *J. Neurosci.* 21, 8319-8323.
160. Blanco C, Raza MS, Schneier FR, Liebowitz MR. (2003): The evidence-based pharmacological treatment of social anxiety disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 6, 427-442.
161. Blier P. (2001): Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies. *J Clin. Psychiatry* 62 Suppl 15, 12-17.
162. Blier P. (2003): The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 13, 57-66.
163. Blier P. (2006): Pregnancy, depression, antidepressants and breast-feeding. *J Psychiatry Neurosci.* 31, 226-228.
164. Blier P and Bergeron R. (1995): The safety of concomitant use of sumatriptan and antidepressant treatments. *J. Clin. Psychopharmacol.* 15, 106-109.

165. Blier P, Saint-Andre E, Hebert C, de MC, Lavoie N, Debonnel G. (2006): Effects of different doses of venlafaxine on serotonin and norepinephrine reuptake in healthy volunteers. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1-10.
166. Blier P and Ward NM. (2003): Is there a role for 5-HT1A agonists in the treatment of depression? *Biol. Psychiatry.* 53, 193-203.
167. Boardman AP and Healy D. (2001): Modelling suicide risk in affective disorders. *Eur. Psychiatry.* 16, 400-405.
168. Bodkin JA and Amsterdam JD. (2002): Transdermal selegiline in major depression: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in outpatients. *Am. J. Psychiatry* 159, 1869-1875.
169. Boerner RJ and Möller HJ. (1999): The importance of new antidepressants in the treatment of anxiety/depressive disorders. *Pharmacopsychiatry* 32, 119-126.
170. Bogdanowicz E, Kalinowski A, Swiecicki L. (1991): [Treatment of depression with intravenous infusions of clomipramine and maprotiline]. *Psychiatr. Pol.* 25, 19-24.
171. Bogetto F, Bellino S, Revello RB, Patria L. (2002): Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical investigation. *CNS. Drugs* 16, 273-283.
172. Bolton P, Bass J, Neugebauer R, Verdelli H, Clougherty KF, Wickramaratne P, Speelman L, Ndogoni L, Weissman M. (2003): Group interpersonal psychotherapy for depression in rural Uganda: a randomized controlled trial. *JAMA* 289, 3117-3124.
173. Bolton P, Wilk CM, Ndogoni L. (2004): Assessment of depression prevalence in rural Uganda using symptom and function criteria. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 39, 442-447.
174. Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Bazar E. (2000): Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am. J. Psychiatry* 157, 729-736.
175. Bondy B, Baghai TC, Zill P, Schule C, Eser D, Deiml T, Zwanzger P, Ella R, Rupprecht R. (2005): Genetic variants in the angiotensin I-converting-enzyme (ACE) and angiotensin II receptor (AT1) gene and clinical outcome in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 29, 1094-1099.
176. Bonnabry P, Sievering J, Leemann T, Dayer P. (2001): Quantitative drug interactions prediction system (Q-DIPS): a dynamic computer-based method to assist in the choice of clinically relevant *in vivo* studies. *Clin. Pharmacokinet.* 40, 631-640.
177. Bonnet U. (2003): Moclobemide: therapeutic use and clinical studies. *CNS. Drug Rev.* 9, 97-140.
178. Borchelt M. (1995): [Potential side-effects and interactions in multiple medication in elderly patients: methodology and results of the Berlin Study of Aging]. *Z. Gerontol. Geriatr.* 28, 420-428.
179. Borghi J and Guest JF. (2000): Economic impact of using mirtazapine compared to amitriptyline and fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in the UK. *Eur Psychiatry.* 15, 378-387.
180. Bosker FJ, Westerink BH, Cremers TI, Gerrits M, van der Hart MG, Kuipers SD, van der PG, ter Horst GJ, Den Boer JA, Korf J. (2004): Future antidepressants: what is in the pipeline and what is missing? *CNS. Drugs* 18, 705-732.
181. Bostic JQ, Rubin DH, Prince J, Schlozman S. (2005): Treatment of depression in children and adolescents. *J. Psychiatr. Pract.* 11, 141-154.
182. Bostwick JM and Pankratz VS. (2000): Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am. J. Psychiatry.* 157, 1925-1932.
183. Bouali S, Evrard A, Chastanet M, Lesch KP, Hamon M, Adrien J. (2003): Sex hormone-dependent desensitization of 5-HT1A autoreceptors in knockout mice deficient in the 5-HT transporter. *Eur J Neurosci.* 18, 2203-2212.
184. Boulenger JP, Huusom AK, Florea I, Baekdal T, Sarchiapone M. (2006): A comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 22, 1331-1341.
185. Bower P, Byford S, Sibbald B, Ward E, King M, Lloyd M, Gabbay M. (2000): Randomised controlled trial of non-directive counselling, cognitive-behaviour therapy, and usual general practitioner care for patients with depression. II: cost effectiveness. *BMJ* 321, 1389-1392.
186. Bower P and Rowland N. (2006): Effectiveness and cost effectiveness of counselling in primary care. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 3, CD001025.
187. Bower P, Rowland N, Mellor C, Heywood P, Godfrey C, Hardy R. (2002): Effectiveness and cost effectiveness of counselling in primary care. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD001025.
188. Boyer EW and Shannon M. (2005): The serotonin syndrome. *N. Engl. J. Med.* 352, 1112-1120.
189. Bradvik L and Berglund M. (2005): Suicide in severe depression related to treatment: depressive characteristics and rate of antidepressant overdose. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 255, 245-250.
190. Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S, Pawlowska M. (2000): Comparison of an extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. *Clin. Ther.* 22, 411-419.
191. Breslau N, Schultz L, Peterson E. (1995): Sex differences in depression: a role for preexisting anxiety. *Psychiatry Res.* 58, 1-12.
192. Bridge JA, Salary CB, Birmaher B, Asare AG, Brent DA. (2005): The risks and benefits of antidepressant treatment for youth depression. *Ann. Med.* 37, 404-412.
193. Briggs NC, Jefferson JW, Koenecke FH. (1990): Tranylcypromine addiction: a case report and review. *J Clin. Psychiatry* 51, 426-429.
194. Briley M. (1998): Specific serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). A review of their pharmacology, clinical efficacy and tolerability. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 13, 99-111.
195. Brion S, Audrain S, de BC. (1996): [Major depressive episodes in patients over 70 years of age. Evaluation of the efficiency and acceptability of tianeptine and mianserin]. *Presse Med.* 25, 461-468.
196. Brosen K. (1996): Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther. Drug Monit.* 18, 393-396.
197. Brown C, Battista DR, Bruehlman R, Sereika SS, Thase ME, Dunbar-Jacob J. (2005): Beliefs about antide-

pressant medications in primary care patients: relationship to self-reported adherence. *Med Care.* 43, 1203-1207.

198. Brown CS and Bryant SG. (1988): Monoamine oxidase inhibitors: safety and efficacy issues. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 22, 232-235.

199. Brown GK, Beck AT, Steer RA, Grisham JR. (2000): Risk factors for suicide in psychiatric outpatients: a 20-year prospective study. *J. Consult Clin. Psychol.* 68, 371-377.

200. Brown G.W. & Harris T. (1978): Social origins of depression: a study of psychiatric disorder in women. Tavistock Publications, London.

201. Brown MC, Nimmerrichter AA, Guest JF. (1999): Cost-effectiveness of mirtazapine compared to amitriptyline and fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in Austria. *Eur Psychiatry.* 14, 230-244.

202. Browne G, Steiner M, Roberts J, Gafni A, Byrne C, Dunn E, Bell B, Mills M, Chalklin L, Wallik D, Kraemer J. (2002): Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. *J. Affect. Disord.* 68, 317-330.

203. Bruck P, Antao CA, Henry JA. (1992): Generic prescribing of antidepressants. *J. R. Soc. Med.* 85, 682-685.

204. Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S, Leonard B, Montgomery S, Nelson J, Paykel E, Versiani M, Racagni G. (2002): The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 12, 461-475.

205. Bschor T and Bauer M. (2006): Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. *Curr. Pharm. Des* 12, 2985-2992.

206. Bschor T, Berghofer A, Strohle A, Kunz D, Adli M, Muller-Oerlinghausen B, Bauer M. (2002): How long should the lithium augmentation strategy be maintained? A 1-year follow-up of a placebo-controlled study in unipolar refractory major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 22, 427-430.

207. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. (2001b): Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD003013.

208. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. (2001a): Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD003013.

209. Burke M.J. & Preskorn S.H. (1995): *Psychopharmacology: The fourth generation of progress.* Bloom F.E. & Kupfer D.J. (eds.), pp. 1053-1065 (Raven Press, New York).

210. Burke MJ and Preskorn SH. (1999): Therapeutic drug monitoring of antidepressants - Cost implications and relevance to clinical practice. *Clin. Pharmacokinet.* 37, 147-165.

211. Burn DJ. (2002): Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 17, 445-454.

212. Burrows GD. (1992): Long-term clinical management of depressive disorders. *J Clin. Psychiatry* 53 Suppl, 32-35.

213. Burrows GD, Davies B, Scoggins BA. (1972): Plasma concentration of nortriptyline and clinical response in depressive illness. *Lancet* 2, 619-623.

214. Burrows G.D., Hughes I. & Norman T. (1981): *Stress and the Heart.* Wheatly D. (ed.), pp. 131-171 (Raven Press, New York).

215. Burrows GD, Maguire KP, Norman TR. (1998): Antidepressant efficacy and tolerability of the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine: a review. *J Clin. Psychiatry* 59 Suppl 14, 4-7.

216. Burrows GD and Norman TR. (1997): Antidepressants: Clinical Aspects. *Stress Medicine* 13, 167-172.

217. Burrows GD, Norman TR, Judd FK. (1993): Long-Term Management of Depressive Disorders. *Current Therapeutic Research* 54, 832-837.

218. Burrows GD, Norman TR, Judd FK. (1994): Definition and differential diagnosis of treatment-resistant depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 9 Suppl 2, 5-10.

219. Burrows GD, Norman TR, Maguire KP, Rubinstein G, Scoggins BA, Davies B. (1977): A new antidepressant butriptyline: plasma levels and clinical response. *Med. J Aust.* 2, 604-606.

220. Burrows GD, Vohra J, Hunt D, Sloman JG, Scoggins BA, Davies B. (1976): Cardiac effects of different tricyclic antidepressant drugs. *Br. J Psychiatry* 129, 335-341.

221. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. (2002): Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 5, 73-103.

222. Burt VK, Suri R, Altshuler L, Stowe Z, Hendrick VC, Muntean E. (2001): The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am. J. Psychiatry* 158, 1001-1009.

223. Butt AA, Evans R, Skanderson M, Shakil AO. (2006): Comorbid medical and psychiatric conditions and substance abuse in HCV infected persons on dialysis. *J Hepatol.* 44, 864-868.

224. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Wong DT. (2001): Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 25, 871-880.

225. Calil HM. (2001): Fluoxetine: a suitable long-term treatment. *J Clin. Psychiatry* 62 Suppl 22, 24-29.

226. Callahan CM, Kroenke K, Counsell SR, Hendrie HC, Perkins AJ, Katon W, Noel PH, Harpole L, Hunkeler EM, Unutzer J. (2005): Treatment of depression improves physical functioning in older adults. *J Am. Geriatr. Soc.* 53, 367-373.

227. Campo-Arias A. (2004): [Antidepressants in migraine prophylaxis: an approximation]. *Rev. Neurol.* 38, 864-868.

228. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. (1997): Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI's) for major depression. Part II. The cost-effectiveness of SSRI's in treatment of depression. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, Ottawa.

229. Canadian Psychiatric Association and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). (2001): Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. *Can. J Psychiatry.* 46 Suppl 1:5S-90S., 5S-90S.

230. Carlsten A, Waern M, Ekedahl A, Ranstam J. (2001): Antidepressant medication and suicide in Sweden. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 10, 525-530.

231. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Youngblood M, Veith RC, Burg MM, Cornell C, Saab PG, Kaufmann PG, Czajkowski SM, Jaffe AS. (2004): Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study. *Psychosom. Med.* 66, 466-474.
232. Carrasco GA, Barker SA, Zhang Y, Damjanoska KJ, Sullivan NR, Garcia F, D'souza DN, Muma NA, van De Kar LD. (2004): Estrogen treatment increases the levels of regulator of G protein signaling-Z1 in the hypothalamic paraventricular nucleus: possible role in desensitization of 5-hydroxytryptamine1A receptors. *Neuroscience.* 127, 261-267.
233. Casciano J, Arikian S, Tarride JE, Doyle JJ, Casciano R. (1999): A pharmaco-economic evaluation of major depressive disorder (Italy). *Epidemiol. Psychiatr. Soc.* 8, 220-231.
234. Casciano J, Doyle J, Arikian S, Casciano R. (2001): The health economic impact of antidepressant usage from a payer's perspective: a multinational study. *Int. J. Clin. Pract.* 55, 292-299.
235. Casciano R. (2003): Effectiveness measures of major depressive disorder in pharmaco-economic evaluations. *Manag. Care Interface. Suppl B:14-5.*, 14-15.
236. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. (2003): Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301, 386-389.
237. Cassano GB and Jori MC. (2002): Efficacy and safety of amisulpride 50 mg versus paroxetine 20 mg in major depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 17, 27-32.
238. Cassano GB, Musetti L, Perugi G, Soriani A, Mignani V, McNair DM, Akiskal HS. (1988): A proposed new approach to the clinical subclassification of depressive illness. *Pharmacopsychiatry* 21, 19-23.
239. Castren E. (2005): Is mood chemistry? *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 241-246.
240. Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG, Dick LM, Felix RJ, Johnson KA, Jones KL. (1999): Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. *Pediatrics* 104, e61.
241. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. (2006): Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N. Engl. J. Med.* 354, 579-587.
242. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. (1996): Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N. Engl. J. Med.* 335, 1010-1015.
243. Charney DS, Grothe DR, Smith SL, Brady KT, Katsounis-Puckett J, Wright CW, Laird LK, Rush AJ. (2002): Overview of psychiatric disorders and the role of newer antidepressants. *J. Clin. Psychiatry* 63, 3-9.
244. Chatterjee U., Poddar A. and Ameen S. (2006): Evidence-based psychotherapy. *Mental Health Reviews.* URL: http://www.psypexus.com/mhr/evidence_based_psychotherapy.html.
245. Cheeta S, Schifano F, Oyefeso A, Webb L, Ghodse AH. (2004): Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998-2000. *Br. J. Psychiatry* 184, 41-47.
246. Chen F, Larsen MB, Sanchez C, Wiborg O. (2005): The S-enantiomer of R,S-citalopram, increases inhibitor binding to the human serotonin transporter by an allosteric mechanism. Comparison with other serotonin transporter inhibitors. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 15, 193-198.
247. Chen S, Chou WH, Blouin RA, Mao Z, Humphries LL, Meek C, Neill JR, Martin WL, Hays LR, Wedlund PJ. (1996): The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. *Clin. Pharmacol. Ther.* 60, 522-534.
248. Cheng K, Yan H, Duan KJ. (2005): [Advances in clinical and mechanism studies of acupuncture and moxibustion for treatment of depression]. *Zhongguo Zhen. Jiu.* 25, 221-223.
249. Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL. (2005): Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression. *J. Child Psychol. Psychiatry* 46, 735-754.
250. Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL. (2006): The use of antidepressants to treat depression in children and adolescents. *CMAJ.* 174, 193-200.
251. Chisholm D, Healey A, Knapp M. (1997): QALYs and mental health care. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 32, 68-75.
252. Chiu E. (2004): Epidemiology of depression in the Asia Pacific region. *Australas. Psychiatry* 12 Suppl, S4-10.
253. Chiu HF. (1997): Antidepressants in the elderly. *Int. J. Clin. Pract.* 51, 369-374.
254. Chopra MP, Zubritsky C, Knott K, Have TT, Hadley T, Coyne JC, Oslin DW. (2005): Importance of subsyndromal symptoms of depression in elderly patients. *Am J Geriatr. Psychiatry* 13, 597-606.
255. Cipriani A, Barbui C, Brambilla P, Furukawa TA, Hotopf M, Geddes JR. (2006): Are All Antidepressants Really the Same? The Case of Fluoxetine: A Systematic Review. *J. Clin. Psychiatry* 67, 850-864.
256. Cipriani A, Barbui C, Geddes JR. (2005a): Suicide, depression, and antidepressants. *BMJ.* %19;330, 373-374.
257. Cipriani A, Brambilla P, Furukawa T, Geddes J, Gregis M, Hotopf M, Malvini L, Barbui C. (2005b): Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* %19; CD004185.
258. Ciusani E, Zullino DF, Eap CB, Brawand-Amey M, Brocard M, Baumann P. (2004): Combination therapy with venlafaxine and carbamazepine in depressive patients not responding to venlafaxine: pharmacokinetic and clinical aspects. *J. Psychopharmacol.* 18, 559-566.
259. Claassen CA, Trivedi MH, Rush AJ, Husain MM, Zisook S, Young E, Leuchter A, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Alpert J. (2006): Clinical differences among depressed patients with and without a history of suicide attempts: Findings from the STAR(D) trial. *J. Affect. Disord.*
260. Clark RE, Xie H, Brunette MF. (2004): Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. *J. Clin. Psychiatry* 65, 151-155.
261. Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Schwartz GE. (2003): Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 18, 151-156.

262. Clement Jerdi M, Daali Y, Kondo Oestreicher M, Cherkaoui S, Dayer P. (2005): A simplified analytical method for a phenotyping cocktail of major CYP450 biotransformation routes. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 35, 1203-1212.
263. Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Palles J. (1994): A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. The Venlafaxine French Inpatient Study Group. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 9, 139-143.
264. Cohen LS, Nonacs R, Viguera AC, Reminick A. (2004): Diagnosis and treatment of depression during pregnancy. *CNS. Spectr.* 9, 209-216.
265. Cole MG, Bellavance F, Mansour A. (1999): Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *Am. J Psychiatry* 156, 1182-1189.
266. Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, Batey SR, Donahue RM, Houser TL, Ascher JA. (1999): Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. *Ann. Clin. Psychiatry* 11, 205-215.
267. Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, Book MJ, Segraves RT, Richard N, Ascher J, Batey S, Jamerson B, Metz A. (2001): A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin. Ther.* 23, 1040-1058.
268. Collantes-Estevez E and Fernandez-Perez C. (2003): Improved control of osteoarthritis pain and self-reported health status in non-responders to celecoxib switched to rofecoxib: results of PAVIA, an open-label post-marketing survey in Spain. *Curr. Med. Res. Opin.* 19, 402-410.
269. Colombo C, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. (1999): Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res.* 86, 267-270.
270. Colombo C, Lucca A, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. (2000): Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction. *Psychiatry Res.* 95, 43-53.
271. Committee on Safety of Medicines. (2006): Report of the CSM Expert Working Group on the Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. URL: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con019472.pdf> (Date accessed: 24-1-2006).
272. Compton MT and Nemeroff CB. (2000): The treatment of bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry* 61 Suppl 9, 57-67.
273. Compton SN, March JS, Brent D, Albano AM, Weersing R, Curry J. (2004): Cognitive-behavioral psychotherapy for anxiety and depressive disorders in children and adolescents: an evidence-based medicine review. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 43, 930-959.
274. Conus P, Bondolfi G, Eap CB, Macciardi F, Baumann P. (1996): Pharmacokinetic fluvoxamine - clomipramine interaction with favorable therapeutic consequences in therapy-resistant depressive patient. *Pharmacopsychiatry* 29, 108-110.
275. Conway CR, McGuire JM, Baram VY. (2004): Nefazodone-induced liver failure. *J. Clin. Psychopharmacol.* 24, 353-354.
276. Coppen A. (2000): Lithium in unipolar depression and the prevention of suicide. *J. Clin. Psychiatry.* 61 Suppl 9:52-6., 52-56.
277. Coppen A and Bailey J. (2000): Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J. Affect. Disord.* 60, 121-130.
278. Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL. (2000): Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress. Anxiety.* 11, 58-65.
279. Corruble E and Guelfi JD. (2000): Does increasing dose improve efficacy in patients with poor antidepressant response: a review. *Acta Psychiatr. Scand.* 101, 343-348.
280. Coryell W. (1996): Psychotic depression. *J. Clin. Psychiatry* 57 Suppl 3, 27-31.
281. Coryell W. (1998): The treatment of psychotic depression. *J. Clin. Psychiatry* 59 Suppl 1, 22-27.
282. Coryell W, Pfohl B, Zimmerman M. (1985): Outcome Following Electroconvulsive Therapy: A Comparison of Primary and Secondary Depression. *Convuls. Ther.* 1, 10-14.
283. Couturier JL. (2005): Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci.* 30, 83-90.
284. Cozza K.L. & Armstrong S.C. (2005): Concise Guide to the cytochrome P450 system. *Drug Interaction Principles for Medical Practice.* Amer Psychiatric Pub Inc., Washington.
285. Craft LL and Perna FM. (2004): The Benefits of Exercise for the Clinically Depressed. *Prim. Care Companion. J. Clin. Psychiatry* 6, 104-111.
286. Croft H, Settle E Jr, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. (1999): A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin. Ther.* 21, 643-658.
287. Cui C, Yang M, Yao Z, Cao B, Luo Z, Xu Y, Chen Y. (1995): [Antidepressant active constituents in the roots of *Morinda officinalis* How]. *Zhongguo Zhong. Yao Za Zhi.* 20, 36-3.
288. Cullen M, Mitchell P, Brodaty H, Boyce P, Parker G, Hickie I, Wilhelm K. (1991): Carbamazepine for treatment-resistant melancholia. *J. Clin. Psychiatry* 52, 472-476.
289. Culman J, Klee S, Ohlendorf C, Unger T. (1997): Effect of tachykinin receptor inhibition in the brain on cardiovascular and behavioral responses to stress. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 280, 238-246.
290. Cummings JL and Masterman DL. (1999): Depression in patients with Parkinson's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 14, 711-718.
291. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BI, Fischer DE, Hearst E. (1994): A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 14, 99-106.
292. Curran S. (1995): Effect of paroxetine on seizure length during electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr. Scand.* 92, 239-240.

293. Curry JF. (2001): Specific psychotherapies for childhood and adolescent depression. *Biol. Psychiatry* 49, 1091-1100.
294. Cuzzell JZ. (2006): Paroxetine may increase risk for congenital malformations. *Dermatol. Nurs.* 18, 68.
295. Cyr M and Brown CS. (1996): Nefazodone: its place among antidepressants. *Ann. Pharmacother.* 30, 1006-1012.
296. Czekalla J, Gastpar M, Hubner WD, Jager D. (1997): The effect of hypericum extract on cardiac conduction as seen in the electrocardiogram compared to that of imipramine. *Pharmacopsychiatry* 30 Suppl 2, 86-88.
297. Dam J, Ryde L, Svejsjo J, Lauge N, Lauritsen B, Bech P. (1998): Morning fluoxetine plus evening mianserin versus morning fluoxetine plus evening placebo in the acute treatment of major depression. *Pharmacopsychiatry* 31, 48-54.
298. Danish University Antidepressant Group. (1986): Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Danish University Antidepressant Group. Psychopharmacology (Berl)* 90, 131-138.
299. Danish University Antidepressant Group. (1990): Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *Danish University Antidepressant Group. J Affect. Disord.* 18, 289-299.
300. Danish University Antidepressant Group. (1993): Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *Danish University Antidepressant Group. J Affect. Disord.* 28, 105-116.
301. Dantzer R. (2004): Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur. J. Pharmacol.* 500, 399-411.
302. Darcourt G, Souetre E, Pringuey D, Robert P, Feuillade P, Belugou JL. (1992): [Disorders of circadian rhythms in depression]. *Encephale* 18 Spec No 4, 473-478.
303. Dardennes R, Berdeaux G, Lafuma A, Fagnani F. (1999): Comparison of the cost-effectiveness of milnacipran (a SNRI) with TCAs and SSRIs: a modeling approach. *Eur. Psychiatry* 14, 152-162.
304. Dardennes RM, Even C, Ballon N, Bange F. (1998): Serotonin syndrome caused by a clomipramine-moclobemide interaction. *J. Clin. Psychiatry* 59, 382-383.
305. Davidson J, McLeod M, Law-Yone B, Linnola M. (1978): A comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 35, 639-642.
306. Davidson J, Pearlstein T, Lonnborg P, Brady KT, Rothbaum B, Bell J, Maddock R, Hegel MT, Farfel G. (2001): Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry* 158, 1974-1981.
307. Davidson J and Pelton S. (1986): Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs. *Psychiatry Res.* 17, 87-95.
308. Davidson JR, Connor KM, Hertzberg MA, Weisler RH, Wilson WH, Payne VM. (2005): Maintenance therapy with fluoxetine in posttraumatic stress disorder: a placebo-controlled discontinuation study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 25, 166-169.
309. Davis LL, Frazier E, Husain MM, Warden D, Trivedi M, Fava M, Cassano P, McGrath PJ, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Rush AJ. (2006): Substance Use Disorder Comorbidity in Major Depressive Disorder: A Confirmatory Analysis of the STAR*D Cohort. *Am J Addict.* 15, 278-285.
310. Davis LL, Kabel D, Patel D, Choate AD, Foslien-Nash C, Gurguis GN, Kramer GL, Petty F. (1996): Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacol. Bull.* 32, 647-652.
311. Dawling S, Lynn K, Rosser R, Braithwaite R. (1982): Nortriptyline metabolism in chronic renal failure: metabolite elimination. *Clin. Pharmacol. Ther.* 32, 322-329.
312. Dawson LA and Nguyen HQ. (2000): The role of 5-HT(1A) and 5-HT(1B/1D) receptors on the modulation of acute fluoxetine-induced changes in extracellular 5-HT: the mechanism of action of (+/-)pindolol. *Neuropharmacology.* 39, 1044-1052.
313. de la Gandara J, Aguera L, Rojo JE, Ros S, de Pedro JM. (2005a): Use of antidepressant combinations: which, when and why? Results of a Spanish survey. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 32-36.
314. de la Gandara J, Rojo JE, Ros S, Aguera L, de Pedro JM. (2005b): Neuropharmacological basis of combining antidepressants. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 11-3, 36.
315. De Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. (2006): Clinical Guidelines for Psychiatrists for the Use of Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 47, 75-85.
316. de Mello MF, Jesus Mari Jd, Bacaltchuk J, Verdelli H, Neugebauer R. (2005): A systematic review of research findings on the efficacy of interpersonal therapy for depressive disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* V255, 75-82.
317. Dean AJ. (2002): Are antidepressants addictive? *Drug Alcohol Rev.* 21, 317-319.
318. DeBattista C, Belanoff J, Glass S, Khan A, Horne RL, Blasey C, Carpenter LL, Alva G. (2006): Mifepristone versus Placebo in the Treatment of Psychosis in Patients with Psychotic Major Depression. *Biol Psychiatry.*
319. Defrance R, Marey C, Kamoun A. (1988): Antidepressant and anxiolytic activities of tianeptine: an overview of clinical trials. *Clin. Neuropharmacol.* 11 Suppl 2, S74-S82.
320. Degner D, Grohmann R, Kropp S, Ruther E, Bender S, Engel RR, Schmidt LG. (2004): Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry* 37 Suppl 1, S39-S45.
321. Delgado PL. (2004): How antidepressants help depression: mechanisms of action and clinical response. *J. Clin. Psychiatry* 65 Suppl 4, 25-30.
322. Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Krystal JH, Moreno FA, Heninger GR, Charney DS. (1999): Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biol. Psychiatry* 46, 212-220.
323. Deltito J and Beyer D. (1998): The scientific, quasi-scientific and popular literature on the use of St. John's Wort in the treatment of depression. *J. Affect. Disord.* 51, 345-351.

324. Demolis JL, Angebaud P, Grange JD, Coates P, Funck-Brentano C, Jaillon P. (1996): Influence of liver cirrhosis on sertraline pharmacokinetics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 42, 394-397.
325. Demyttenaere K. (1998): Noncompliance with antidepressants: who's to blame? *Int. Clin. Psychopharmacol.* 13 Suppl 2:S19-25., S19-S25.
326. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, Angermeyer MC, Bernert S, de Girolamo G, Morosini P, Polidori G, Kikkawa T, Kawakami N, Ono Y, Takeshima T, Uda H, Karam EG, Fayyad JA, Karam AN, Mneimneh ZN, Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, de Graaf R, Ormel J, Gureje O, Shen Y, Huang Y, Zhang M, Alonso J, Haro JM, Vilagut G, Bromet EJ, Gluzman S, Webb C, Kessler RC, Merikangas KR, Anthony JC, Von Korff MR, Wang PS, Brugha TS, Aguilar-Gaxiola S, Lee S, Heeringa S, Pennell BE, Zaslavsky AM, Ustun TB, Chatterji S. (2004): Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA.* 291, 2581-2590.
327. Demyttenaere K, Hemels ME, Hudry J, Annemans L. (2005): A cost-effectiveness model of escitalopram, citalopram, and venlafaxine as first-line treatment for major depressive disorder in Belgium. *Clin. Ther.* 27, 111-124.
328. Depression Guideline Panel. (1993): Clinical Practice Guideline. Depression in Primary Care. Rockville, MD.
329. Derouesne C and Lacomblez L. (2004): [Depression and dementia]. *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 2 Suppl 1, S35-S42.
330. DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ, Simons AD. (1999): Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. *Am J Psychiatry* 156, 1007-1013.
331. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Gladis MM, Brown LL, Gallop R. (2005): Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 409-416.
332. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. (2002): Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin. Psychiatry* 63, 308-315.
333. Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. (2004): Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 14, 457-470.
334. Devanand DP, Sackeim HA, Prudic J. (1991): Electroconvulsive therapy in the treatment-resistant patient. *Psychiatr. Clin. North Am.* 14, 905-923.
335. Dewa CS, Hoch JS, Lin E, Paterson M, Goering P. (2003): Pattern of antidepressant use and duration of depression-related absence from work. *Br. J. Psychiatry.* 183:507-13., 507-513.
336. Dilsaver SC. (1988): Monoamine oxidase inhibitor withdrawal phenomena: symptoms and pathophysiology. *Acta Psychiatr. Scand.* 78, 1-7.
337. Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM, Krajewski KJ. (1994): Suicidality in patients with pure and depressive mania. *Am. J Psychiatry.* 151, 1312-1315.
338. Dingemans J, Kneer J, Fotteler B, Groen H, Peeters PA, Jonkman JH. (1995): Switch in treatment from tricyclic antidepressants to moclobemide: a new generation monoamine oxidase inhibitor. *J. Clin. Psychopharmacol.* 15, 41-48.
339. Dingemans J, Wallnofer A, Gieschke R, Guentert T, Amrein R. (1998): Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between fluoxetine and moclobemide in the investigation of development of the «serotonin syndrome». *Clin. Pharmacol. Ther.* 63, 403-413.
340. Dodd S, Buist A, Norman TR. (2000): Antidepressants and breast-feeding: a review of the literature. *Paediatr. Drugs* 2, 183-192.
341. Dodd S, Horgan D, Malhi GS, Berk M. (2005): To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *J. Affect. Disord.* 89, 1-11.
342. Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, Grunhaus L. (2002): Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar. Disord.* 4 Suppl 1, 94-95.
343. Doogan DP and Caillard V. (1992): Sertraline in the prevention of depression. *Br. J Psychiatry.* 160:217-22., 217-222.
344. Doyle JJ, Casciano J, Arikian S, Tarride JE, Gonzalez MA, Casciano R. (2001): A multinational pharmacoeconomic evaluation of acute major depressive disorder (MDD): a comparison of cost-effectiveness between venlafaxine, SSRIs and TCAs. *Value. Health.* 4, 16-31.
345. Drago F, Motta A, Grossi E. (1983): Intravenous maprotiline in severe and resistant primary depression: a double-blind comparison with clomipramine. *J Int. Med. Res.* 11, 78-84.
346. Drummond M. & McGuire A. (2001): Economic evaluation in health care: merging theory with practice. Oxford University Press, Oxford.
347. Drummond M., Sculpher M.J., Torrance G.W., O'Brein B.J. & Stoddart G.L. (2005): Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford University Press, Oxford.
348. Dubicka B, Hadley S, Roberts C. (2006): Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants: meta-analysis. *Br. J Psychiatry.* 189:393-8., 393-398.
349. Dugbartey AT, Dugbartey MT, Apedo MY. (1998): Delayed neuropsychiatric effects of malaria in Ghana. *J Nerv. Ment. Dis.* 186, 183-186.
350. Duggal HS, Gates C, Pathak PC. (2004): Olanzapine-induced neutropenia: mechanism and treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* 24, 234-235.
351. Duman RS and Monteggia LM. (2006): A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders. *Biol. Psychiatry.*
352. Dunner DL. (1998): Lithium carbonate: maintenance studies and consequences of withdrawal. *J. Clin. Psychiatry.* 59 Suppl 6:48-55; discussion 56., 48-55.
353. Dunningham W, de Aguiar WM, de Lourdes Costa Pinto M. (1994): A double-blind Brazilian study of efficacy and safety of moclobemide versus imipramine in the treatment of patients with geriatric depression. *Aquivos Brasileiros de Medicina* 68, 402-405.

354. Eaton WW. (2002): Epidemiologic evidence on the comorbidity of depression and diabetes. *J. Psychosom. Res.* 53, 903-906.
355. Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. (1996): Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 19, 1097-1102.
356. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. (2006): Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 367, 153-167.
357. ECT review group. (2003): Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361, 799-808.
358. Edwards JG and Anderson I. (1999): Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 57, 507-533.
359. Egger T, Dormann H, Ahne G, Pahl A, Runge U, zaz-Livshits T, Neubert A, Criegee-Rieck M, Gassmann KG, Brune K. (2005): Cytochrome P450 polymorphisms in geriatric patients: impact on adverse drug reactions—a pilot study. *Drugs & Aging* 22, 265-272.
360. Einarson TR, Addis A, Iskedjian M. (1997): Pharmacoeconomic analysis of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder. *Pharmacoeconomics*. 12, 286-296.
361. Einarson TR, Arikian S, Sweeney S, Doyle J. (1995): A model to evaluate the cost-effectiveness of oral therapies in the management of patients with major depressive disorders. *Clin. Ther.* 17, 136-153.
362. Einarson TR and Einarson A. (2005): Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 14, 823-827.
363. Eker SS, Akkaya C, Akgoz S, Sarandol A, Kirli S. (2005): [Comparison of reboxetine and sertraline in terms of efficacy and safety in major depressive disorder]. *Turk. Psikiyatri. Derg.* 16, 153-163.
364. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, Glass DR, Pilkonis PA, Leber WR, Docherty JP. (1989a): National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch. Gen. Psychiatry* 46, 971-982.
365. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, Glass DR, Pilkonis PA, Leber WR, Docherty JP. (1989b): National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch. Gen. Psychiatry* 46, 971-982.
366. Ellingrod VL and Perry PJ. (1995): Nefazodone: a new antidepressant. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 52, 2799-2812.
367. Ellis P. (2004): Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. *Aust. N. Z. J Psychiatry.* 38, 389-407.
368. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Hoog SL, Wagner KD, Findling RL, McCracken JT, Nilsson ME, Jacobson JG. (2004): Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 43, 1397-1405.
369. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, Nilsson M, Jacobson JG. (2002): Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 41, 1205-1215.
370. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, Rintelmann J. (1997): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 1031-1037.
371. Emslie GJ, Ryan ND, Wagner KD. (2005): Major depressive disorder in children and adolescents: clinical trial design and antidepressant efficacy. *J. Clin. Psychiatry* 66 Suppl 7, 14-20.
372. Emslie GJ, Wagner KD, Kutcher S, Krulewicz S, Fong R, Carpenter DJ, Lipschitz A, Machin A, Wilkinson C. (2006): Paroxetine Treatment in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45, 709-719.
373. Ensom MHH, Chang TKH, Patel P. (2001): Pharmacogenetics - The therapeutic drug monitoring of the future? *Clin. Pharmacokinet.* 40, 783-802.
374. Ernst CL and Goldberg JF. (2002): The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J. Clin. Psychiatry* 63 Suppl 4, 42-55.
375. European Medicines Agency scientific committee, Committee for Medicinal Products for Human Use. (9-12-2004): CHMP meeting on Paroxetine and other SSRIs. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/19257004en.pdf> (Date accessed: 7-1-2007).
376. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR, Nemeroff CB, Bremner JD, Carney RM, Coyne JC, DeLong MR, Frasure-Smith N, Glassman AH, Gold PW, Grant I, Gwyther L, Ironson G, Johnson RL, Kanner AM, Katon WJ, Kaufmann PG, Keefe FJ, Ketter T, Laughren TP, Leserman J, Lyketsos CG, McDonald WM, McEwen BS, Miller AH, Musselman D, O'Connor C, Petitto JM, Pollock BG, Robinson RG, Roose SP, Rowland J, Sheline Y, Sheps DS, Simon G, Spiegel D, Stunkard A, Sunderland T, Tibbits P, Jr., Valvo WJ. (2005): Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol. Psychiatry* 58, 175-189.
377. Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, Schneier FR, Marshall R, Davies S, Goetz D, Klein DF. (1998): Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 918-924.
378. Fallon BA and Nields JA. (1994): Lyme disease: a neuropsychiatric illness. *Am J Psychiatry* 151, 1571-1583.
379. Fan XD. (1992): [Function of lymphocyte beta-adrenergic receptor in depression]. *Zhonghua Shen. Jing. Jing. Shen. Ke. Za Zhi.* 25, 322-4, 382.
380. Farah A. (1997): Mirtazapine and ECT combination therapy. *Convuls. Ther.* 13, 116-117.
381. Farmer R. (1990): Mianserin and agranulocytosis. *Lancet* 336, 1010.
382. Fattaccini CM, Bolanos-Jimenez F, Gozlan H, Hamon M. (1990): Tianeptine stimulates uptake of 5-hydroxytryptamine in vivo in the rat brain. *Neuropharmacology* 29, 1-8.

383. Fava GA. (2003a): Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? *J. Clin. Psychiatry* 64, 123-133.
384. Fava GA and Ruini C. (2002): The sequential approach to relapse prevention in unipolar depression. *World Psychiatry* 1, 10-15.
385. Fava M. (2001): Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* 62 Suppl 18, 4-11.
386. Fava M. (2002): Somatic symptoms, depression, and antidepressant treatment. *J. Clin. Psychiatry* 63, 305-307.
387. Fava M. (2003b): Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 53, 649-659.
388. Fava M. (2003c): The role of the serotonergic and noradrenergic neurotransmitter systems in the treatment of psychological and physical symptoms of depression. *J. Clin. Psychiatry* 64 Suppl 13, 26-29.
389. Fava M. (2006): Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation. *J. Clin. Psychiatry* 67 Suppl 4:14-21., 14-21.
390. Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D, Otto MW, Zajecka J, Murck H, Rosenbaum JF. (2005a): A Double-blind, randomized trial of St John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 25, 441-447.
391. Fava M and Davidson KG. (1996): Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr. Clin. North Am.* 19, 179-200.
392. Fava M, Mulroy R, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. (1997): Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am. J. Psychiatry* 154, 1760-1762.
393. Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, Nierenberg AA, Thase ME, Sackeim HA, Quitkin FM, Wisniewski S, Lavori PW, Rosenbaum JF, Kupfer DJ. (2003): Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatr. Clin. North Am.* 26, 457-94, x.
394. Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Alpert JE, McGrath PJ, Thase ME, Warden D, Biggs M, Luther JF, Niederehe G, Ritz L, Trivedi MH. (2006b): A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163, 1161-1172.
395. Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Alpert JE, McGrath PJ, Thase ME, Warden D, Biggs M, Luther JF, Niederehe G, Ritz L, Trivedi MH. (2006a): A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am. J Psychiatry* 163, 1161-1172.
396. Fava M, Thase ME, DeBattista C. (2005b): A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J. Clin. Psychiatry* 66, 85-93.
397. FDA Public Health Advisory. (15-10-2004): Suicidality in Children and Adolescents Being Treated With Antidepressant Medications. URL: <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRIPHA200410.htm> (Date accessed: 7-1-2007).
398. Feiger AD. (1996): A double-blind comparison of gepirone extended release, imipramine, and placebo in the treatment of outpatient major depression. *Psychopharmacol. Bull.* 32, 659-665.
399. Feiger AD, Heiser JF, Shrivastava RK, Weiss KJ, Smith WT, Sitsen JM, Gibertini M. (2003): Gepirone extended-release: new evidence for efficacy in the treatment of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 64, 243-249.
400. Feighner J, Hendrickson G, Miller L, Stern W. (1986): Double-blind comparison of doxepin versus bupropion in outpatients with a major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 6, 27-32.
401. Feighner JP, Gardner EA, Johnston JA, Batey SR, Khayrallah MA, Ascher JA, Lineberry CG. (1991): Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. *J. Clin. Psychiatry* 52, 329-335.
402. Feighner JP, Herbstein J, Damlouji N. (1985): Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* 46, 206-209.
403. Feinstein A, O'Connor P, Gray T, Feinstein K. (1999): Pathological laughing and crying in multiple sclerosis: a preliminary report suggesting a role for the prefrontal cortex. *Mult. Scler.* 5, 69-73.
404. Feng BL, Wang QC, Li ZY. (2004): [Influence of Jiyeu Huoxue Decoction on rehabilitation of patients with depression after cerebral infarction]. *Zhong. Xi. Yi. Jie. He. Xue. Bao.* 2, 182-184.
405. Ferguson JM. (2001): SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim. Care Companion. J. Clin. Psychiatry* 3, 22-27.
406. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B. (2005): Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* %19;330, 396.
407. Fernandez JL, Montgomery S, Francois C. (2005): Evaluation of the cost effectiveness of escitalopram versus venlafaxine XR in major depressive disorder. *Pharmacoeconomics.* 23, 155-167.
408. Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ. (2001): Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr. Scand.* 103, 66-72.
409. Fineberg NA and Gale TM. (2005): Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 8, 107-129.
410. Finfgeld DL. (2003): SSRI-related hyponatremia among aging adults. *J Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* 41, 12-16.
411. Fink M. (1990): Is Catatonia a Primary Indication for ECT? *Convuls. Ther.* 6, 1-4.
412. Fink M. (1992): Catatonia and DSM-IV. *Convuls. Ther.* 8, 159-162.
413. Fink M. (1999): *Electroshock: Restoring the mind.* Oxford University Press, New York.
414. Fink M, Abrams R, Bailine S, Jaffe R. (1996a): Ambulatory electroconvulsive therapy: report of a task force of the association for convulsive therapy. *Association for Convulsive Therapy. Convuls. Ther.* 12, 42-55.
415. Fink M and Sackeim HA. (1996b): Convulsive therapy in schizophrenia? *Schizophr. Bull.* 22, 27-39.

416. Fink M. & Taylor M.A. (2003): Catatonia. A clinician's guide to diagnosis and treatment. Cambridge University Press, Cambridge.
417. Finkelstein FO, Waternick S, Finkelstein SH, Wuerth D. (2002): The treatment of depression in patients maintained on dialysis. *J. Psychosom. Res.* 53, 957-960.
418. Fleck MP, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF. (2003): [Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (complete version)]. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 25, 114-122.
419. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. (2006): Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert. Rev. Neurother.* 6, 1249-1265.
420. Folkerts HW, Michael N, Tolle R, Schonauer K, Mucke S, Schulze-Monking H. (1997): Electroconvulsive therapy vs. paroxetine in treatment-resistant depression — a randomized study. *Acta Psychiatr. Scand.* 96, 334-342.
421. Forder J, Kavanagh S, Fenyo A. (1996): A comparison of the cost-effectiveness of sertraline versus tricyclic antidepressants in primary care. *J. Affect. Disord.* 38, 97-111.
422. Foulkes NS, Borjigin J, Snyder SH, Sassone-Corsi P. (1997): Rhythmic transcription: the molecular basis of circadian melatonin synthesis. *Trends Neurosci.* 20, 487-492.
423. Fountoulakis KN, Iacovides A, Nimatoudis I, Kaprinis G, Ierodiakonou C. (1999): Comparison of the diagnosis of melancholic and atypical features according to DSM-IV and somatic syndrome according to ICD-10 in patients suffering from major depression. *Eur. Psychiatry* 14, 426-433.
424. Fountoulakis KN, Iacovides A, St KG. (2004): Combined oral venlafaxine and intravenous clomipramine-A: successful temporary response in a patient with extremely refractory depression. *Can. J Psychiatry* 49, 73-74.
425. Fountoulakis KN, Vieta E, Bouras C, Notaridis G, Giannakopoulos P, Kaprinis G, Akiskal HS. (2006): Lithium toxicity. A systematic review of existing data. *Annals of General Psychiatry* 4, S329.
426. Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E, Zanardi R. (1998): Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 59, 229-232.
427. Franco-Bronson K. (1996): The management of treatment-resistant depression in the medically ill. *Psychiatr. Clin. North Am.* 19, 329-350.
428. Francois C, Sinronen H, Toumi M. (2002): Introduction of escitalopram, a new SSRI in Finland: comparison of cost-effectiveness between the other SSRs and SNRI for the treatment of depression and estimation of the budgetary impact. *J. Medical Economics* 5, 91-107.
429. Francois C, Toumi M, Aakhus AM, Hansen K. (2003): A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram, a new selective serotonin reuptake inhibitor. Comparison of cost-effectiveness between escitalopram, citalopram, fluoxetine, and venlafaxine for the treatment of depression in Norway. *Eur J. Health Econ.* 4, 12-19.
430. Frank E, Carpenter LL, Kupfer DJ. (1988): Sex differences in recurrent depression: are there any that are significant? *Am. J Psychiatry.* 145, 41-45.
431. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ. (1990): Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 47, 1093-1099.
432. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, Grochocinski V, Houck P, Scott J, Thompson W, Monk T. (2005): Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 996-1004.
433. Frasure-Smith N, Lesperance F, Julien P. (2004): Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol. Psychiatry* 55, 891-896.
434. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. (1993): Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 270, 1819-1825.
435. Frazer A. (2001): Serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors: prediction of clinical effects from in vitro potencies. *J. Clin. Psychiatry* 62, 16-23.
436. Freeman H, Arikian S, Lenox-Smith A. (2000): Pharmacoeconomic analysis of antidepressants for major depressive disorder in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics.* 18, 143-148.
437. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Brumbach BH, Watchman M, Gelenberg AJ. (2006): Randomized dose-ranging pilot trial of omega-3 fatty acids for postpartum depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 113, 31-35.
438. Frey R, Schreinzer D, Heiden A, Kasper S. (2001): [Use of electroconvulsive therapy in psychiatry]. *Nervenarzt* 72, 661-676.
439. Frey R, Schreinzer D, Stimpfl T, Vycudilik W, Berzlanovich A, Kasper S. (2002): [Fatal poisonings with antidepressive drugs and neuroleptics. Analysis of a correlation with prescriptions in Vienna 1991 to 1997]. *Nervenarzt* 73, 629-636.
440. Friedli K, King MB, Lloyd M. (2000): The economics of employing a counsellor in general practice: analysis of data from a randomised controlled trial. *Br. J Gen. Pract.* 50, 276-283.
441. Fromm MF. (2000): P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 38, 69-74.
442. Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. (1999): Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by association studies, meta-analyses, and sequencing of the promoter. *Am. J. Med. Genet.* 88, 398-406.
443. Furukawa T, McGuire H, Barbui C. (2003): Low dosage tricyclic antidepressants for depression. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD003197.
444. Furukawa T, Streiner DL, Young LT. (2000): Antidepressant plus benzodiazepine for major depression. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD001026.
445. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. (2001a): Antidepressant plus benzodiazepine for major depression. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD001026.
446. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. (2001b): Is antidepressant-benzodiazepine combination therapy clinically more useful? A meta-analytic study. *J. Affect. Disord.* 65, 173-177.
447. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. (2006): Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or

- without agoraphobia: systematic review. *Br. J Psychiatry* 188, 305-312.
448. Gadit AA. (2004): Out-of-Pocket expenditure for depression among patients attending private community psychiatric clinics in Pakistan. *J. Ment. Health Policy Econ.* 7, 23-28.
449. Gallagher P & Young AH. Mifepristone (RU-486) treatment for depression and psychosis: a review of the therapeutic implications. (2006) *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Ref Type: In Press.
450. Gallagher SM, Allen JJ, Hitt SK, Schnyer RN, Manber R. (2001): Six-month depression relapse rates among women treated with acupuncture. *Complement Ther. Med.* 9, 216-218.
451. Gallarda T. (1999): [Alzheimer's disease and depression]. *Encephale* 25 Spec No 5, 14-17.
452. Gallinat J, Boetsch T, Padberg F, Hampel H, Herrmann WM, Hegerl U. (2000): Is the EEG helpful in diagnosing and monitoring lithium intoxication? A case report and review of the literature. *Pharmacopsychiatry* 33, 169-173.
453. Gangadhar BN, Kapur RL, Kalyanasundaram S. (1982): Comparison of electroconvulsive therapy with imipramine in endogenous depression: a double blind study. *Br. J. Psychiatry* 141, 367-371.
454. Garcia-Toro M, Mayol A, Arnillas H, Capllonch I, Ibarra O, Crespi M, Mico J, Lafau O, Lafuente L. (2001a): Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *J. Affect. Disord.* 64, 271-275.
455. Garcia-Toro M, Pascual-Leone A, Romera M, Gonzalez A, Mico J, Ibarra O, Arnillas H, Capllonch I, Mayol A, Tormos JM. (2001b): Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 71, 546-548.
456. Gardiner SJ and Begg EJ. (2005): Pharmacogenetic testing for drug metabolizing enzymes: is it happening in practice? *Pharmacogenetics and Genomics* 15, 365-369.
457. Gardner DM and Lynd LD. (1998): Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. *Ann. Pharmacother.* 32, 33-38.
458. Gareri P, Stilo G, Bevacqua I, Mattace R, Ferreri G, De Sarro G. (1998): Antidepressant drugs in the elderly. *Gen. Pharmacol.* 30, 465-475.
459. Garner EM, Kelly MW, Thompson DF. (1993): Tricyclic antidepressant withdrawal syndrome. *Ann. Pharmacother.* 27, 1068-1072.
460. Gask L, Dowrick C, Dixon C, Sutton C, Perry R, Torgerson D, Usherwood T. (2004): A pragmatic cluster randomized controlled trial of an educational intervention for GPs in the assessment and management of depression. *Psychol. Med.* 34, 63-72.
461. Gastpar M, Ngo KT, Gilsdorf U, Baumann P. (1986): Comparison of oral and intravenous treatment of depressive states: preliminary results of a WHO collaborative study. *Clin. Neuropharmacol.* 9 Suppl 4, 434-436.
462. Gastpar M, Singer A, Zeller K. (2005): Efficacy and tolerability of hypericum extract STW3 in long-term treatment with a once-daily dosage in comparison with sertraline. *Pharmacopsychiatry* 38, 78-86.
463. Gaszner P. (2005): About the menopausal depression. *Neuropsychopharmacol. Hung.* 7, 208-214.
464. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. (2003): Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 361, 653-661.
465. Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Bonyton J. (2000): SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD001851.
466. Geerlings MI, Schoevers RA, Beekman AT, Jonker C, Deeg DJ, Schmand B, Ader HJ, Bouter LM, Van TW. (2000): Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. Results of two prospective community-based studies in The Netherlands. *Br. J Psychiatry* 176, 568-575.
467. Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, Kranzler JD, Ribeiro S, Gracely RH, Williams DA, Mease PJ, McLean SA, Clauw DJ. (2005): Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J. Rheumatol.* 32, 1975-1985.
468. Gentile S. (2005): The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 28, 137-152.
469. George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Moreno F, Rittberg B, Dunner D, Schwartz T, Carpenter L, Burke M, Ninan P, Goodnick P. (2005): A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 58, 364-373.
470. George MS, Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB. (2003): Vagus nerve stimulation (VNS): utility in neuropsychiatric disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 6, 73-83.
471. Gerson S, Belin TR, Kaufman A, Mintz J, Jarvik L. (1999): Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings. *Harv. Rev. Psychiatry* 7, 1-28.
472. Ghadirian AM, Engelsmann F, Dhar V, Filipini D, Keller R, Chouinard G, Murphy BEP. (1995): The psychotropic effects of inhibitors of steroid biosynthesis in depressed patients refractory to treatment. *Biol. Psychiatry* 37, 369-375.
473. Ghaziuddin N, Laughrin D, Giordani B. (2000): Cognitive side effects of electroconvulsive therapy in adolescents. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 10, 269-276.
474. Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. (2005): The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 165-172.
475. Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. (2006): The relationship between antidepressant prescription rates and rate of early adolescent suicide. *Am. J Psychiatry* 163, 1898-1904.
476. Gibson AC. (1974): Letter: Agranulocytosis after treatment with clomipramine infusion. *Br. J. Psychiatry* 125, 111-112.
477. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. (2004): Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 161, 1537-1547.
478. Gilbody S, Whitty P, Grimshaw J, Thomas R. (2003a): Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care: a systematic review. *JAMA.* 289, 3145-3151.
479. Gilbody SM, Whitty PM, Grimshaw JM, Thomas RE. (2003b): Improving the detection and management of depression in primary care. *Qual. Saf Health Care.* 12, 149-155.

480. Gilmer WS, Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Luther J, Howland RH, Yohanna D, Khan A, Alpert J. (2005): Factors associated with chronic depressive episodes: a preliminary report from the STAR-D project. *Acta Psychiatr. Scand.* 112, 425-433.
481. Girard M. (1990): Mianserin side-effects. *Lancet* 336, 1439.
482. Glassman A, Shapiro PA, Ford DE, Culpepper L, Finkel MS, Swenson JR, Bigger JT, Rollman BL, Wise TN. (2003): Cardiovascular health and depression. *J. Psychiatr. Pract.* 9, 409-421.
483. Glassman AH. (2005): Does treating post-myocardial infarction depression reduce medical mortality? *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 711-712.
484. Glassman AH, Bigger JT, Gaffney M, Shapiro PA, Swenson JR. (2006): Onset of major depression associated with acute coronary syndromes: relationship of onset, major depressive disorder history, and episode severity to sertraline benefit. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 283-288.
485. Goldberg D. & Lecrubier Y. (1995): Mental illness in general health care: an international study. Ustun T.B. & Sartorius N. (eds.), pp. 323-334 (John Wiley & Sons Ltd on behalf of WHO, Chichester).
486. Goldberg JF. (2003): When do antidepressants worsen the course of bipolar disorder? *J. Psychiatr. Pract.* 9, 181-194.
487. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. (2004): Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am. J. Psychiatry* 161, 564-566.
488. Goldberg MR, Lowry RC, Musson DG, Birk KL, Fisher A, De Puy ME, Shadle CR. (1999): Lack of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between rizatriptan and paroxetine. *J. Clin. Pharmacol.* 39, 192-199.
489. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, Wisner KL, Nemeroff CB. (2005): The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am. J. Psychiatry* 162, 656-662.
490. Golden RN, Hsiao JK, Lane E, Ekstrom D, Rogers S, Hicks R, Potter WZ. (1990): Abnormal neuroendocrine responsivity to acute i.v. clomipramine challenge in depressed patients. *Psychiatry Res.* 31, 39-47.
491. Goldney RD. (2006): Suicide and antidepressants: what is the evidence? *Aust. N. Z. J Psychiatry* 40, 381-385.
492. Goldstein BJ and Goodnick PJ. (1998): Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders—III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. *J Psychopharmacol* 12, S55-S87.
493. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. (2004): Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin. Psychopharmacol.* 24, 389-399.
494. Goldston DB, Reboussin BA, Daniel SS. (2006): Predictors of suicide attempts: state and trait components. *J. Abnorm. Psychol.* 115, 842-849.
495. Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Gonzalez N, Elizagarate E, Perez De Heredia JL, Mico JA. (2002): Efficacy and Safety of Venlafaxine-ECT Combination in Treatment-Resistant Depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 14, 206-209.
496. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. (2003): Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 290, 1467-1473.
497. Goodwin GM. (2003): Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 17, 149-173.
498. Gould TD and Manji HK. (2004): The molecular medicine revolution and psychiatry: bridging the gap between basic neuroscience research and clinical psychiatry. *J. Clin. Psychiatry* 65, 598-604.
499. Grasm der K, Verwohlt PL, Rietschel M, Dragicevic A, Muller M, Hiemke C, Freymann N, Zobel A, Maier W, Rao ML. (2004): Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *Eur. J Clin. Pharmacol.* 60, 329-336.
500. Grassi ZG, Cipriani S, Balgouranidou I, Scattoni R. (2006): 'One night' sleep deprivation stimulates hippocampal neurogenesis. *Brain Res. Bull.* 69, 375-381.
501. Gravenor DS, Leclerc JR, Blake G. (1986): Tricyclic antidepressant agranulocytosis. *Can. J. Psychiatry* 31, 661.
502. Green B. (2003): Focus on paroxetine. *Curr. Med. Res. Opin.* 19, 13-21.
503. Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, Duara R, Kukull WA, Chui H, Edeki T, Griffith PA, Friedland RP, Bachman D, Farrer L. (2003): Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch. Neurol.* 60, 753-759.
504. Greenberg L and Fink M. (1992): The use of electroconvulsive therapy in geriatric patients. *Clin. Geriatr. Med.* 8, 349-354.
505. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, Corey-Lisle PK. (2003): The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J. Clin. Psychiatry.* 64, 1465-1475.
506. Greenblatt M, Grosser GH, Wechsler HA. (1964): Differential response of hospitalized depressed patients in somatic therapy. *Am. J. Psychiatry* 935-943.
507. Greenhalgh J, Knight C, Hind D, Beverley C, Walters S. (2005): Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technol. Assess.* 9, 1-iv.
508. Griffith JD, Carranza J, Griffith C, Miller LL. (1983): Bupropion: clinical assay for amphetamine-like abuse potential. *J Clin. Psychiatry* 44, 206-208.
509. Grigoriadis S, Kennedy SH, Srinivisan J, McIntyre RS, Fulton K. (2005): Antidepressant augmentation with raloxifene. *J Clin. Psychopharmacol.* 25, 96-98.
510. Grogan R, Wagner DR, Sullivan T, Labar D. (1995): Generalized nonconvulsive status epilepticus after electroconvulsive therapy. *Convuls. Ther.* 11, 51-56.
511. Grote NK and Frank E. (2003): Difficult-to-treat depression: the role of contexts and comorbidities. *Biol. Psychiatry* 53, 660-670.

512. Grube M and Hartwich P. (1990): Maintenance of antidepressant effect of sleep deprivation with the help of lithium. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 240, 60-61.
513. Grundemar L and Hakanson R. (1994): Neuropeptide Y effector systems: perspectives for drug development. *Trends Pharmacol. Sci.* 15, 153-159.
514. Grunebaum MF, Ellis SP, Li S, Oquendo MA, Mann JJ. (2004): Antidepressants and suicide risk in the United States, 1985-1999. *J Clin Psychiatry.* 65, 1456-1462.
515. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, Lefkifker E. (2000): Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol. Psychiatry* 47, 314-324.
516. Grunhaus L, Pande AC, Brown MB, Greden JF. (1994): Clinical characteristics of patients with concurrent major depressive disorder and panic disorder. *Am. J. Psychiatry* 151, 541-546.
517. Grunhaus L, Rabin D, Greden JF. (1986): Simultaneous panic and depressive disorder: response to antidepressant treatments. *J. Clin. Psychiatry* 47, 4-7.
518. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN. (2003): A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol. Psychiatry* 53, 324-331.
519. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, Vieta E, Moller HJ. (2002): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression. *World J. Biol. Psychiatry* 3, 115-124.
520. Guelfi JD, Anseau M, Timmerman L, Korsgaard S. (2001): Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin. Psychopharmacol.* 21, 425-431.
521. Guelfi JD, Bouhassira M, Bonett-Perrin E, Lancrenon S. (1999): [The study of the efficacy of fluoxetine versus tianeptine in the treatment of elderly depressed patients followed in general practice]. *Encephale* 25, 265-270.
522. Guelfi JD, Pichot P, Dreyfus JF. (1989): Efficacy of tianeptine in anxious-depressed patients: results of a controlled multicenter trial versus amitriptyline. *Neuropsychobiology* 22, 41-48.
523. Guelfi JD, Strub N, Loft H. (2000): Efficacy of intravenous citalopram compared with oral citalopram for severe depression. Safety and efficacy data from a double-blind, double-dummy trial. *J Affect. Disord.* 58, 201-209.
524. Guillem E and Lepine JP. (2003): [Does addiction to antidepressants exist? About a case of one addiction to tianeptine]. *Encephale* 29, 456-459.
525. Guma M, Clemente F, Segura A, Costa J. (1999): [The serotonergic syndrome: moclobemide and citalopram]. *Med. Clin. (Barc.)* 113, 677-678.
526. Gunnell D and Ashby D. (2004): Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm. *BMJ.* 329, 34-38.
527. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. (2005): Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ.* 330, 385.
528. Gureje, O, Lasebikan, VO, Kola, L & Makanjuola, VA. Lifetime and 12-month prevalence of mental disorders in the Nigerian Survey of Mental Health and Wellbeing. (2006) *British Journal of Psychiatry.* Ref Type: In Press.
529. Guthrie E, Moorey J, Margison F, Barker H, Palmer S, McGrath G, Tomenson B, Creed F. (1999): Cost-effectiveness of brief psychodynamic-interpersonal therapy in high utilizers of psychiatric services. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 519-526.
530. Guze SB and Robins E. (1970): Suicide and primary affective disorders. *Br. J. Psychiatry.* 117, 437-438.
531. Hackett ML, Anderson CS, House AO. (2004): Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD003437.
532. Haddad P. (1998): The SSRI discontinuation syndrome. *J. Psychopharmacol.* 12, 305-313.
533. Haddad P. (1999): Do antidepressants have any potential to cause addiction? *J. Psychopharmacol.* 13, 300-307.
534. Haddad PM. (2001): Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf.* 24, 183-197.
535. Haddjeri N, Blier P, de MC. (1998): Long-term antidepressant treatments result in a tonic activation of forebrain 5-HT_{1A} receptors. *J. Neurosci.* 18, 10150-10156.
536. Hager ED, Dziambor H, Winkler P, Hohmann D, Macholdt K. (2002): Effects of lithium carbonate on hematopoietic cells in patients with persistent neutropenia following chemotherapy or radiotherapy. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 16, 91-97.
537. Halbreich U and Kahn LS. (2006): Atypical depression, somatic depression and anxious depression in women: Are they gender-preferred phenotypes? *J Affect. Disord.*
538. Hall WD and Lucke J. (2006): How have the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants affected suicide mortality? *Aust. N. Z. J Psychiatry* 40, 941-950.
539. Hall WD, Mant A, Mitchell PB, Rendle VA, Hickie IB, McManus P. (2003): Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991-2000: trend analysis. *BMJ* 326, 1008.
540. Hameed U, Schwartz TL, Malhotra K, West RL, Bertone F. (2005): Antidepressant treatment in the primary care office: outcomes for adjustment disorder versus major depression. *Ann. Clin. Psychiatry* 17, 77-81.
541. Hamilton J.A., Grant M. & Jenvold M.F. (1995): *Psychopharmacology of Women: Sex, Gender and Hormonal Considerations.* Jenvold M.F., Halbreich U. & Hamilton J.A. (eds.) (American Psychiatric Press, Washington DC).
542. Hamilton M. (1960): A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56-62.
543. Hamilton M. (1967): Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J Soc. Clin. Psychol.* 6, 278-296.
544. Hammad T.A. (2006): Relationship between psychotropic drugs and pediatric suicidality. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065B1-10-TAB08-Hammads-Review.pdf> (Date accessed: 24-1-2006).
545. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. (2006a): Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 332-339.

546. Hammad TA, Laughren TP, Racoosin JA. (2006b): Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 26, 203-207.
547. Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS. (2005): Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann. Intern. Med.* 143, 415-426.
548. Hantz P, Caradoc-Davies G, Caradoc-Davies T, Weatherall M, Dixon G. (1994): Depression in Parkinson's disease. *Am. J Psychiatry* 151, 1010-1014.
549. Harris EC and Barraclough B. (1998): Excess mortality of mental disorder. *Br. J Psychiatry.* 173:11-53., 11-53.
550. Harvey BH, McEwen BS, Stein DJ. (2003): Neurobiology of antidepressant withdrawal: implications for the longitudinal outcome of depression. *Biol Psychiatry.* 54, 1105-1117.
551. Harvey I, Nelson SJ, Lyons RA, Unwin C, Monaghan S, Peters TJ. (1998): A randomized controlled trial and economic evaluation of counselling in primary care. *Br. J Gen. Pract.* 48, 1043-1048.
552. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. (2005): Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1097-1106.
553. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. (2004): Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology* 29, 1765-1781.
554. Hatzianandreu EJ, Brown RE, Revicki DA, Turner R, Martindale J, Levine S, Siegel JE. (1994): Cost utility of maintenance treatment of recurrent depression with sertraline versus episodic treatment with dothiepin. *Pharmacoeconomics.* 5, 249-268.
555. Hatzinger M, Hemminger UM, Baumann K, Brand S, Holsboer-Trachsler E. (2002): The combined DEX-CRH test in treatment course and long-term outcome of major depression. *J Psychiatr. Res.* 36, 287-297.
556. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. (2002): Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD002317.
557. Healy D. (2006): Manufacturing consensus. *Cult. Med. Psychiatry* 30, 135-156.
558. Healy D and Whitaker C. (2003): Antidepressants and suicide: risk-benefit conundrums. *J. Psychiatry Neurosci.* 28, 331-337.
559. Hebenstreit GF, Fellerer K, Fichte K, Fischer G, Geiger N, Meya U, Hernandez M, Schony W, Schratzer M, Soukop W. (1989): Rolipram in major depressive disorder: results of a double-blind comparative study with imipramine. *Pharmacopsychiatry* 22, 156-160.
560. Hegerl U, Althaus D, Schmidtke A & Niklewski G. The Alliance against Depression: Two Year Evaluation of a Community Based Intervention to Reduce Suicidality. (2006) *Psychol. Med. Ref Type: In Press.*
561. Helgason T, Tomasson H, Zoega T. (2004): Antidepressants and public health in Iceland. Time series analysis of national data. *Br. J. Psychiatry* 184, 157-162.
562. Helmchen H. (1974): Symptomatology of therapy-resistant depressions. *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmacol.* 7, 145-155.
563. Hemels ME, Kasper S, Walter E, Einarson TR. (2004a): Cost-effectiveness analysis of escitalopram: a new SSRI in the first-line treatment of major depressive disorder in Austria. *Curr. Med. Res. Opin.* 20, 869-878.
564. Hemels ME, Kasper S, Walter E, Einarson TR. (2004b): Cost-effectiveness of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression. *Ann. Pharmacother.* 38, 954-960.
565. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. (2002): St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 54, 349-356.
566. Hendset M, Haslemo T, Rudberg I, Refsum H, Molden E. (2006): The complexity of active metabolites in therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 39, 121-127.
567. Henkel V, Mergl R, Allgaier AK, Kohlen R, Moller HJ, Hegerl U. (2006): Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Res.* 141, 89-101.
568. Henkel V. and Möller H.-J. (2005): What are the most effective diagnostic and therapeutic strategies for the management of depression in specialist care? URL: <http://www.euro.who.int/document/e86602.pdf> (Date accessed: 24-5-2005).
569. Hennessy M, Kelleher D, Spiers JP, Barry M, Kavanagh P, Back D, Mulcahy F, Feely J. (2002): St John's wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 53, 75-82.
570. Henriksson S, Asplund R, Boethius G, Hallstrom T, Isacson G. (2006a): Infrequent use of antidepressants in depressed individuals (an interview and prescription database study in a defined Swedish population 2001-2002). *Eur. Psychiatry* 21, 355-360.
571. Henriksson S, Boethius G, Isacson G. (2001): Suicides are seldom prescribed antidepressants: findings from a prospective prescription database in Jamtland county, Sweden, 1985-95. *Acta Psychiatr. Scand.* 103, 301-306.
572. Henriksson S and Isacson G. (2006b): Increased antidepressant use and fewer suicides in Jamtland county, Sweden, after a primary care educational programme on the treatment of depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 114, 159-167.
573. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. (2006): Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am. J. Psychiatry.* 163, 185-194.
574. Heuser I, Deuschle M, Luppia P, Schweiger U, Standhardt H, Weber B. (1998): Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 3130-3133.
575. Hibbeln JR. (1998): Fish consumption and major depression. *Lancet* 351, 1213.
576. Hickie I, Scott E, Naismith S, Ward PB, Turner K, Parker G, Mitchell P, Wilhelm K. (2001): Late-onset depression: genetic, vascular and clinical contributions. *Psychol. Med.* 31, 1403-1412.
577. Hildebrandt MG, Steyerberg EW, Stage KB, Passchier J, Kragh-Soerensen P. (2003): Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants? *Am. J. Psychiatry.* 160, 1643-1650.

578. Hill GE, Wong KC, Hodges MR. (1976): Potentiation of succinylcholine neuromuscular blockade by lithium carbonate. *Anesthesiology* 44, 439-442.
579. Hill GE, Wong KC, Hodges MR. (1977): Lithium carbonate and neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 46, 122-126.
580. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. (1991): Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am. J. Psychiatry* 148, 910-916.
581. Hirschfeld RM. (2000): Antidepressants in long-term therapy: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 403:35-8., 35-38.
582. Hirschfeld RM. (2001): Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 42:S4-8., S4-S8.
583. Hirschfeld RM, Montgomery SA, Aguglia E, Amore M, Delgado PL, Gastpar M, Hawley C, Kasper S, Linden M, Massana J, Mendlewicz J, Moller HJ, Nemeroff CB, Saiz J, Such P, Torta R, Versiani M. (2002): Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options. *J. Clin. Psychiatry* 63, 826-837.
584. Hirschfeld RM and Vornik LA. (2004): Newer antidepressants: review of efficacy and safety of escitalopram and duloxetine. *J Clin. Psychiatry* 65 Suppl 4, 46-52.
585. Hollon SD, Jarrett RB, Nierenberg AA, Thase ME, Trivedi M, Rush AJ. (2005): Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? *J Clin. Psychiatry* 66, 455-468.
586. Hollon SD, Thase ME, Markowitz JC. (2002): Treatment and prevention of depression. *Psychological Science in the Public Interest* 3, 39-77.
587. Holsboer F. (2001): Antidepressant drug discovery in the postgenomic era. *World J. Biol. Psychiatry* 2, 165-177.
588. Holsboer F and Barden N. (1996): Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr. Rev.* 17, 187-205.
589. Horne RL, Ferguson JM, Pope HG, Jr., Hudson JI, Lineberry CG, Ascher J, Cato A. (1988): Treatment of bulimia with bupropion: a multicenter controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 49, 262-266.
590. Horowitz A, Reinhardt JP, Kennedy GJ. (2005): Major and subthreshold depression among older adults seeking vision rehabilitation services. *Am J Geriatr. Psychiatry* 13, 180-187.
591. Hosak L, Tuma I, Hanus H, Straka L. (2000): Costs and outcomes of use of amitriptyline, citalopram and fluoxetine in major depression: exploratory study. *Acta Medica. (Hradec. Kralove).* 43, 133-137.
592. Howard P and Knight C. (2004): A clinical and cost-effectiveness comparison of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the management of patients with major depressive disorders from the perspective of an Austrian sickness fund. *J. Medical Economics* 7, 93-106.
593. Hu TW. (2004): The economic burden of depression and reimbursement policy in the Asia Pacific region. *Australas. Psychiatry.* 12 Suppl:S11-5., S11-S15.
594. Hu TW. (2006): Perspectives: an international review of the national cost estimates of mental illness, 1990-2003. *J Ment. Health Policy Econ.* 9, 3-13.
595. Hung CI, Liu CY, Fuh JL, Juang YY, Wang SJ. (2006): Comorbid migraine is associated with a negative impact on quality of life in patients with major depression. *Cephalalgia* 26, 26-32.
596. Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, Rummans T, Biggs MM, O'Connor K, Rasmussen K, Little M, Zhao W, Bernstein HJ, Smith G, Mueller M, McClintock SM, Bailine SH, Kellner CH. (2004): Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J. Clin Psychiatry* 65, 485-491.
597. Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Wisniewski SR, McClintock SM, Craven N, Holiner J, Mitchell JR, Balasubramani GK, Hauger R. (2005): Age-related characteristics of depression: a preliminary STAR*D report. *Am J Geriatr. Psychiatry* 13, 852-860.
598. Hutton HE, Lyketsos CG, Zenilman JM, Thompson RE, Erbeling EJ. (2004): Depression and HIV risk behaviors among patients in a sexually transmitted disease clinic. *Am J Psychiatry* 161, 912-914.
599. Imbarlina MJ, Sarkar S, Marwah S, Parepally H, Johnston PR, Brar JS, Chengappa KN. (2004): Leukopenia in clozapine treated patients may be induced by other drugs: a case series. *Eur. Psychiatry* 19, 506-509.
600. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. (1999): Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *TiPS* 20, 342-349.
601. Inskip HM, Harris EC, Barraclough B. (1998): Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br. J Psychiatry.* 172:35-7., 35-37.
602. Invernizzi G, Aguglia E, Bertolino A, Casacchia M, Ciani N, Marchesi GF, Nardini M, Rapisarda V. (1994): The efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorder: results of a controlled double-blind multicentre study vs. amitriptyline. *Neuropsychobiology* 30, 85-93.
603. Isacson G. (2000): Suicide prevention—a medical breakthrough? *Acta Psychiatr. Scand.* 102, 113-117.
604. Isacson G, Holmgren P, Ahlner J. (2005a): Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of suicide: a controlled forensic database study of 14,857 suicides. *Acta Psychiatr. Scand.* 111, 286-290.
605. Isacson G, Holmgren P, Druid H, Bergman U. (1997): The utilization of antidepressants — a key issue in the prevention of suicide: an analysis of 5281 suicides in Sweden during the period 1992-1994. *Acta Psychiatr. Scand.* 96, 94-100.
606. Isacson G and Rich CL. (2005b): Antidepressant drug use and suicide prevention. *Int Rev. Psychiatry.* 17, 153-162.
607. Isbister GK, Dawson A, Whyte IM, Prior FH, Clancy C, Smith AJ. (2001): Neonatal paroxetine withdrawal syndrome or actually serotonin syndrome? *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal* Ed 85, F147-F148.
608. Ising M, Horstmann S, Kloiber S, Lucae S, Binder EB, Kern N, Kunzel HE, Pfennig A, Uhr M, Holsboer F. (2006): Combined Dexamethasone/Corticotropin Releasing Hormone Test Predicts Treatment Response in Major Depression—A potential Biomarker? *Biol. Psychiatry.*
609. Israel JA. (2006): Remission in depression: definition and initial treatment approaches. *J Psychopharmacol.* 20, 5-10.

610. Izzo AA and Ernst E. (2001): Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 61, 2163-2175.
611. Jacobson NS, Dobson KS, Truax PA, Addis ME, Koerner K, Gollan JK, Gortner E, Prince SE. (1996): A component analysis of cognitive-behavioral treatment for depression. *J Consult Clin. Psychol.* 64, 295-304.
612. Jaffe AS, Krumholz HM, Catellier DJ, Freedland KE, Bittner V, Blumenthal JA, Calvin JE, Norman J, Sequeira R, O'Connor C, Rich MW, Sheps D, Wu C. (2006): Prediction of medical morbidity and mortality after acute myocardial infarction in patients at increased psychosocial risk in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) study. *Am. Heart J.* 152, 126-135.
613. Jahn H, Schick M, Kiefer F, Kellner M, Yassouridis A, Wiedemann K. (2004): Metyrapone as additive treatment in major depression: a double-blind and placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 1235-1244.
614. Janicak PG, Davis JM, Gibbons RD, Ericksen S, Chang S, Gallagher P. (1985): Efficacy of ECT: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 142, 297-302.
615. Jansson M, Gatz M, Berg S, Johansson B, Malmberg B, McClearn GE, Schalling M, Pedersen NL. (2004): Gender differences in heritability of depressive symptoms in the elderly. *Psychol. Med.* 34, 471-479.
616. Jick H, Kaye JA, Jick SS. (2004): Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA.* 292, 338-343.
617. Jin H, Hampton AJ, Yu X, Heaton RK, Shi C, Marcotte TP, Young C, Sadek J, Wu Z, Grant I. (2006): Depression and suicidality in HIV/AIDS in China. *J Affect. Disord.* 94, 269-275.
618. Joffe P, Larsen FS, Pedersen V, Ring-Larsen H, aes-Jorgensen T, Sidhu J. (1998): Single-dose pharmacokinetics of citalopram in patients with moderate renal insufficiency or hepatic cirrhosis compared with healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 54, 237-242.
619. Joffe RT and Singer W. (1990): A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res.* 32, 241-251.
620. Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. (1993): A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 50, 387-393.
621. John A, Brockmoller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. (1999): Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin. Pharmacol. Ther.* 66, 338-345.
622. Jonsson A, Holmgren P, Ahlner J. (2004): Fatal intoxications in a Swedish forensic autopsy material during 1992-2002. *Forensic Sci. Int.* 143, 53-59.
623. Jönsson B and Bebbington PE. (1994): What price depression? The cost of depression and the cost-effectiveness of pharmacological treatment. *Br. J. Psychiatry.* 164, 665-673.
624. Jorm AF, Christensen H, Griffiths KM, Rodgers B. (2002): Effectiveness of complementary and self-help treatments for depression. *Med. J. Aust.* 176 Suppl, S84-S96.
625. Joyce PR, Mulder RT, Luty SE, McKenzie JM, Miller AL, Rogers GR, Kennedy MA. (2003): Age-dependent antidepressant pharmacogenomics: polymorphisms of the serotonin transporter and G protein beta3 subunit as predictors of response to fluoxetine and nortriptyline. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 6, 339-346.
626. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB. (1998a): A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 694-700.
627. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB. (1998b): Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect. Disord.* 50, 97-108.
628. Judge R, Parry MG, Quail D, Jacobson JG. (2002): Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 17, 217-225.
629. Kahn L.S. & Halbreich U. (2005): Estrogen effects in psychiatric disorders. Bergemann N. & Riecher-Rossler A. (eds.), pp. 145-173 (Springer Verlag, Wien, New York).
630. Kalb R, Trautmann-Sponsel RD, Kieser M. (2001): Efficacy and tolerability of hypericum extract WS 5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients. A randomized double-blind multicenter clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 34, 96-103.
631. Kaltenthaler E, Shackley P, Stevens K, Beverley C, Parry G, Chilcott J. (2002): A systematic review and economic evaluation of computerised cognitive behaviour therapy for depression and anxiety. *Health Technol. Assess.* 6, 1-89.
632. Kamlet MS, Paul N, Greenhouse J, Kupfer D, Frank E, Wade M. (1995): Cost utility analysis of maintenance treatment for recurrent depression. *Control Clin. Trials.* 16, 17-40.
633. Kanba S, Yamada K, Mizushima H, Asai M. (1998): Use of herbal medicine for treating psychiatric disorders in Japan. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 52 Suppl, S331-S333.
634. Kanba S., Yamada K., Mizushima H., Murata T. & Asai M. (1999): Herbal Medicine in Mental Health. Kanba S. & Richelson E. (eds.) (Brunner-Mazel, New York).
635. Kanner AM. (2003): When did neurologists and psychiatrists stop talking to each other? *Epilepsy Behav.* 4, 597-601.
636. Kanner AM. (2005a): Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. *Epilepsy Curr.* 5, 21-27.
637. Kanner AM. (2005b): Should neurologists be trained to recognize and treat comorbid depression of neurologic disorders? Yes. *Epilepsy Behav.* 6, 303-311.
638. Karasu TB, Docherty JP, Gelenberg A, Kupfer DJ, Merriam AE, Shadoan R. (1993): Practice guideline for major depressive disorder in adults. American Psychiatric Association. *American Journal of Psychiatry* 150, 1-26.
639. Karp JF, Scott J, Houck P, Reynolds CF, III, Kupfer DJ, Frank E. (2005): Pain predicts longer time to remission during treatment of recurrent depression. *J Clin. Psychiatry* 66, 591-597.
640. Kasper S. (2001): *Hypericum perforatum*—a review of clinical studies. *Pharmacopsychiatry* 34 Suppl 1, S51-S55.
641. Kasper S and Diemel A. (2002a): Cluster analysis of symptoms during antidepressant treatment with *Hypericum* extract in mildly to moderately depressed out-patients. A

- meta-analysis of data from three randomized, placebo-controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)* 164, 301-308.
642. Kasper S and Muller-Spahn F. (2002b): Intravenous antidepressant treatment: focus on citalopram. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 252, 105-109.
643. Kasper S and Olie JP. (2002c): A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur. Psychiatry* 17 Suppl 3, 331-340.
644. Kasper S, Rogers SL, Madden PA, Joseph-Vanderpool JR, Rosenthal NE. (1990): The effects of phototherapy in the general population. *J. Affect. Disord.* 18, 211-219.
645. Kasper S and Schulz V. (1999): [High dose St. John's wort extract as a phyto-genic antidepressant]. *Wien. Med. Wochenschr.* 149, 191-196.
646. Kasper S, Spadone C, Verpillat P, Angst J. (2006): Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: results of a pooled analysis. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 21, 105-110.
647. Kato T. (2001): Molecular genetics of bipolar disorder. *Neurosci Res.* 40, 105-113.
648. Katona CL. (1994): Approaches to the management of depression in old age. *Gerontology* 40 Suppl 1, 5-9.
649. Katona C.L. (1997): *Depression and Physical Illness.* John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England.
650. Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac BA, Edwards DR, Lock T, Burns RA, Robertson MM. (1995): Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br. J. Psychiatry.* 166, 80-86.
651. Katelnick DJ, Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Henk HJ. (1997): Effect of primary care treatment of depression on service use by patients with high medical expenditures. *Psychiatr. Serv.* 48, 59-64.
652. Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE. (2004): Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Depress. Anxiety.* 19, 59-62.
653. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. (1997): Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J. Clin. Psychiatry* 58, 532-537.
654. Kelder J, Funke C, De BT, Delbressine L, Leysen D, Nickolson V. (1997): A comparison of the physicochemical and biological properties of mirtazapine and mianserin. *J. Pharm. Pharmacol.* 49, 403-411.
655. Keller MB. (1999): The long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 60 Suppl 17:41-5; discussion 46-8, 41-45.
656. Keller MB and Boland RJ. (1998a): Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol. Psychiatry.* 44, 348-360.
657. Keller MB, Kocsis JH, Thase ME, Gelenberg AJ, Rush AJ, Koran L, Schatzberg A, Russell J, Hirschfeld R, Klein D, McCullough JP, Fawcett JA, Kornstein S, LaVange L, Harrison W. (1998b): Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: a randomized controlled trial. *JAMA.* 280, 1665-1672.
658. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, Markowitz JC, Nemeroff CB, Russell JM, Thase ME, Trivedi MH, Zajecka J. (2000): A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N. Engl. J. Med.* 342, 1462-1470.
659. Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, Hagino OR, Koplewicz H, Carlson GA, Clarke GN, Emslie GJ, Feinberg D, Geller B, Kusumakar V, Papatheodorou G, Sack WH, Sweeney M, Wagner KD, Weller EB, Winters NC, Oakes R, McCafferty JP. (2001): Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 40, 762-772.
660. Kellner CH, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain M, Rummans T, Mueller M, Bernstein H, Rasmussen K, O'Connor K, Smith G, Rush AJ, Biggs M, McClintock S, Bailine S, Malur C. (2005): Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *Am. J. Psychiatry* 162, 977-982.
661. Kendler KS. (1998): Gender differences in the genetic epidemiology of major depression. *J Gend. Specif. Med.* 1, 28-31.
662. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. (2006b): Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci.* 31, 122-131.
663. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. (2006a): Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci.* 31, 122-131.
664. Kennedy SH and Emsley R. (2006c): Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 16, 93-100.
665. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV. (2001): Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can. J. Psychiatry* 46 Suppl 1, 38S-58S.
666. Kent JM. (2000): SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 355, 911-918.
667. Kessler RC. (2003): Epidemiology of women and depression. *J. Affect. Disord.* 74, 5-13.
668. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. (2003): The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289, 3095-3105.
669. Kessler RC, Soukup J, Davis RB, Foster DF, Wilkey SA, Van Rompay MI, Eisenberg DM. (2001): The use of complementary and alternative therapies to treat anxiety and depression in the United States. *Am. J. Psychiatry* 158, 289-294.
670. Khan A, Brodhead AE, Schwartz KA, Kolts RL, Brown WA. (2005): Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol.* 25, 318-324.
671. Khisti RT, Chopde CT, Jain SP. (2000): Antidepressant-like effect of the neurosteroid 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one in mice forced swim test. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 67, 137-143.

672. Khouzam HR, Emes R, Gill T, Raroque R. (2003): The antidepressant sertraline: a review of its uses in a range of psychiatric and medical conditions. *Compr. Ther.* 29, 47-53.
673. Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, Carroll BJ. (2000): Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 11, 215-219.
674. Kim HL, Streltzer J, Goebert D. (1999): St. John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. *J. Nerv. Ment. Dis.* 187, 532-538.
675. Kim RB. (2006): Transporters and drug discovery: why, when and how. *Mol. Pharmaceutics* 3, 26-32.
676. Kimmel PL and Peterson RA. (2005): Depression in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: tools, correlates, outcomes, and needs. *Semin. Dial.* 18, 91-97.
677. Kind P and Sorensen J. (1995): Modelling the cost-effectiveness of the prophylactic use of SSRIs in the treatment of depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 10 Suppl 1:41-8, 41-48.
678. King DE, Finestone DH, Peden JG. (1994): Combination antidepressant therapy in primary care. *Arch. Fam. Med.* 3, 1088-1092.
679. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, Sjöqvist F, Spina E, Brockmüller J. (2001): CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr. Scand.* 104, 173-192.
680. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmüller J. (2004): Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol. Psychiatry* 9, 442-473.
681. Kissling W, Möller HJ, Lauter H, Binz U & Wéndt G. Double-blind comparison of intravenous versus oral maprotiline. Antidepressant activity, plasma levels, side effects. (1985) *Pharmacopsychiatry* 15: 96-97. Ref Type: Journal (Full).
682. Kitada M. (2003): Genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes in Asian populations: focus on CYP2D6. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 23, 31-35.
683. Klein DF. (2006): The flawed basis for FDA post-marketing safety decisions: the example of anti-depressants and children. *Neuropsychopharmacology* 31, 689-699.
684. Klerman GL and Weissmann MM. (1987): Interpersonal psychotherapy (IPT) and drugs in the treatment of depression. *Pharmacopsychiatry* 20, 3-7.
685. Klysner R, Bent-Hansen J, Hansen HL, Lunde M, Pleidrup E, Poulsen DL, Andersen M, Petersen HE. (2002): Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br. J. Psychiatry.* 181:29-35., 29-35.
686. Knuutila JE, Toronen P, Castren E. (2004): Effects of antidepressant drug imipramine on gene expression in rat prefrontal cortex. *Neurochem. Res.* 29, 1235-1244.
687. Kole MH, Swan L, Fuchs E. (2002): The antidepressant tianeptine persistently modulates glutamate receptor currents of the hippocampal CA3 commissural associational synapse in chronically stressed rats. *Eur. J. Neurosci.* 16, 807-816.
688. Konstantinidis A, Stastny J, Ptak-Butta J, Hilger E, Winkler D, Barnas C, Neumeister A, Kasper S. (2002): Intravenous mirtazapine in the treatment of depressed inpatients. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 12, 57-60.
689. Kopell BH, Greenberg B, Rezai AR. (2004): Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *J. Clin. Neurophysiol.* 21, 51-67.
690. Koran LM, Pallanti S, Paiva RS, Quercioli L. (1998): Pulse loading versus gradual dosing of intravenous clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 8, 121-126.
691. Kornstein SG, Sloan DM, Thase ME. (2002): Gender-specific differences in depression and treatment response. *Psychopharmacol Bull.* 36, 99-112.
692. Kosel M, Frick C, Lisanby SH, Fisch HU, Schlaepfer TE. (2003): Magnetic seizure therapy improves mood in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 28, 2045-2048.
693. Koski A, Vuori E, Ojanpera I. (2005): Newer antidepressants: evaluation of fatal toxicity index and interaction with alcohol based on Finnish postmortem data. *Int. J. Legal Med.* 119, 344-348.
694. Kramer MS. (2002): Clinical update: substance P antagonists in patients with major depression. *Eur. Psychiatry* 17, 10.
695. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snavely D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicchi GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Carlson EJ, Hargreaves RJ, Rupniak NMJ. (1998): Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 281, 1640-1645.
696. Kramer MS, Winokur A, Kelsey J, Preskorn SH, Rothschild AJ, Snavely D, Ghosh K, Ball WA, Reines SA, Munjack D, Apter JT, Cunningham L, Kling M, Bari M, Getson A, Lee Y. (2004): Demonstration of the efficacy and safety of a novel substance P (NK1) receptor antagonist in major depression. *Neuropsychopharmacology* 29, 385-392.
697. Krauchi K, Cajochen C, Mori D, Graw P, Wirz-Justice A. (1997): Early evening melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature. *Am. J. Physiol* 272, R1178-R1188.
698. Krause P, Genz A, Knorr W. (1988): [Prospective study of the late sequelae of electroconvulsive treatment]. *Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. (Leipz.)* 40, 532-536.
699. Kripke DF. (1998): Light treatment for nonseasonal depression: speed, efficacy, and combined treatment. *J. Affect. Disord.* 49, 109-117.
700. Krishnan KR and McDonald WM. (1995): Arteriosclerotic depression. *Med. Hypotheses* 44, 111-115.
701. Kroessler D. (1985): Relative efficacy rates for therapies of delusional depression. *Convuls. Ther.* 1, 173-182.
702. Krupnick JL, Sotsky SM, Simmens S, Moyer J, Elkin I, Watkins J, Pilkonis PA. (1996): The role of the therapeutic alliance in psychotherapy and pharmacotherapy outcome: findings in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Consult Clin. Psychol.* 64, 532-539.
703. Krystal AD and Coffey CE. (1997): Neuropsychiatric considerations in the use of electroconvulsive therapy. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 9, 283-292.

704. Kuehner C. (2003): Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr. Scand.* 108, 163-174.
705. Kugaya A, Seneca NM, Snyder PJ, Williams SA, Malison RT, Baldwin RM, Seibyl JP, Innis RB. (2003): Changes in human in vivo serotonin and dopamine transporter availabilities during chronic antidepressant administration. *Neuropsychopharmacology* 28, 413-420.
706. Kuhs H, Farber D, Borgstadt S, Mrosek S, Tolle R. (1996): Amitriptyline in combination with repeated late sleep deprivation versus amitriptyline alone in major depression. A randomised study. *J. Affect. Disord.* 37, 31-41.
707. Kuhs H, Kemper B, Lippe-Neubauer U, Meyer-Dunker J, Tolle R. (1998): Repeated sleep deprivation once versus twice a week in combination with amitriptyline. *J. Affect. Disord.* 47, 97-103.
708. Kuhs H and Tölle R. (1991): Sleep deprivation therapy. *Biol. Psychiatry* 29, 1129-1148.
709. Kupfer DJ. (1991): Long-term treatment of depression. *J. Clin. Psychiatry* 52 Suppl, 28-34.
710. Kupfer DJ. (2005): The pharmacological management of depression. *Dialogues. Clin. Neurosci.* 7, 191-205.
711. Kupfer DJ and Charney DS. (2003): «Difficult-to-treat depression». *Biol. Psychiatry* 53, 633-634.
712. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ. (1992): Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 769-773.
713. Kupfer DJ, Pollock BG, Perel JM, Jarrett DB, McEachran AB, Miewald JM. (1991): Immediate effects of intravenous clomipramine on sleep and sleep-related secretion in depressed patients. *Psychiatry Res.* 36, 279-289.
714. Kupfer DJ and Rush AJ. (1983): Recommendations for depression publications. *Arch. Gen. Psychiatry* 40, 1031.
715. Kutcher S, Boulos C, Ward B, Marton P, Simeon J, Ferguson HB, Szalai J, Katic M, Roberts N, Dubois C. (1994): Response to desipramine treatment in adolescent depression: a fixed-dose, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 33, 686-694.
716. Laakmann G, Faltermaier-Temizel M, Bossert-Zaudig S, Baghai T. (1996): Are benzodiazepines antidepressants? *Psychopharmacology (Berl)* 124, 291-292.
717. Laakmann G, Schule C, Baghai T, Kieser M. (1998): St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry* 31 Suppl 1, 54-59.
718. Lader MH. (1996): Tolerability and safety: essentials in antidepressant pharmacotherapy. *J Clin. Psychiatry* 57 Suppl 2, 39-44.
719. Lafuma A, Dardennes R, Fagnani F, Pribil C, Biserbe JC, Berdeaux G. (1999): [Clinico-economic assessment of milnacipran in the prevention of depressive episodes]. *Encephale* 25, 401-407.
720. Lam R., Levitt A.J., Kraus R.P., Rudradeo C.B., Morehouse R.L., Hasey G. & Levitan R.D. (1999): Canadian Consensus Guidelines for the treatment of Seasonal Affective Disorder.
721. Lam RW, Levitan RD, Tam EM, Yatham LN, Lamoureux S, Zis AP. (1997): L-tryptophan augmentation of light therapy in patients with seasonal affective disorder. *Can. J. Psychiatry* 42, 303-306.
722. Lambert MT, Trutia C, Petty F. (1998): Extrapyramidal adverse effects associated with sertraline. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 22, 741-748.
723. Landauer AA, Milner G, Patman J. (1969): Alcohol and amitriptyline effects on skills related to driving behavior. *Science* 163, 1467-1468.
724. Landen M, Bjorling G, Agren H, Fahlen T. (1998): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J. Clin. Psychiatry.* 59, 664-668.
725. Larsen JK. (1988): MAO inhibitors: pharmacodynamic aspects and clinical implications. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 345, 74-80.
726. Launay D, Queyrel V, Hatron PY, Michon-Pasturel U, Caron J, Hachulla E, Devulder B. (2000): [Agranulocytosis connected with the taking of mianserin: a complication to be feared in the aged]. *Rev. Med. Interne* 21, 642-643.
727. Lauritzen L, Odgaard K, Clemmesen L, Lunde M, Ohrstrom J, Black C, Bech P. (1996): Relapse prevention by means of paroxetine in ECT-treated patients with major depression: a comparison with imipramine and placebo in medium-term continuation therapy. *Acta Psychiatr. Scand.* 94, 241-251.
728. Laux G. (2001): Driving performance under antidepressants. *World J Biol Psychiatry* 2, 186.
729. Laux G. (2002): [Psychiatric disorders and fitness to drive an automobile. An overview]. *Nervenarzt* 73, 231-238.
730. Laux G and Reimer F. (1979): [Treatment of therapy resistant depressions with high dose clomipramine]. *Int. Pharmacopsychiatry* 14, 294-299.
731. Lave JR, Frank RG, Schulberg HC, Kamlet MS. (1998): Cost-effectiveness of treatments for major depression in primary care practice. *Arch. Gen. Psychiatry.* 55, 645-651.
732. Lawlor DA and Hopker SW. (2001): The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 322, 763-767.
733. Le Pen C, Levy E, Ravily V, Beuzen JN, Meurgey F. (1994): The cost of treatment dropout in depression. A cost-benefit analysis of fluoxetine vs. tricyclics. *J. Affect. Disord.* 31, 1-18.
734. Learned-Coughlin SM, Bergstrom M, Savitcheva I, Ascher J, Schmith VD, Langstrom B. (2003): In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. *Biol. Psychiatry* 54, 800-805.
735. Lecrubier Y, Clerc G, Didi R, Kieser M. (2002): Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry* 159, 1361-1366.
736. Lederbogen F, Deuschle M, Heuser I. (1999): [Depression—a cardiovascular risk factor]. *Internist (Berl)* 40, 1119-1121.
737. Lederbogen F, Gilles M, Maras A, Hamann B, Colla M, Heuser I, Deuschle M. (2001): Increased platelet aggregability in major depression? *Psychiatry Res.* 102, 255-261.
738. LeDoux JE. (2000): Emotion circuits in the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 23, 155-184.

739. LeDrew K, Phillips L, Hogan M, MacCallum A. (2005): Lamotrigine-induced neutropenia. *Can. J. Psychiatry* 50, 242.
740. Lee MS, Lim SW, Cha JH, Chung SK, Kim KS, Kasper S, The Executive Committee For The Korean Medication Algorithm Project For Major Depressive Disorder. (2006): Korean Medication Algorithm for Major Depressive Disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 10, 186-194.
741. Lee TM and Chan CC. (1999): Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 99, 315-323.
742. Leff J, Vearnals S, Brewin CR, Wolff G, Alexander B, Asen E, Dayson D, Jones E, Chisholm D, Everitt B. (2000): The London Depression Intervention Trial. Randomised controlled trial of antidepressants v. couple therapy in the treatment and maintenance of people with depression living with a partner: clinical outcome and costs. *Br. J. Psychiatry.* 177:95-100., 95-100.
743. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. (1999): Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. *Nordic Antidepressant Study Group. Int. Clin. Psychopharmacol* 14, 329-337.
744. Lemke MR. (2002): Effect of reboxetine on depression in Parkinson's disease patients. *J. Clin. Psychiatry* 63, 300-304.
745. Lemke MR, Fuchs G, Gemende I, Herting B, Oehlwein C, Reichmann H, Rieke J, Volkmann J. (2004): Depression and Parkinson's disease. *J Neurol.* 251 Suppl 6, VI/24-VI/27.
746. Lenox-Smith A, Conway P, Knight C. (2004): Cost effectiveness of representatives of three classes of antidepressants used in major depression in the UK. *Pharmacoeconomics.* 22, 311-319.
747. Leonard BE. (1988): Biochemical aspects of therapy-resistant depression. *Br. J. Psychiatry* 152, 453-459.
748. Leonard B.E. (2001): Antidepressants. Leonard B.E. (ed.), pp. 109-120 (Birkaeuser Verlag, Basel).
749. Leonard BE and Myint A. (2006a): Changes in the immune system in depression and dementia: causal or coincidental effects? *Dialogues. Clin. Neurosci.* 8, 163-174.
750. Leonard BE & Myint AM. Inflammation and depression: is there a causal connection with dementia? (2006b) *Neurotox. Res.* 10(3): 1-12. Ref Type: Journal (Full).
751. Lepine JP, Altamura C, Ansseau M, Gutierrez JL, Bitter I, Lader M, Waintraub L. (2001): Tianeptine and paroxetine in major depressive disorder, with a special focus on the anxious component in depression: an international, 6-week double-blind study dagger. *Hum. Psychopharmacol.* 16, 219-227.
752. Lepola U, Wade A, Andersen HF. (2004): Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 19, 149-155.
753. Leproult R, Van OA, L'hermite-Baleriaux M, Van CE, Copinschi G. (2005): Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 63, 298-304.
754. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. (1996): Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274, 1527-1531.
755. Lesch KP and Gutknecht L. (2004): Focus on The 5-HT1A receptor: emerging role of a gene regulatory variant in psychopathology and pharmacogenetics. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 7, 381-385.
756. Lesieur D, Leclerc V, Chavatte P, Marcot C, Renard P, Guardiola-Lemaitre B. (1998): Melatonin: a pertinent prototype for therapeutic intervention. *Therapie* 53, 429-437.
757. Leslie LK, Newman TB, Chesney PJ, Perrin JM. (2005): The Food and Drug Administration's deliberations on antidepressant use in pediatric patients. *Pediatrics* 116, 195-204.
758. Leterme L, Singlan YS, Auclair V, Le BR, Frimas V. (2003): [Misuse of tianeptine: five cases of abuse]. *Ann. Med. Interne (Paris)* 154 Spec No 2, S58-S63.
759. Levin OS. (2006): [Coaxil (tianeptine) in the treatment of depression in Parkinson's disease]. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im S. S. Korsakova* 106, 20-25.
760. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. (2003): Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ.* 326, 1167-1170.
761. Lexchin J and Light DW. (2006): Commercial influence and the content of medical journals. *BMJ.* 332, 1444-1447.
762. Li YF, Yuan L, Xu YK, Yang M, Zhao YM, Luo ZP. (2001): Antistress effect of oligosaccharides extracted from *Morinda officinalis* in mice and rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 22, 1084-1088.
763. Lieberman A. (2006): Depression in Parkinson's disease - a review. *Acta Neurol. Scand.* 113, 1-8.
764. Lin JH. (2003): Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. *Advanced Drug Delivery Reviews* 55, 53-81.
765. Linde K, Berner M, Egger M, Mulrow C. (2005): St John's wort for depression: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Psychiatry* 186, 99-107.
766. Linkowski P, Mendlewicz J, Kerkhofs M, Leclercq R, Goldstein J, Brasseur M, Copinschi G, van Cauter E. (1987): 24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: effect of antidepressant treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65, 141-152.
767. Lisanby SH, Luber B, Finck AD, Schroeder C, Sackeim HA. (2001a): Deliberate seizure induction with repetitive transcranial magnetic stimulation in nonhuman primates. *Arch. Gen. Psychiatry.* 58, 199-200.
768. Lisanby SH, Luber B, Schlaepfer TE, Sackeim HA. (2003a): Safety and Feasibility of Magnetic Seizure Therapy (MST) in Major Depression: Randomized Within-Subject Comparison with Electroconvulsive Therapy. *Neuropsychopharmacology* 28, 1852-1865.
769. Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Devanand DP, Sackeim HA. (2000): The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 581-590.
770. Lisanby SH, Morales O, Payne N, Kwon E, Fitzsimons L, Luber B, Nobler MS, Sackeim HA. (2003b): New

developments in electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy. *CNS. Spectr.* 8, 529-536.

771. Lisanby SH, Pascual-Leone A, Sampson SM, Boylan LS, Burt T, Sackeim HA. (2001b): Augmentation of sertraline antidepressant treatment with transcranial magnetic stimulation. *Biological Psychiatry* 49, 81S.

772. Lisanby SH, Schlaepfer TE, Fisch HU, Sackeim HA. (2001c): Magnetic seizure therapy of major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 303-305.

773. Liston HL, Markowitz JS, DeVane CL. (2001): Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology. *J. Clin. Psychopharmacol.* 21, 500-515.

774. Liu JLY, Maniadas N, Gray A, Rayner M. (2002): The economic burden of coronary heart disease in the UK. *Heart* 88, 597-603.

775. Livingston MG and Livingston HM. (1996): Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug Saf* 14, 219-227.

776. Llorca PM, Azorin JM, Despiegel N, Verpillat P. (2005): Efficacy of escitalopram in patients with severe depression: a pooled analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 59, 268-275.

777. Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, Sachdev PS. (2003): Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol. Med.* 33, 33-40.

778. Loo H and Deniker P. (1988): Position of tianeptine among antidepressive chemotherapies. *Clin. Neuropharmacol.* 11 Suppl 2, S97-102.

779. Loo H, Hale A, D'haenen H. (2002): Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 17, 239-247.

780. Loo H, Saiz-Ruiz J, Costa e Silva JA, Anseau M, Herrington R, Vaz-Serra A, Dilling H, De RS. (2001): Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine*. *Hum. Psychopharmacol.* 16, S31-S38.

781. Lothgren M, Hemels M, Francois C, Jonsson B. (2004): A cost-effectiveness analysis of escitalopram as first line treatment of depression in Sweden. *Primary Care Psychiatry* 9, 161.

782. Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME. (1999): Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 20, 226-247.

783. Loving RT, Kripke DF, Shuchter SR. (2002): Bright light augments antidepressant effects of medication and wake therapy. *Depress. Anxiety.* 16, 1-3.

784. Lucena MI, Carvajal A, Andrade RJ, Velasco A. (2003): Antidepressant-induced hepatotoxicity. *Expert. Opin. Drug Saf* 2, 249-262.

785. Lucht MJ, Kleinschmidt R, Maier W, Rietschel M. (2000): Agranulocytosis during treatment with mianserin and venlafaxine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 20, 490-491.

786. Ludwig J and Marcotte DE. (2005): Anti-depressants, suicide, and drug regulation. *J. Policy Anal. Manage.* 24, 249-272.

787. Luo H, Jia Y, Feng X, Zhao X, Tang LC. (1995): Advances in Clinical Research on Common Mental Disorders

with Computer Controlled Electro-Acupuncture treatment. *Neurochemistry in clinical application* 109-122.

788. Luo H, Jia Y, Li Z. (1985): Electro-acupuncture vs. amitriptyline in the treatment of depressive states. *J. Tradit. Chin Med.* 5, 3-8.

789. Luo H, Jia YK, Wu X., Dai W. (1990a): Electro-Acupuncture in the Treatment of Depressive Psychosis. *International J Clinical Acupuncture* 1, 7-13.

790. Luo H, Meng F, Jia Y, Zhao X. (1998): Clinical research on the therapeutic effect of the electro-acupuncture treatment in patients with depression. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 52, S338-S340.

791. Luo H, Shen Y, Jia Y. (1988): [Clinical study of electro-acupuncture on 133 patients with depression in comparison with tricyclic amitriptyline]. *Zhong. Xi. Yi. Jie. He. Za Zhi.* 8, 77-80, 68.

792. Luo H, Shen Y, Zhou D, Jia Y. (1990b): A Comparative Study of the Treatment of Depression by Electroacupuncture and Amitriptyline. *Acupuncture - The Scientific International Journal* 1, 20-26.

793. Luo L, Nong WJ, Kong LD, Jiang QG, Tan RX. (2000): Antidepressant effects of Banxia Houpu decoction, a traditional Chinese medicinal empirical formula. *J. Ethnopharmacol.* 73, 277-281.

794. Mace S and Taylor D. (2000): Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression. *Expert. Opin. Pharmacother.* 1, 917-933.

795. MacLeod AK, Tata P, Tyrer P, Schmidt U, Davidson K, Thompson S. (2005): Hopelessness and positive and negative future thinking in parasuicide. *Br. J Clin Psychol.* 44, 495-504.

796. MacMillan HL, Patterson CJ, Wathen CN, Feighner JW, Bessette P, Elford RW, Feig DS, Langley J, Palda VA, Patterson C, Reeder BA, Walton R. (2005): Screening for depression in primary care: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ.* 172, 33-35.

797. Magyar J, Rusznak Z, Harasztosi C, Kortvely A, Pacher P, Banyasz T, Pankucsi C, Kovacs L, Szucs G, Nanasi PP, Kecskemeti V. (2003): Differential effects of fluoxetine enantiomers in mammalian neural and cardiac tissues. *Int. J. Mol. Med.* 11, 535-542.

798. Maj M., Starace F. & Sartorius N. (1993): Mental Disorders in HIV-1 Infection and AIDS. Huber, Bern.

799. Malagie I, Deslandes A, Gardier AM. (2000): Effects of acute and chronic tianeptine administration on serotonin outflow in rats: comparison with paroxetine by using in vivo microdialysis. *Eur. J. Pharmacol.* 403, 55-65.

800. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. (2000): Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci.* 20, 9104-9110.

801. Malhotra AK, Murphy GM, Jr., Kennedy JL. (2004): Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am. J. Psychiatry* 161, 780-796.

802. Malison RT, Anand A, Pelton GH, Kirwin P, Carpenter L, McDougle CJ, Heninger GR, Price LH. (1999): Limited efficacy of ketoconazole in treatment-refractory major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 19, 466-470.

803. Mamdani MM, Parikh SV, Austin PC, Upshur RE. (2000a): Use of antidepressants among elderly subjects: trends and contributing factors. *Am. J. Psychiatry* 157, 360-367.

804. Mamdani MM, Parikh SV, Austin PC, Upshur RE. (2000b): Use of antidepressants among elderly subjects: trends and contributing factors. *Am. J. Psychiatry* 157, 360-367.
805. Manber R, Allen JJ, Morris MM. (2002): Alternative treatments for depression: empirical support and relevance to women. *J Clin. Psychiatry* 63, 628-640.
806. Manber R, Schnyer RN, Allen JJ, Rush AJ, Blasey CM. (2004): Acupuncture: a promising treatment for depression during pregnancy. *J Affect. Disord.* 83, 89-95.
807. Mancama D and Kerwin RW. (2003): Role of pharmacogenomics in individualising treatment with SSRIs. *CNS. Drugs* 17, 143-151.
808. Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, Sumner GS, Parker JL. (1997): Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol. Bull.* 33, 149-154.
809. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. (2001): The cellular neurobiology of depression. *Nat. Med.* 7, 541-547.
810. Manji HK and Lenox RH. (1999): Ziskind-Somerville Research Award. Protein kinase C signaling in the brain: molecular transduction of mood stabilization in the treatment of manic-depressive illness. *Biol. Psychiatry* 46, 1328-1351.
811. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, Gray A, Zarate CA, Jr., Charney DS. (2003): Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol. Psychiatry* 53, 707-742.
812. Mann JJ, Aarons SF, Wilner PJ, Keilp JG, Sweeney JA, Pearlstein T, Frances AJ, Kocsis JH, Brown RP. (1989): A controlled study of the antidepressant efficacy and side effects of (-)-deprenyl. A selective monoamine oxidase inhibitor. *Arch. Gen. Psychiatry* 46, 45-50.
813. Mann JJ, Emslie G, Baldessarini RJ, Beardslee W, Fawcett JA, Goodwin FK, Leon AC, Meltzer HY, Ryan ND, Shaffer D, Wagner KD. (2006a): ACNP Task Force report on SSRIs and suicidal behavior in youth. *Neuropsychopharmacology* 31, 473-492.
814. Mann K, Hiemke C, Schmidt LG, Bates DW. (2006b): Appropriateness of therapeutic drug monitoring for antidepressants in routine psychiatric inpatient care. *Ther. Drug Monit.* 28, 83-88.
815. Manning DW, Markowitz JC, Frances AJ. (1992): A Review of Combined Psychotherapy and Pharmacotherapy in the Treatment of Depression. *J Psychother Pract Res* 1, 103-116.
816. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, Burns B, Domino M, McNulty S, Vitiello B, Severe J. (2004): Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 292, 807-820.
817. Marcus SM, Young EA, Kerber KB, Kornstein S, Faraibagh AH, Mitchell J, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Trivedi MH, Rush AJ. (2005): Gender differences in depression: findings from the STAR*D study. *J Affect. Disord.* 87, 141-150.
818. Markowitz JC. (1993): Psychotherapy of the Postdysthymic Patient. *J Psychother Pract Res* 2, 157-163.
819. Markowitz JC, Kocsis JH, Bleiberg KL, Christos PJ, Sacks M. (2005): A comparative trial of psychotherapy and pharmacotherapy for «pure» dysthymic patients. *J. Affect. Disord.* 89, 167-175.
820. Martell C.R., Addis M.E. & Jacobson N.S. (2001): *Depression in Context: Strategies for Guided Action.* W.W. Norton, New York.
821. Martenyi F, Brown EB, Zhang H, Koke SC, Prakash A. (2002): Fluoxetine v. placebo in prevention of relapse in post-traumatic stress disorder. *Br. J. Psychiatry* 181, 315-320.
822. Martin JL, Barbanj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. (2003): Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry.* 182:480-91., 480-491.
823. Martinez C, Rietbrock S, Wise L, Ashby D, Chick J, Moseley J, Evans S, Gunnell D. (2005): Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ.* %19;330, 389.
824. Martiny K. (2004): Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 7-28.
825. Martiny K, Lunde M, Uden M, Dam H, Bech P. (2005a): Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: results from clinician-rated depression scales. *Acta Psychiatr. Scand.* 112, 117-125.
826. Martiny K, Lunde M, Uden M, Dam H, Bech P. (2005b): Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: results from patient-reported symptom and well-being scales. *Acta Psychiatr. Scand.* 111, 453-459.
827. Martiny K, Lunde M, Uden M, Dam H, Bech P. (2006): The lack of sustained effect of bright light in non-seasonal major depression. *Psychol. Med.* 1-6.
828. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. (2004): Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 75, 13-33.
829. Mason J, Freemantle N, Eccles M. (2000): Fatal toxicity associated with antidepressant use in primary care. *Br. J Gen. Pract.* 50, 366-370.
830. Massana J, Moller HJ, Burrows GD, Montenegro RM. (1999): Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 14, 73-80.
831. Mattia C, Paoletti F, Coluzzi F, Boanelli A. (2002): New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review. *Minerva Anesthesiol.* 68, 105-114.
832. Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Solomons K. (2004): The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thromb. Haemost.* 91, 119-128.
833. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. (1999): Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am. J. Psychiatry.* 156, 675-682.
834. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH. (2005): Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron.* 45, 651-660.
835. McCall WV. (2001): Electroconvulsive therapy in the era of modern psychopharmacology. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 4, 315-324.

836. McCall WV, Reboussin DM, Weiner RD, Sackeim HA. (2000): Titrated moderately suprathreshold vs fixed high-dose right unilateral electroconvulsive therapy: acute antidepressant and cognitive effects. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 438-444.
837. McCullough JP, Jr. (2003): Treatment for chronic depression using Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP). *J. Clin. Psychol.* 59, 833-846.
838. McCusker J, Cole M, Keller E, Bellavance F, Berard A. (1998): Effectiveness of treatments of depression in older ambulatory patients. *Arch. Intern. Med.* 158, 705-712.
839. McDaid D, Curran C, Knapp M. (2005): Promoting mental well-being in the workplace: A European policy perspective. *International Review of Psychiatry* 17, 365-373.
840. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. (2003): Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol. Psychiatry* 54, 363-375.
841. McEwen BS and Olie JP. (2005): Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine. *Mol. Psychiatry* 10, 525-537.
842. McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Thase ME, Davis L, Biggs MM, Shores-Wilson K, Luther JF, Niederehe G, Warden D, Rush AJ. (2006): Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163, 1531-1541.
843. Medawar C. & Hardon A. (2004): Medicines out of control? - Antidepressants and the Conspiracy of Goodwill. Aksant Academic Publisher, Amsterdam.
844. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. (31-5-2006): Updated prescribing advice for venlafaxine: Information for healthcare professionals. (Date accessed: 26-10-2006).
845. Medina-Mora ME, Borges G, Lara Munoz C, Benjet C, Blanco Jaimes J, Fleiz Bautista C, Villatoro Velazquez J, Rojas Guiot E, Zambrano Ruiz J, Casanova Rodas L, Aguilar-Gaxiola S. (2003): Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental* 26, 1-16.
846. Meijer WEE, Bouvy ML, Heerdink ER, Urquhart J, Leufkens HGM. (2001): Spontaneous lapses in dosing during chronic treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Br. J. Psychiatry* 179, 519-522.
847. Menecier P, Menecier-Ossia L, Bern P. (1997): [Fluoxetine dependence and tolerance. Apropos of a case]. *Encephale* 23, 400-401.
848. Meng F, Luo H, Shen Y, Shu L, Liu J. (1994): Plasma NE Concentration and 24 Hours Urinary MHPG-SO4 Excretion Changes after Electro-Acupuncture Treatment in Endogenous Depression. *World J Acup - Mox* 4, 218-225.
849. Meng QF, Luo HC, Halbreich U. (2002): Concepts, Techniques, and Clinical Applications of Acupuncture. *Psychiatric Annals* 32, 45-49.
850. Mennini T, Mocaer E, Garattini S. (1987): Tianeptine, a selective enhancer of serotonin uptake in rat brain. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 336, 478-482.
851. Menza M. (2006): STAR*D: the results begin to roll in. *Am J Psychiatry* 163, 1123.
852. Menza M, Marin H, Kaufman K, Mark M, Lauritano M. (2004): Citalopram treatment of depression in Parkinson's disease: the impact on anxiety, disability, and cognition. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 16, 315-319.
853. Mercante JP, Peres MF, Guendler V, Zukerman E, Bernik MA. (2005): Depression in chronic migraine: severity and clinical features. *Arq Neuropsiquiatr.* 63, 217-220.
854. Meyer JH, Goulding VS, Wilson AA, Hussey D, Christensen BK, Houle S. (2002): Bupropion occupancy of the dopamine transporter is low during clinical treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 163, 102-105.
855. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. (2003): A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 904-912.
856. Millan MJ, Brocco M, Gobert A, Dekeyne A. (2005): Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade. *Psychopharmacology (Berl)* 177, 448-458.
857. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, Rivet JM, Cussac D. (2003): The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 306, 954-964.
858. Millan MJ, Gobert A, Newman-Tancredi A, Lejeune F, Cussac D, Rivet JM, Audinot V, Adhumeau A, Brocco M, Nicolas JP, Boutin JA, Despau N, Peglion JL. (2000): S18327 (1-[2-[4-(6-fluoro-1, 2-benzisoxazol-3-yl)piperid-1-yl]ethyl]3-phenyl imidazol-2-one), a novel, potential antipsychotic displaying marked antagonist properties at alpha(1)- and alpha(2)-adrenergic receptors: I. Receptorial, neurochemical, and electrophysiological profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292, 38-53.
859. Miller L and Griffith J. (1983): A comparison of bupropion, dextroamphetamine, and placebo in mixed-substance abusers. *Psychopharmacology (Berl)* 80, 199-205.
860. Miller P, Chilvers C, Dewey M, Fielding K, Grettton V, Palmer B, Weller D, Churchill R, Williams I, Bedi N, Duggan C, Lee A, Harrison G. (2003): Counseling versus antidepressant therapy for the treatment of mild to moderate depression in primary care: economic analysis. *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 19, 80-90.
861. Miniussi C, Bonato C, Bignotti S, Gazzoli A, Genarelli M, Pasqualetti P, Tura GB, Ventriglia M, Rossini PM. (2005): Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) at high and low frequency: an efficacious therapy for major drug-resistant depression? *Clin. Neurophysiol.* 116, 1062-1071.
862. Misri S and Kostaras X. (2002): Benefits and risks to mother and infant of drug treatment for postnatal depression. *Drug Saf* 25, 903-911.
863. Mitchell AJ and Subramaniam H. (2005): Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am. J. Psychiatry* 162, 1588-1601.
864. Mitchell PB. (2000): Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 49, 303-312.

865. Mitchell PB. (2004): Therapeutic drug monitoring of non-tricyclic antidepressant drugs. *Clin. Chem. Lab. Med* 42, 1212-1218.
866. Mitte K, Noack P, Steil R, Hautzinger M. (2005): A meta-analytic review of the efficacy of drug treatment in generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 25, 141-150.
867. Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, Busto UE, Lancot KL, Liu BA, Shulman KI, Silver IL, Narango CA, Shear NH. (1997): The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 46, 191-217.
868. Möller H.J. (1997): Therapieresistente Depressionen. Bauer M. & Berghöfer A. (eds.), pp. 3-15 (Springer, Berlin, Heidelberg).
869. Möller HJ. (2000): Are all antidepressants the same? *J. Clin. Psychiatry* 61 Suppl 6, 24-28.
870. Möller HJ. (2002): Anxiety associated with comorbid depression. *J. Clin. Psychiatry* 63 Suppl 14, 22-26.
871. Möller HJ. (2003): Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 73-80.
872. Möller HJ. (2006): Evidence for beneficial effects of antidepressants on suicidality in depressive patients: A systematic review. *Eur. Arch. Psychiatry Clin Neurosci.* 256, 329-343.
873. Möller HJ. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? (2007) *Eur. Arch. Psychiatry Clin Neurosci.* Ref Type: In Press.
874. Möller HJ, Gallinat J, Hegerl U, Arato M, Janka Z, Pflug B, Bauer H. (1998): Double-blind, multicenter comparative study of sertraline and amitriptyline in hospitalized patients with major depression. *Pharmacopsychiatry* 31, 170-177.
875. Möller HJ, Grunze H, Broich K. (2006): Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? A conceptual review. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 256, 1-16.
876. Möller HJ, Kasper S, Muller H, Kissling W, Fuger J, Ruhrmann S. (1995): A controlled study of the efficacy and safety of mianserin and amitriptyline in depressive inpatients. *Pharmacopsychiatry* 28, 249-252.
877. Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, Carrasco JL, Ciudad J, Daniel E, de la GJ, Derecho J, Franco M, Gomez MJ, Macias JA, Martin T, Perez V, Sanchez JM, Sanchez S, Vicens E. (1997): SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J. Sex Marital Ther.* 23, 176-194.
878. Montgomery DB, Roberts A, Green M, Bullock T, Baldwin D, Montgomery SA. (1994): Lack of efficacy of fluoxetine in recurrent brief depression and suicidal attempts. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 244, 211-215.
879. Montgomery JH, Byerly M, Carmody T, Li B, Miller DR, Varghese F, Holland R. (2004a): An analysis of the effect of funding source in randomized clinical trials of second generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Control Clin. Trials.* 25, 598-612.
880. Montgomery SA. (1992): The advantages of paroxetine in different subgroups of depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 6 Suppl 4, 91-100.
881. Montgomery SA. (1995): Safety of mirtazapine: a review. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 10 Suppl 4, 37-45.
882. Montgomery SA. (1998): Chairman's overview. The place of reboxetine in antidepressant therapy. *J. Clin. Psychiatry* 59 Suppl 14, 26-29.
883. Montgomery SA. (1999): New developments in the treatment of depression. *J. Clin. Psychiatry* 60 Suppl 14, 10-15.
884. Montgomery SA. (2005): Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int. J. Clin. Pract.* 59, 1435-1440.
885. Montgomery SA. (2006): Guidelines in major depressive disorder, and their limitations. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 10, 3-9.
886. Montgomery SA and Andersen HF. (2006): Escitalopram versus venlafaxine XR in the treatment of depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 21, 297-309.
887. Montgomery SA and Asberg M. (1979): A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* 134, 382-389.
888. Montgomery SA, Dufour H, Brion S, Gailledreau J, Laqueille X, Ferrey G, Moron P, Parant-Lucena N, Singer L, Danion JM, (1988): The prophylactic efficacy of fluoxetine in unipolar depression. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 69-76.
889. Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. (2004b): A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 50, 57-64.
890. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. (2004c): Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 19, 271-280.
891. Montgomery SA, Prost JF, Solles A, Briley M. (1996): Efficacy and tolerability of milnacipran: an overview. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 11 Suppl 4, 47-51.
892. Moore N, Verdoux H, Fantino B. (2005): Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 20, 131-137.
893. Moreno FA, Gelenberg AJ, Bachar K, Delgado PL. (1997): Pindolol augmentation of treatment-resistant depressed patients. *J. Clin. Psychiatry.* 58, 437-439.
894. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. (2005): Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J. Clin. Psychiatry.* 66, 774-780.
895. Morgan O, Griffiths C, Baker A, Majeed A. (2004): Fatal toxicity of antidepressants in England and Wales, 1993-2002. *Health Stat. Q.* 18-24.
896. Morrison A and Levy R. (2004): Toward individualized pharmaceutical care of East Asians: the value of genetic testing for polymorphisms in drug-metabolizing genes. *Pharmacogenomics.* 5, 673-689.
897. Moscicki, E.K. (1999): The Harvard Medical School guide to suicide assessment and intervention. Jacobs, D. (ed.), pp. 40-51 (Jossey-Bass, San Francisco).
898. Moscrip TD, Terrace HS, Sackeim HA, Lisanby SH. (2005): Randomized controlled trial of the cognitive side-ef-

- fects of magnetic seizure therapy (MST) and electroconvulsive shock (ECS). *Int. J. Neuropsychopharmacol.* :1-11., 1-11.
899. Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kosel M, Muri RM, Berkhoff M, Hess CW, Fisch HU, Schlaepfer TE. (2004): Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res.* 126, 123-133.
900. Moskos M, Olson L, Halbern S, Keller T, Gray D. (2005): Utah youth suicide study: psychological autopsy. *Suicide Life Threat. Behav.* 35, 536-546.
901. Moskowitz H and Burns M. (1986): Cognitive performance in geriatric subjects after acute treatment with antidepressants. *Neuropsychobiology* 15 Suppl 1, 38-43.
902. Mosolov SN. (1998): [Clinical pharmacology of antidepressants (review)]. *Ter. Arkh.* 70, 71-76.
903. Mottram P, Wilson K, Strobl J. (2006): Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD003491.
904. Moukaddam NJ and Hirschfeld RM. (2004): Intravenous antidepressants: a review. *Depress. Anxiety.* 19, 1-9.
905. Muhlbacher M, Konstantinidis A, Kasper S, Eichberger G, Hinterhuber H, Hofmann P, Nimmerichter A, Schubert H, Egger C, Nickel M, Stuppaeck C. (2006): Intravenous mirtazapine is safe and effective in the treatment of depressed inpatients. *Neuropsychobiology* 53, 83-87.
906. Mulder H, Herder A, Wilmlink FW, Tamminga WJ, Belitser SV, Egberts AC. (2006): The impact of cytochrome P450-2D6 genotype on the use and interpretation of therapeutic drug monitoring in long-stay patients treated with antidepressant and antipsychotic drugs in daily psychiatric practice. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 15, 107-114.
907. Müller-Oerlinghausen B., Ahrens B. & Felber W. (2006): Lithium in Neuropsychiatry - The Comprehensive Guide. Bauer M., Grof P. & Müller-Oerlinghausen B. (eds.) (Informa Healthcare, Oxfordshire, OX14 4RN, U.K.
908. Mulsant BH, Pollock BG, Nebes R, Miller MD, Sweet RA, Stack J, Houck PR, Bensasi S, Mazumdar S, Reynolds CF, III. (2001a): A twelve-week, double-blind, randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in older depressed inpatients and outpatients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 9, 406-414.
909. Mulsant BH, Sweet RA, Rosen J, Pollock BG, Zubenko GS, Flynn T, Begley AE, Mazumdar S, Reynolds CF, III. (2001b): A double-blind randomized comparison of nortriptyline plus perphenazine versus nortriptyline plus placebo in the treatment of psychotic depression in late life. *J. Clin. Psychiatry* 62, 597-604.
910. Mundo E, Bareggi SR, Pirola R, Bellodi L. (1999): Effect of acute intravenous clomipramine and antiobsessional response to proserotonergic drugs: is gender a predictive variable? *Biol Psychiatry* 45, 290-294.
911. Murphy BEP. (1991): Treatment of major depression with steroid suppressive drugs. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 39, 239-244.
912. Murphy BEP, Dhar V, Ghadirian AM, Chouinard G, Keller R. (1991): Response to steroid suppression in major depression resistant to antidepressant therapy. *J. Clin. Psychopharmacol.* 11, 121-126.
913. Murphy BEP, Filipini D, Ghadirian AM. (1993): Possible use of glucocorticoid receptor antagonists in the treatment of major depression: preliminary results using RU 486. *J. Psychiatry Neurosci* 18, 209-213.
914. Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL. (2005): Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception* 71, 402-408.
915. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. (1998): The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 580-592.
916. Mynors-Wallis L, Davies I, Gray A, Barbour F, Gath D. (1997): A randomised controlled trial and cost analysis of problem-solving treatment for emotional disorders given by community nurses in primary care. *Br. J Psychiatry* 170, 113-119.
917. Naguib M and Koorn R. (2002): Interactions between psychotropics, anaesthetics and electroconvulsive therapy: implications for drug choice and patient management. *CNS. Drugs* 16, 229-247.
918. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. (2003): Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar. Disord.* 5, 40-47.
919. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Lisanby SH, Martinez JM, George MS. (2005): Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J. Clin. Psychiatry* 66, 1097-1104.
920. National Institute for Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. (2004) www.nice.org.uk/pdf/CG023quickrefguide.pdf Clinical Guideline 23. Ref Type: Electronic Citation.
921. National Institute for Health and Clinical Excellence. (6-12-2004): CG23 Depression: NICE guideline. URL: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg023niced guideline> (Date accessed: 26-10-2006).
922. National Institute of Mental Health. (1976): 028 CGI. Clinical Global Impressions. In: Guy, W., Bonato, R. R. (Ed.) Manual for the EDCEU Assessment Battery, 2. Rev. Chevy Chase, Maryland, pp. 12-1 - 12-6.
923. Navarro V, Gasto C, Torres X, Marcos T, Pintor L. (2001): Citalopram versus nortriptyline in late-life depression: a 12-week randomized single-blind study. *Acta Psychiatr. Scand.* 103, 435-440.
924. Nease DE, Jr. and Maloin JM. (2003): Depression screening: a practical strategy. *J Fam. Pract.* 52, 118-124.
925. Nelson JC. (2000): Augmentation strategies in depression 2000. *J. Clin. Psychiatry.* 61 Suppl 2, 13-19.
926. Nelson JC. (2006): The STAR*D Study: A Four-Course Meal That Leaves Us Wanting More. *Am. J Psychiatry.* 163, 1864-1866.
927. Nelson JP and Benjamin L. (1989): Efficacy and Safety of Combined ECT and Tricyclic Antidepressant Drugs in the Treatment of Depressed Geriatric Patients. *Convuls. Ther.* 5, 321-329.
928. Nemeroff CB. (1994): Evolutionary trends in the pharmacotherapeutic management of depression. *J. Clin. Psychiatry* 55 Suppl, 3-15.

929. Nemeroff CB. (1996): The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol. Psychiatry* 1, 336-342.
930. Nemeroff CB, Gharabawi GM, Canuso CM. (2004): Augmentation with risperidone in chronic resistant depression: a double-blind placebo-controlled maintenance trial. *Neuropsychopharmacology* 29, 5159.
931. Nemeroff CB, Widerlöv E, Bisette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W. (1984): Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226, 1342-1343.
932. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. (2002): Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* 159, 477-479.
933. Nemets H, Nemets B, Apter A, Bracha Z, Belmaker RH. (2006): Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study. *Am. J. Psychiatry* 163, 1098-1100.
934. Nestler EJ. (1998): Antidepressant treatments in the 21st century. *Biol. Psychiatry* 44, 526-533.
935. Neumeister A, Goessler R, Lucht M, Kapitanov T, Bamas C, Kasper S. (1996): Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biol. Psychiatry* 39, 16-21.
936. Newhouse PA, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Richter EM, Bazar ED, Clary CM. (2000): A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. *J. Clin. Psychiatry* 61, 559-568.
937. Niedermaier N, Bohrer E, Schulte K, Schlattmann P, Heuser I. (2004): Prevention and treatment of poststroke depression with mirtazapine in patients with acute stroke. *J. Clin. Psychiatry* 65, 1619-1623.
938. Nierenberg AA. (2001): Do some antidepressants work faster than others? *J. Clin. Psychiatry* 62 Suppl 15, 22-25.
939. Nierenberg AA and Amsterdam JD. (1990): Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J. Clin. Psychiatry* 51 Suppl, 39-47.
940. Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, Gordon J, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M. (2000): Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am. J. Psychiatry* 157, 1423-1428.
941. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, Alpert JE, Warden D, Luther JF, Niederehe G, Lebowitz B, Shores-Wilson K, Rush AJ. (2006a): A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163, 1519-1530.
942. Nierenberg AA, Petersen TJ, Alpert JE. (2003): Prevention of relapse and recurrence in depression: the role of long-term pharmacotherapy and psychotherapy. *J. Clin. Psychiatry* 64 Suppl 15, 13-17.
943. Nierenberg AA, Trivedi MH, Fava M, Biggs MM, Shores-Wilson K, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Rush AJ. (2006b): Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: A STAR(*)D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study. *J Psychiatr. Res.*
944. Nijhuis IJ, Kok-Van Rooij GW, Bosschaart AN. (2001): Withdrawal reactions of a premature neonate after maternal use of paroxetine. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal* Ed 84, F77.
945. Nilsson FM and Kessing LV. (2004): Increased risk of developing stroke for patients with major affective disorder—a registry study. *Eur Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 254, 387-391.
946. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, de Montigny C, Blier P, Diksic M. (1997): Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 5308-5313.
947. NN. (2001): Extrapramidal effects of SSRI antidepressants. *Prescrire. Int.* 10, 118-119.
948. NN. (2002): Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord.* 17, 60-67.
949. NN. (2004): Mirtazapine: seizures and neutropenia. *Prescrire. Int.* 13, 58.
950. Nonacs R and Cohen LS. (2003): Assessment and treatment of depression during pregnancy: an update. *Psychiatr. Clin. North Am.* 26, 547-562.
951. Norman TR and Leonard BE. (1994): Fast-Acting Antidepressants: Can the Need be Met? *CNS Drugs* 2, 120-131.
952. Norman TR and Olver JS. (2004): New formulations of existing antidepressants: advantages in the management of depression. *CNS Drugs* 18, 505-520.
953. Normann C, Hummel B, Schärer LO, Horn M, Grunze H, Walden J. (2002): Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *J. Clin. Psychiatry*. 63, 337-344.
954. North TC, McCullagh P, Tran ZV. (1990): Effect of exercise on depression. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 18, 379-415.
955. Novick JS, Stewart JW, Wisniewski SR, Cook IA, Manev R, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Shores-Wilson K, Balasubramani GK, Biggs MM, Zisook S, Rush AJ. (2005): Clinical and demographic features of atypical depression in outpatients with major depressive disorder: preliminary findings from STAR*D. *J. Clin. Psychiatry* 66, 1002-1011.
956. Nuijten M, Hadjadjeba L, Evans C, van den BJ. (1998): Cost effectiveness of fluvoxamine in the treatment of recurrent depression in France. *Pharmacoeconomics.* 14, 433-445.
957. Nuijten MJ, Hardens M, Souetre E. (1995): A Markov process analysis comparing the cost effectiveness of maintenance therapy with citalopram versus standard therapy in major depression. *Pharmacoeconomics.* 8, 159-168.
958. Nutt DJ. (2002): The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 17 Suppl 1, S1-12.
959. Nutt DJ. (2003): Death and dependence: current controversies over the selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Psychopharmacol.* 17, 355-364.
960. Nuttall GA, Bowersox MR, Douglass SB, McDonald J, Rasmussen LJ, Decker PA, Oliver WC, Jr., Rasmussen KG. (2004): Morbidity and mortality in the use of electroconvulsive therapy. *J. ECT.* 20, 237-241.
961. O'Brien CP, Volkow N, Li TK. (2006): What's in a word? Addiction versus dependence in DSM-V. *Am. J. Psychiatry* 163, 764-765.
962. O'Connor MK, Knapp R, Husain M, Rummans TA, Petrides G, Smith G, Mueller M, Snyder K, Bernstein H,

- Rush AJ, Fink M, Kellner C. (2001): The influence of age on the response of major depression to electroconvulsive therapy: a C.O.R.E. Report. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 9, 382-390.
963. O'Dwyer A-M, Lightman SL, Marks MN, Checkley SA. (1995): Treatment of major depression with metyrapone and hydrocortisone. *J. Affect. Disord.* 33, 123-128.
964. Obuchowicz E, Kowalski J, Labuzek K, Krysiak R, Pendzich J, Herman ZS. (2006): Amitriptyline and nortriptyline inhibit interleukin-1 release by rat mixed glial and microglial cell cultures. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 9, 27-35.
965. Ohberg A, Vuori E, Klaukka T, Lonnqvist J. (1998): Antidepressants and suicide mortality. *J. Affect. Disord.* 50, 225-233.
966. Olesen J and Leonardi M. (2003): The burden of brain diseases in Europe. *Eur. J. Neurol.* 10, 471-477.
967. Olfson M, Shaffer D, Marcus SC, Greenberg T. (2003): Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 978-982.
968. Olie JP and Emsley R. (2005): Confirmed clinical efficacy of agomelatine (25-50 mg) in major depression: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Eur. Neuropsychopharmacol* 15, S416.
969. Olver JS, Burrows GD, Norman TR. (2001): Third-generation antidepressants: do they offer advantages over the SSRIs? *CNS. Drugs* 15, 941-954.
970. Olver JS, Burrows GD, Norman TR. (2004): The treatment of depression with different formulations of venlafaxine: a comparative analysis. *Hum. Psychopharmacol.* 19, 9-16.
971. Oren DA, Wisner KL, Spinelli M, Epperson CN, Peindl KS, Terman JS, Terman M. (2002): An open trial of morning light therapy for treatment of antepartum depression. *Am. J. Psychiatry* 159, 666-669.
972. Ösby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. (2001): Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 844-850.
973. Oshima A and Higuchi T. (1999): Treatment guidelines for geriatric mood disorders. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 53 Suppl, S55-S59.
974. Ostacher M.J., Huffman J., Perlis R. & Nierenberg A.A. (2005): Stein D.J., Lerer B. & Stahl S.M. (eds.), pp. 1-21 (Cambridge University Press, Cambridge).
975. Ostefeld I. (1973): [Treatment of endogenous depression by deprivation of sleep]. *Ugeskr. Laeger* 135, 2632-2633.
976. Ottoson J.O. & Fink M. (2004): *The Ethics in Electroconvulsive Therapy*. Brunner/Routledge, New York.
977. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loevenstein D. (2006): Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 530-538.
978. Ozcanli T, Unsalver B, Ozdemir S, Ozmen M. (2005): Sertraline- and mirtazapine-induced severe neutropenia. *Am. J. Psychiatry* 162, 1386.
979. Pacher P, Kohegyi E, Kecskemeti V, Furst S. (2001): Current trends in the development of new antidepressants. *Curr. Med. Chem.* 8, 89-100.
980. Padberg F and Möller HJ. (2003): Repetitive transcranial magnetic stimulation: does it have potential in the treatment of depression? *CNS. Drugs* 17, 383-403.
981. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, Rupprecht P, Thoma H, Hampel H, Toshi N, Möller HJ. (2002): Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology* 27, 638-645.
982. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, Hampel H, Möller HJ. (1999): Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res.* 88, 163-171.
983. Pallanti S, Quercioli L, Koran LM. (2002): Citalopram intravenous infusion in resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J. Clin. Psychiatry* 63, 796-801.
984. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. (2004): Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 714-719.
985. Papakostas GI. (2005): Augmentation of standard antidepressants with atypical antipsychotic agents for treatment-resistant major depressive disorder. *Essent. Psychopharmacol.* 6, 209-220.
986. Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, Burns AM, Worthington JJ, Alpert JE, Fava M, Nierenberg AA. (2005): Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 66, 1326-1330.
987. Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, Murakami JL, Alpert JE, Rosenbaum JF, Fava M. (2004): Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 65, 217-221.
988. Park RJ and Goodyer IM. (2000): Clinical guidelines for depressive disorders in childhood and adolescence. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 9, 147-161.
989. Parker G. (2002): Differential effectiveness of newer and older antidepressants appears mediated by an age effect on the phenotypic expression of depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 106, 168-170.
990. Parker G, Gibson NA, Brotchie H, Heruc G, Rees AM, Hadzi-Pavlovic D. (2006): Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am. J. Psychiatry* 163, 969-978.
991. Parker G, Parker K, Austin MP, Mitchell P, Brotchie H. (2003): Gender differences in response to differing antidepressant drug classes: two negative studies. *Psychol. Med.* 33, 1473-1477.
992. Parry BL, Curran ML, Stuenkel CA, Yokimozo M, Tam L, Powell KA, Gillin JC. (2000): Can critically timed sleep deprivation be useful in pregnancy and postpartum depressions? *J. Affect. Disord.* 60, 201-212.
993. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallard F, Catal MD. (1996): Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 347, 233-237.
994. Patel V, Chisholm D, Rabe-Hesketh S, Dias-Saxena F, Andrew G, Mann A. (2003): Efficacy and cost-effectiveness of drug and psychological treatments for common

mental disorders in general health care in Goa, India: a randomised, controlled trial. *Lancet*. 361, 33-39.

995. Pathak S, Kratochvil CJ, Rogers GM, Silva S, Vitello B, Weller EB, March JS. (2005): Comparative efficacy of cognitive behavioral therapy, fluoxetine, and their combination in depressed adolescents: initial lessons from the treatment for adolescents with depression study. *Curr. Psychiatry Rep.* 7, 429-434.

996. Patten S, Cipriani A, Brambilla P, Nose M, Barbui C. (2005): International dosage differences in fluoxetine clinical trials. *Can. J Psychiatry* 50, 31-38.

997. Patten SB. (2006): Does almost everybody suffer from a bipolar disorder? *Can. J. Psychiatry* 51, 6-8.

998. Patten SB and Barbui C. (2004): Drug-induced depression: a systematic review to inform clinical practice. *Psychother. Psychosom.* 73, 207-215.

999. Patten SB and Metz LM. (1997): Depression in multiple sclerosis. *Psychother. Psychosom.* 66, 286-292.

1000. Patten SB, Sedmak B, Russell ML. (2001): Major depression: prevalence, treatment utilization and age in Canada. *Can. J Clin. Pharmacol.* 8, 133-138.

1001. Paul IA, Nowak G, Layer RT, Popik P, Skolnick P. (1994): Adaptation of the N-methyl-D-aspartate receptor complex following chronic antidepressant treatments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 269, 95-102.

1002. Pauwels PJ. (2000): Diverse signalling by 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors. *Biochem. Pharmacol.* 60, 1743-1750.

1003. Pavlovic DM and Milovic AM. (1999): [Clinical characteristics and therapy of neurosyphilis in patients who are negative for human immunodeficiency virus]. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 127, 236-240.

1004. Paykel ES. (2001): Continuation and maintenance therapy in depression. *Br. Med. Bull.* 57:145-59., 145-159.

1005. Paykel ES, Brugha T, Fryers T. (2005): Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 15, 411-423.

1006. Paykel ES and Priest RG. (1992): Recognition and management of depression in general practice: consensus statement. *BMJ.* 305, 1198-1202.

1007. Pearlman C and Obedian E. (1995): ECT-valproic acid interaction. *Gen. Hosp. Psychiatry* 17, 456-457.

1008. Pedersen AG. (2005): Escitalopram and suicidality in adult depression and anxiety. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 20, 139-143.

1009. Peet M. (1994): Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br. J Psychiatry* 164, 549-550.

1010. Peet M and Horrobin DF. (2002): A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 913-919.

1011. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, van Tilburg W. (2001): Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 221-227.

1012. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. (2000): Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 403, 17-25.

1013. Perez V, Soler J, Puigdemont D, Alvarez E, Artigas F. (1999): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Grup de Recerca en Trastorns Afectius. Arch. Gen. Psychiatry.* 56, 375-379.

1014. Perlick DA, Hohenstein JM, Clarkin JF, Kaczynski R, Rosenheck RA. (2005): Use of mental health and primary care services by caregivers of patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Bipolar. Disord.* 7, 126-135.

1015. Perlis RH, Perlis CS, Wu Y, Hwang C, Joseph M, Nierenberg AA. (2005): Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am. J. Psychiatry.* 162, 1957-1960.

1016. Pesola GR and Avasarala J. (2002): Bupropion seizure proportion among new-onset generalized seizures and drug related seizures presenting to an emergency department. *J. Emerg. Med.* 22, 235-239.

1017. Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RG, Rush AJ, Mueller M, Rummans TA, O'Connor KM, Rasmussen KG, Jr., Bernstein HJ, Biggs M, Bailine SH, Kellner CH. (2001): ECT remission rates in psychotic versus non-psychotic depressed patients: a report from CORE. *J. ECT.* 17, 244-253.

1018. Peveler R, Kendrick T, Buxton M, Longworth L, Baldwin D, Moore M, Chatwin J, Goddard J, Thornett A, Smith H, Campbell M, Thompson C. (2005): A randomised controlled trial to compare the cost-effectiveness of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine. *Health Technol. Assess.* 9, 1-134, iii.

1019. Pevet P. (2002): Melatonin. *Dialogues Clin Neurosci* 4, 57-72.

1020. Pezawas L, Angst J, Kasper S. (2005): Recurrent brief depression revisited. *Int. Rev. Psychiatry* 17, 63-70.

1021. Pezawas L, Stamenkovic M, Kasper S. (2001): [Recurrent brief depressive episodes. Epidemiology, clinical aspects, diagnosis and therapy]. *Nervenarzt* 72, 169-180.

1022. Pfaff JJ and Almeida OP. (2005): Detecting suicidal ideation in older patients: identifying risk factors within the general practice setting. *Br. J Gen. Pract.* 55, 269-273.

1023. Philibert RA, Richards L, Lynch CF, Winokur G. (1995): Effect of ECT on mortality and clinical outcome in geriatric unipolar depression. *J. Clin. Psychiatry* 56, 390-394.

1024. Philipp M, Kohnen R, Hiller KO. (1999): Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *BMJ* 319, 1534-1538.

1025. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. (2001): Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions - A systematic review. *JAMA* 286, 2270-2279.

1026. Phillips SD and Ringo P. (1995): Phenelzine and venlafaxine interaction. *Am. J. Psychiatry* 152, 1400-1401.

1027. Pilowsky DJ, Wickramaratne PJ, Rush AJ, Hughes CW, Garber J, Malloy E, King CA, Cerda G, Sood AB, Alpert JE, Wisniewski SR, Trivedi MH, Talati A, Carlson MM, Liu HH, Fava M, Weissman MM. (2006): Children of currently depressed mothers: a STAR*D ancillary study. *J Clin. Psychiatry* 67, 126-136.

1028. Pincus HA, Zarin DA, Tanielian TL, Johnson JL, West JC, Pettit AR, Marcus SC, Kessler RC, McIntyre JS. (1999): Psychiatric patients and treatments in 1997: findings

from the American Psychiatric Practice Research Network. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 441-449.

1029. Pineyro G, Deveault L, Blier P, Dennis T, de MC. (1995a): Effect of acute and prolonged tianeptine administration on the 5-HT transporter: electrophysiological, biochemical and radioligand binding studies in the rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 351, 111-118.

1030. Pineyro G, Deveault L, de MC, Blier P. (1995b): Effect of prolonged administration of tianeptine on 5-HT neurotransmission: an electrophysiological study in the rat hippocampus and dorsal raphe. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 351, 119-125.

1031. Pinto-Meza A, Usall J, Serrano-Blanco A, Suarez D, Haro JM. (2006): Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference? *J Affect. Disord.* 93, 53-60.

1032. Pisani F, Spina E, Oteri G. (1999): Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. *Epilepsia* 40 Suppl 10, S48-S56.

1033. Pogossova GV, Zhidko NI, Krasnitskii VB, Tikhomirova EA, Odintsova AS, Akhmedzhanov NM, Baichorov IK. (2004): [Clinical efficacy of tianeptine in patients with ischemic heart disease and comorbid depression]. *Kardiologiya.* 44, 20-24.

1034. Porche DJ and Willis DG. (2006): Depression in HIV-infected men. *Issues Ment. Health Nurs.* 27, 391-401.

1035. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, Suppes T, McElroy S, Keck PE, Denicoff KD, Grunze H, Walden J, Kitchen CM, Mintz J. (2006): Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br. J. Psychiatry* 189, 124-131.

1036. Post RM and Calabrese JR. (2004): Bipolar depression: the role of atypical antipsychotics. *Expert. Rev. Neurother.* 4, S27-S33.

1037. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. (1986): Antidepressant effects of carbamazepine. *Am. J. Psychiatry* 143, 29-34.

1038. Praschak-Rieder N, Neumeister A, Hesselmann B, Willeit M, Barnas C, Kasper S. (1997): Suicidal tendencies as a complication of light therapy for seasonal affective disorder: a report of three cases. *J. Clin. Psychiatry* 58, 389-392.

1039. Prasko J, Horacek J, Klaschka J, Kosova J, Ondrackova I, Sipek J. (2002): Bright light therapy and/or imipramine for inpatients with recurrent non-seasonal depression. *Neuroendocrinol. Lett.* 23, 109-113.

1040. Preskorn SH. (1995): Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J. Clin. Psychiatry* 56 Suppl 6, 12-21.

1041. Price LH, Conwell Y, Nelson JC. (1983): Lithium augmentation of combined neuroleptic-tricyclic treatment in delusional depression. *Am. J. Psychiatry* 140, 318-322.

1042. Pridmore S, Bruno R, Turnier-Shea Y, Reid P, Rybak M. (2000): Comparison of unlimited numbers of rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT treatment sessions in major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol* 3.

1043. Prien RF. (1990): Efficacy of continuation drug therapy of depression and anxiety: issues and methodologies. *J. Clin. Psychopharmacol.* 10, 86S-90S.

1044. Prien RF and Kupfer DJ. (1986): Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? *Am. J. Psychiatry.* 143, 18-23.

1045. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, Johnson WE. (1984): Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch. Gen. Psychiatry.* 41, 1096-1104.

1046. Procyshyn RM, Chau A, Fortin P, Jenkins W. (2004): Prevalence and outcomes of pharmaceutical industry-sponsored clinical trials involving clozapine, risperidone, or olanzapine. *Can. J. Psychiatry.* 49, 601-606.

1047. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM, Pettinati HM, Stephens S, Greenberg R, Rifas SL, Sackeim HA. (1996): Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am. J. Psychiatry* 153, 985-992.

1048. Prudic J, Sackeim HA, Devanand DP. (1990): Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res.* 31, 287-296.

1049. Puech A, Montgomery SA, Prost JF, Solles A, Briley M. (1997): Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 12, 99-108.

1050. Puozzo C, Albin H, Vincon G, Deprez D, Raymond JM, Amouretti M. (1998): Pharmacokinetics of milnacipran in liver impairment. *Eur. J. Drug Metab Pharmacol.* 23, 273-279.

1051. Purebl G, Birkas E, Csoboth C, Szumska I, Kopp MS. (2006): The relationship of biological and psychological risk factors of cardiovascular disorders in a large-scale national representative community survey. *Behav. Med.* 31, 133-139.

1052. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Deliyannides D, Taylor BP, Davies CA, Klein DF. (2005): Remission rates with 3 consecutive antidepressant trials: effectiveness for depressed outpatients. *J. Clin. Psychiatry* 66, 670-676.

1053. Quitkin FM, Taylor BP, Kremer C. (2001): Does mirtazapine have a more rapid onset than SSRIs? *J. Clin. Psychiatry* 62, 358-361.

1054. Rabheru K. (2001): The use of electroconvulsive therapy in special patient populations. *Can. J. Psychiatry* 46, 710-719.

1055. Rabheru K and Persad E. (1997): A review of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. *Can. J. Psychiatry* 42, 476-484.

1056. Rabiner EA, Bhagwagar Z, Gunn RN, Sargent PA, Bench CJ, Cowen PJ, Grasby PM. (2001): Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: PET evidence that the dose used in clinical trials is too low. *Am. J. Psychiatry.* 158, 2080-2082.

1057. Ramaekers JG. (2003): Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. *J. Clin. Psychiatry* 64, 20-29.

1058. Ramana R, Paykel ES, Cooper Z, Hayhurst H, Saxty M, Surtees PG. (1995): Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol. Med.* 25, 1161-1170.

1059. Rampello L, Chiechio S, Nicoletti G, Alvano A, Vecchio I, Raffaele R, Malaguarnera M. (2004): Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 173, 73-78.
1060. Rampono J, Kristensen JH, Hackett LP, Paech M, Kohan R, Ilett KF. (2000): Citalopram and demethylcitalopram in human milk; distribution, excretion and effects in breast fed infants. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 50, 263-268.
1061. Rao KM, Gangadhar BN, Janakiramaiah N. (1993): Nonconvulsive Status Epilepticus after the Ninth Electroconvulsive Therapy. *Convuls. Ther.* 9, 128-129.
1062. Rapaport MH, Schneider LS, Dunner DL, Davies JT, Pitts CD. (2003): Efficacy of controlled-release paroxetine in the treatment of late-life depression. *J. Clin. Psychiatry* 64, 1065-1074.
1063. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, Sano M, Perl DP, Purohit DP, Gorman JM, Haroutunian V. (2006): Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 161-167.
1064. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks LA, Dunkin JJ, Davtyan C, Elman S, Rapkin AJ. (2002): Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women. *J Clin. Psychiatry.* 63 Suppl 7:45-8, 45-48.
1065. Rasmussen KG, Sampson SM, Rummans TA. (2002): Electroconvulsive therapy and newer modalities for the treatment of medication-refractory mental illness. *Mayo Clin. Proc.* 77, 552-556.
1066. Rasmussen NA, Schroder P, Olsen LR, Brodsgaard M, Uden M, Bech P. (2005): Modafinil augmentation in depressed patients with partial response to antidepressants: a pilot study on self-reported symptoms covered by the Major Depression Inventory (MDI) and the Symptom Checklist (SCL-92). *Nord. J Psychiatry.* 59, 173-178.
1067. Raue PJ, Meyers BS, Rowe JL, Heo M, Bruce ML. (2006): Suicidal ideation among elderly homecare patients. *Int. J Geriatr. Psychiatry.*
1068. Raven PW, O'Dwyer A-M, Taylor NF, Checkley SA. (1996): The relationship between the effects of metyrapone treatment on depressed mood and urinary steroid profiles. *Psychoneuroendocrinol.* 21, 277-286.
1069. Ravindran AV, Anisman H, Merali Z, Charbonneau Y, Telner J, Bialik RJ, Wiens A, Ellis J, Griffiths J. (1999): Treatment of primary dysthymia with group cognitive therapy and pharmacotherapy: clinical symptoms and functional impairments. *Am. J. Psychiatry* 156, 1608-1617.
1070. Ravizza L. (1979): [Clinical and biochemical contributions on the effect of maprotiline and clomipramine in depressive states (preliminary observation)]. *Psychiatr. Clin. (Basel)* 12, 164-172.
1071. Reagan LP, Rosell DR, Wood GE, Spedding M, Munoz C, Rothstein J, McEwen BS. (2004): Chronic restraint stress up-regulates GLT-1 mRNA and protein expression in the rat hippocampus: reversal by tianeptine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 101, 2179-2184.
1072. Rees AM, Austin MP, Parker G. (2005): Role of omega-3 fatty acids as a treatment for depression in the perinatal period. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 39, 274-280.
1073. Reimherr FW, Hodges MR, Hill GE, Wong KC. (1977): Prolongation of muscle relaxant effects by lithium carbonate. *Am. J. Psychiatry* 134, 205-206.
1074. Rem C.E. (2001): Seasonal Affective Disorder. Par-tonen T. & Magnusson A. (eds.) Oxford.
1075. Remick RA, Campos PE, Misri S, Miles JE, Van Wyck FJ. (1982): A comparison of the safety and efficacy of bupropion HCL and amitriptyline hcl in depressed outpatients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 6, 523-527.
1076. Revicki DA, Brown RE, Keller MB, Gonzales J, Culpepper L, Hales RE. (1997): Cost-effectiveness of newer antidepressants compared with tricyclic antidepressants in managed care settings. *J. Clin. Psychiatry.* 58, 47-58.
1077. Reynolds CF, III, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, Mazumdar S, Houck PR, Dew MA, Stack JA, Pollock BG, Kupfer DJ. (1999): Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA.* 281, 39-45.
1078. Richards A, Barkham M, Cahill J, Richards D, Williams C, Heywood P. (2003): PHASE: a randomised, controlled trial of supervised self-help cognitive behavioural therapy in primary care. *Br. J Gen. Pract.* 53, 764-770.
1079. Richelson E. (2001): Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin. Proc.* 76, 511-527.
1080. Ridout F, Meadows R, Johnsen S, Hindmarch I. (2003): A placebo controlled investigation into the effects of paroxetine and mirtazapine on measures related to car driving performance. *Hum. Psychopharmacol.* 18, 261-269.
1081. Riecher-Rössler A. (2000): Psychische Erkrankungen bei Frauen - Einige Argumente für eine geschlechtersensible Psychiatrie und Psychotherapie. [Mental diseases in women - some arguments for a gender-sensitive psychiatry and psychotherapy]. *Z. Psychosom. Med Psychother.* 46, 129-139.
1082. Riecher-Rössler A, Kuhl H & Bitzer J. Psychische Störungen in Zeiten hormoneller Umstellung - eine selektive Uebersicht. (2006) *Neuropsychiatrie.* Ref Type: In Press.
1083. Riemann D, Schnitzler M, Hohagen F, Berger M. (1994): [Depression and sleep—the status of current research]. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 62, 458-478.
1084. Rihmer Z and Akiskal H. (2006): Do antidepressants treat (en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J. Affect. Disord.*
1085. Rihmer Z, Appleby L, Rihmer A, Belso N. (2000): Decreasing suicide in Hungary. *Br. J Psychiatry.* 177:84., 84.
1086. Rihmer Z, Rutz W, Pihlgren H. (1995): Depression and suicide on Gotland. An intensive study of all suicides before and after a depression-training programme for general practitioners. *J. Affect. Disord.* 35, 147-152.
1087. Risch NJ. (2000): Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 405, 847-856.
1088. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, Farmer A, Jablenski A, Pickens R, Regier DA., (1988): The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch. Gen. Psychiatry.* 45, 1069-1077.

1089. Robinson DS, Lerfald SC, Bennett B, Laux D, Devereaux E, Kayser A, Corcella J, Albright D. (1991): Continuation and maintenance treatment of major depression with the monoamine oxidase inhibitor phenelzine: a double-blind placebo-controlled discontinuation study. *Psychopharmacol. Bull.* 27, 31-39.
1090. Robinson WS. (1950): Ecological correlations and the behavior of individuals. *American Sociological Review* 15, 351-357.
1091. Rocca P, Fonzo V, Ravizza L, Rocca G, Scotta M, Zanalda E, Bogetto F. (2002): A comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder. *J. Affect. Disord.* 70, 313-317.
1092. Rodriguez C and Puerta G. (1997): Prevalencia de dintomas de depresion y ansiedad en los pacientes de consulta no psiquiatrica. *Rev. Col. Psiquiatria XXVI*, 273-288.
1093. Rohland BM, Carroll BT, Jacoby RG. (1993): ECT in the treatment of the catatonic syndrome. *J. Affect. Disord.* 29, 255-261.
1094. Rojo JE, Ros S, Aguera L, de la GJ, de Pedro JM. (2005): Combined antidepressants: clinical experience. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 25-31, 36.
1095. Roman FJ, Pascaud X, Martin B, Vauche D, Junien JL. (1990): JO 1784, a potent and selective ligand for rat and mouse brain sigma-sites. *J. Pharm. Pharmacol.* 42, 439-440.
1096. Romeo R, Patel A, Knapp M, Thomas C. (2004): The cost-effectiveness of mirtazapine versus paroxetine in treating people with depression in primary care. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 19, 125-134.
1097. Roose SP, Sackeim HA, Krishnan KR, Pollock BG, Alexopoulos G, Lavretsky H, Katz IR, Hakkaraian H. (2004): Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry* 161, 2050-2059.
1098. Roose SP and Schatzberg AF. (2005): The efficacy of antidepressants in the treatment of late-life depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 25, S1-S7.
1099. Roschke J, Wolf C, Muller MJ, Wagner P, Mann K, Grozinger M, Bech S. (2000): The benefit from whole body acupuncture in major depression. *J. Affect. Disord.* 57, 73-81.
1100. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. (1998): Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol. Psychiatry* 44, 77-87.
1101. Rosenthal NE, Sack DA, Carpenter CJ, Parry BL, Mendelson WB, Wehr TA. (1985): Antidepressant effects of light in seasonal affective disorder. *Am. J. Psychiatry* 142, 163-170.
1102. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA. (1984): Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch. Gen. Psychiatry* 41, 72-80.
1103. Ross S and Williams D. (2005): Bupropion: risks and benefits. *Expert. Opin. Drug Saf* 4, 995-1003.
1104. Rossello J and Bernal G. (1999): The efficacy of cognitive-behavioral and interpersonal treatments for depression in Puerto Rican adolescents. *J. Consult Clin. Psychol.* 67, 734-745.
1105. Rossini D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E. (2005): Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res* 137.
1106. Roth A. & Fonagy P. (2004): *What Works for Whom?* Guilford Press, New York.
1107. Rothschild AJ. (1996): Management of psychotic, treatment-resistant depression. *Psychiatr. Clin. North Am.* 19, 237-252.
1108. Rothschild AJ, Samson JA, Bessette MP, Carter-Campbell JT. (1993): Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. *J. Clin. Psychiatry* 54, 338-342.
1109. Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, Schatzberg A, Andersen SW, Van Campen LE, Sanger TM, Tollefson GD. (2004): A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *J. Clin. Psychopharmacol.* 24, 365-373.
1110. Roxanas MG and Machado JF. (1998): Serotonin syndrome in combined moclobemide and venlafaxine ingestion. *Med. J. Aust.* 168, 523-524.
1111. Roy-Byrne PP, Uhde TW, Post RM. (1986): Effects of one night's sleep deprivation on mood and behavior in panic disorder. Patients with panic disorder compared with depressed patients and normal controls. *Arch. Gen. Psychiatry* 43, 895-899.
1112. Rudorfer MV and Potter WZ. (1997): The role of metabolites of antidepressants in the treatment of depression [review]. *CNS Drugs* 7, 273-312.
1113. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, Mansur C, Myczkowski ML, Moreno RA, Marcolin MA. (2005): Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 57.
1114. Rupperecht R. (1997): The neuropsychopharmacological potential of neuroactive steroids. *J. Psychiatr. Res.* 31, 297-314.
1115. Rupperecht R, Baghai TC, Möller HJ. (2004): [New developments in pharmacotherapy of depression]. *Nervenarzt* 75, 273-280.
1116. Rupperecht R and Holsboer F. (1999): Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci.* 22, 410-416.
1117. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. (2000): Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 355, 548-549.
1118. Rush AJ. (1999): Strategies and tactics in the management of maintenance treatment for depressed patients. *J. Clin. Psychiatry.* 60 Suppl 14:21-6; discussion 31-5., 21-26.
1119. Rush AJ, Crismon ML, Kashner TM, Toprac MG, Carmody TJ, Trivedi MH, Suppes T, Miller AL, Biggs MM, Shores-Wilson K, Witte BP, Shon SP, Rago WV, Altshuler KZ. (2003a): Texas Medication Algorithm Project, phase 3 (TMAP-3): rationale and study design. *J. Clin. Psychiatry* 64, 357-369.
1120. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, Thase ME, Nierenberg AA, Quitkin FM, Kashner TM, Kupfer DJ, Rosenbaum JF, Alpert J,

- Stewart JW, McGrath PJ, Biggs MM, Shores-Wilson K, Lebowitz BD, Ritz L, Niederehe G. (2004): Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin. Trials* 25, 119-142.
1121. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK, Jr., Goodman R. (2000): Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 47.
1122. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, Ninan PT, Thase ME, Gelenberg AJ, Kupfer DJ, Regier DA, Rosenbaum JF, Ray O, Schatzberg AF. (2006a): Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 31, 1841-1853.
1123. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Rittberg BR, Burke WJ, Rapaport MH, Zajecka J, Nierenberg AA, Husain MM, Ginsberg D, Cooke RG. (2005a): Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol. Psychiatry* 58, 347-354.
1124. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, George MS, Brannan SK, Davis SM, Lavori P, Howland R, Kling MA, Rittberg B, Carpenter L, Ninan P, Moreno F, Schwartz T, Conway C, Burke M, Barry JJ. (2005b): Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol. Psychiatry* 58, 355-363.
1125. Rush AJ, Thase ME, Dube S. (2003b): Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biol. Psychiatry* 53, 743-753.
1126. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. (2006b): Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am. J Psychiatry* 163, 1905-1917.
1127. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M. (2006c): Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N. Engl. J. Med.* 354, 1231-1242.
1128. Rush AJ, Zimmerman M, Wisniewski SR, Fava M, Hollon SD, Warden D, Biggs MM, Shores-Wilson K, Shelton RC, Luther JF, Thomas B, Trivedi MH. (2005c): Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: demographic and clinical features. *J Affect. Disord.* 87, 43-55.
1129. Rutz W, von KL, Walinder J. (1989): Frequency of suicide on Gotland after systematic postgraduate education of general practitioners. *Acta Psychiatr. Scand.* 80, 151-154.
1130. Rybakowski JK, Suwalska A, Chlopocka-Wozniak M. (1999): Potentiation of antidepressants with lithium or carbamazepine in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology* 40, 134-139.
1131. Saarto T and Wiffen PJ. (2005): Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD005454.
1132. Saatcioglu O, Erim R, Cakmak D. (2006): [A case of tianeptine abuse]. *Turk. Psikiyatri. Derg.* 17, 72-75.
1133. Sachdev PS and Sachdev J. (2005): Long-term outcome of neurosurgery for the treatment of resistant depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 17, 478-485.
1134. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M, Rosenbaum JF. (1994): A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin. Psychiatry* 55, 391-393.
1135. Sackeim HA. (2001): The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* 62 Suppl 16, 10-17.
1136. Sackeim HA, Decina P, Kanzler M, Kerr B, Malitz S. (1987): Effects of electrode placement on the efficacy of titrated, low-dose ECT. *Am. J. Psychiatry* 144, 1449-1455.
1137. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati HM, Greenberg RM, Crowe RR, Cooper TB, Prudic J. (2001a): Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 285, 1299-1307.
1138. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, McElhiney MC, Coleman EA, Settembrino JM. (1993): Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N. Engl. J. Med.* 328, 839-846.
1139. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, Fitzsimons L, Moody BJ, Clark J. (2000): A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 425-434.
1140. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Johnson CR, Seidman S, Giller C, Haines S, Simpson RK, Jr., Goodman RR. (2001b): Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 25, 713-728.
1141. Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castren M, Castren E. (2005): Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. *J. Neurosci.* 25, 1089-1094.
1142. Sallee FR, Koran LM, Pallanti S, Carson SW, Sethuraman G. (1998): Intravenous clomipramine challenge in obsessive-compulsive disorder: predicting response to oral therapy at eight weeks. *Biol Psychiatry* 44, 220-227.
1143. Sallee FR, Vrindavanam NS, as-Nesmith D, Carson SW, Sethuraman G. (1997): Pulse intravenous clomipramine for depressed adolescents: double-blind, controlled trial. *Am. J Psychiatry* 154, 668-673.
1144. Samuelian JC and Hackett D. (1998): A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. *J. Psychopharmacol.* 12, 273-278.
1145. Sanacora G, Mason GF, Krystal JH. (2000): Impairment of GABAergic transmission in depression: new insights from neuroimaging studies. *Crit Rev. Neurobiol.* 14, 23-45.
1146. Sanchez C, Bogeso KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C. (2004): Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology (Berl)* 174, 163-176.
1147. Santarelli L, Gobbi G, Debs PC, Sibille ET, Blier P, Hen R, Heath MJ. (2001): Genetic and pharmacological disruption of neurokinin 1 receptor function decreases

anxiety-related behaviors and increases serotonergic function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 98, 1912-1917.

1148. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. (2003): Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301, 805-809.

1149. Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. (2005b): Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 365, 482-487.

1150. Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. (2005a): Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet*. 365, 482-487.

1151. Sapolsky RM. (2000): Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 925-935.

1152. Sartorius A and Henn FA. (2005a): [Continuation ECT]. *Psychiatr. Prax.* 32, 408-411.

1153. Sartorius A and Henn FA. (2005b): [Treating depressive disorders with continuation electroconvulsive therapy.]. *Nervenarzt* 76, 1363-1369.

1154. Sartorius A, Wolf J, Henn FA. (2005c): Lithium and ECT—concurrent use still demands attention: three case reports. *World J. Biol. Psychiatry* 6, 121-124.

1155. Sartorius N. (1974): Description and classification of depressive disorders. Contributions for the definition of the therapy-resistance and of therapy resistant depressions. *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.* 7, 76-79.

1156. Sartorius N. (1986): Cross-cultural research on depression. *Psychopathology* 19 Suppl 2, 6-11.

1157. Sartorius N. (1993): WHO's work on the epidemiology of mental disorders. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 28, 147-155.

1158. Sartorius N. (1995): Recent changes in suicide rates in selected eastern European and other European countries. *Int. Psychogeriatr.* 7, 301-308.

1159. Sartorius N. (2001): The economic and social burden of depression. *J. Clin. Psychiatry* 62 Suppl 15, 8-11.

1160. Sartorius N, Ustun TB, Costa e Silva JA, Goldberg D, Lecrubier Y, Ormel J, Von KM, Wittchen HU. (1993): An international study of psychological problems in primary care. Preliminary report from the World Health Organization Collaborative Project on 'Psychological Problems in General Health Care'. *Arch. Gen. Psychiatry* 50, 819-824.

1161. Saxena S, Paraje G, Sharan P, Karam G, Sadana R. (2006): The 10/90 divide in mental health research: trends over a 10-year period. *Br. J. Psychiatry* 188, 81-82.

1162. Scamps-Francois C, Yous S, Chavatte P, Audinot V, Bonnaud A, Boutin JA, Delagrangre P, Bennejean C, Renard P, Lesieur D. (2003): Design and synthesis of naphthalenic dimers as selective MT1 melatoninergic ligands. *J. Med. Chem.* 46, 1127-1129.

1163. Schachter SC. (2006): Therapeutic effects of vagus nerve stimulation in epilepsy and implications for sudden unexpected death in epilepsy. *Clin. Auton. Res.* 16, 29-32.

1164. Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, Fiebich BL, Bauer J, Schmidt F, Grunze H, Lieb K. (2002): Interferon alpha (IFNalpha) and psychiatric syndromes: a review. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 26, 731-746.

1165. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, Heldwein W, Soyka M, Grunze H, Koenig A, Loeschke K. (2003): Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology.* 37, 443-451.

1166. Schatzberg AF. (2004): Pharmacologic treatments of major depression: are two mechanisms really better than one? *J. Clin. Psychiatry* 65 Suppl 4, 3-4.

1167. Schatzberg AF, Blier P, Delgado PL, Fava M, Haddad PM, Shelton RC. (2006): Antidepressant discontinuation syndrome: consensus panel recommendations for clinical management and additional research. *J. Clin. Psychiatry* 67 Suppl 4, 27-30.

1168. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM, Jr. (2002): Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 10, 541-550.

1169. Scheibe S, Preuschhof C, Cristi C, Bagby RM. (2003): Are there gender differences in major depression and its response to antidepressants? *J Affect. Disord.* 75, 223-235.

1170. Schilgen B and Tolle R. (1980): Partial sleep deprivation as therapy for depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 37, 267-271.

1171. Schillevoort I, van Puijenbroek EP, de BA, Roos RA, Jansen PA, Leufkens HG. (2002): Extrapyramidal syndromes associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a case-control study using spontaneous reports. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 17, 75-79.

1172. Schirren CA and Baretton G. (2000): Nefazodone-induced acute liver failure. *Am. J. Gastroenterol.* 95, 1596-1597.

1173. Schlaepfer TE and Lieb K. (2005): Deep brain stimulation for treatment of refractory depression. *Lancet* 366, 1420-1422.

1174. Schmauss M, Kapfhammer HP, Meyr P, Hoff P. (1988): Combined MAO-inhibitor and tri- (tetra) cyclic antidepressant treatment in therapy resistant depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 12, 523-532.

1175. Schneider LS, Nelson JC, Clary CM, Newhouse P, Krishnan KR, Shiovitz T, Weihs K. (2003): An 8-week multicenter, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study of sertraline in elderly outpatients with major depression. *Am. J. Psychiatry* 160, 1277-1285.

1176. Schneider LS, Small GW, Clary CM. (2001): Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women. *Am. J Geriatr. Psychiatry.* 9, 393-399.

1177. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. (1997): Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. Fluoxetine Collaborative Study Group. *Am. J Geriatr. Psychiatry.* 5, 97-106.

1178. Schou M. (1995): Prophylactic lithium treatment of unipolar and bipolar manic-depressive illness. *Psychopathology.* 28 Suppl 1:81-5., 81-85.

1179. Schrader E. (2000): Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 15, 61-68.

1180. Schüle C, Zwanzger P, Baghai T, Mikhael P, Thoma H, Möller HJ, Rupprecht R, Padberg F. (2003): Ef-

fects of antidepressant pharmacotherapy after repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: an open follow-up study. *J. Psychiatr. Res.* 37, 145-153.

1181. Schulz R, Beach SR, Ives DG, Martire LM, Ariyo AA, Kop WJ. (2000): Association between depression and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.* 160, 1761-1768.

1182. Schulze TG, Muller DJ, Krauss H, Scherk H, Ohlraun S, Syagailo YV, Windemuth C, Neidt H, Grassle M, Pappasotiropoulos A, Heun R, Nothen MM, Maier W, Lesch KP, Rietschel M. (2000): Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder. *Am. J. Med. Genet.* 96, 801-803.

1183. Schulze-Rauschenbach SC, Harms U, Schlaepfer TE, Maier W, Falkai P, Wagner M. (2005): Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry* 186.

1184. Schuurman AG, Van den AM, Ensink KT, Metsemakers JF, Knottnerus JA, Leentjens AF, Buntinx F. (2002): Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 58, 1501-1504.

1185. Schwarz MJ and Ackenheil M. (2002): The role of substance P in depression: therapeutic indications. *Dialogues. Clin. Neurosci.* 4, 21-29.

1186. Scott AI and Freeman CP. (1992): Edinburgh primary care depression study: treatment outcome, patient satisfaction, and cost after 16 weeks. *BMJ.* 304, 883-887.

1187. Scott AI, Perini AF, Shering PA, Whalley LJ. (1991): In-patient major depression: is rolipram as effective as amitriptyline? *Eur. J Clin. Pharmacol.* 40, 127-129.

1188. Scott J, Palmer S, Paykel E, Teasdale J, Hayhurst H. (2003): Use of cognitive therapy for relapse prevention in chronic depression. Cost-effectiveness study. *Br. J Psychiatry* 182, 221-227.

1189. Segal ZV, Kennedy SH, Cohen NL. (2001a): Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. V. Combining psychotherapy and pharmacotherapy. *Can. J Psychiatry* 46 Suppl 1, 59S-62S.

1190. Segal ZV, Whitney DK, Lam RW. (2001b): Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. III. Psychotherapy. *Can. J Psychiatry* 46 Suppl 1, 29S-37S.

1191. Segrave R and Nathan PJ. (2005): Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: accounting for the variability of results of placebo-controlled double-blind studies in patients with major depression. *Hum. Psychopharmacol.* 20, 163-174.

1192. Seguin C.A. (1986): *Psiquiatria*. Vidal G. & Alarcon R.D. (eds.), pp. 630-640 (Editorial Medica Panamericana, Buenos Aires).

1193. Serebruany VL. (2006): Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *Am. J. Med.* 119, 113-116.

1194. Serretti A, Artioli P, Quartesan R. (2005): Pharmacogenetics in the treatment of depression: pharmacodynamic studies. *Pharmacogenet. Genomics* 15, 61-67.

1195. Serretti A, Cusin C, Lattuada E, di Bella D, Catalano M, Smeraldi E. (1999): Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) is not associated with depressive symptomatology in mood disorders A Serrettia, C Cusin, E Lattuada, D Di Bella, M Catalano and E Smeraldi. *Mol. Psychiatry* 4, 280-283.

1196. Sharan P and Saxena S. (1998): Treatment-resistant depression: clinical significance, concept and management. *Natl. Med. J. India* 11, 69-79.

1197. Shea MT, Widiger TA, Klein MH. (1992): Comorbidity of personality disorders and depression: implications for treatment. *J. Consult Clin. Psychol.* 60, 857-868.

1198. Sheehan JD and Shelley RK. (1990): Leucopenia secondary to carbamazepine despite concurrent lithium treatment. *Br. J. Psychiatry* 157, 911-912.

1199. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. (2003): Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am. J. Psychiatry* 160, 1516-1518.

1200. Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL, Hirschfeld R, Thase ME, Russell J, Lydiard RB, Crits-Cristoph P, Gallop R, Todd L, Hellerstein D, Goodnick P, Keitner G, Stahl SM, Halbreich U. (2001a): Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 285, 1978-1986.

1201. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY. (2001b): A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am. J. Psychiatry* 158, 131-134.

1202. Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, Sanger TM, Van Campen LE, Case M, Briggs SD, Tollefson GD. (2005): Olanzapine/Fluoxetine Combination for Treatment-Resistant Depression: A Controlled Study of SSRI and Nortriptyline Resistance. *J. Clin. Psychiatry.* 66, 1289-1297.

1203. Shen ZM, Zhu ML, Zhao AQ. (2004): [Comparative observation on efficacy of jieyu pill and maprotiline in treating depression]. *Zhongguo Zhong. Xi. Yi. Jie. He. Za Zhi.* 24, 415-417.

1204. Shepherd G, Velez LI, Keyes DC. (2004): Intentional bupropion overdoses. *J. Emerg. Med.* 27, 147-151.

1205. Shepherd M. & Sartorius N. (1989): *Non-Specific Aspects of Treatment*. Hans Huber, Toronto, Lewiston N.Y., Bern, Stuttgart.

1206. Shim YS and Yang DW. (2006): Depression as prognostic factor: 6 months follow-up in a geriatric institution. *Arch. Gerontol. Geriatr.*

1207. Shimbo D, Davidson KW, Haas DC, Fuster V, Badimon JJ. (2005): Negative impact of depression on outcomes in patients with coronary artery disease: mechanisms, treatment considerations, and future directions. *J. Thromb. Haemost.* 3, 897-908.

1208. Shiwach RS, Reid WH, Carmody TJ. (2001): An analysis of reported deaths following electroconvulsive therapy in Texas, 1993-1998. *Psychiatr. Serv.* 52, 1095-1097.

1209. Silva RC and Brandao ML. (2000): Acute and chronic effects of gepirone and fluoxetine in rats tested in the elevated plus-maze: an ethological analysis. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 65, 209-216.

1210. Silvers KM, Woolley CC, Hamilton FC, Watts PM, Watson RA. (2005): Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 72, 211-218.

1211. Silverstone T. (2001): Moclobemide vs. imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. *Acta Psychiatr. Scand.* 104, 104-109.

1212. Sim K, Lee NB, Chua HC, Mahendran R, Fujii S, Yang SY, Chong MY, Si T, He YL, Lee MS, Sung KM,

- Chung EK, Chan YH, Shinfuku N, Tan CH, Sartorius N, Baldessarini RJ. (2006): Newer antidepressant drug use in East Asian psychiatric treatment settings: REAP (Research on East Asia Psychotropic Prescriptions) Study. *Br. J. Clin. Pharmacol.*
1213. Simeon JG, Dinicola VF, Ferguson HB, Copping W. (1990): Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 14, 791-795.
1214. Simon GE, Heiligenstein J, Revicki D, VonKorff M, Katon WJ, Ludman E, Grothaus L, Wagner E. (1999a): Long-term outcomes of initial antidepressant drug choice in a «real world» randomized trial. *Arch. Fam. Med.* 8, 319-325.
1215. Simon GE, Revicki D, Heiligenstein J, Grothaus L, VonKorff M, Katon WJ, Hylan TR. (2000a): Recovery from depression, work productivity, and health care costs among primary care patients. *Gen. Hosp. Psychiatry* 22, 153-162.
1216. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. (2006): Suicide risk during antidepressant treatment. *Am. J. Psychiatry* 163, 41-47.
1217. Simon GE, Von Korff M, Ludman EJ, Katon WJ, Rutter C, Unutzer J, Lin EH, Bush T, Walker E. (2002): Cost-effectiveness of a program to prevent depression relapse in primary care. *Med. Care* 40, 941-950.
1218. Simon GE and VonKorff M. (1998): Suicide mortality among patients treated for depression in an insured population. *Am. J. Epidemiol.* 147, 155-160.
1219. Simon GE, VonKorff M, Heiligenstein JH, Revicki DA, Grothaus L, Katon W, Wagner EH. (1996): Initial antidepressant choice in primary care. Effectiveness and cost of fluoxetine vs tricyclic antidepressants. *JAMA* 275, 1897-1902.
1220. Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J. (1999b): An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N. Engl. J. Med.* 341, 1329-1335.
1221. Simon GE, VonKorff M, Rutter C, Wagner E. (2000b): Randomised trial of monitoring, feedback, and management of care by telephone to improve treatment of depression in primary care. *BMJ* 320, 550-554.
1222. Simon JS and Nemeroff CB. (2005): Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 66, 1216-1220.
1223. Simpson HB, Liebowitz MR, Foa EB, Kozak MJ, Schmidt AB, Rowan V, Petkova E, Kjernisted K, Huppert JD, Franklin ME, Davies SO, Campeas R. (2004): Post-treatment effects of exposure therapy and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Depress. Anxiety* 19, 225-233.
1224. Simpson S, Corney R, Fitzgerald P, Beecham J. (2003): A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of psychodynamic counselling for general practice patients with chronic depression. *Psychol. Med.* 33, 229-239.
1225. Sinclair JM, Harriss L, Baldwin DS, King EA. (2005): Suicide in depressive disorders: a retrospective case-control study of 127 suicides. *J. Affect. Disord.* 87, 107-113.
1226. Singh NA, Clements KM, Singh MA. (2001): The efficacy of exercise as a long-term antidepressant in elderly subjects: a randomized, controlled trial. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 56, M497-M504.
1227. Sir A, D'Souza RF, Uguz S, George T, Vahip S, Hopwood M, Martin AJ, Lam W, Burt T. (2005): Randomized Trial of Sertraline Versus Venlafaxine XR in Major Depression: Efficacy and Discontinuation Symptoms. *J. Clin. Psychiatry* 66, 1312-1320.
1228. Sirot EJ, van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB & Baumann P. Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacogenetic Tests as Tools in Pharmacovigilance. (2006) *Drug Saf. Ref Type: In Press.*
1229. Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ. (2004): Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 18, 1-21.
1230. Smeraldi E, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Colombo C. (1999): Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression. A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 20, 380-385.
1231. Smith CA and Hay PP. (2005): Acupuncture for depression. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD004046.
1232. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. (2002): Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 180, 396-404.
1233. Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. (1997): Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 349, 915-919.
1234. Smith RS. (1991): The macrophage theory of depression. *Med. Hypotheses* 35, 298-306.
1235. Sogaard J, Lane R, Latimer P, Behnke K, Christiansen PE, Nielsen B, Ravindran AV, Reesal RT, Goodwin DP. (1999): A 12-week study comparing moclobemide and sertraline in the treatment of outpatients with atypical depression. *J. Psychopharmacol.* 13, 406-414.
1236. Sokolski KN, Conney JC, Brown BJ, DeMet EM. (2004): Once-daily high-dose pindolol for SSRI-refractory depression. *Psychiatry Res.* 125, 81-86.
1237. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, Coryell W, Warshaw M, Turvey C, Maser JD, Endicott J. (2000): Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* 157, 229-233.
1238. Sondergaard MP, Jarden JO, Martiny K, Andersen G, Bech P. (2006): Dose response to adjunctive light therapy in citalopram-treated patients with post-stroke depression. A randomised, double-blind pilot study. *Psychother. Psychosom.* 75, 244-248.
1239. Sondergard L, Kvist K, Andersen PK, Kessing LV. (2006): Do antidepressants precipitate youth suicide? A nationwide pharmacoepidemiological study. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*.
1240. Sontrop J and Campbell MK. (2006): omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: A review of the evidence and a methodological critique. *Prev. Med.* 42, 4-13.
1241. Sotsky SM, Glass DR, Shea MT, Pilkonis PA, Collins JF, Elkin I, Watkins JT, Imber SD, Leber WR, Moyer J., (1991): Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am. J. Psychiatry* 148, 997-1008.
1242. Souery D, Amsterdam J, de MC, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, Racagni G, Zohar J, Mendlewicz

- J. (1999): Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 9, 83-91.
1243. Souza FG and Goodwin GM. (1991): Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br. J. Psychiatry.* 158:666-75., 666-675.
1244. Sovner R and Fogelman S. (2002): Ketoconazole therapy for atypical depression. *J. Clin. Psychiatry* 57, 227-228.
1245. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, Langfitt JT, Walczak TS, Pacia SV, Ebrahimi N, Frohish D. (2003): Initial outcomes in the Multicenter Study of Epilepsy Surgery. *Neurology* 61, 1680-1685.
1246. Stahl S.M. (1997): *Psychopharmacology of Antidepressants*. Martin Dunitz Ltd., London.
1247. Stahl SM. (1998a): Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J. Affect. Disord.* 51, 215-235.
1248. Stahl SM. (1998b): Selecting an antidepressant by using mechanism of action to enhance efficacy and avoid side effects. *J. Clin. Psychiatry* 59, 23-29.
1249. Stahl SM. (2001): Effects of estrogen on the central nervous system. *J. Clin. Psychiatry* 62, 317-318.
1250. Stahl S.M. (2006): *Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide*. Cambridge University Press, Cambridge.
1251. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. (2005): SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS. Spectr.* 10, 732-747.
1252. Starkstein SE, Petracca G, Teson A, Chmerinski E, Merello M, Migliorelli R, Leiguarda R. (1996): Catatonia in depression: prevalence, clinical correlates, and validation of a scale. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 60, 326-332.
1253. Stassen HH and Angst J. (1998): Delayed Onset of Action of Antidepressants- Fact or Fiction? *CNS. Drugs* 9, 177-184.
1254. Steffens DC, Plassman BL, Helms MJ, Welsh-Bohmer KA, Saunders AM, Breitner JC. (1997): A twin study of late-onset depression and apolipoprotein E epsilon 4 as risk factors for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 41, 851-856.
1255. Steffens DC, Skoog I, Norton MC, Hart AD, Tschanz JT, Plassman BL, Wyse BW, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC. (2000): Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 601-607.
1256. Steimer W, Müller B, Leucht S, Kissling W. (2001): Pharmacogenetics: a new diagnostic tool in the management of antidepressive drug therapy. *Clin. Chim. Acta* 308, 33-41.
1257. Stein D.J., Kupfer D. & Schatzberg A. (2006): *Textbook of Mood Disorders*. The American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, London.
1258. Stein DJ, Zungu-Dirwayi N, Der Linden GJ, Seedat S. (2000): Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD002795.
1259. Steinacher L, Vandel P, Zullino DF, Eap CB, Brandw-AMEY M, Baumann P. (2002): Carbamazepine augmentation in depressive patients non-responding to citalopram: a pharmacokinetic and clinical pilot study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 12, 255-260.
1260. Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. (2000): Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J. Clin. Epidemiol.* 53, 1119-1129.
1261. Stotz G, Woggon B, Angst J. (1999): Psychostimulants in the therapy of treatment-resistant depression. Review of the literature and findings from a retrospective study in 65 depressed patients. *Dialogues. Clin. Neurosci.* 1, 165-174.
1262. Stout SC, Owens MJ, Nemeroff CB. (2001): Neurokinin(1) receptor antagonists as potential antidepressants. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 877-906.
1263. Sturm R and Wells KB. (1995): How can care for depression become more cost-effective? *JAMA.* 273, 51-58.
1264. Sugahara H, Tokunaga S, Kondo T, Akamine M, Yoshimasu K, Fujisawa K, Fukudome K, Kanemitsu Y, Kubo C. (2005): Comparative adherence to antidepressant drugs in a non-psychiatric outpatient clinic setting in Japan. *Primary Care & Community Psychiatry* 10, 57-62.
1265. Sulser F, Vétulani J, Mobley PL. (1978): Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem. Pharmacol.* 27, 257-261.
1266. Suri A, Reddy S, Gonzales C, Knadler MP, Branch RA, Skinner MH. (2005): Duloxetine pharmacokinetics in cirrhotics compared with healthy subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 43, 78-84.
1267. Suri RA, Altshuler LL, Burt VK, Hendrick VC. (1998): Managing psychiatric medications in the breast-feeding woman. *Medscape. Womens Health* 3, 1.
1268. Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. (2001): Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials. *J. Clin. Psychiatry* 62, 256-260.
1269. Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, Flajolet M, Zhang X, El YM, Vaugeois JM, Nomikos GG, Greengard P. (2006): Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states. *Science* 311, 77-80.
1270. Svestka J, Rysanek R, Ceskova E. (1990): Sodium valproate in the treatment of endogenous depression. *Activ Nerv Super* 32, 231-232.
1271. Szanto K, Mulsant BH, Houck P, Dew MA, Reynolds CF, III. (2003): Occurrence and course of suicidality during short-term treatment of late-life depression. *Arch Gen Psychiatry.* 60, 610-617.
1272. Szegedi A, Kohnen R, Diemel A, Kieser M. (2005a): Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ* 330, 503.
1273. Szegedi A, Muller MJ, Angheliescu I, Klawe C, Kohnen R, Benkert O. (2003): Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *J. Clin. Psychiatry* 64, 413-420.
1274. Szegedi A and Schwertfeger N. (2005b): Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability. *Expert. Opin. Pharmacother.* 6, 631-641.
1275. Szuba MP, Baxter LR, Jr., Altshuler LL, Allen EM, Guze BH, Schwartz JM, Liston EH. (1994): Lithium sustains the acute antidepressant effects of sleep deprivation: preliminary findings from a controlled study. *Psychiatry Res.* 51, 283-295.

1276. TADS study group. (2003): Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): rationale, design, and methods. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 42, 531-542.
1277. TADS study group. (2005): The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): demographic and clinical characteristics. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 44, 28-40.
1278. Taleb M, Rouillon F, Hegerl U, Hamdani N, Gormwood P. (2006): [Programmes against depression]. *Encephale* 32, 9-15.
1279. Tammenga CA, Nemeroff CB, Blakely RD, Brady L, Carter CS, Davis KL, Dingledine R, Gorman JM, Grigoriadis DE, Henderson DC, RB BI, Killen J, Laughren TP, McDonald WM, GM Jr MM, Paul SM, Rudorfer MV, Sausville E, Schatzberg AF, Scolnick EM, Suppes T. (2002): Developing novel treatments for mood disorders: accelerating discovery. *Biol. Psychiatry* 52, 589-609.
1280. Tardiff K, Marzuk PM, Leon AC. (2002): Role of antidepressants in murder and suicide. *Am. J. Psychiatry* 159, 1248-1249.
1281. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, Kaufmann PG, Shuster J, Mellman T, Blumenthal JA, Krishnan R, Jaffe AS. (2005): Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 792-798.
1282. Taylor DP, Carter RB, Eison AS, Mullins UL, Smith HL, Torrente JR, Wright RN, Yocca FD. (1995): Pharmacology and neurochemistry of nefazodone, a novel antidepressant drug. *J. Clin. Psychiatry* 56 Suppl 6, 3-11.
1283. Taylor MA and Fink M. (2003): Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am. J. Psychiatry* 160, 1233-1241.
1284. Taylor M.A. & Fink M. (2006): *Melancholia: The Diagnosis, Pathophysiology and Treatment of Depressive Illness*. Cambridge University Press, Cambridge.
1285. Teicher MH, Glod C, Cole JO. (1990): Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am. J. Psychiatry* 147, 207-210.
1286. Terman M and Terman JS. (1999): Bright light therapy: side effects and benefits across the symptom spectrum. *J. Clin. Psychiatry* 60, 799-808.
1287. Terman M and Terman JS. (2005): Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS. Spectr.* 10, 647-663.
1288. Terman M, Terman JS, Rafferty B. (1990): Experimental design and measures of success in the treatment of winter depression by bright light. *Psychopharmacol. Bull.* 26, 505-510.
1289. Thakore JH and Dinan TG. (1995): Cortisol synthesis inhibition: A new treatment strategy for the clinical and endocrine manifestations of depression. *Biol. Psychiatry* 37, 364-368.
1290. Thase ME. (1999a): Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J. Clin. Psychiatry* 60 Suppl 17, 28-31.
1291. Thase ME. (1999b): Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery. *J. Clin. Psychiatry.* 60 Suppl 6, 15-19.
1292. Thase ME. (2003): Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome. *J. Clin. Psychiatry* 64 Suppl 13, 18-25.
1293. Thase M.E. (2004): *Nuevas Perspectivas en la Depresión*. Gilaberte, I. (ed.), pp. 253-284 (Aula Médica Endicaciones, Madrid).
1294. Thase ME. (2005): Bipolar depression: issues in diagnosis and treatment. *Harv. Rev. Psychiatry* 13, 257-271.
1295. Thase ME. (2006): Managing depressive and anxiety disorders with escitalopram. *Expert. Opin. Pharmacother.* 7, 429-440.
1296. Thase ME, Baker RA, Simmons JH, Van Willigenburg AP & Schutte AJ. Effects of mirtazapine versus SSRIs on core symptoms of depression. (2006a) *J Affect. Disord.* 91(S1): S83. Ref Type: Abstract.
1297. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. (2001): Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br. J Psychiatry* 178, 234-241.
1298. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF, III, Pilkonis PA, Hurley K, Grochocinski V, Kupfer DJ. (1997a): Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 1009-1015.
1299. Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. (1992): Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: A double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am. J. Psychiatry* 149, 195-198.
1300. Thase ME and Ninan PT. (2002): New goals in the treatment of depression: moving toward recovery. *Psychopharmacol. Bull.* 36 Suppl 2, 24-35.
1301. Thase ME and Rush AJ. (1997b): When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin. Psychiatry* 58 Suppl 13, 23-29.
1302. Thase ME, Shelton RC, Khan A. (2006b): Treatment with venlafaxine extended release after SSRI nonresponse or intolerance: a randomized comparison of standard- and higher-dosing strategies. *J Clin. Psychopharmacol.* 26, 250-258.
1303. Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. (1995): MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 12, 185-219.
1304. Thiels C, Linden M, Grieger F, Leonard J. (2005): Gender differences in routine treatment of depressed outpatients with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline. *Int Clin Psychopharmacol.* 20, 1-7.
1305. Thomas CM and Morris S. (2003): Cost of depression among adults in England in 2000. *Br. J. Psychiatry.* 183:514-9, 514-519.
1306. Thomas CS and Read DA. (1990): Mianserin, agranulocytosis, and suicide. *Lancet* 336, 1511.
1307. Thompson C, Kinmonth AL, Stevens L, Peveler RC, Stevens A, Ostler KJ, Pickering RM, Baker NG, Henson A, Preece J, Cooper D, Campbell MJ. (2000): Effects of a clinical-practice guideline and practice-based education on detection and outcome of depression in primary care: Hampshire Depression Project randomised controlled trial. *Lancet* 355, 185-191.
1308. Thompson SG. (1994): Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ.* %19;309, 1351-1355.

1309. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S. (1995): A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The Fluoxetine Collaborative Study Group. *Int. Psychogeriatr.* 7, 89-104.
1310. Tossani E, Cassano P, Fava M. (2005): Depression and renal disease. *Semin. Dial.* 18, 73-81.
1311. Tran PV, Bymaster FP, McNamara RK, Potter WZ. (2003): Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 23, 78-86.
1312. Trautmann-Sponsel RD and Dienel A. (2004): Safety of Hypericum extract in mildly to moderately depressed outpatients: a review based on data from three randomized, placebo-controlled trials. *J. Affect. Disord.* 82, 303-307.
1313. Trenque T, Piednoir D, Frances C, Millart H, Germain ML. (2002): Reports of withdrawal syndrome with the use of SSRIs: a case/non-case study in the French Pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 11, 281-283.
1314. Trescoli-Serrano C and Smith NK. (1996): Sertaline-induced agranulocytosis. *Postgrad. Med. J.* 72, 446.
1315. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, Ritz L, Nierenberg AA, Lebowitz BD, Biggs MM, Luther JF, Shores-Wilson K, Rush AJ. (2006a): Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N. Engl. J. Med.* 354, 1243-1252.
1316. Trivedi MH, Greer TL, Grannemann BD, Chambliss HO, Jordan AN. (2006b): Exercise as an augmentation strategy for treatment of major depression. *J Psychiatr. Pract.* 12, 205-213.
1317. Trivedi MH, Greer TL, Grannemann BD, Church TS, Galper DI, Sunderajan P, Wisniewski SR, Chambliss HO, Jordan AN, Finley C, Carmody TI. (2006c): TREAD: Treatment with Exercise Augmentation for Depression: study rationale and design. *Clin. Trials* 3, 291-305.
1318. Trivedi MH, Rush AJ, Crismon ML, Kashner TM, Toprac MG, Carmody TJ, Key T, Biggs MM, Shores-Wilson K, Witte B, Suppes T, Miller AL, Altshuler KZ, Shon SP. (2004): Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project. *Arch. Gen. Psychiatry.* 61, 669-680.
1319. Tuma S, Strubbe JJ, Mocaer E, Koolhaas JM. (2002): S20098 affects the free-running rhythms of body temperature and activity and decreases light-induced phase delay of circadian rhythms of the rat. *Chronobiol. Int.* 18, 781-799.
1320. Tuunainen A, Kripke DF, Endo T. (2004): Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD004050.
1321. Tylee A. (2006): Identifying and managing depression in primary care in the United Kingdom. *J Clin. Psychiatry* 67 Suppl 6, 41-45.
1322. Tzimas GN, Dion B, Deschenes M. (2003): Early onset, nefazodone-induced fulminant hepatic failure. *Am. J. Gastroenterol.* 98, 1663-1664.
1323. Uchida H, Takeuchi H, Suzuki T, Nomura K, Watanabe K, Kashima H. (2005): Combined treatment with sulphiride and paroxetine for accelerated response in patients with major depressive disorder. *J Clin. Psychopharmacol.* 25, 545-551.
1324. Uebelhack R, Gruenwald J, Graubaum HJ, Busch R. (2004): Efficacy and tolerability of Hypericum extract STW 3-VI in patients with moderate depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Adv. Ther.* 21, 265-275.
1325. Uhr M and Grauer MT. (2003): abcb1ab P-glycoprotein is involved in the uptake of citalopram and trimipramine into the brain of mice. *J. Psychiatr. Res.* 37, 179-185.
1326. Uhr M, Steckler T, Yassouridis A, Holsboer F. (2000): Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to Mdr1a P-glycoprotein gene disruption. *Neuropsychopharmacology* 22, 380-387.
1327. Ural AU, Avcu F, Gokcil Z, Nevruz O, Cetin T. (2005): Leucopenia and thrombocytopenia possibly associated with lamotrigine use in a patient. *Epileptic. Disord.* 7, 33-35.
1328. US Food & Drug Administration. Templates for Antidepressant Black Box Warning and Medication Guide Posted on FDA website, February 3, 2005. (2005)FDA website. Ref Type: Electronic Citation.
1329. US Preventive Services Task Force AfHRAQ. (2002): Screening for depression: recommendations and rationale. *Ann. Intern. Med.* 136, 760-764.
1330. Ustun T.B. & Sartorius N. (1995): Mental illness in general health care. An international study. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, United Kingdom.
1331. Vaidya VA, Siuciak JA, Du F, Duman RS. (1999): Hippocampal mossy fiber sprouting induced by chronic electroconvulsive seizures. *Neuroscience* 89, 157-166.
1332. Valenstein M, Taylor KK, Austin K, Kales HC, McCarthy JF, Blow FC. (2004): Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings. *Am J Psychiatry* 161, 654-661.
1333. Valuck RJ, Libby AM, Sills MR, Giese AA, Allen RR. (2004): Antidepressant treatment and risk of suicide attempt by adolescents with major depressive disorder: a propensity-adjusted retrospective cohort study. *CNS. Drugs* 18, 1119-1132.
1334. Van Amerongen AP, Ferrey G, Tournoux A. (2002): A randomised, double-blind comparison of milnacipran and imipramine in the treatment of depression. *J. Affect. Disord.* 72, 21-31.
1335. van Baardewijk M, Vis PM, Einarson TR. (2005): Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder. *Curr. Med. Res. Opin.* 21, 1271-1279.
1336. van Balkom AJ, Bakker A, Spinhoven P, Blaauw BM, Smeenk S, Ruesink B. (1997): A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatments. *J. Nerv. Ment. Dis.* 185, 510-516.
1337. van Calker D. & Berger M. (2000): Affektive Erkrankungen. Richtlinientwurf der DGPPN. Steinkopff, Darmstadt.
1338. van den Broek WW. (2005): [The practice guideline 'Depressive disorder' (first revision) from the Dutch College of General Practitioners; a response from the perspective of psychiatry]. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 149, 509-510.

1339. van Moffaert M, de WJ, Vereecken A, Dierick M, Evrard JL, Wilmotte J, Mendlewicz J. (1995): Mirtazapine is more effective than trazodone: a double-blind controlled study in hospitalized patients with major depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 10, 3-9.
1340. Van Os TW, Ormel J, Van den Brink RH, Jenner JA, Van der MK, Tiemens BG, van der DW, Smit A, van den BW. (1999): Training primary care physicians improves the management of depression. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 21, 168-176.
1341. Van Os TW, Van den Brink RH, Van der MK, Ormel J. (2006): The care provided by general practitioners for persistent depression. *Eur. Psychiatry.* 21, 87-92.
1342. Van Reeth O, Olivares E, Zhang Y, Tripathi B, Turek FW. (1999): Chronobiotic effects of gepirone, a potential antidepressant with 5HT_{1A} receptor partial agonist properties. *Behav. Pharmacol.* 10, 119-130.
1343. van Waarde JA and Stek ML. (2001): [Electroconvulsive therapy effective and safe in 55 patients aged 56 years and older with mood disorders and physical comorbidity]. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 145, 1693-1697.
1344. Vandel P, Regina W, Bonin B, Sechter D, Bizouard P. (1999): [Abuse of tianeptine. A case report]. *Encephale* 25, 672-673.
1345. Varney NR, Garvey MJ, Cook BL, Campbell DA, Roberts RJ. (1993): Identification of treatment-resistant depressives who respond favorably to carbamazepine. *Ann. Clin. Psychiatry* 5, 117-122.
1346. Vesta KS and Medina PJ. (2003): Valproic acid-induced neutropenia. *Ann. Pharmacother.* 37, 819-821.
1347. Vis PM, van BM, Einarson TR. (2005): Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann. Pharmacother.* 39, 1798-1807.
1348. Visser PJ, Verhey FR, Ponds RW, Kester A, Jolles J. (2000): Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression. *J Am. Geriatr. Soc.* 48, 479-484.
1349. Voderholzer U, Valerius G, Schaerer L, Riemann D, Giedke H, Schwarzler F, Berger M, Wiegand M. (2003): Is the antidepressive effect of sleep deprivation stabilized by a three day phase advance of the sleep period? A pilot study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 253, 68-72.
1350. Voellinger R, Berney A, Baumann P, Annoni JM, Bryois C, Buclin T, Bula C, Camus V, Christin L, Cornuz J, de GP, Lamy O, Strnad J, Burnand B, Stiefel F. (2003): Major depressive disorder in the general hospital: adaptation of clinical practice guidelines. *Gen. Hosp. Psychiatry* 25, 185-193.
1351. Vohra J, Burrows G, Hunt D, Sloman G. (1975): The effect of toxic and therapeutic doses of tricyclic antidepressant drugs on intracardiac conduction. *Eur. J Cardiol.* 3, 219-227.
1352. Vohra J and Burrows GD. (1974): Cardiovascular complications of tricyclic antidepressant overdose. *Drugs* 8, 432-437.
1353. Volz HP and Laux P. (2000): Potential treatment for subthreshold and mild depression: a comparison of St. John's wort extracts and fluoxetine. *Compr. Psychiatry* 41, 133-137.
1354. Volz HP and Stoll KD. (2004): Clinical trials with sigma ligands. *Pharmacopsychiatry* 37, Suppl 3, S214-S220.
1355. von Knorring AL, Olsson GI, Thomsen PH, Lemming OM, Hulten A. (2006): A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 26, 311-315.
1356. Von KM, Katon W, Bush T, Lin EH, Simon GE, Saunders K, Ludman E, Walker E, Unutzer J. (1998): Treatment costs, cost offset, and cost-effectiveness of collaborative management of depression. *Psychosom. Med.* 60, 143-149.
1357. Vovin RI and Fakturovich AI. (1985): [Sleep deprivation as a method of treating endogenous depression]. *Zh. Nevropatol. Psikiatri. Im S. S. Korsakova* 85, 560-565.
1358. Wade AG. (2006): Closing the antidepressant efficacy gap between clinical trials and real patient populations. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 10, 25-31.
1359. Wade AG, Toumi I, Hemels ME. (2005a): A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression in the United Kingdom. *Clin. Ther.* 27, 486-496.
1360. Wade AG, Toumi I, Hemels ME. (2005b): A probabilistic cost-effectiveness analysis of escitalopram, generic citalopram and venlafaxine as a first-line treatment of major depressive disorder in the UK. *Curr. Med. Res. Opin.* 21, 631-642.
1361. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, Childress A, Donnelly C, Deas D. (2003): Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 290, 1033-1041.
1362. Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Sainkali K. (2006): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 45, 280-288.
1363. Wagner KD, Robb AS, Findling RL, Jin J, Gutierrez MM, Heydorn WE. (2004): A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am. J. Psychiatry* 161, 1079-1083.
1364. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwiderman AH, Olivier B. (1998): Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J. Clin. Psychopharmacol.* 18, 274-281.
1365. Walker R and Swartz CM. (1994): Electroconvulsive therapy during high-risk pregnancy. *Gen. Hosp. Psychiatry* 16, 348-353.
1366. Wallace AE, Neily J, Weeks WB, Friedman MJ. (2006): A cumulative meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric depression: did unpublished studies influence the efficacy/safety debate? *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 16, 37-58.
1367. Wang PS, Schneeweiss S, Brookhart MA, Glynn RJ, Mogun H, Patrick AR, Avorn J. (2005): Suboptimal antidepressant use in the elderly. *J Clin. Psychopharmacol.* 25, 118-126.
1368. Ware MR. (1997): Fluvoxamine: a review of the controlled trials in depression. *J Clin. Psychiatry* 58 Suppl 5, 15-23.

1369. Warneke L. (1993): Managing resistant depression. When patients do not respond to therapy. *Can. Fam. Physician* 39, 843-850.
1370. Wassermann EM. (1998): Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108.
1371. Ween JE. (2005): Prophylactic mirtazapine may help to prevent post-stroke depression in people with good cognitive function. *Evid. Based. Ment. Health* 8, 74.
1372. Weihs KL, Settle EC, Jr., Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA. (2000): Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J. Clin. Psychiatry* 61, 196-202.
1373. Weinrieb RM, Auriacombe M, Lynch KG, Lewis JD. (2005): Selective serotonin re-uptake inhibitors and the risk of bleeding. *Expert. Opin. Drug Saf* 4, 337-344.
1374. Weindraub D, Morales KH, Moberg PJ, Bilker WB, Balderston C, Duda JE, Katz IR, Stern MB. (2005): Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord.* 20, 1161-1169.
1375. Weissman M.M., Markowitz J.C. & Klerman G.L. (2000): *Comprehensive Guide to Interpersonal Psychotherapy*. New York.
1376. Wells KB, Sherbourne C, Schoenbaum M, Duan N, Meredith L, Unutzer J, Miranda J, Carney MF, Rubenstein LV. (2000): Impact of disseminating quality improvement programs for depression in managed primary care: a randomized controlled trial. *JAMA* 283, 212-220.
1377. Wen SW, Yang Q, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Nimrod C, Walker M. (2006): Selective serotonin re-uptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 194, 961-966.
1378. Westermeyer J. (1989): Addiction to tranlycypromine (Parnate): a case report. *Am. J Drug Alcohol Abuse* 15, 345-350.
1379. Wharton RN, Perel JM, Dayton PG, Malitz S. (1971): A potential clinical use for methylphenidate with tricyclic antidepressants. *Am. J. Psychiatry*. 127, 1619-1625.
1380. Wheatley DP, van MM, Timmerman L, Kremer CM. (1998): Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. Mirtazapine-Fluoxetine Study Group. *J Clin. Psychiatry* 59, 306-312.
1381. White AD and Andrews EB. (1999): The Pregnancy Registry program at Glaxo Wellcome Company. *J Allergy Clin. Immunol.* 103, S362-S363.
1382. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. (2004): Selective serotonin re-uptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 363, 1341-1345.
1383. Wichers M and Maes M. (2002): The psychoneuro-immuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 5, 375-388.
1384. Wilcox CS, Ferguson JM, Dale JL, Heiser JF. (1996): A double-blind trial of low- and high-dose ranges of gepirone-ER compared with placebo in the treatment of depressed outpatients. *Psychopharmacol. Bull.* 32, 335-342.
1385. Wilde MI and Benfield P. (1995): Tianeptine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depression and coexisting anxiety and depression. *Drugs* 49, 411-439.
1386. Wilkinson GR. (2005): Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N. Engl. J. Med* 352, 2211-2221.
1387. Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, Nightingale A. (2001): Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD000561.
1388. Wingen M, Bothmer J, Langer S, Ramaekers JG. (2005): Actual driving performance and psychomotor function in healthy subjects after acute and subchronic treatment with escitalopram, mirtazapine, and placebo: a crossover trial. *J. Clin. Psychiatry* 66, 436-443.
1389. Wingen M, Ramaekers JG, Schmitt JA. (2006): Driving impairment in depressed patients receiving long-term antidepressant treatment. *Psychopharmacology (Berl)*.
1390. Winkler D, Pjrek E, Kasper S. (2005a): Anger attacks in depression—evidence for a male depressive syndrome. *Psychother. Psychosom.* 74, 303-307.
1391. Winkler D, Pjrek E, Praschak-Rieder N, Willeit M, Pezawas L, Konstantinidis A, Stastny J, Kasper S. (2005b): Actigraphy in patients with seasonal affective disorder and healthy control subjects treated with light therapy. *Biol. Psychiatry* 58, 331-336.
1392. Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M, Lam RW, Martiny K, Terman M, Wu JC. (2005): Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol. Med.* 35, 939-944.
1393. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Sarrafzadeh A, English J, Arendt J, Sand L. (1996): 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *J. Affect. Disord.* 37, 109-120.
1394. Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarin D, Frank E. (1999): Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 282, 1264-1269.
1395. Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES, Appelbaum PS, Gelenberg AJ, Leonard HL, Frank E. (2000): Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am. J. Psychiatry* 157, 1933-1940.
1396. Wittchen HU. (1994): Reliability and validity studies of the WHO—Composite International Diagnostic Interview (CIDI): a critical review. *J Psychiatr. Res.* 28, 57-84.
1397. Wittchen HU, Knauper B, Kessler RC. (1994): Lifetime risk of depression. *Br. J Psychiatry Suppl* 16-22.
1398. Wittchen HU and Pittrow D. (2002): Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Hum. Psychopharmacol.* 17 Suppl 1:S1-11., S1-11.
1399. Woelk H. (2000): Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ* 321, 536-539.
1400. Wohlfarth T, Storusum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ, Fouwels A, van den BW. (2004): Response to tricyclic antidepressants: independent of gender? *Am. J Psychiatry.* 161, 370-372.
1401. Wohlfarth TD, van Zwieten BJ, Lekkerkerker FJ, Gispen-de Wied CC, Ruis JR, Elferink AJ, Storusum JG. (2006): Antidepressants use in children and adolescents and the risk of suicide. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 16, 79-83.
1402. Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Wilson MG, Greist JH, Delgado PL, Fava M. (2005a): Imme-

- diate switching of antidepressant therapy: results from a clinical trial of duloxetine. *Ann. Clin. Psychiatry* 17, 259-268.
1403. Wohlreich MM, Martinez JM, Mallinckrodt CH, Prakash A, Watkin JG, Fava M. (2005b): An open-label study of duloxetine for the treatment of major depressive disorder: comparison of switching versus initiating treatment approaches. *J Clin. Psychopharmacol.* 25, 552-560.
1404. Wolkowitz OM, Reus VI, Chan T, Manfredi F, Raum W, Johnson R, Canick J. (1999a): Antiglucocorticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole. *Biol. Psychiatry* 45, 1070-1074.
1405. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L, Roberts E. (1999b): Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am. J. Psychiatry* 156, 646-649.
1406. Wolkowitz OM, Reus VI, Manfredi F, Ingbar J, Brizendine L, Weingartner H. (1993): Ketoconazole administration in hypercortisolemic depression. *Am. J. Psychiatry* 150, 810-812.
1407. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, Manfredi F, Chan T, Raum WJ, Ormiston S, Johnson R, Canick J, Brizendine L, Weingartner H. (1997): Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol. Psychiatry* 41, 311-318.
1408. Wong AH, Smith M, Boon HS. (1998): Herbal remedies in psychiatric practice. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 1033-1044.
1409. Wong ML and Licinio J. (2004): From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 136-151.
1410. Woods SW and Rizzo JA. (1997): Cost-effectiveness of antidepressant treatment reassessed. *Br. J Psychiatry* 170:257-63., 257-263.
1411. Workman EA and Short DD. (1993): Atypical antidepressants versus imipramine in the treatment of major depression: a meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 54, 5-12.
1412. World Health Organization. (1992): The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva, Switzerland.
1413. World Health Organization. (2001): Conquering Depression. URL: http://www.searo.who.int/en/Section1174/Section1199/Section1567/Section1826_8096.htm (Date accessed: 1-11-2006).
1414. World Health Organization. (2002): The Global Burden of Disease Project. URL: www.who.int.
1415. World Health Organization. Depression. (2005a) WHO report on mental health. http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/. Ref Type: Electronic Citation.
1416. World Health Organization. (2005b): WHO Model List of Essential Medicines. URL: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (Date accessed: 14-11-2006b).
1417. World Health Organization. (2005c): WHO Resource Book on Mental Health, Human Rights and Legislation.
1418. World Psychiatric Association. (2006): WPA educational program on depressive disorder - module 2 (Depressive Disorders in Physical Illness). URL: <http://www.wpanet.org/sectorial/edu4a.html> (Date accessed: 30-7-2006).
1419. Wu JC and Bunney WE. (1990): The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 147, 14-21.
1420. Wulsin LR and Singal BM. (2003): Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom. Med.* 65, 201-210.
1421. Xia Z, DePierre JW, Nassberger L. (1996): Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 beta and TNF-alpha release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma in T cells. *Immunopharmacology* 34, 27-37.
1422. Yamada K and Kanba S. (2002): Herbal medicine (kami-shoyo-san) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 22, 442.
1423. Yamada K, Yagi G, Kanba S. (2003a): Clinical efficacy of tandospirone augmentation in patients with major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci.* 57, 183-187.
1424. Yamada K, Yagi G, Kanba S. (2003b): Effectiveness of Gorei-san (TJ-17) for treatment of SSRI-induced nausea and dyspepsia: preliminary observations. *Clin. Neuropharmacol.* 26, 112-114.
1425. Yamada K, Yagi G, Kanba S. (2005): Effectiveness of herbal medicine (Rokumigan and Hachimijiogan) for fatigue or loss of energy in patients with partial remitted major depressive disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 59, 610-612.
1426. Yang X, Liu X, Luo H, Jia Y. (1994): Clinical observation on needling extrachannel points in treating mental depression. *J Tradit. Chin Med.* 14, 14-18.
1427. Yatham LN. (2005): Atypical antipsychotics for bipolar disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 28, 325-347.
1428. Yerevanian BI, Koek RJ, Feusner JD, Hwang S, Mintz J. (2004): Antidepressants and suicidal behaviour in unipolar depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 110, 452-458.
1429. Yonkers KA and Brawman-Mintzer O. (2002): The pharmacologic treatment of depression: is gender a critical factor? *J Clin Psychiatry.* 63, 610-615.
1430. Yous S, Andrieux J, Howell HE, Morgan PJ, Renard P, Pfeiffer B, Lesieur D, Guardiola-Lemaitre B. (1992): Novel naphthalenic ligands with high affinity for the melatonin receptor. *J Med. Chem.* 35, 1484-1486.
1431. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E. (1996): Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. *Am. J. Psychiatry* 153, 1631-1633.
1432. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Smeraldi E, Perez J. (1997): Long-term treatment of psychotic (delusional) depression with fluvoxamine: an open pilot study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 12, 195-197.
1433. Zanardi R, Serretti A, Rossini D, Franchini L, Cusin C, Lattuada E, Dotoli D, Smeraldi E. (2001): Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol. Psychiatry* 50, 323-330.
1434. Zanardi R and Smeraldi E. (2005): A double-blind, randomised, controlled clinical trial of acetyl-L-carnitine vs. amisulpride in the treatment of dysthymia. *Eur. Neuropharmacol.*
1435. Zapletalek M, Zbytovsky J, Kudrnova K. (1982): Clinical experience with maprotilin and maprotilin/clomipramine.

pramine infusions in resistant depression. Act. Nerv. Super. (Praha) 24, 73-76.

1436. Zarate CA, Jr, Tohen M, Baraibar G. (1997): Combined valproate or carbamazepine and electroconvulsive therapy. Ann. Clin. Psychiatry 9, 19-25.

1437. Zhang W, Perry KW, Wong DT, Potts BD, Bao J, Tollefson GD, Bymaster FP. (2000): Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. Neuropsychopharmacology. 23, 250-262.

1438. Zhang ZQ, Yuan L, Yang M, Luo ZP, Zhao YM. (2002): The effect of Morinda officinalis How, a Chinese traditional medicinal plant, on the DRL 72-s schedule in rats and the forced swimming test in mice. Pharmacol. Biochem. Behav. 72, 39-43.

1439. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, Friedman M, Attiullah N, Boerescu D. (2006): How Should Remission From Depression Be Defined? The Depressed Patient's Perspective. Am. J Psychiatry. 163, 148-150.

1440. Zobel AW, Nickel T, Künzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F. (2000): Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. J. Psychiatr. Res. 34, 171-181.

1441. Zobel AW, Yassouridis A, Friebes R-M, Holsboer F. (1999): Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. Am. J. Psychiatry 156, 949-951.

1442. Zourkova A, Hadasova E (2003) Paroxetine-induced conversion of cytochrome P450 2D6 phenotype and occurrence of adverse effects. General Physiology & Biophysics 22, 103-113.

1443. Zullino D and Baumann P. (2001): Lithium augmentation in depressive patients not responding to selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacopsychiatry 34, 119-127.

19. Приложения

19.1. Приложение 1. Мнения и предложения, которые не могли быть полностью использованы в Обзоре

Рабочая группа и редакторы тщательно рассмотрели все предложения советников, участников встреч и экспертов, консультировавших отдельные разделы. Большинство комментариев и предложений могли бы быть включены в текст в качестве дополнений. Однако некоторые мнения не вполне отражали бы общий замысел Обзора. Они приведены ниже в алфавитном порядке.

Мах Fink предложил не публиковать Приложение, содержащее информацию о психотерапии, поскольку отсутствует достаточное количество доказательных данных в пользу эффективности некоторых форм психотерапии при лечении депрессий. Рабочая группа CINP по антидепре-

ссантам согласилась не публиковать обширный обзор по поводу использования психотерапии. Вместе с тем в рамках Рабочей группы и группы советников сложился консенсус по поводу того, что некоторые формы психотерапии, в частности ИПТ и КБТ, представляют собой существенную терапевтическую возможность для многих пациентов, страдающих депрессией, что должно быть принято во внимание в лечебных планах вместе с приемом антидепрессантов. Короткая глава и приложение по поводу психотерапии включены в Обзор.

Поскольку David Healy выразил принципиальную озабоченность по поводу Обзора, Рабочая группа CINP решила представить его мнение без сокращений.

HEALY: «Моя принципиальная озабоченность докладом состоит в том, что я нахожу неверной интерпретацию изложенных данных клинических исследований. Доклад принимает одну из нескольких возможных интерпретаций, а в идеале должно быть рассмотрено то, как выглядят разные доказательства с разных точек зрения. Я считаю принятую интерпретацию спорной по крайней мере в силу ее доступности влияниям (поддержки). И такого рода последствия в интерпретации клинических исследований указывают, что принимается во внимание возможная экономическая выгода антидепрессантов и их использование при коморбидных состояниях.

Доклад одобряет позицию, согласно которой относительно скромное преимущество по сравнению с плацебо в отобранном числе клинических исследований означает, что антидепрессанты работают. В то время как большинство практикующих клиницистов имеют некоторые сомнения по поводу полезности антидепрессантов, представленные здесь РКИ тоже не демонстрируют, что антидепрессанты работают. По большей части по соображениям удобства выборки формируются из работающих людей и остается неясным, как могут быть экстраполированы результаты этих исследований – в частности, на популяции с коморбидными физическими расстройствами. Во-вторых, в исследованиях всегда осуществляется отбор; большое число исследований, демонстрирующих лишь незначительное или даже отсутствие преимуществ антидепрессантов по сравнению с плацебо, опубликованы и соответственно заявлены для определенных показаний.

В поддержку этого можно привести факт, что неопубликованные данные по исследованиям с отрицательным результатом остаются в этом контексте без внимания. Было бы более оправданным обращать внимание регулирующих органов на эти факты, что служило бы сигналом в обеспечении те-

рапией и не умаляло бы значение этих данных в широком клиническом контексте. В общей оценке возможностей антидепрессантов должны учитываться и такие негативные данные исследований.

Еще более ложным представляется подход, когда из 10 пациентов берут 5, отвечающих на эти антидепрессанты, и сравнивают с 4, отвечающими на плацебо, оценивая преимущество по данным рейтинговой шкалы, и заключают, что препарат работает. Когда сопоставляют 50% ответа на антидепрессанты против 40% ответа на плацебо, не учитывают, что ответ на антидепрессант в 80% случаев зависит от неспецифических факторов. Мы не в состоянии квантифицировать вклад различных неспецифических факторов, в то время как с готовностью квантифицируем специфическое влияние лекарств. Между тем оно отражает только 20% специфического ответа. И для кого-то деньги и культура, сложившаяся в психиатрии, могут служить основой для доказательного суждения в пользу 80%, а не 20% успеха.

Это можно представить и иным образом: из каждых 10 человек, включенных в клиническое исследование, у одного будет специфический ответ на антидепрессанты, а у 9 ответ не будет специфичен для антидепрессантов, или может отсутствовать, или быть негативным. Исходя из того, что авторы этого Доклада имели определенную привилегию для сравнения реакции на препараты, с их стороны было бы желательно насторожить организаторов здравоохранения и других заинтересованных лиц в том, что Доклад не имеет целью привести к достижению какой-либо выгоды.

Я думаю, было бы желательно заранее объявлять предварительный характер его результатов. Они указывают на факт, что антидепрессанты полезны, но они не показывают, что наука сделала все возможное в этой области, скорее, впереди предстоит огромная работа для науки. Мы должны пытаться установить, например, кто из пациентов реагирует на СИОЗС, далее установить системы, которые реагируют на антидепрессанты. Выбирая реагирующих пациентов, было бы желательно установить более весомые различия между ответом на реальное лечение и ответом на плацебо. Это внесло бы вклад в области, подобные фармакогенетике, и помогло бы решению вопросов по поводу эффектов специфического лечения на различные конституциональные или личностные типы, а не просто установить агенты этих средств на те или иные болезненные процессы.

Примечательный изъян этой области состоит в том, что обработаны и опубликованы около 800 клинических исследований, и, возможно, столько же не было обнародовано.

Примером могут служить первые испытания Прозака. Все они в сущности повторяли попытку показать лишь небольшие различия между активной терапией и плацебо, вместо того чтобы определить, что это за группа пациентов, которая реагирует на терапию. Об этом уже убедительно писал Tom Van. Он утверждал, и я с ним согласен, что мы потерпели неудачу как в отношении возможности использования таких наук, как психопатология, так и в клинической терапии.

Данный Доклад основывается почти исключительно на минимальных изменениях оценочных шкал. Условием любого надежного результата таких клинических испытаний должны быть данные о минимальном числе суицидальных действий и завершенных суицидов. Сами эксперты Рабочей группы приводят данные Британского агентства MHRA за 2004 г., свидетельствующие о возрастании в 2,6 раза завершенных суицидов у взрослых после лечения в сравнении с плацебо и в 2,4 раза всех суицидальных действий. Эта цифра должна бы побудить кого-то поднять вопрос о надежности конструированных экономических моделей, которые зависят исключительно от результатов оценочных шкал. Неблагоприятные ответы на терапию, такие как завершенные суициды, не самое лучшее с точки зрения экономики для обоснования терапии. Но именно побочные эффекты — от тошноты до суицида — дают нам представление о надежном результате. Даже если пропорция неблагоприятных реакций была незначительной, все равно остаются сомнения, что экономические выводы могут служить основанием для утверждения терапевтических рекомендаций.

Существуют и другие моменты, чтобы с учетом суицидов и суицидальных актов считать представленную в Докладе интерпретацию некорректной. Доклад касается суицидальности и в детском возрасте, и он содержит некоторые ошибки. В частности, объявляется, что в педиатрических исследованиях не было суицидов. Фактически не было известных суицидов в материалах педиатрических исследований, представленных для регистрации, при этом большое число пациентов выпало из исследований по причине побочных эффектов и далее не прослежены катанестически. Было бы более корректным сказать, что не было сведений о суицидах, чем вообще отрицать наличие суицидов. Разумеется, было несколько суицидов у детей в рамках контролируемых исследований современных антидепрессантов, но они были зарегистрированы вне рамок педиатрических исследований, представленных для регистрации. Были также клинические публикации из авторитетных клинических центров по суицидам у детей и подростков в течение последних 15 лет.

Есть еще большое число существенных поводов для сомнений в надежности Доклада, таких как эффекты зависимости и отмены. Помимо этих специфических проблем была еще более общая проблема, недавно затронутая д-ром Belmaker. Она касается трудностей, обусловленных трудностями публикации статей, которые затрагивают конфликт интересов, искажение данных, введение данных по несуществующим пациентам.

В конечном итоге, если цель этих упражнений или части из них дать в руки планирующих инстанций нечто весомое в стратегии помощи, тогда этот доклад кажется опасным, и я бы думал отставить его на не слишком отдаленное будущее только для того, чтобы приготовить про запас какие-нибудь подушки, вроде той, что используется при ЭСТ. Если этот Доклад будет серьезно рассмотрен кем-то, связанным с фармацевтической индустрией и вовлеченным в развитие лекарственных средств, это будет препятствовать развитию инновационных средств.

CINP может отступить и сказать словами песни Тома Лерера, что это не их забота — думать, как будет использован этот Доклад. Но я не могу поверить, чтобы члены CINP с их особой репутацией были бы очень довольны такой этической позицией».

Некоторые из критических замечаний David Nealy были включены в Обзор, в том числе дополнительные главы по суицидальности и антидепрессантам (см. гл. 11) и по зависимости и явлениям отмены (см. гл. 9.1.1.3.2). По поводу некоторых из его замечаний были проведены более широкие дискуссии, например по неопубликованным исследованиям (см. гл. 4.4) по новым тенденциям в фармакогенетических исследованиях, направленных на разработку методов индивидуализации терапии антидепрессантами (см. гл. 8.3) и по проблеме коморбидных соматических расстройств у депрессивных пациентов (см. гл. 5.2.4). Поскольку другие трудные вопросы, такие как проблема нарушения методологии и контроля в клинических науках или субъективизм оценки результатов исследования относительно числа респондеров, не могут быть полностью решены, рабочая группа CINP по антидепрессантам решила представить читателям точку зрения д-ра Nealy полностью, чтобы они смогли сделать собственное заключение.

Ulrich Hegerl предложил изменить структуру Обзора и поместить обсуждение терапии антидепрессантами перед главами по диагностике и эпидемиологии, поскольку применение медикаментов уже упоминалось при описании специфических признаков депрессии. Рабочая группа

CINP решила не менять структуру документа, поскольку все согласились, что важно обосновывать лечебные планы после установления точно диагностики депрессивных расстройств и сопутствующих коморбидных заболеваний.

Предложение Florance Thibout о включении рекомендаций для клиницистов по уровням доказательности в конце каждой главы тоже не было принято Рабочей группой, которая решила отставить эти рекомендации и опубликовать только обзор по поводу полезности применения антидепрессантов на основе лечебных рекомендаций, предлагаемых на национальном уровне.

Wayne Katon предложил не включать исследования, использующие технологии моделирования в экономической главе. Он предлагал добавить ряд исследований и ссылок в экономическую главу и выразил несогласие с положением, что сравнение психотерапии и медикаментозной терапии раскрывает экономические преимущества антидепрессантов. Эксперты по экономике в Рабочей группе согласились представить результаты моделирования вместе с другими экономическими исследованиями, включая подглаву по методологическим различиям в экономических оценках. Поскольку использование и полезность психотерапии были вне фокуса данного Обзора, Рабочая группа не согласилась расширять главу о психотерапии.

Markus Kosel предложил пополнить ссылки, касающиеся глубокой стимуляции мозга при лечении обсессивно-компульсивного расстройства. Рабочая группа CINP не согласилась на включение данных исследований, поскольку в Обзоре рассматривались преимущественно фармакологические и нефармакологические методы лечения депрессивных расстройств.

Min-Soo Lee предложил включить специфические рекомендации по фармакотерапии. Рабочая группа согласилась включить эти рекомендации, поскольку они представляли собой неотраженные в литературе схемы лечения. Специфические лечебные рекомендации должны будут войти в проект на следующей стадии.

Shigenobu Kanba предложил не упоминать ЭСТ трижды в этом Обзоре. Рабочая группа CINP и советники пришли к согласию по поводу упоминания ЭСТ в главе о комбинированной терапии при резистентных депрессиях, в короткой главе по ЭСТ, а также в Приложении, поскольку в настоящее время ЭСТ представляется весьма эффективным лечебным методом при тяжелых и резистентных депрессивных расстройствах.

19.2. Приложение 2. Дополнительная информация по видам экономической оценки

19.2.1. Исследования затрат—издержек (cost-offset)

Наиболее простые экономические исследования рассматривают только затраты не потому, что они не видят не зависящих от них результатов лечения или помощи, равно как и изменения качества жизни, но поскольку выход в измерениях за эти пределы связан с концептуальными трудностями и исследовательскими ограничениями. Одним из таких методов, измеряющих только затраты, является сопоставление затрат с издержками, т.е. с тем, что не воплотилось в реальные результаты. Например, новый антидепрессант может иметь более высокую стоимость по сравнению со старым препаратом, но может способствовать сокращению стационарных поступлений и тем самым вести к сокращению затрат. Анализ затрат-издержек не вполне отвечает требованиям полноценной экономической оценки, тем не менее он связан с фундаментальным для принятия решения вопросом: какое лечение выбрать в условиях ограниченного бюджета и в сжатые сроки.

19.2.2. Анализ рентабельности (cost-effectiveness)

Возможно, наиболее интуитивные и непосредственно отвечающие задаче экономической оценки методы - это анализ рентабельности и анализ затрат и результатов. Оба типа анализа измеряют исход заболевания с использованием инструментов и шкал, схожих с клиническими исследованиями. Оба предназначены для того, чтобы помочь найти решение при выборе между доступностью альтернативного вмешательства в специальных группах пациентов и необходимостью использования его в этих группах. Анализ рентабельности (CEA) опирается на отдельные величины исходов заболевания — такие как сохраненное число лет жизни, число дней без депрессии или продолжительность времени в ремиссии — и потом подсчитывает и сравнивает соотношение разницы в стоимости между двумя способами лечения, которые оценивались на предмет отличий в (первичных) исходах заболевания (возрастающий коэффициент рентабельности ICER).

Распространенный факт заключается в том, что новый метод лечения оказывается более эффективным (профили исхода лучше, чем для более старого или сравниваемого метода) и суммарно

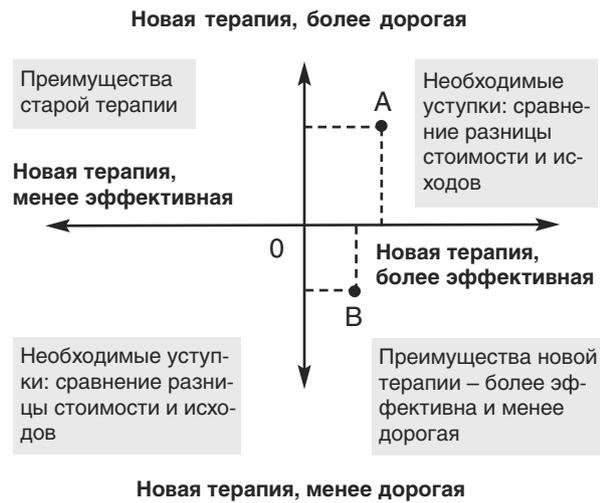


Рис. 5. Рентабельность терапии антидепрессантами (Woods and Rizzo, 1997)

более дорогим. Ответственные лица, таким образом, сталкиваются с проблемой улучшения исхода заболевания за счет более высоких расходов. В таких случаях принятие решения не становится простым. Широко используемый «план» стоимости эффективности (рис. 5) показывает цепь возможных результатов АЭЭ и сложности, возникающие при принятии решений в некоторых направлениях.

План исследования рентабельности на рис. 5 показывает возможные комбинации исходов и затрат, когда сравниваются два вмешательства или типа лечения. Точка, обозначенная В, показывает, что новая терапия (скажем, новый антидепрессант) и более эффективна (имеет лучший исход заболевания), и менее расходна, чем старая терапия. Задача ответственных лиц выглядит достаточно простой в таком случае: рекомендовать более широкое использование нового препарата. Однако многие оценки сводятся к тому, что новый метод терапии обеспечивает лучший исход, чем старый, но имеет более высокую стоимость (показано точкой А). Выбор, стоящий перед ответственными лицами, здесь более сложный: стоит ли лучший исход более высокой стоимости?

Для принятия такого решения экономисты разработали анализ полезности затрат (см. ниже) и, позднее, анализ выгоды, основанный на построении кривых приемлемой рентабельности (CEAC). Они показывают возможность того, что новое вмешательство будет оценено ответственными лицами как экономически выгодное при каждой доспецифической оценке улучшения исхода заболевания. Сравнения затем возможно сопоставить с достаточно несоизмеримыми кли-

ническими областями (сравнивая, например, терапию депрессии с терапией деменции или психиатрию с онкологией). Такой контекст принятия решения именно тот, который приближает ответственных лиц на один или два шага к пациентам.

Очевидная слабость точной методологии оценки рентабельности — это вынужденная направленность на измерение единичного исхода (в порядке вычислительных параметров), тогда как мы знаем, что многие пациенты с депрессией нуждаются в комбинированной терапии для поддержки эффекта, большинство клиницистов предполагают улучшение при сочетании нескольких типов терапии. Наличие нескольких исходов в анализе меньше поддается обработке, но возможны три варианта, связанные с тремя другими методами экономической оценки. Один из вариантов анализа затрат рентабельности нужен для сохранения всех или большинства параметров исхода заболевания (измерение с помощью стандартных клинических шкал). Другие два варианта рассматривают исход заболевания и в смысле денег (стоимость пользы), и в смысле затрат (полезность затрат).

Слабость, отмеченная ранее, состоит в том, что блок сравнения в исследовании может быть неподходящим, не дающим ответственным лицам доказательную базу, которая им нужна (в частных или более общих случаях).

19.2.3. Анализ полезности затрат (*cost-utility*)

Все чаще используемая оценочная методика, которая ищет способ снизить вес отдельных измерений исходов заболевания, это анализ полезности затрат (CUA). Она измеряет, а затем оценивает влияние нового метода в исчислении преимуществ, возникших с улучшением зависящего от здоровья больного качества жизни. Оценка улучшения качества жизни измеряется элементом «полезность», обычно выражающимся комбинированным индексом смертности и эффектов новой терапии, влияющих на качество жизни. Наиболее изученный и наиболее постоянный индекс — это сохраненные годы полноценной жизни (QALY). CUA содержит некоторое количество определенных преимуществ, в том числе линейные единицы измерения влияния терапии, обобщенные единицы, измерение которых позволяет проводить сличение независимо от диагностических или клинических групп (например, сравнение психиатрии с онкологией или кардиологией), и является исчерпывающей методикой для измерения преимуществ и оцен-

ки состояния здоровья. Но те же особенности анализа иногда оказываются и недостатками: измерение полезности может стать слишком сокращенным, индикатор общего качества жизни может быть недостаточно чувствительным для некоторых изменений, ожидаемых от антидепрессивной терапии, и очевидный подход к построению шкал парадоксальным образом дает повод для критики со стороны тех, кто ставит под сомнение полученные таким образом результаты (Chisholm et al., 1997).

С другой стороны, CUA избегает потенциальной двусмысленности, касающейся мультипротранственных исходов в исследованиях затрат и результатов, и является явно более общим, чем SEA единичных исходов. Прозрачность подхода также приветствуется. Результатом является возрастающий уровень полезности затрат для каждого вмешательства, зависящий от некоторых блоков сравнения, который можно затем сравнить с теми же уровнями для других вмешательств (потенциально выше наиболее широкого диагностического ряда, т.е. не только психического здоровья). Эти уровни затрат через QALY могут затем стать информативными для принятия решения о распределении ресурсов здравоохранения или выбора приоритетов в этой области.

19.2.4. Анализ затрат и выгоды (*cost-benefit*)

Анализ затрат и выгоды (CBA) задает вопрос: превышают ли доходы затраты?

Этот вид анализа позволит ответственным лицам решить вопрос не только распределения ресурсов внутри здравоохранения, но также поможет принять решение, нужно ли вкладывать деньги в другие области, такие как обеспечение жильем, образование или даже армия. Все затраты и результаты оцениваются в одних и тех же (денежных) единицах. Если прибыль превышает затраты, оценка позволит рекомендовать снабжение такой терапией, и наоборот. Имея одну или две альтернативы, терапия с наилучшей сетью обеспечения прибыли, вероятно, будет наиболее эффективной. CBA, таким образом, по существу довольно притягателен, но проведение его особенно проблематично из-за трудностей, связанных с оценкой исходов в денежном эквиваленте.

Последние методологические достижения в области экономики здравоохранения предлагают пути для получения прямой оценки исходов здоровья пациентами, родственниками или общей популяцией. В этих методиках пациентов просят определить сумму, которую они готовы были бы заплатить (гипотетически), чтобы получить дан-

ное состояние здоровья или улучшение здоровья, или наблюдают фактическое поведение пациентов и регистрируют в соответствующих оценочных шкалах. Вместе с тем они кажутся достаточно трудными для использования в контексте психического здоровья. Другой подход, используемый для оценки влияния на здоровье — это «сочетанный анализ». Пациентам предлагается распределить в ряд различные реальные жизненные сценарии, которые могут состоять из нескольких величин (в том числе, например, исход здоровья, затраты времени, дискомфорт, возможный внешний вид и стигма) и, используя затраты как одну из таких величин, можно установить денежную оценку. Пока ещё сложный, этот сочетанный анализ имеет преимущества, связанные с неспецифичностью опроса пациентов ставить денежную оценку состоянию здоровья или улучшению здоровья, что может сделать методику проще для дальнейшей оценки готовности платить за исследование.

19.2. 5. Анализ затрат и результатов (*cost-consequences*)

Анализ затрат и результатов обладает способностью оценивать терапевтические стратегии и практические подходы в том смысле, что они имеют близкое отношение к каждодневной реальности, но он также имеет некоторые ограничения. Для каждой терапевтической альтернативы оценка затрат и результатов просчитывает общую (и ее компонентов) стоимость и измеряет изменения отдельно каждой из зависимых исходных величин. Результаты затрат и исходов затем проверяются ответственными лицами, различные исходы уравниваются (неформально и субъективно) и сравниваются с затратами. Например, исследователи могут посчитать серию ICER (один для каждой исходной величины) для представления ответственным лицам. Заключительное исчисление определенно намного менее чистое и более сложное, чем когда используется коэффициент рентабельности или денежные величины или измерение полезности (см. выше), но более вероятно, что ответственные лица в системе здравоохранения — от чиновников на макроуровне до отдельных психиатров на микроуровне — сталкиваются с таким типом задач ежедневно.

С другой стороны, процесс уравнивания различных исходов ответственными лицами субъективен, скрыт и «технократичен», тогда как выбор отдельных величин исходов в СЕА и утяжеление алгоритмов в других оценочных методиках

(описанных выше), очевидно, меньше подвержены влиянию личных пристрастий или оценочной позиции нескольких человек и (потенциально) отражают социальную оценку.

19.2.6. Анализ минимизации затрат (*cost-minimization*)

Другой «только стоимостный» подход — это анализ минимизации затрат, который ориентирован на выявление метода лечения, имеющего наименьшие затраты. Анализ минимизации затрат выполняется одним из двух способов. Часто оказывается, что предыдущее исследование показало исходы заболевания, идентичные настоящей оценке терапии или альтернативного курса терапии. В этом смысле подход действительно более точный, если его описывать как «прерванный» анализ рентабельности (см. выше). Другой способ анализа минимизации затрат может перейти в сравнение затрат без какой-либо зависимости от исходов заболевания. Такой подход ограничен и потенциально обманчив и никогда не должен поддерживаться: это не экономическая оценка.

Хорошо проведенный анализ минимизации затрат может, таким образом, интерпретироваться как специальный вид анализа рентабельности, где факты эффективности не показывают никакой разницы между двумя или более видами помощи. В большинстве случаев, однако, клинические исходы и качество жизни не будут эквивалентны; требуются более сложные оценки, которые делают их намного более информативными, но соответственно более сложными для осуществления.

19.3. Приложение 3. Дополнительная информация об электросудорожной терапии

Электросудорожная терапия (ЭСТ) — это безопасная индукция серии генерализованных эпилептических припадков в терапевтических целях с использованием коротковолновой стимуляции под анестезией и мышечной релаксацией. Информированное согласие пациента или официального опекуна обязательно. С первой публикации плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, показавшего эффективность ЭСТ в лечении депрессии (Greenblatt et al., 1964), очень высокая терапевтическая эффективность этого метода описывалась во многих исследованиях (Abrams, 2002; Baghai et al., 2005), что было обобщено в недавнем отчете (ECT review group, 2003).

19.3.1. ЭСТ как терапия первого выбора

В случае отказа от пищи и питья, а также тяжелой психомоторной заторможенности ЭСТ является одним из наиболее безопасных терапевтических методов с наиболее быстрым устранением симптомов (Gangadhar et al., 1982). Следовательно, депрессивный ступор и апатия, в частности при меланхолической и /или психотической депрессии, могут быть первичными показаниями для проведения ЭСТ перед назначением другой терапии. Если опираться на другие состояния, например тяжелые психотические симптомы и/или высокий суицидальный риск, быстрое улучшение имеет решающее значение для пациента. ЭСТ должна предполагать более раннее улучшение состояния, чем другие терапевтические методы (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001). При психотической депрессии уровень ремиссии для ЭСТ достигает 90% с четким улучшением на 10-14 сутки (Ottoson and Fink, 2004; Petrides et al., 2001). Риск суицида, который характеризует тяжелые психические расстройства, быстро снижается при терапии ЭСТ, хотя необходимо обратить внимание на стабилизирующую терапию для сохранения эффекта (Kellner et al., 2005). Кроме того, другие острые психиатрические синдромы, такие как злокачественная кататония, злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), требуют назначения ЭСТ как метода выбора с быстрым положительным эффектом (Abrams, 2002; Baghai et al., 2005). Интенсивная ЭСТ, обычно проводимая ежедневно (в блоке), уменьшает высокий уровень смертности, связанный со злокачественной кататонией и бредовой манией (Fink, 1999; Fink and Taylor, 2003).

В случае тяжелых, угрожающих жизни побочных эффектов антидепрессантов и у пациентов с психотической депрессией, также в случае тяжелых побочных эффектов от антидепрессантов ЭСТ может стать безопасным методом выбора. Это также относится к пациентам, страдающим тяжелыми соматическими заболеваниями, если есть риск ухудшения в связи с приемом антидепрессивной и антипсихотической фармакотерапии (Beliles and Stoudemire, 1998; Franco-Bronson, 1996; Rothschild, 1996).

Кроме вышесказанного, длительное или хроническое течение заболевания является неблагоприятным признаком исхода депрессивного расстройства в смысле высокого риска резистентности к терапии лекарствами и ЭСТ (Beliles and Stoudemire, 1998; Prudic et al., 1990). Тем не менее первичное использование ЭСТ лимитировано

труднопреодолимой стигмой и даже законными ограничениями применения метода, которые существуют в некоторых юрисдикциях (Ottoson and Fink, 2004).

19.3.2. ЭСТ как терапия второго выбора

Даже если пациенты получают ЭСТ только в редких случаях (сразу после выявления критериев фармакологической резистентности), именно эти терапевтические неудачи являются наиболее частыми показаниями для назначения ЭСТ (Möller, 1997; Prudic et al., 1990; Sackeim et al., 2001; Warneke, 1993). Использование ЭСТ значительно повышает уровень ответа на терапию (Davidson et al., 1978; Folkerts et al., 1997; Kroessler, 1985).

Это особенно оправданно для пациентов, страдающих психотической депрессией, даже если антипсихотическая терапия использовалась адекватно (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001; Folkerts et al., 1997). Чрезвычайно выраженные побочные эффекты антидепрессантов, соматические коморбидные проявления во время фармакотерапии (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001; Rasmussen et al., 2002) или утяжеление депрессивных симптомов, в том числе тяжелая суицидальность, во время антидепрессивной фармакотерапии также могут стать основанием для назначения курсов ЭСТ (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001).

Первичные, вторичные и крайние показания для назначения ЭСТ представлены в *табл. 26*.

19.3.3. Эффективность ЭСТ при депрессивных синдромах различной этиологии

19.3.3.1. Униполярная депрессия

Общая эффективность и предпочтение ЭСТ в сравнении с терапией антидепрессантами показана в контролируемых клинических исследованиях и мета-анализах (ЭСТ отчетная группа, 2003). Отмечалось 80-90% (Prudic et al., 1990; Prudic et al., 1996) и даже 100% (Sackeim et al., 2001) ответа на ЭСТ. Кроме того, довольно высокий уровень ответа, около 50-60%, был описан у пациентов, получавших унилатеральную ЭСТ после некоторых неудач медикаментозного лечения (Sackeim et al., 2000). Тем не менее в последних работах говорится об уровне ответа 80%, превышающем уровень ответа при фармакотерапии (до 70%), а уровень ремиссии 75% (до 87% в работах по изучению психотической депрессии) составил у пациентов

Таблица 26. Показания⁷⁴ для электросудорожной терапии (адаптировано по Baghai et al., 2005)

Категории назначения ЭСТ	Состояния
ЭСТ как терапия первого выбора	<ul style="list-style-type: none"> • Фебрильная кататония* • Злокачественный нейролептический синдром* • Тяжелый депрессивный эпизод** • Шизоаффективный психоз** • Шизофрения**,** • в случае опасных для жизни и крайне тяжелых побочных эффектов от психофармакотерапии
ЭСТ как терапия второго выбора	Резистентность к лекарственной терапии при <ul style="list-style-type: none"> • депрессии • шизоаффективных психозах • шизофрении • мании • депрессии или психотических симптомах в случае органических заболеваний
Крайние случаи использования ЭСТ	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение резистентного обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) • Лечение резистентных дискинезий • Лечение резистентного синдрома Туретта • Лечение резистентной эпилепсии • Лечение резистентной болезни Паркинсона

* Fink and Taylor, 2003.

** С суицидальностью, которая может стать неуправляемой даже в специальных отделениях больницы, психотическими симптомами или депрессивным ступором, с позитивными симптомами или острой опасностью для себя или для других.

*** Fink and Sackeim, 1996.

с БДР, получавших оптимальную ЭСТ (Husain et al., 2004; Kellner et al., 2005; O'Connor et al., 2001; Petrides et al., 2001).

Описано улучшение на 20% в сравнении с трициклическими антидепрессантами и на 45% при сравнении с ИМАО (Janicak et al., 1985), также как и улучшение по сравнению с СИОЗС – пароксетином (Folkerts et al., 1997). Кроме того, опубликованы данные о более быстром улучшении в сравнении с фармакотерапевтическим подходом (Abrams, 2002; Petrides et al., 2001; Petrides et al., 1996; Sackeim et al., 1993). Большинство пациентов показывает более быстрый терапевтический ответ во время лечения ЭСТ в сравнении с фармакотерапией (Sackeim et al., 1987). Кроме того, было описано преимущество, касающееся скорости ответа при сходной эффективности фармакотерапевтических подходов, таких как добавление ли-

тия к ТЦА (Sackeim et al., 1993) после недостаточного эффекта при лечении ТЦА. Предполагался относительно больший терапевтический интервал до появления полной ремиссии у пациентов, получавших ЭСТ после недостаточного эффекта фармакотерапии.

В упомянутых публикациях использовалась низкоинтенсивная (lower stimulation energy) стимуляционная билатеральная ЭСТ, что показало большую эффективность, чем унилатеральная ЭСТ (ECT review group, 2003; Sackeim et al., 1987; Sackeim et al., 1993). К тому же унилатеральная ЭСТ может достигнуть уровня эффективности, идентичного с билатеральной ЭСТ, если режим дозирования превысит в 6-8 раз титруемый судорожный порог (McCall et al., 2000; Sackeim et al., 2000).

19.3.3.2. Биполярная депрессия

ЭСТ – эффективный метод антидепрессивной терапии независимо от того, развился ли депрессивный эпизод при БДР или биполярном расстройстве (Abrams, 2002; American Psychiatric As-

⁷⁴ЭСТ показана как терапия первого или второго выбора на основе широкого клинического консенсуса, опирающегося на открытые исследования и наблюдательные данные. В случаях, касающихся депрессии и шизофрении, речь идет об опубликованных РКИ (ECT review group, 2003; Tharyan, 2000; Tharyan and Adams, 2005).

sociation Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001). Как описано в гл. 5.2.2, повышение риска инверсии, т.е. развития противоположных состояний, таких как гипомания или мания, можно наблюдать во время любой высокоэффективной терапии антидепрессантами. Редкие случаи инверсии – переключения из депрессии в манию – могут появляться и во время курса ЭСТ (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001), но отсутствие рандомизированных контролируемых испытаний и частота инверсии при терапии любым антидепрессантом до 30% дает основание рассматривать эти клинические наблюдения как артефакты (Taylor and Fink, 2006). В противоположность терапии антидепрессантами не требуется прекращения терапии, т.к. ЭСТ обладает антиманиакальными свойствами. Даже возможно назначение комбинированной терапии ЭСТ и антиконвульсантами в случае urgentных показаний для стабилизации состояния, что может дать клиническое преимущество (Aarre et al., 2002; Pearman et al., 1995; Zarate et al., 1997).

19.3.3.3. Дистимия и двойная депрессия

Хроническая депрессия в случае дистимии не является показанием для назначения ЭСТ. Тем не менее если выявляются диагностические критерии БДР или двойной депрессии, дистимия – это не предиктор плохой эффективности ЭСТ (Abrams, 2002; American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001).

19.3.3.4. Депрессивные синдромы при обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР)

У пациентов, страдающих ОКР и не реагирующих на фармакотерапию, можно ожидать ответ на ЭСТ, если ОКР сопровождается депрессивными синдромами (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001), которые нередки в этом случае. Также есть данные об использовании ЭСТ на стадии стабилизирующей терапии ОКР (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001).

19.3.3.5. Коморбидные расстройства личности

Коморбидные расстройства личности – предиктор слабого ответа на терапии ЭСТ, и необходима осторожность при рекомендации ЭСТ у таких пациентов (Abrams, 2002; O'Connor et al., 2001). Тем не менее назначение ЭСТ не должно исключаться у пациентов, страдающих БДР с коморбидны-

ми личностными расстройствами в случае фармакологической резистентности (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001). Информация о более низком уровне терапевтического ответа должна включаться в информацию для пациента о возможных исходах терапии.

19.3.3.6. Органическая депрессия вследствие соматических расстройств

У пациентов, страдающих вторичной депрессией, ассоциированной с соматическими заболеваниями, выявляется более низкий уровень ответа на фармакотерапию и на ЭСТ (Black et al., 1993; Coryell et al., 1997; Krystal and Coffey, 1997) по сравнению с БДР. Тем не менее ЭСТ клинически эффективна у пациентов, страдающих депрессией после инсульта («постинсультная депрессия») (Krystal and Coffey, 1997; Sackeim et al., 1987; Sackeim et al., 2000). Но, конечно, у этой группы пациентов риск развития органических расстройств должен особенно детально рассматриваться при проведении междисциплинарной неврологической и психиатрической оценки состояния.

19.3.4. Комбинация ЭСТ и антидепрессантов

Большинство пациентов, у которых решается вопрос об ЭСТ, получали комбинированную терапию препаратами. Несмотря на это, можно ожидать высокий уровень ремиссии (до 90% при психотической депрессии) при использовании ЭСТ (Abrams, 2002; Husain et al., 2004; Petrides et al., 2001). Использование билатеральной или высокоинтенсивной (high-dose stimulation) унилатеральной стимуляции может увеличить эффективность ЭСТ (Husain et al., 2004; Sackeim et al., 2000). Другой методикой для усиления эффекта ЭСТ может стать одновременное назначение антидепрессантов. Вместе с тем результаты исследований по предполагаемой пользе комбинации ЭСТ и ТЦА (Lauritzen et al., 1996; Nelson and Benjamin, 1989) и данные о недостаточной целесообразности одновременного назначения других препаратов, типа СИОЗС, до сих пор противоречивы (Lauritzen et al., 1996), а эффективность сочетания ЭСТ с такими современными антидепрессантами, как препараты двойного действия миртазапин, дулоксетин и венлафаксин, никогда не изучались в контролируемых исследованиях. Тем не менее имеются некоторые данные о безопасности, например, венлафаксина в дозе ниже 300 мг/с при комбинации с ЭСТ. В высоких дозах, более 300 мг/с, побочные эффекты со стороны сердечно-

сосудистой системы, такие как транзиторная экстрасистолия или брадикардия, более часты, если терапия венлафаксином комбинируется с анестезией пропофолом во время ЭСТ (Gonzales-Pinto et al., 1996).

19.3. 5. Стабилизирующая ЭСТ⁷⁵

Как описано в гл. 9.2, кроме фармакологической и психотерапевтической стабилизирующей терапии, особенно после неудачи с психофармакотерапией, ЭСТ также является эффективным методом стабилизирующей терапии (Fink et al., 1996a; Kellner et al., 2005; Sartorius and Henn, 2005a; Sartorius and Henn, 2005b), даже если научные доказательства использования ЭСТ в этом качестве ограничены в связи с отсутствием контролируемых исследований. Стабилизирующая ЭСТ предполагается в случае рекуррентности депрессивных проявлений, несмотря на адекватно назначенную пролонгированную фармакотерапию. Даже если в анамнезе пациента установлен повышенный риск рекуррентности депрессии во время стабилизирующей фармакотерапии, включающей антидепрессанты и тимостабилизаторы, С-ЭСТ должна стать частью планируемого лечения (Frey et al., 2001; McCall et al., 2001; Rabheri and Persad, 1997). Для пролонгирования терапевтического интервала используется обычная клиническая процедура с опорой на индивидуальные клинические требования. В последующем обычно применяют еженедельную процедуру в течение 4-8 недель, затем раз в 2 недели, затем раз в 4 недели. Такая частота ЭСТ должна продолжаться по крайней мере 6 месяцев. Часто используемая альтернативная стратегия, т.е. процедура время от времени (*cafeteria style*), представляет собой сугубо индивидуальное решение, показана ли С-ЭСТ, когда регистрируются первые признаки возобновления депрессивных симптомов (Abrams, 2002; Fink et al., 1996a). Регулярная еженедельная оценка состояния помогает судить о необходимости сокращения периодов, свободных от терапии, на индивидуальной основе.

⁷⁵Термины *стабилизирующая терапия (continuation treatment)* и *стабилизирующая ЭСТ (С-ЭСТ)* преимущественно используются для характеристики поддерживающей терапии после успешного лечения возникшей фазы. Иногда выделяют *стабилизирующую и поддерживающую (maintenance) терапию и поддерживающую ЭСТ (П-ЭСТ)* (Sartorius et al., 2005a) в связи с теоретическими положениями о переходе на профилактическое лечение для предотвращения развития нового эпизода депрессии, хотя этот временной раздел не может быть точно определен для каждого пациента.

19.3. 6. Безопасность

В общем, ЭСТ — один из наиболее хорошо переносимых антидепрессивных методов лечения с низким риском развития тяжелых осложнений, даже ниже, чем во время использования ТЦА (Abrams, 2002; American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001). Уровень смертности во время использования ЭСТ варьируется между 1:50000 и 1:25000 (Abrams, 2002; American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001). Тяжелые побочные эффекты отмечаются реже чем у 1 на 10000 больных, что было особо отмечено (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001). ЭСТ, таким образом, представляется наиболее безопасным медицинским методом, не требующим анестезии. Клинические состояния, требующие особого внимания до и во время ЭСТ, описаны (Abrams, 2002; Baghai et al., 2005) и представлены в *табл. 27*.

19.3.7. Побочные эффекты

19.3.7.1. Соматические побочные эффекты

Наиболее частыми непосредственными побочными эффектами ЭСТ являются головная боль, тошнота и рвота (зависящая от анестетика). До 45% пациентов отмечают появление головной боли, которая купируется симптоматически с помощью таких анальгетиков, как аспирин или парацетамол, или, если возникают тяжелые головные боли, путем смены вызвавшей их терапии. В этом случае триптаны, например суматриптан, могут быть назначены перорально или интраназально (Angst et al., 1992). Тошнота возникает изредка после внутривенной анестезии и может быть купирована с помощью метоклопрамида. Другими редкими осложнениями ЭСТ могут быть сердечно-сосудистые нарушения, возникающие при анестезии. В редких случаях припадок продолжается за пределами ожидаемых 30 сек. до 180 сек. (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001). Такой риск предположительно выше у пациентов, получающих теофиллин (Grogan et al., 1995; Rao et al., 1993). Для купирования анестезиолог или психиатр останавливают судорожное состояние путем внутривенного назначения бензодиазепинов (например диазепам), анестетиков или других антиконвульсантов. Это состояние лучше всего проверяется иктальным и постиктальным мониторингом ЭСТ (Grogan et al., 1995), который можно также использовать в лечении несудорожных припадков,

Таблица 27. Клинические состояния, требующие особого внимания до и во время ЭСТ (адаптировано по Baghai et al., 2005)

Категория	Клиническое состояние
Повышение внутричерепного давления*	В настоящее время
Инсульт*	Не более 3 месяцев назад
Инфаркт миокарда*	Не более 3 месяцев назад
Опухоль головного мозга*	Включая отек мозга
Риск летальных побочных эффектов анестезии	В настоящее время
Сердечно-сосудистые расстройства	Сердечные аритмии, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (более 3 мес. назад), сердечная недостаточность, пороки сердца, нелеченая гипер- или гипотония, аневризма аорты
Другие заболевания	Нарушение коагуляции крови, тяжелая печеночная недостаточность, феохромоцитомы
Неврологические расстройства	Мозговые новообразования, кровоизлияния в мозг, пороки развития сосудов мозга, ишемия мозга, церебральные инфекции, гидроцефалия, деменция, болезни базальных ганглиев, краниотомии, тяжелые черепно-мозговые травмы
Болезни опорно-двигательного аппарата	Остеопороз
Грыжа пищевода	Повышает риск аспирации, рекомендуется интубация
Одновременное назначение фармакотерапии	Если повышается или нивелируется эффект ЭСТ

* В прежние времена предполагалось как абсолютное противопоказание; сейчас необходима индивидуальная оценка степени риска и пользы от проводимой терапии.

редко возникающих после ЭСТ (Grogan et al., 1995; Rao et al., 1993).

В случае пролонгирования мышечной релаксации в связи с предрасположенностью или терапией литием (Hill et al., 1977; Reimherr et al., 1977) необходима более длительная искусственная вентиляция легких и последовательное измерение насыщаемости кислородом с помощью пальца или пульсовой оксиметрии для профилактики гипоксии. Мышечная боль предотвращается адекватной мышечной релаксацией и наблюдается редко.

У пациентов, страдающих биполярной депрессией, ЭСТ, как и любой другой антидепрессивный агент, может вызвать гипоманию или манию («инверсию») (Angst et al., 1992). Может быть использовано одновременное добавление лития (Zarate, Jr. et al., 1997), несмотря на более высокий риск побочных эффектов, таких как пролонгированная мышечная релаксация и спутанность сознания. Использование тимостабилизаторов, таких как вальпроаты или карбамазепин, возможно, несмотря на их противосудорожные свойства

(Zarate, Jr. et al., 1997). Обе методики могут значительно снижать инверсии аффекта.

19.3.7.2. Когнитивные побочные эффекты

Все пациенты находятся в состоянии спутанности после припадка. Продолжительность и тяжесть спутанности после припадка варьируются в зависимости от возраста пациента (у пожилых лиц спутанность более тяжелая и более длительная), дозировки и типа анестезии, характеристики препаратов, психоактивных и соматических, которые могли быть назначены больному. Специальное внимание уделяется седатикам и анксиолитикам, антипсихотикам и литию, которые могут усилить спутанность сознания.

Типичными побочными эффектами, которые более заметны при билатеральной, чем при унилатеральной ЭСТ, и при более высоких дозах электростимуляции (ЕСТ review group, 2003), являются транзиторные когнитивные нарушения. Они включают в себя кратковременные нарушения памяти у 30% пациентов, получавших

ЭСТ (van Waarde and Stek, 2001). Постиктальное помрачение сознания, в том числе длительный период дезориентировки, и нарушения памяти, в том числе антероградная и ретроградная амнезия, могут различаться от редко возникающих нарушений до нарушения автобиографической долговременной памяти (Lisanby et al., 2000). К тому же может развиваться когнитивный дефицит, не зависящий от нарушений памяти, в частности затруднение концентрации внимания. У отдельных пациентов могут возникнуть трудности дифференцирования когнитивных побочных эффектов ЭСТ и когнитивных нарушений, вызванных самой депрессией (Lisanby et al., 2003a). В силу этого существует ряд пациентов, у которых происходит уменьшение когнитивных нарушений после курса ЭСТ (Devanand et al., 1991).

Как уже описывалось, уровень когнитивных нарушений зависит от дозировки и метода электрической стимуляции (Devanand et al., 1991; Krystal and Coffey, 1997). Иногда у пациентов возникает глубокая и стойкая потеря памяти, значительно влияющая на их способность возвращаться к работе. Такие состояния крайне редки, но свидетельствуют против назначения ЭСТ (Abrams, 2002; Ottoson et al., 2004).

Тем не менее последние достижения в использовании ЭСТ включают методики сохранения хорошего терапевтического эффекта вместе с лучшей переносимостью в отношении когнитивных нарушений. Использование модифицированных ЭСТ техник (Ghaziuddin et al., 2000), в том числе унилатеральной и бифронтальной пульсовой волновой стимуляции, анестезии с мышечной релаксацией и достаточной оксигенацией, может существенно снизить риск развития этих осложнений (Ghaziuddin et al., 2000; Sackeim et al., 1993; Sackeim et al., 2000).

Если, несмотря на все эти предосторожности, развиваются когнитивные нарушения, можно наблюдать быстрое улучшение в течение 1-4 недель у большинства больных (Ghaziuddin et al., 2000). Дополнительные исследования показали полную обратимость когнитивных побочных эффектов после курса ЭСТ (Ghaziuddin et al., 2000; Krause et al., 1988) или даже улучшение по сравнению с периодом времени до проведения ЭСТ (Baghai et al., 2005; Krause et al., 1988). Множество отчетов о случаях, серии случаев и контролируемые исследования подтверждают, что ЭСТ не вызывает длительных функциональных (Krause et al., 1988) или каких-либо структурных повреждений в центральной нервной системе (Devanand et al., 1991; Krause et al., 1988; Lisanby et al., 2003b).

19.3.8. Клинические предостережения и специальные положения

На основе многих десятилетий исследований и клинического опыта клиницисты разработали протоколы безопасной ЭСТ у пациентов с учетом их возраста, медицинского статуса, физического состояния.

Состояниями, включающими более высокий риск соматических нарушений, являются недавний инфаркт миокарда и инсульт, высокое внутричерепное давление с риском грыжеобразования и любой медицинский и анестезиологический риск развития тяжелых и витальных осложнений. Хорошо купированные, эти состояния становятся относительным противопоказанием, и необходимо оценить соотношение риска развития побочных эффектов и пользы от терапии индивидуально для каждого пациента. Другими состояниями, включающими повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, могут быть ишемическая болезнь сердца, аритмии, недостаточно контролируемая лечением гипертония или аневризма. Другие медицинские состояния, такие как тяжелые легочные или печеночные заболевания, нарушения коагуляции крови и нелеченная феохромоцитома, могут повышать опасность ЭСТ и анестезии. Неврологические заболевания, такие как опухоль или кровоизлияние в мозг, пороки развития сосудов, ишемия мозга, острые инфекции и др., увеличивают терапевтическую опасность. В общем, каждый фактор, повышающий опасность развития побочных эффектов ЭСТ или анестезии, должен приниматься во внимание. При наличии этих специфических состояний необходима междисциплинарная врачебная комиссия. Впоследствии высокий риск развития соматических осложнений должен сравниваться с отсутствием адекватной терапии или большей длительностью психического заболевания. Пациенты и официальные опекуны должны быть информированы о соотношении пользы и риска побочных эффектов, чтобы прийти к общему решению.

19.4. Приложение 4. Подробная информация о транскраниальной магнитной стимуляции

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) была предложена Barker (1985) как неинвазивный инструмент для электромагнитной стимуляции первичной двигательной коры у человека (Lisanby et al., 2003b). Позднее интенсивно повторяющаяся ТМС (rTMS) стала мощным исследовательским инструментом в нейрофизиологии и

в когнитивных нейробиологических исследованиях. Обычно rTMS применяют с фокусом на область префронтальной дорсолатеральной коры, что основано на имитационных данных, показывающих обратимые функциональные изменения в этой области при использовании различных нейровизуальных методик. В большинстве исследований выбрана левая префронтальная кора в связи с наблюдаемой асимметрией префронтальных функций, ассоциированных с «большой депрессией» (Lisanby et al., 2003b). В работах использовалось большое количество различных стимуляционных характеристик, например частота и интенсивность стимуляции, и только в некоторых исследованиях сравнивались различные терапевтические методики (Padberg and Möller, 2003). Обычная продолжительность лечения составляла от 1 до 4 недель терапии, и в большинстве работ rTMS использовалась как дополнительная процедура к постоянной лекарственной антидепрессивной терапии.

Было проведено около 25 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний, включающих около 750 пациентов, страдающих большими депрессивными эпизодами, для изучения безопасности и эффективности rTMS как антидепрессивного вмешательства (Berman et al., 2000b; Burt et al., 2002; Dolberg et al., 2002; Garcia-Toro et al., 2001a; Garcia-Toro et al., 2001b; Kauffmann et al., 2004; Loo et al., 2003; Miniussi et al., 2005; Mosimann et al., 2004; Nahas et al., 2003; Padberg and Möller, 1999; Padberg and Möller, 2002; Padberg and Möller, 2003; Pascual-Leone et al., 1996; Rossini et al., 2005). В большинстве этих испытаний наблюдались значимые различия между плацебо и новым методом, когда антидепрессивные эффекты ранжировались от умеренных до значительных. Вследствие методологических ограничений многих из этих испытаний из-за очень маленьких объемов выборки, иногда даже в тех работах, где использовались 3 терапевтические группы, трудностей контролирования плацебо rTMS эффекта, модифицированных двойных слепых методик с персональным назначением rTMS, когда врачи осведомлены о назначении и пациенте, а также оценки психиатров, не знающих о проведении методики, и коротких периодов наблюдения необходимый уровень доказательств хотя и достигался, но полученные данные еще нуждаются в усовершенствовании. Было проведено несколько мета-анализов (Burt et al., 2002; Couturier, 2005; Ebmeier et al., 2006; Garcia-Toro et al., 2001a; Martin et al., 2003; Pascual-Leone et al., 1996; Schulze-Rauschenbach et al., 2005). Большинство этих работ поддерживают мнение об

антидепрессивной эффективности rTMS, но клинические эффекты не слишком выражены и клиническое значение остается сомнительным. rTMS также сравнивалась с ЭСТ в пяти параллельных исследованиях (Grunhaus et al., 2000; Grunhaus et al., 2003; Pridmore et al., 2000; Schulze-Rauschenbach et al., 2005). В этих работах было обнаружено, что rTMS сравнима по эффективности с ЭСТ у пациентов, страдающих большими депрессивными эпизодами без соматических проявлений, но имеющих психотический уровень депрессии (Grunhaus et al., 2000). Удивительно, что только в одном исследовании сравнивались различные варианты rTMS с фармакотерапией антидепрессантом (кломипрамином), однако никакие выразительные объяснения результатов в плане эффективности не были возможны в силу малой выборки терапевтической группы (Lisanby et al., 2001b). Четыре исследования изучали комбинированное лечение активной rTMS и антидепрессантом в сравнении с симуляцией rTMS и антидепрессантом в целях ответа на вопрос, может ли rTMS повышать эффективность антидепрессантов (Lisanby et al., 2001b; Rumi et al., 2005). Только в одном исследовании, где rTMS комбинировалась с амитриптилином, было обнаружено значительное преобладание эффективности комбинированной активной терапии (Rumi et al., 2005), тогда как другие работы, где использовались СИОЗС и другие препараты, не обнаружили значимой разницы между терапевтическими группами. Эти результаты подтверждают, что rTMS может быть частично эффективной при комбинации с некоторыми психофармакологическими средствами, и эта гипотеза должна обязательно учитываться при проведении будущих исследований. Отдельно от единичных работ и отчетов о единичных случаях, немного известно относительно стабильности эффектов и потенциальной поддержки терапевтической тактики (Pascual-Leone et al., 1996), и наиболее достоверные данные указывают на кратковременные эффекты после завершения rTMS терапии (Pascual-Leone et al., 1996; Schuele et al., 2003).

rTMS была разработана как безопасный и хорошо переносимый пациентами метод в пределах определенного ряда характеристик стимуляции (Wassermann, 1998). К побочным эффектам относятся риск развития припадка, что увеличивается с повышением интенсивности и частоты стимуляции, также как с более коротким промежуточным интервалом. С тех пор как были опубликованы критерии безопасности для ограничения этих характеристик стимуляции, не наблюдалось ни одного припадка, если выполнялись данные

ограничения. Часто наблюдаемые побочные эффекты — это легкие локальные болезненные остаточные эффекты стимуляции головы, включающие в себя мышечные подергивания скальпа, транзиторные головные боли после стимуляции и единичные случаи вегетативных реакций, в том числе головокружения и обмороки. Клиническими противопоказаниями являются имплантаты (водители ритма), интракраниальные типы ферромагнетиков, эпилептические припадки в анамнезе и травмы головного мозга или хирургические вмешательства. Определенное внимание должно также уделяться психиатрическим побочным эффектам rTMS, которые включают риск перехода в гипоманию / маниакальные состояния, особенно у пациентов с биполярным расстройством, и манифестацию психотических симптомов (Padberg and Möller, 2003; Rush et al., 2000).

В заключение следует обратить внимание на данные об антидепрессивной эффективности высокочастотной rTMS на левую дорсолатеральную префронтальную кору, применяемой в течение 2-4 недель, и rTMS может быть успешно использована как вспомогательное средство при антидепрессивной терапии. Оказалось, что пациенты с психотическими симптомами дают слабый ответ на rTMS. Нет доказательств того, что антидепрессивный эффект, ассоциированный с rTMS, остается стабильным после прекращения терапии. Поэтому стабилизирующая терапия должна планироваться и начинаться в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Нет еще достаточно обоснованных доказательств антидепрессивной эффективности rTMS в связи с известными методологическими ограничениями предыдущих клинических испытаний, ожидаются результаты нескольких проводимых плацебо-контролируемых мультицентровых исследований в США и Германии, чтобы прояснить роль rTMS как вида антидепрессивной терапии.

19.5. Приложение 5. Дополнительная информация о стимуляции блуждающего нерва (VNS)

В 80-е и 90-е гг. прошлого столетия VNS разрабатывалась на животных в связи с предполагаемой антиконвульсивной активностью и была одобрена FDA (США) и внедрена в обычную терапевтическую практику лечения резистентных фокальных припадков около 10 лет назад.

Теоретический анализ функциональной анатомии блуждающего нерва, разрабатываемой не только в областях мозга, имеющих значение для

контролирования настроения и эмоций, но также и результаты научных наблюдений изменений настроения у пациентов с эпилепсией, перенесших VNS, послужили отправной точкой использования VNS при депрессивных расстройствах (George et al., 2003). Для проведения VNS использовалась система нейрокибернетического протезирования (NCP), состоящая из пульсового генератора, имплантированного в грудную клетку, и подкожно имплантированных биполярных подводящих проводков, сцепленных с левым блуждающим нервом. Эта система было исследована в серии открытых и контролируемых испытаний согласно специальной программе, и недавно были опубликованы результаты полного исследования (George et al., 2005; Nahas et al., 2005; Rush et al., 2000; Rush et al., 2005b; Rush et al., 2005a; Sackeim et al., 2001).

Первое открытое исследование (D-01) клинически показало выраженность эффектов в период свыше 2 лет, уровень ответа составил 42-45% (если отмечалась редукция по крайней мере 50% баллов по шкале депрессии Гамильтона (HRSD)) и уровень ремиссии составил 21-22% (Rush et al., 2000; Sackeim et al., 2001). Однако все пациенты, включенные в первое открытое исследование, получали дополнительную терапию антидепрессантами, которая также менялась с течением времени. Многообещающие результаты этого открытого пилотного исследования дали основу для проведения двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового исследования (D-02), включающего 235 пациентов, которые получали как активную, так и плацебо-стимуляцию в течение 10-недельного периода (Rush et al., 2005a). После завершения купирующего периода терапии все пациенты получали стабилизирующую терапию, и недавно были опубликованы долгосрочные данные о 205 пациентах после 12-месячной стимуляции (Rush et al., 2005b). Пациенты из контрольной плацебо-группы также получали активную терапию в течение длительного периода, и здесь допускались изменения при одновременном лечении препаратами и психотерапией, согласно клиническим требованиям («обычная терапия» — «treatment as usual» — TAU). Первичным критерием эффективности настоящего исследования стало количество респондеров в терапевтической группе. В остром периоде исследования не наблюдалось разницы между различными группами пациентов (15% ответа при активной терапии против 10% ответа в плацебо-группе), не было найдено значимых различий и при использовании вторичных критериев эффективности — шкалы оценки и самооценки (Rush et al., 2005a).

Отрицательные результаты этого исследования были интерпретированы как низкий уровень интенсивности стимуляции, использованной в активной группе (0,67 мА против 0,96 мА в D-01). Чтобы разрешить вопрос клинической значимости долговременной эффективности терапии, было начато сравнительное исследование (D-04), включающее 124 пациента, которые получали только — TAU (George et al., 2005). Это исследование имело те же заключительные критерии, что и D-02 исследование: хронический депрессивный эпизод (в течение более 2 лет) или рекуррентная депрессия (4 эпизода, в том числе и настоящий эпизод), уровень шкалы HRSD более 20 баллов и отсутствие ответа после назначения 2-4 подходящих антидепрессантов. Спустя 12 месяцев клинический ответ наблюдался у 29,8% пациентов, включенных в D-02 исследование, тогда как только 12,5% респондеров отмечалось в D-04 исследовании, ремиссия была достигнута в 17,1% в D-02 исследовании в сравнении с 6,7% в D-04 исследовании (George et al., 2005).

Что касается безопасности VNS, результаты исследований по эпилепсии были надежно подтверждены. После активного периода терапии в D-02 исследовании появились вокальные нарушения у 55% пациентов против 3% из контрольной группы, кашель наблюдался в 24% случаев против 2% контрольной группы, диспноэ — в 19% против 2% контрольной группы, боли в шее — в 16% против менее 1% контрольной группы, дисфагия — в 13% случаев против 0% в контрольной группе, ларингоспазм — в 11% по сравнению 0% в контрольной группе, парестезии — в 10% против 3% в контрольной группе и фарингит в 8% против менее 1% в контрольной группе (Rush et al., 2005a). В течение длительного периода терапии более года большинство этих побочных эффектов значительно снизились, например голосовые нарушения, боли в шее, диспноэ редуцировались на 30-50%, а другие побочные эффекты показали еще более высокий уровень редукции (Rush et al., 2005b).

Основываясь на эффективности и безопасности данных о VNS терапии, VNS недавно была одобрена FDA (США) как адьювантное средство для долгосрочной терапии хронической или рекуррентной депрессии у пациентов от 18 лет, которые перенесли большой депрессивный эпизод и не дали должного ответа на 4 или более адекватно подобранных антидепрессанта.

Несмотря на последнее одобрение FDA, существенные доказательства того, что VNS обладает антидепрессивным эффектом, превышающим плацебо, ограничены и основаны в большинстве на долгосрочных данных, сравниваемых

с традиционным лечением. Необходимо проводить плацебо-контролируемые испытания для прояснения данных, полученных при D-02 исследовании и для обеспечения новых фактов эффективности VNS при депрессии. Из-за инвазивной природы VNS использование ее необходимо ограничить для исключительных клинических случаев, когда существует высокая потребность в таком лечении, другие вмешательства не дали результата и вероятен клинический эффект. VNS должна быть использована только тогда, когда будут найдены исчерпывающие медицинские дополнительные факты.

19.6. Приложение 6. Дополнительная информация по акупунктуре

19.6.1. Эффективность

Согласно факту, что использование дополнительных и альтернативных методов лечения значительно распространено у пациентов, страдающих депрессивными расстройствами (Kessler et al., 2001), необходимо оценить фактические знания об основных терапевтических методах в этой области. Акупунктура имеет длительную историю в восточной культуре, и традиционная китайская медицина описывает влияние акупунктуры на баланс здоровья и энергии в человеческом теле. Традиционная акупунктура заключается во введении игл в специальные триггерные точки в различные части тела (Fan, 1992; Meng et al., 1994). Электропунктура (EA) включает электрическую стимуляцию классических триггерных точек с использованием синусовых волн и ундулирующих волн различной частоты. Предполагается влияние на функцию β -рецепторов (Fan, 1992) и центральные серотонинергические (Fan, 1992) и норадренергические (Meng et al., 1994) функции депрессивных пациентов, отвечающих на EA.

Несмотря на большое количество опубликованных работ в этой области, последние отчеты описывают недостаточность доказательств, чтобы оценить эффективность акупунктуры в сравнении с фармакологической антидепрессивной терапией (Smith and Nay, 2005). Причиной такой неопределенности является методологическое качество до сих пор публикуемых исследований. Тем не менее некоторые из контролируемых исследований, представленных ниже, дают информацию о современном положении акупунктуры.

В сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании проводилась терапия с использованием традиционной акупунктуры или

ТЦА амитриптилина у 20 пациентов, страдающих депрессией. Не было найдено значимой разницы между обеими терапевтическими группами, но в связи с относительно малым количеством пациентов полученные данные не имеют большой силы (Yang et al., 1994). Дальнейшее изучение ЕА в сравнении с амитриптилином и плацебо проводилось в двух разделенных исследовательских группах. Не было найдено значимых различий лечебных эффектов в обеих терапевтических группах. Описан лучший терапевтический эффект в отношении тревоги и когнитивных симптомов после акупунктуры (Allen et al., 1998). Другие работы сравнивали (у 34 больных) влияние акупунктуры на депрессию и на другие заболевания у пациентов, выбранных по листу ожидания. Китайские врачи отмечают не слишком значительное различие между лечением акупунктурой и лечением амитриптилином (Luo et al., 1988; Luo et al., 1990b; Luo et al., 1990a; Luo et al., 1995; Luo et al., 1998; Meng et al., 2002).

Пациенты, получавшие акупунктуру, ориентированную на терапию депрессии, показали большее улучшение, чем пациенты, получавшие неспецифическую акупунктуру, но не было найдено значимых различий между первой группой пациентов и плацебо-эффектом у пациентов, выбранных по листу ожидания (Allen and Schnyer, 1998). Единичное слепое исследование сравнивало также специфическую антидепрессивную и неспецифическую акупунктуру с монотерапией миансерином у 70 пациентов. Дополнительное использование акупунктуры лучше редуцировало симптомы депрессии, чем при терапии только миансерином. Не было значимых различий между обеими формами акупунктуры (Roschke et al., 2000). Кроме того, специфическая акупунктура показала большее и более продолжительное снижение выраженности симптомов у женщин, страдающих депрессией во время беременности (Manber et al., 2004). Другие авторы описывают некоторые факты клинической эффективности акупунктуры, но упоминают о соблюдении требований к дальнейшим испытаниям, прежде чем давать рекомендации (Gallagher et al., 2001; Manber et al., 2002). Кроме того, необходимо констатировать, что требуются не только рандомизированные контролируемые испытания адекватной мощности терапии, но также детальное описание стандартизированных процедур при акупунктуре, чтобы можно было сравнивать различные методики. Также необходимо определить адекватные процедуры «ослепления» для врачей и пациентов в клинических испытаниях, наряду со стандартизацией измерения ре-

зультатов, прежде чем давать клинические и научные рекомендации (Smith and Hay, 2005).

19.6.2. Безопасность и переносимость

Описана надежная безопасность и переносимость акупунктуры. Особенно в исследованиях по сравнению ТЦА и акупунктуры обычные побочные эффекты были намного меньше в группе лечения акупунктурой (American Psychiatric Association, 1994). Работ по сравнению с новыми, с лучшей переносимостью, антидепрессантами до сих пор не было опубликовано.

19.7. Приложение 7. Дополнительная информация о методах хронотерапии: светотерапии и терапии бодрствованием

Методы хронотерапии связаны с модулированием циркадианных и сезонных ритмов регуляции настроения и сна. Эти процедуры включают терапию бодрствованием (депривация сна), сдвиг фаз сна и светотерапию (Wirz-Justice et al., 2005).

19.7.1. Терапия бодрствованием (Wake therapy)

Большое число исследований подтверждают, что большинство пациентов с депрессией, кто воздерживается от ночного сна, быстро обретают облегчение (Kuhs and Toelle, 1991; Ostefeld, 1973; Wu and Bunney, 1990) зачастую с полной, хотя и временной ремиссией. Этот эффект проявляется особенно отчетливо у пациентов с биполярным заболеванием и у больных с выраженными суточными колебаниями и колебаниями день ото дня (Kuhs and Toelle, 1991). Механизм действия неизвестен, но может быть связан с укорочением REM стадии сна, которая, как считается, оказывает депрессогенное влияние (Riemann et al., 1994). Терапия бодрствованием была – и в некоторых странах остается – стандартным методом лечения депрессий, чаще всего как стратегия потенцирования медикаментозной терапии. Терапия бодрствованием используется либо в форме бодрствования в течение всей ночи и до вечера следующего дня (тотальная депривация сна), либо бодрствования в течение второй половины ночи (частичная депривация сна). Варианты процедуры в целях поддержания эффекта включают сдвиг фазы сна после полной депривации постепенно к обычному времени сна, спустя нескольких ночей (Berger et al., 2003; Voderholzer et al., 2003). Известно, что у значительного числа пациентов проявление депрессии возвращается после установления нормального сна (Wu and Bunney, 1990).

Однако вновь разработанные методы, появившиеся в последнее десятилетие, предполагают усиление ответа на антидепрессант с помощью терапии бодрствованием (Neumeister et al., 1996; Wirz-Justice et al., 2005). Простейшая форма просто повторяет терапию бодрствованием в течение нескольких ночей, варьируя интервалы. Простой и хорошо проверенный протокол использует терапию бодрствованием три раза в течение 5 дней (Colombo et al., 2000). Другие методы поддержания эффекта антидепрессантов с помощью депривации сна включают комбинацию того или иного антидепрессанта, пиндолола, лития, терапии ярким светом, и все это оказывается эффективным в плане сокращения риска ухудшений при депрессии после терапии бодрствованием (Benedetti et al., 1999; Colombo et al., 2000; Smeraldi et al., 1999; Szuba et al., 1994). Хотя в большинстве случаев терапия бодрствованием проводится в условиях стационара, включая полустационарный режим для части пациентов, одно исследование было проведено в домашних условиях (Loving et al., 2002). Число переключений в манию при биполярном расстройстве не выше, чем при использовании антидепрессантов (Colombo et al., 1999), а суицидальный риск не повышается (Kuhls and Toelle, 1991; Vovin and Fakturovich, 1985). Целесообразно, тем не менее, предупреждать пациентов о возможном этапе инверсии аффекта в процессе терапии бодрствованием и предусматривать это в протоколе. Существуют некоторые данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с высоким уровнем тревоги и паническими приступами улучшение на терапии бодрствованием выражено меньше, и у них могут развиваться панические приступы на следующий день после депривации сна (Roy-Byrne et al., 1986). Эта сфера исследований еще нуждается во многих испытаниях с соответствующими адекватными контрольными группами, чтобы оценить действительный масштаб эффекта терапии бодрствованием, нужны также исследования с большей длительностью, чтобы оценить тип ухудшения в различных группах пациентов. Руководство по лечению (Benedetti et al., 2006) находится в стадии подготовки.

19.7.2. Светотерапия (Light therapy)

Современное систематическое использование светотерапии в психиатрии восходит к наблюдениям Rosenthal и коллег в ранние 80-е годы XX века, касающимся рекуррентной зимней депрессии, а также к последующим данным о светотерапии как методе, облегчающем депрессивную

симптоматику (Rosenthal et al., 1984). Сезонное аффективное расстройство (SAD) недавно внесено в диагностическую систему DSM-IV как подтип большого депрессивного расстройства («с сезонным патерном») (American Psychiatric Association, 1994). Светотерапия хорошо изучена, ее антидепрессивное действие и хронобиологические эффекты надежно подтверждены во многих клинических исследованиях и нескольких систематических обзорах (Golden et al., 2005; Kripke, 1998; Terman and Terman, 2005; Tuunainen et al., 2004; Winkler et al., 2005b). Светотерапия используется при сезонном аффективном расстройстве как монотерапия, а при несезонных депрессиях (хронической, рекуррентной) и как монотерапия, и как потенцирующая, в сочетании с препаратом. Светотерапия осуществляется с использованием световой камеры с освещением 10 000 люкс, с широким экраном, рассеянным белым флюоресцирующим светом без ультрафиолетовых лучей (за счет специальных фильтров). Изучается также воздействие суженных спектров света с голубым и зеленым оттенками, но данные пока недостаточны, чтобы их рекомендовать к использованию. Кроме того, есть подозрение, что голубой свет отрицательно влияет на сетчатку, вплоть до поражения структуры сетчатки и обострения, связанного с обусловленной возрастом макулярной дегенерацией (Reme et al., 2001). Имеется много типов световых камер, но наиболее широкие экраны, которые излучают диффузный свет, обеспечивают наилучшую переносимость и усиливают ожидаемую стимуляцию сетчатки.

Светотерапия возможна в лабораторных условиях с использованием высоковольтной батареи, но контролируемые данные не показывают преимуществ по сравнению с плацебо (дневным светом). Другим вариантом является последовательно возрастающая симуляция освещения, воспроизводящего лучи восходящего солнца в спальне, куда обычно этот свет не проникает. Этот метод предполагает значительно более низкую интенсивность света, чем терапия ярким светом сразу после пробуждения. Тем не менее в нескольких исследованиях отмечена эффективность процедуры при сезонном аффективном расстройстве, где в зимнее время симулируется весенний восход солнца (Avery and Norden, 1998). Наконец, выход наружу в естественный солнечный свет тоже может быть эффективным вместе с хорошей погодой и благоприятным для утреннего восхода солнца сезоном (Wirz-Justice et al., 1996).

Длительность лечения — от 30 минут до 1 часа, предпочтительно утром после пробуждения. Подтвержден дозозависимый эффект, что позволяет

регулировать режимы лечения с более короткой экспозицией и более высокой интенсивностью (Sondergard et al., 2006; Terman et al., 1990). Для сезонного аффективного расстройства лечение распространяется на весь темный сезон, чтобы предупредить ухудшение (Lam et al., 1999). Для несезонных депрессий светотерапия преимущественно действует как усиливающее средство в комбинации с препаратами. Хотя последние данные показывают только краткий положительный эффект, если светотерапия прерывается (Martiny, 2004; Martiny et al., 2006). При несезонных депрессиях светотерапию оптимально использовать вплоть до достижения ремиссии и продолжать еще по крайней мере 8-12 недель ежедневно.

Данных о каком-либо долговременном нарушении со стороны зрительной системы нет (Reme et al., 2001). Непосредственные побочные эффекты ограничиваются легкими головными болями и расплыванием поля зрения, а также тошнотой и раздражительностью, которых легко избежать, снижая интенсивность света или увеличивая дистанцию от экрана. Возможно появление гипомании, но преимущественно в легкой форме и на короткое время после прекращения светового воздействия. У пациентов с биполярным расстройством светотерапия должна использоваться только в сочетании с приемом тимостабилизаторов (Terman and Terman, 1999).

19.8. Приложение 8. Дополнительная информация о психотерапии

Эмпирически подтвержденные психотерапевтические методики являются эффективной альтернативой и потенцирующим фактором в комбинации с терапией антидепрессантами. Несмотря на то что психотерапии посвящено меньше работ, чем фармакотерапии, рандомизированные контролируемые исследования демонстрировали эффективность некоторых психосоциальных мероприятий в качестве купирующей и поддерживающей терапии, как при использовании монотерапии, так и в комбинации с другими видами лечения, в частности антидепрессантами. Эмпирические методы психотерапии, в большинстве случаев когнитивно-бихевиоральная терапия (СВТ/КБТ) (Beck et al., 1979), интерперсональная терапия (ИРТ/ИПТ) (Weissman et al., 2000) и поведенческая терапия (например Martell et al., 2001), имеют преимущества и недостатки перед фармакотерапией, и в зависимости от индивидуальных сдерживающих факторов депрессивных пациентов эти виды психотерапии могут иметь различную степень пользы для пациентов.

Большинство исследований по исходам психотерапии затрагивают индивидуальную психотерапию, тогда как групповой и семейной психотерапии посвящены только некоторые исследования. Эмпирически валидизированные методы лечения ограничены по времени, сфокусированы на конкретном заболевании и в основном направлены на проблемы, существующие в настоящем времени, а не в прошлом. Из многих форм существующей психотерапии только некоторые получили эмпирическую оценку; антидепрессивная эффективность остальных остается неясной.

19.8.1. Психотерапия как первичное лечение расстройств настроения

После десятилетий, когда психотерапевты избегали структурированных исследований, исследователи в 1970-е гг. начали проводить рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) психотерапии у непсихотических амбулаторных пациентов с депрессивными расстройствами. В дополнение к соответствию исследовательским нормам фармакологических исследований (например случайное распределение, слепая независимая оценка) исследователи издали руководство по определенным исследовательским подходам, таким как КБТ и ИПТ. Терапевтические сессии записывались, чтобы обеспечить строгость соблюдения правил терапевтического исследования врачом, это подкреплялось частой супервизией. Психотерапия сначала сравнивалась с состоянием лиц в листе ожидания или с не поддающимися контакту, но впоследствии также и с активным лечением, включая и антидепрессивную терапию (например Elkin et al., 1989).

Эти испытания привели к повторным доказательствам эффективности КБТ и ИПТ в качестве терапии депрессивных расстройств (Hollon et al., 2002), что привело к их вхождению в национальные и профессиональные терапевтические директивы (American Psychiatric Association, 2000; Depression Guideline Panel, 1993; Karasu et al., 1993; Roth and Fonagy, 2004). При отсутствии субсидирования фарминдустрией психотерапевтические исследователи проводили меньше испытаний, чем исследователи, занимающиеся фармакотерапией. В общем, эмпирически подтвержденные психотерапевтические методики демонстрировали тот же ответ и уровень ремиссии, что и при фармакотерапии у амбулаторных пациентов с депрессивными расстройствами. Психотерапия улучшала настроение и устраняла «деморализацию» быстрее, чем нейровегетативные симптомы

депрессии, противоположный эффект наблюдался при терапии антидепрессантами. Вне острого периода КБТ и ИПТ показали способность обеспечивать профилактику рецидива и возврата симптомов, при более редком назначении (например ежемесячно) в качестве поддерживающей терапии (Frank et al., 1990; Hollon et al., 2005). Исследования по КБТ свидетельствуют, что даже при использовании купирующей психотерапии ее эффект сохраняется длительное время, что обычно не наблюдается в случае окончания фармакотерапии (Hollon et al., 2005). Это предположительно указывает на то, что психотерапия обеспечивает пациентов методом управления новыми психосоциальными проблемами, потенциальными триггерами депрессивного эпизода, которые появляются в их жизни после окончания активного лечения. Эмпирические данные о психотерапии как монотерапии для лечения хронической депрессии редки и менее надежны. Психотерапевтическая система когнитивно-бихевиорального анализа (CPASP) (McCullough, 2003) была так же эффективна, как и нефазодон в качестве как купирующей, так и поддерживающей терапии в одном большом исследовании (n=681) хронических депрессивных расстройств; эффект от комбинации нефазодона и CPASP превышал таковой при монотерапии (Keller et al., 2000). Эти впечатляющие результаты требуют повторения, т.к. на сегодняшний день опубликованы результаты только CPASP. ИПТ и КБТ показали меньший эффект, чем фармакотерапия у пациентов с дистимией (Marcowitz et al., 2005; Ravindran et al., 1999), хотя в одном исследовании комбинация ИПТ и сертралина была экономически рентабельнее, чем только фармакотерапия (Browne et al., 2002).

19.8.2. Комбинированное лечение антидепрессантами и психотерапией

Работы по комбинированной терапии часто опровергаются в связи с недостаточным уровнем доказательств и другими методологическими трудностями. Требуется большой объем выборки, чтобы найти различия между активной монотерапией и комбинированным лечением. Не было еще проведено ни одного исследования, показывающего меньшую эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией антидепрессантами (Manning et al., 1992). По экономическим соображениям комбинированную терапию лучше всего использовать у пациентов с хронической, часто сочетающейся с другими заболеваниями, тяжелой депрессией, или когда существует высокий суицидальный риск (Hollon et al.,

2005b; Rush et al., 1999). В открытом исследовании женщин с депрессией в менопаузе когнитивная терапия усиливала эффективность СИОЗС флуоксетина, особенно при комбинированном лечении. В качестве возможного механизма действия предполагается лучшая нормализация уровней серотонина и норадреналина (Gaszner, 2005).

19.8.3. Психотерапия как дополнение к фармакотерапии

У некоторых пациентов депрессия завершается ремиссией на терапии антидепрессантами, и им не требуется никакого дополнительного лечения. У других, особенно у пациентов с хронической депрессией, можно добиться симптоматического улучшения, однако недостаточного для оптимального функционирования, или остается чувство неуверенности в связи с социальными рисками или трудоустройством. Таким пациентам может помочь дополнительная психотерапия (Marcowitz et al., 1993) с целью повышения их социальной уверенности в себе или разработки набора поведенческих реакций. Кроме того, можно прибегнуть к так называемой непрерывной психотерапии, т.е. к использованию КБТ после ремиссии, достигнутой на антидепрессантах в качестве купирующей терапии (см. обзор Fava and Ruini, 2002).

19.8.4. Различные психотерапевтические методики

Поведенческая психотерапия помогает пациентам планировать приятную деятельность и избегать неприятной, болезненной деятельности. Когнитивная психотерапия, обычно комбинируемая с поведенческими методиками, помогает пациентам идентифицировать когнитивные искажения депрессивной природы, мысли, которые излишне болезненны и пессимистичны и которые мешают потенциально полезной активности. ИПТ определяет депрессию как медицинское заболевание и сосредоточена на связи между настроением и социальными ситуациями или жизненными обстоятельствами; она учит социальным навыкам. Понятно, что эти психотерапевтические методики могут различаться по запросам и эффективности для различных депрессивных пациентов.

В нескольких РКИ прямо сравнивались ИПТ и КБТ (Elkin et al., 1989a; Rossello and Bernal, 1999) или когнитивная и поведенческая психотерапии (Jacobson et al., 1996). Пока не найдено значимых различий в результатах, эти испытания служат для

оценки экспертами результатов терапии. Например, пациенты со сниженной концентрацией внимания могут дать лучший ответ на ИПТ, чем на КБТ, тогда как для улучшения социальных навыков даст лучший эффект КБТ, чем ИПТ (Sotsky et al., 1991). Необходимо проведение намного большего количества исследований по различным методикам психотерапии.

19.8.5. Сравнение медикаментозного лечения и психотерапии

Медикаментозная терапия работает быстрее, чем психотерапия, и ее легче назначать большой популяции, хотя терапевтический альянс в равной степени важен для любого метода антидепрессивной терапии (Krupnick et al., 1996). Согласно эмпирическим оценкам, психотерапия не имеет лекарственных взаимодействий, обладает малыми побочными эффектами и малым риском развития мании у пациентов с биполярным депрессивным расстройством. Она может влиять на социальные стрессовые факторы, такие как семейные неурядицы, которые могут стать потенциальным толчком к развитию депрессивного эпизода. Психотерапия имеет потенциальное преимущество при работе с женщинами во время беременности и кормления; может лучше переноситься подростками, особенно исходя из возникших опасений по поводу селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в этой популяции; и хотя нет достаточных данных о влиянии психотерапии на детей с депрессивными проявлениями, ее можно использовать ввиду неэффективности препаратов. В неиндустриальных странах такая психотерапия может стать единственным возможным, доступным средством терапии депрессии (Bolton et al., 2003). Психотерапия должна быть адаптирована к различным культурам и направлена на специфические нужды и уязвимые места представителей этих культур.

Психотерапия не предназначена для лечения депрессии с психотическими симптомами и для монотерапии биполярного расстройства (Frank et al., 2005; Markowitz et al., 2003). Некоторые пациенты с тяжелой депрессией могут быть слишком истощены для эффективных занятий психотерапией. Предпочтения пациентов — это предиктор исхода лечения и, следовательно, заслуживают рассмотрения при выборе терапии. На основе результатов проведенных исследований эффективности ИПТ и КБТ эти методы психотерапии должны быть включены в алгоритм стандартного лечения депрессивных расстройств.

19.8.6. Отношение к КБТ и ИПТ в Корее

Доказательная медицина начала оказывать влияние и на сферу психического здоровья в ответ на требования ведения финансовой отчетности и с учетом документально подтвержденных различий между научными данными и реальной практикой (Chatterjee et al., 2006). Психотерапия широко практикуется, но изучалась менее интенсивно, чем фармакотерапия, поскольку такие исследования не спонсируются индустрией. Тем не менее несколько исследований продемонстрировали эффективность психологических подходов у пациентов с депрессией.

В практических руководствах, опубликованных в нескольких странах, включая Великобританию (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2004), США (Beutler et al., 2000) и Канаду (Segal et al., 2001b; Segal et al., 2001a), говорится, что такие методы психотерапии депрессии, как КБТ и ИПТ, столь же эффективны, как и препараты (DeRubeis et al., 1999; DeRubeis et al., 2005; Hollon et al., 2002).

В Корее широко применяется фармакотерапия депрессии. Используется и КБТ, но были опубликованы всего несколько РКИ применения этого метода у пациентов с депрессией. Кроме того, специалисты в области психического здоровья мало осведомлены о ИПТ. Возможно, наиболее серьезная проблема — недостаточное количество ИПТ терапевтов (или супервизоров) и нехватка систематических обучающих программ.

Эффективные методы психотерапии, такие как КБТ и ИПТ, являются одновременно первичным методом лечения и альтернативой фармакотерапии депрессии. Следует учитывать проблему комбинации психотерапии и фармакотерапии. Многие клиницисты рекомендуют комбинированное лечение пациентов с депрессией, полагая, что комбинированная терапия более эффективна, чем только фармако- или психотерапия. Однако мета-анализ показал, что комбинированная психотерапия превосходит по эффективности психотерапию при лечении более тяжелой, рекуррентной депрессии (Thase et al., 1997). Комбинированное лечение и монотерапия антидепрессантами имеют одинаковую эффективность и переносимость (de Mello et al., 2005; Markowitz et al., 2005). Отсутствие дополнительного эффекта психотерапии кажется контринтуитивным. При этом надо иметь в виду, что несколько характеристик и расстройств связывались с различными реакциями на лечение. Некоторые исследования показали, что психотерапия помогает удерживать пациентов на фармакотерапии (Pampallona et al., 2004)

и отменять препараты без увеличения риска последующего рецидива (Hollon et al., 2005). Комбинированное лечение следует рекомендовать пациентам с более тяжелыми или хроническими расстройствами или с клинически неудовлетворительным ответом на монотерапию (Hollon et al., 2005). Вопрос, является ли комбинированное лечение более эффективным, чем любой из способов монотерапии, остается неоднозначным. Требуются дальнейшие исследования.

19.9. Приложение 9. Дополнительная информация об использовании антидепрессантов в лечении тревожных расстройств

Доказанная эффективность антидепрессивных препаратов в редукции тревожных симптомов у пациентов с депрессивными расстройствами, естественно, побуждает к исследованиям их способности ослаблять симптомы и восстанавливать связанную с заболеванием нетрудоспособность пациентов с тревожными расстройствами, включая генерализованное тревожное расстройство (ГТР), паническое расстройство, социальную фобию (известную также как социальное тревожное расстройство), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и обсессивно-компульсивное расстройство. В клинической практике необходимость лечения может быть определена тяжестью и устойчивостью симптоматики, уровнем нетрудоспособности и влиянием на социальное функционирование (Baldwin and Polkinghorn, 2005). В целом по сравнению с аффективными расстройствами для достижения терапевтического ответа при тревожных расстройствах требуются более высокие дозы и более длительное время терапии.

19.9.1. Генерализованное тревожное расстройство

В случае ГТР систематические обзоры и плацебо-контролируемые рандомизированные исследования свидетельствуют, что такие селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, как эсциталопрам, пароксетин и сертралин; ингибитор обратного захвата серотонина, норадреналина венлафаксин и трициклический антидепрессант имипрамин одинаково эффективны для купирующей терапии (Baldwin and Polkinghorn, 2005; Mitte et al., 2005). Небольшое количество сравнительных контролируемых исследований не выявило каких-либо различий в эффективности между активными субстанциями (Mitte et al., 2005). Психологические симптомы тревоги при использовании антидепрессивных препаратов могут

редуцироваться лучше, чем при применении бензодиазепинов (Baldwin Polkinghorn, 2005). Двойные слепые исследования среди пациентов, прошедших «купирующее» лечение, указывают на то, что продолжение приема СИОЗС и СИОЗСН связано с дальнейшим увеличением числа респондеров. Исследование противорецидивного лечения у пациентов, которые ответили на предшествующую купирующую терапию, обнаруживает значимое преимущество продолжения приема действующих препаратов (эсциталопрама или пароксетина) по сравнению с переходом на плацебо в течение 6 месяцев (Baldwin and Polkinghorn, 2005). В то время как однократно проведенное фармакологическое или психологическое лечение на этапе купирующей терапии имеет практически одинаковую эффективность, сравнительная эффективность медикаментозного лечения и психологических подходов при более продолжительном периоде лечения не установлена. До сих пор неясно, связана ли комбинированная терапия (психологическая и медикаментозная) с большей эффективностью по сравнению с изолированным применением каждого из методов (Baldwin and Polkinghorn, 2005).

19.9.2. Паническое расстройство

Рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования антидепрессантов указывают на то, что все селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, некоторые трициклические антидепрессанты (кломипрамин, имипрамин), ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксин и селективный ингибитор обратного захвата норадреналина ребоксетин эффективны для купирующей терапии. Сравнительные контролируемые исследования обеспечивают некоторые доказательства эффективности миртазапина и моклобемида. Тяжесть побочных эффектов, связанных с применением СИОЗС в лечении панического расстройства, выражена в меньшей степени по сравнению с другими классами психотропных препаратов (Baldwin and Birtwistle, 1998). После купирующей терапии продолжение приема СИОЗС или кломипрамина связано с увеличением числа респондеров, и плацебо-контролируемые исследования противорецидивного лечения среди пациентов, которые получали предшествующую купирующую терапию, показывают значимое преимущество продолжения приема действующих препаратов (флуоксетин, пароксетин, сертралин, имипрамин) по сравнению с переходом на плацебо в течение 6 месяцев (Baldwin and Polkinghorn, 2005).

Выборочный анализ и рандомизированные клинические исследования указывают на то, что отдельное применение медикаментозного или психологического лечения одинаково эффективно для купирующей терапии, однако предлагаемая КБТ может быть лучше, чем трициклические антидепрессанты, в профилактике рецидива (van Balkom et al., 1997). До сих пор остается неясным, связана ли комбинированная терапия (психологическая и медикаментозная) с большей общей эффективностью по сравнению с изолированным применением каждого из методов (Barlow et al., 2000; van Balkom et al., 1997). Однако недавно опубликованный мета-анализ показал, что комбинированная терапия более эффективна, чем только фармакотерапия, и столь же эффективна, как и психотерапия (Furukawa et al., 2006). Тем самым комбинированная терапия или одна психотерапия могут быть рекомендованы как терапия первого выбора.

19.9.3. Социальная фобия

Систематические обзоры и плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования указывают на эффективность ряда антидепрессантов, включающих большинство ингибиторов обратного захвата серотонина (эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин), ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксин, ИМАО фенелзин и ОИМАО моклобемид. Двойные слепые исследования указывают на то, что продолжительная терапия СИОЗС и ИОЗСН (от 12 до 24 недель) увеличивает число респондеров. Плацебо-контролируемые исследования противорецидивного лечения у пациентов, получавших предшествующую купирующую терапию, показывают значимое преимущество продолжения приема действующих препаратов (эсциталопрама, пароксетина, сертралина) по сравнению с переходом на плацебо в течение 6 месяцев (Baldwin and Polkinghorn, 2005; Blanco et al., 2003). В то время как однократно проведенное фармакологическое или психологическое воздействие имеет одинаковую эффективность при купирующей терапии, купирующее лечение путем когнитивной психотерапии снижает риск возобновления симптоматики в дальнейшем. До сих пор неясно, связано ли повышение общей эффективности в случаях совместного применения медикаментозного и психотерапевтического лечения в сравнении только с изолированным применением лекарственной терапии (Baldwin and Polkinghorn, 2005; Blanco et al., 2003).

19.9.4. Посттравматическое стрессовое расстройство

Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют в пользу эффективности некоторых СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, сертралин), ИОЗСН венлафаксина, ТЦА amitриптилина и имипрамина, ИМАО фенелзина и мirtазапина (Baldwin and Polkinghorn, 2005; Stein et al., 2000). После ответа на купирующую терапию продолжение приема венлафаксина и сертралина в течение 6 месяцев обеспечивает постепенное увеличение числа респондеров. Плацебо-контролируемые исследования противорецидивного лечения среди пациентов, которые получали предшествующую купирующую терапию, показывает значимое преимущество продолжения приема действующих препаратов, в частности флуоксетина (Davidson et al., 2005; Martenyi et al., 2002) и сертралина (Davidson et al., 2001). Сравнительная эффективность фармакологического и психологического лечения как для купирующей, так и для продолжительной терапии остается неопределенной (Baldwin Polkinghorn, 2005).

19.9.5. Обсессивно-компульсивное расстройство

Систематические обзоры и мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показывают, что ТЦА кломипрамин и СИОЗС (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин) эффективны в случаях купирующей терапии. По данным мета-анализа эффективность кломипрамина оказывается несколько выше, чем у СИОЗС (Ackerman and Greenland, 2002), но толерантность СИОЗС обычно выше (Fineberg and Gale, 2005). Сравнительные исследования с фиксированными дозами представляют противоречивые данные о соотношении доза-ответ для СИОЗС: по некоторым, но не всем, оценкам большие дозы вызывают большую эффективность (Fineberg and Gale, 2005). Длительные (до 12 месяцев) двойные слепые исследования показывают преимущество продолжения медикаментозного лечения у пациентов, отвечающих на купирующую терапию. Большинство исследований противорецидивного лечения среди пациентов, получавших предшествующую купирующую терапию, показывает значимое преимущество продолжения приема действующих препаратов (кломипрамина, пароксетина, сертралина и флуоксетина в высоких дозах), в сравнении с переходом на плацебо (Fineberg and Gale, 2005). Результаты при комбини-

рованной терапии, вероятно, выше, чем при психологическом лечении или лечении серотонинергическими антидепрессантами в отдельности. Доказательства наиболее высокой эффективности терапии кломипрамином противоречивы, причем флувоксамин тоже показывает высокую эффективность, как и КБТ. Частота возобновления симптоматики может быть выше после первоначального лечения фармакологическими препаратами, чем после применения психологических методов (Simpson et al., 2004).

19.10. Приложение 10. Перечень региональных совещаний и представленных на них стран

Региональные встречи	Страны-участники
Санкт-Петербург, Россия	Армения, Азербайджан, Беларусь, Грузия, Казахстан, Киргизстан, Россия, Украина, Узбекистан
Мюнхен, Германия	Австрия, Дания, Германия, Греция, Хорватия, Чехия, Венгрия, Сербия, Словакия, Швейцария
Шанхай, Китай	Австралия, Китай, Гонконг, Индонезия, Япония, Корея, Пакистан, Филиппины, Сингапур, Тайвань, Таиланд
Каракас, Венесуэла	Аргентина, Боливия, Бразилия, Чили, Колумбия, Коста Рика, Доминиканская Республика, Эквадор, Сальвадор, Гондурас, Мексика, Никарагуа, Панама, Перу, Уругвай, Венесуэла
Париж, Франция	Франция, Египет, Люксембург, Марокко, Испания, Швеция, Тунис, Турция

19.11. Приложение 11. Предложения относительно организации национальных совещаний с обсуждением Обзора

Цели совещания

Национальные совещания должны помочь свести воедино эмпирические и доказательные данные по использованию антидепрессантов в лечении депрессивных расстройств, с учетом опыта, которым располагают конкретные страны, где проводятся совещания.

Участники

Участниками национальных совещаний должны быть эксперты, представляющие психиатрию, фармакологию, внутреннюю медицину, общую практику; правительственные учреждения, занимающиеся проблемами психического здоровья и вопросами медикаментозного лечения; представители семей или организаций пациентов; лиц, представляющих страховые компании и фарминдустрию – в целом 12-15 участников. Шаг за шагом результаты обсуждения должны быть распространены на все более широкую аудиторию и профессионалов, и непрофессионалов, всех заинтересованных лиц, вовлеченных в оказание помощи лицам с депрессивными расстройствами.

Программа и методы работы

Все участники должны получить технический Обзор CINP на языке, который им наиболее доступен. К настоящему времени он переведен на китайский, французский, русский и испанский. Возможно, скоро будет подготовлена арабская версия. В некоторых случаях потребуются перевод на национальный язык. Совещания должны состояться после того, как участники получат возможность проверить Обзор и подготовить свои замечания, предложения и комментарии, отражающие национальный опыт и доказательные данные. Программа должна включать детальную проверку Обзора и дискуссию, которая приведет к созданию национального отчета, который, в свою очередь, должен быть приложен к Обзору.

Административные шаги

Организатор национального совещания должен подготовить лист участников, детальную программу и расписание совещания с указанием места и даты его проведения. Предполагается также указать членов Рабочей группы CINP, которых организатор хотел бы пригласить на совещание.

Должен быть подготовлен бюджет совещания, включая транспортные расходы и расходы по размещению участников, стоимость перевода и стоимость аудиосистемы. Никаких гонораров не предполагается. Все предложения должны направляться в возможно короткие сроки профессору Н. Сарториусу для включения их в резюме этой работы и дальнейшего представления в CINP.

Публикации

Предполагается, что каждое национальное совещание получит освещение в публикациях на местных языках или на английском. В них должны найти отражение высказанные точки зрения, которые имеют отношение к использованию антидепрессантов в той или иной стране. В случае, если группа решит опубликовать Обзор на национальном языке, организатор должен информировать об этом CINP. Национальные доклады будут собраны вместе и их выводы будут опубликованы в международных журналах вместе с обновленной версией Обзора. Публикации будут размещены на сайте CINP вместе с Обзором.

19.12. Приложение 12. Дополнительная информация о Европейской федерации ассоциаций семей лиц с психическим заболеванием (EUFAMI)

EUFAMI является представительным органом добровольных организаций в Европе, обеспечивающих интересы и благополучие лиц с психическими расстройствами и их близких (ухаживающих за ними). Основанная в 1992 г. EUFAMI является демократической организацией на основе членства, зарегистрированной в Брюсселе по бельгийским законам. Данная ассоциация была сформирована членами организаций, объединяющих родственников или иных лиц, ухаживающих за больными в целях преодоления травмы тяжелого психического заболевания в семье и поиска возможностей разделить этот опыт беспомощности и фрустрации, работать вместе, помогая самим себе и лицам под их опекой. Сегодня ассоциация состоит из 48 организаций, большинство из которых находится в 26 европейских странах.

Цели EUFAMI — способствовать постоянному улучшению качества помощи и социальной поддержки лиц с психическими расстройствами и их семей — не только в Европе, но и во всем мире. Следуя этой задаче, ассоциация лоббирует через правительственные и другие органы обеспечение соответствующей финансовой поддержки для семей больных. Ассоциация также работает над положениями законов, обеспечивающих права семей и создание служб по совершенствованию знаний и планомерных мероприятий в области психического здоровья.

19.12.1. Цели EUFAMI

- Достичь непрерывного улучшения психического здоровья по всей Европе за счет качественной помощи и социальной поддержки

психически больных, а также поддержки заботящихся о них родственников и друзей.

- Объединить усилия ассоциаций и действовать совместно на европейском уровне для достижения указанных выше целей.
- Помогать ассоциациям в их усилиях по улучшению ситуации в области психического здоровья на местном, региональном и национальном уровнях, при сохранении полной автономии от администрации.

19.12.2. Принципы EUFAMI

- Лица, посвятившие себя заботе о больных, должны быть равными партнерами во взаимодействии с профессионалами в оказании бригадных форм помощи при психических расстройствах.
- Сами члены таких сообществ нуждаются в поддержке и защите их собственных прав и сохранении независимости, что должно быть признано обществом.
- Все лица с психическими расстройствами должны быть обеспечены заботой, приемлемыми условиями среды и получать современные виды помощи и социальных услуг.
- Все лица с психическими расстройствами должны иметь право разделить свои возможности, достижения, тяготы повседневной жизни и ответственность с другими.

19.12.3. Миссия EUFAMI

- Вносить свой вклад в устранение стигмы, сопутствующей психическим заболеваниям, формируя позитивные образы и противодействуя дезинформации относительно психических расстройств. Привлекать внимание общества к добротной практике в сфере психических расстройств, поддерживая такую практику по всей Европе; выявлять случаи плохой практики и организовывать кампании по положительным изменениям в этой сфере.
- Лоббировать в пользу большего равенства прав с тем, чтобы добиться улучшения в области здоровья и социальной помощи для лиц с психическими расстройствами и благополучия для опекающих их лиц.
- Развивать и поддерживать дальнейшие исследования, имеющие отношение к причинам и лечению психических заболеваний.
- Организовывать кампании за выделение адекватных ресурсов для обеспечения медицинской и социальной помощи лицам с психическими расстройствами и их семьям и помощникам.

19.13. Приложение 13. Список советников

AGUILAR Mario, Vice-President, Honduran Society of Psychiatry
maguilarhn@yahoo.com

ALEMAN Luis Enrique, Secretary of the Nicaraguan Society of Psychiatry, Masaya
lueman@ibw.com.ni; hijproye@ibw.com.ni

ALLAIN Hervé, Laboratoire de Pharmacologie, Universit de Rennes I – Facult de Médecine, 35043 Rennes Cedex, France
Herve.Allain@univ-rennes1.fr

ALLILAIRE Jean-François, Chef du Service de Psychiatrie (Adultes), Consultation Chaslin, Hôpital de la Salpêtrière, 47, Bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France
jf.allilaire@psl.ap-hop-paris.fr

ALVAREZ M. Carmen, General Secretary, Venezuelan Society
tatatiu@movistar.net.ve

ANSSEAU Marc, Professor and Chairman, Department of Psychiatry, University of Liège, B-4000 Liège, Belgium
psychiatrie@ulg.ac.be

AVEDISOVA Alla, Head of New Drugs Division, Serbsky Centre for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, 123367, Russia
aavedisova@hotmail.com

AZORIN Jean-Michel, SHU Psychiatrie Adultes, H pital de Sainte-Marguerite, 13274 Marseille Cedex 09, France
clancon@ap-hm.fr

BAUER Michael, Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charit University Medicine Berlin, D-10117 Berlin, Germany
michael.bauer@charite.de

BAUMANN Pierre, Departement de Psychiatric Adulte, Site de Cery, CH-1008 Prilly/Lausanne, Switzerland
pierre.baumann@inst.hospvd.ch

BECH Per, Professor of Psychiatry, Psychiatric Research Unit, Frederiksborg General Hospital, 3400 Hillerod, Denmark
pebe@fa.dk

BELFORT Edgard, WPA Zonal Representative, WFMH Board of Directors, Caracas 1010, Venezuela
belfort.ed@cantv.net; wpazone4@cantv.net

BELMAKER R. H., Beersheva Mental Health Center, Beersheva, Israel
belmaker@bgumail.bgu.ac.il

BERK Michael, Professor of Psychiatry, Barwon Health and Geelong Clinic, Swanston Centre, The University of Melbourne, Geelong, Victoria 3220,

Australia
mikebe@barwonhealth.org.au

BLIER Pierre, University of Ottawa, Institute of Mental Health Research, Ottawa ON K1Z 7K4, Canada
PBlier@rohcg.on.ca

BOBROV Alexander, Head of the Department of Psychiatry, Irkutsk State Institute of Postgraduate Education for Physicians, Irkutsk, 664079, Russia
bobrov_irkutsk@rambler.ru

BOULENGER Jean-Philippe, Service Universitaire de Psychiatrie Adulte, INSERM Equipe E-361, Hopital La Colombi re, CHU de Montpellier : 39 Avenue Charles Flahault, F-34295-Montpellier Cedex 5
jp-boulenger@chu-montpellier.fr

BRASIL Marco Antonio, Past-President, Brazilian Association of Psychiatry, Rio de Janeiro
presidente@abpbrasil.org.br

BURROWS Graham D, The University of Melbourne, Department of Psychiatry, Austin Hospital, Heidelberg, Victoria 3084, Australia
graham.burrows@austin.org.au

CAI Zhuoji, President, Chinese Mental Health Association, Beijing
caizhuoji@126.com

CALDERON Jose, President, Panama Society of Psychiatry
calderon@cwpanama.net

CALDERON Minerva, Forensic Psychiatry, Forensic Medical Institute
micalderon@cantv.net

CALIL Helena Maria, Department of Psychobiology, Paulista Faculty of Medicine, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil
hmcailil@psicobio.epm.br

CANNEVA Jean, President of UNAFAM, France
infos@unafam.org

CASTRO Rojas Rigoberto, President, Costa Rican Psychiatric Association, San Jos
rcastror@racsa-co.cr

CARROLL Bernard, Pacific Behavioral Research Foundation, P.O. Box 223040, Carmel, CA 93922-3040, USA
bcarroll@redshift.com

CHENG Nengneng, Pharmacology School, Fudan University, P. R. China
nncheng@shmu.edu.cn

CHONG Mian-Yoon, Chairman, Department of Psychiatry, Chang Gung Memorial Hospital, Niao-Sung Hsiang, Kaohsiung County 83342, Taiwan
mchong@cgmh.org.tw

CORDOBA Rodrigo, General Director, CISNE
rodrianel@yahoo.com

CORREA Eduardo, Chile University Professor
arlegui@yahoo.com

CORRUBLE Emmanuelle, Service de
Psychiatrie, CHU de Bicêtre, 94270 Le Kremlin
Bicêtre, France
emmanuelle.corruble@bct.ap-hop-paris.fr

COWEN PJ, Neurosciences Building, Warneford
Hospital, Oxford OX3 7JX, UK
phil.cowen@psych.ox.ac.uk

DANIELYAN Konstantin, Head of the
Psychiatry, Psychotherapy & Medical Psychology
Department, National Institute of Health of RA
Armenia
danielyan_k@yahoo.com

DANION Anne, Child Psychiatrist, Strasbourg,
France
anne.danion@chru-strasbourg.fr

DELGADO Fabrizio, President of the
Ecuadorian Association of Psychiatry
fdelgado@jbgye.org.ec

DE VANE C. Lindsay, Department of Psychiatry
& Behavioral Sciences, Director, Laboratory of
Drug Disposition and Pharmacogenetics, Medical
University of South Carolina, USA
devanel@musc.edu

DOUKI Saïda, Chef de Service de Psychiatrie,
Hôpital Razi, 2010 La Manouba, Tunis, Tunisia
saida.douki@rns.tn

EVSEGNEEV Roman, Head, Department of
Psychiatry, Byelorussian Medical Academy for
Postgraduate Education, President, Byelorussian
Psychiatric Association, Belarus
bpa@cervus.unibel.by

FALISSARD Bruno, Epidemiologist and
Psychiatrist, Paris, France
Falissard_b@wanadoo.fr

FERNANDEZ Alberto, Researcher,
Neuroscience Institute
alberfe@amauta.rcp.net.pe

FINK Max, M.D., St. James, NY 11780-0457,
USA
mafink@attglobal.net

FLORES Julio, Adviser Psychiatrist, Central
Nervous System, Venezuela
fflores@organon.com.ve

FRITZE Jürgen, Leitender Arzt, Verband der
privaten Krankenversicherung e.V. (German
Association of Private Health Insurers), 50968 K In,
Germany
Juergen.Fritze@pkv.de; Juergen.Fritze@dgn.de

FOUNTOULAKIS K. N., Lecturer in
Psychiatry, 3rd Department of Psychiatry, Aristotle
University of Thessaloniki, 55132 Aretsou
Thessaloniki, Greece
kfount@med.auth.gr

FURUKAWA Toshiaki, Professor and Chair,
Department of Psychiatry and Cognitive-Behavioral
Medicine, Nagoya City University Graduate School
of Medical Sciences, Nagoya 467-8601 Japan
furukawa@med.nagoya-cu.ac.jp

GALLEGOS Rogelio, Mexican Health National
Service Representative, Mexico
rogeliogallegosc@hotmail.com

GASTELUMENDI Eduardo, Director,
Neurosciences Institute; Past-President of the
Peruvian Society of Psychiatry
egastel@rcp.net.pe

GASZNER Peter, Országos Pszichi triai s
Neurológiai Intézet, 1021 Budapest, Hungary
h12890gas@ella.hu

GAVIRIA Silvia
Sgaviria1@epm.net.co

GERARD Alain, Psychiatrist, Paris, France
al.gerard@free.fr

GINNARI ANTICH Guillermo, President,
Venezuelan Society of Psychiatry, Caracas
gginnari@cantv.net

GODARD Nathalie, Child Psychiatrist, Director
of a Private Institution, Garches, France

GONZALEZ Celso, Psychiatrist Researcher,
University General Hospital
celsohuc@cantv.net

GOODWIN Frederick, 5712 Warwick Place, Chevy
Chase, MD 20815, USA
drgoodwin@aol.com

GORWOOD Philip, Paris, France
philip.gorwood@lmr.ap-hop-paris.fr

GRIGORIEVA Elena A, Head of the
Department of Psychiatry, Yaroslavl Medical
Academy, Yaroslavl, 150000, Russia
prof.gri-orieva@mail.ru

GU Niufan, Shanghai Mental Health Center,
Shanghai, 200030
guniufc@hotmail.com

GUREJE Oye, Professor and Head, Department
of Psychiatry, University College Hospital, Ibadan,
Nigeria
gureje.o@skannet.com.ng

HEALY David, North Wales Department of
Psychological Medicine, Cardiff University, Hergest
Unit, Ysbyty Gwynedd, Bangor, Wales LL57 2PW,
UK

David.Healy@nww-tr.wales.nhs.uk

HAEN Ekkehard, Psychiatrische
Universit tsklinik, Medizinische Einrichtungen des
Bezirks Oberpfalz, 93053 Regensburg, Germany
ekkehard.haen@medbo.de

HE Yanling, Shanghai Mental Health Center,
Shanghai, 200030
heyl@sh163.net; heyl@public9.sta.net.cn

HEGERL Ulrich, Klinikum der Universität München, Nussbaumstrasse 7, 80336 München, Germany
U.Hegerl@med.uni-muenchen.de

HINDMARCH Ian, HPRU Medical Research Centre, University of Surrey, Guildford, Surrey GU2 7XP, UK
I.hindmarch@surrey.ac.uk

HÖSCHL Cyril, Director, Prague Psychiatric Center, 181 03 Praha 8, Czech Republic
hoschl@pcp.lf3.cuni.cz

HU Teh-Wei, Professor of Health Economics, University of California, School of Public Health, Berkeley, CA 94720, USA
thu@berkeley.edu

HWANG Tae-Yeon, Director, WHO Collaborating Center for Psychosocial Rehabilitation and Community Mental Health, Yongin Mental Hospital, Korea
lilymh@dreamwiz.com; lilymh@empal.com

IRMANSYAH, Psychiatrist, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Jakarta 10430, Indonesia
irmans@indo.net.id

ISACSSON Goran, Karolinska Institute, Huddinge University Hospital, S-141 86 Stockholm, Sweden
Goran.Isacsson@neurotec.ki.se

ISMAYILOV Nadir, Azerbaijan Medical University, Baku
inadir@azdata.net

IVANOV Michail, Head of the Department of Psychopharmacotherapy of the Bekhterev Psychoneurological Institute, St-Petersburg 192019, Russia
spbinstb@infopro.spb.su

IVONOVIC Fernando, Head of Bipolar Disorders Unit, Chile University
ferlore@vtr.net

JAKOVLEVIC Miro, Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb – Rebroy, Croatia
pro-mente@zg.hinet.hr

JIANG Kaida, Shanghai Mental Health Center, Shanghai, 200030
jiangkaida@sh163.net

KANBA Shigenobu, Yamanashi-ken Nakakomagun, Tomahocho Shimogotou 1110, 409-3898 Japan
skanba@npsych.med.kyushu-u.ac.jp

KASAKOVITSEV Boris, Deputy Head of the section of legislative regulation of specialized medical care, Ministry of Public Health and Social Development, Moscow, Russia
avdeenkoas@rosminzdrav.ru

KASPER Siegfried, Department of General Psychiatry, University of Vienna, A - 1090 Vienna, Austria
sci-genpsy@meduniwien.ac.at

KATON Wayne J., M.D., Professor and Vice Chair, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Washington, WA 98195, USA
wkaton@u.washington.edu

KECK Paul E, Jr, Department of Psychiatry, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH 45267-0559, USA
KECKPE@UCMAIL.UC.EDU

KENNEDY Sidney H, University Health Network, Toronto, Ontario M5G 2C4, Canada.
sidney.kennedy@uhn.on.ca

KLESSE Christian, Uniklinik für Psychiatrie und Psychosomatik, 79104 Freiburg, Germany
christian_klesse@psyallg.ukl.uni-freiburg.de

KOSEL Markus, Klinik für Psychiatrie, Uniklinikum, 53105 Bonn, Germany
markus.kosel@ukb.uni-bonn.de

KRAMMLING Franz-Georg, BKK LV Bayern, 81476 München, Germany
krammling@bkk-lv-bayern.de

KRASNOV Valery, Director of the Moscow Research Institute of Psychiatry 107076 Moscow, Russia
krasnov@mtu-net.ru

KUPFER David J, University of Pittsburgh Western Psychiatric Institute and Clinic, Pittsburgh, Pennsylvania 15261, USA
kupferdj@msx.upmc.edu

KUTCHER, Stan,
Stan.Kutcher@dal.ca

LAM Raymond W, Division of Clinical Neuroscience, Department of Psychiatry, University of BC, Vancouver, BC, Canada
r.lam@ubc.ca

LANDER Hugo, President, Argentinean Society of Psychiatrists
apsa@apsa.org.ar

LANDOWSKI Jerzy, Chief, Clinic of Psychiatric and Neurotic Disorders, Department of Psychiatry, Medical University of Gdańsk, 80-211 Gdańsk, Poland
jland@amg.gda.pl

LAPREA Isabel, Child and Adolescent Psychiatrist, UCV
aprefar@cantv.net

LEE Min-Soo, Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, 136-705 Korea
leeminso@korea.ac.kr

LEPINE Jean-Pierre, Hôpital Fernand Widal,

Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, INSERM
U 705, 75475 Paris, France
jean-pierre.lepine@lrb.aphp.fr

LEVINA Nelly, Chief of the All-Russian Society
of disabled mentally ill and their relatives "New
Choices", Moscow 107076, Russia
levinan36@mail.ru

LI Lingjiang, Professor and Director, Mental
Health Institute, Xiangya Medical School, Central
South University, Changsha, Hunan 410011
Lilj9016@public.cs.hn.cn

LOPEZ-IBOR Juan Jos, Clinica López Ibor, E-
28035 Madrid, Spain
jli@lopez-ibor.com

MA Hong, Institute of Mental Health, Peking
University, Beijing 100083
hma@ht.rol.cn.net

MACIAS Nestor, Board Member, Venezuelan
Society of Psychiatry
climaca@cantv.net, climaca@hotmail.com

MAGZUMOVA Shakhnoza, Uzbekistan
shakhnoza2001@rambler.ru

MAJ Mario, Professor and Director, Institute of
Psychiatry, University of Naples, 80138 Napoli,
Italy
majmario@tin.it

MALYAROV Sergiy, Head of the Liaison and
Research Department Kiev City Psychiatric
Hospital #2, Kiev 02660, Ukraine
malyarov@voliacable.com or sergiy@malyarov.ln.ua

MANJI Hussein K, Director, Mood and Anxiety
Disorders Program, Chief, Laboratory of Molecular
Pathophysiology, NIMH, Porter Neuroscience
Research Center, Bethesda, MD 20892, USA
manji@nih.gov

MARTINEZ Danilo, Coordinator, Postgraduate
Psychiatry Training Program, Military Hospital
djmartinezaraujo@tutopia.com,
danisan@telcel.net.ve

MARTINY Klaus, Psychiatric Research Unit,
Hilleroed Hospital, Hilleroed, 3400, Denmark
kmar@fa.dk

MAZZARELLA Xiorela, Caracas Psychiatric
Hospital, Head Unit No. 3, Caracas, Venezuela
xioremazzarella@hotmail.com;
xioremazzarella@yahoo.com

MELLA Cesar, Vice-President, Latin American
Psychiatric Association
Cesarm2@verizon.net.do

MILLET Bruno, Rennes, France
b.millet@ch-guillaumeregner.fr

MINHAS Fareed, Head, Institute of Psychiatry,
Rawalpindi General Hospital, Rawalpindi, Pakistan
fareedminhas@hotmail.com

MÖLLER Hans-Jürgen, Chairman of the

Psychiatric Hospital of the University Munich,
80336 München, Germany.

Hans-Juergen.Moeller@med.uni-muenchen.de

MONTAÑO Everth, President, Bolivian Society
of Psychiatry
Montev7@hotmail.com

MOSOLOV Sergey, Head of the Department of
therapy of mental disorders. Moscow Research
Institute of Psychiatry, Moscow 107076, Russia
krasnov@mtu-net.ru

MOUSSAOUI Driss, Facult de M decine de
Casablanca, Centre Psychiatrique Universitaire Ibn
Rushd, Casablanca, Morocco
psych@casanet.net.ma

NETTER Petra, Department of Psychology,
University of Giessen, 35394 Giessen, Germany
petra.netter@psychol.uni-giessen.de

NEZNANOV Nikolay, Director of the Bekhterev
Psychoneurological Institute, St-Petersburg 192019,
Russia

nezn@bekhterev.ru, spbinstb@infopro.spb.su

NURMAGAMBETOVA Saltanat, Almaty,
Kazakhstan 480012
saya_n@yahoo.com

OKASHA Ahmed, Director of WHO
Collaborating Center, Institute of Psychiatry, Ain
Shams University, Kasr El Nil, Cairo – Egypt
aokasha@internetegypt.com

ORAL Timu in, Bakirk y Ruh ve Sinir
Hastalıkları Hastanesi, Bakirk y Istanbul, Turkey
etoral@prizma.net.tr

PADILLA Franklin, Vice-President, Venezuelan
Society; Director, Postgraduate Psychiatry Training
Programme, Caracas Psychiatric Hospital, Caracas,
Venezuela
franklinpadilla@gmail.com

PÁLOVÁ Eva, Department of Psychiatry,
University of P.J. Šafárik, 040 6 Košice, Slovakia
palovae@ke.sknet.sk

PARKER Gordon, School of Psychiatry,
University of New South Wales, Northwood, NSW
2066, Australia
g.parker@unsw.edu.au

PAUNOVI Vladimir R., Institute of Psychiatry,
Clinical Center of Serbia, 11000 Belgrade, Serbia &
Montenegro
vpaunovic@sbb.co.yu

PIDKORYTOV Valeriy, Chief, Department of
Clinical, Social and Child Psychiatry Institute of
Neurology, Psychiatry and Narcology AMS of
Ukraine, 61068 Kharkiv, Ukraine
pid-vs@ukr.net

POIRIER Marie-France, Hôpital Sainte-Anne,
SHU/U796, Paris, France
mf.poirier@ch-sainte-anne.fr

POUY Artigas, General Secretary, Latin American Psychiatric Association
spu@mednet.org.uy

PULL Charles, Service de Neuropsychiatrie, Centre Hospitalier de Luxembourg, 1210 Luxembourg
aep@chl.lu

QUIRION Remi, Douglas Hospital Research Centre, McGill University, Verdun, Quebec H4H 1R3, Canada
quirem@douglas.mcgill.ca

REMSCHMIDT Helmuth, Philipp Universität, Head, Klinik für Kinder- und Jugend Psychiatrie, 35033 Marburg, Germany
remschm@med.uni-marburg.de;
remschm@post.med.uni-marburg.de

REQUENA Alvaro, Head, Department of Psychiatry, Venezuelan Red Cross
alvarorequena@cantv.net

RIECHER Anita, Psychiatrische Poliklinik, Universit tsspital Basel, 4031 Basel, Switzerland
ariecher@uhbs.ch

RIHMER Zoltan, Magyar Jakob, Tere, 6. 1/1, 1122 Budapest, Hungary
rihmer.z@opni.hu

RIVERA TREJO Gerardo, President, El Salvador Society of Psychiatry
gerardoriverat@yahoo.com

ROBERT Philippe, CHU – Hôpital Pasteur, 06002 Nice Cedex, France
philippe.robert15@wanadoo.fr

RODRIGUEZ Miguel Angel, Publication, Venezuelan Society of Psychiatry
miguelangelrh@cantv.net

RODRIGUEZ Olga, Child and Adolescent Training Postgraduate Program, Tachira Hospital
olrodri@mipunto.com

ROBERT Philippe, Nice, France
philippe.robert15@wanadoo.fr

RUBIN Robert, Los Angeles, CA 90025-7821, USA
Robert.rubin@va.gov

RUIZ Pedro, Professor and Vice Chair for Clinical Affairs, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Texas-Houston Mental Sciences Institute, Houston, TX 77030, USA
pedro.ruiz@uth.tmc.edu

RUSH John A, Jr, M.D., Vice-Chair, Department of Clinical Sciences, Department of Psychiatry, University of Texas SW Medical Center, Dallas, TX 75390-7208, USA
Johnn.rush@utsouthwestern.edu

SALAZAR Gerardo Carmelo B, Department of Neurosciences, Lucena United Doctors Hospital,

Manila, The Philippines
gbsneuro@mozcom.com

SALAZAR Ismael, Director of the Mental Health Hospital Social Security
apal2002@hotmail.com; isalazarg@hotmail.com

SALETU Bernd, Section of Sleep Research and Pharmacopsychiatry, Department of Psychiatry, Medical University of Vienna, 1090 Vienna, Austria
bernd.saletu@meduniwien.ac.at

SANCHEZ Carlos, Assistant, Latin American Psychiatric Association
csanchez@cantv.net

SCHLAEPFER Thomas E., Professor, Psychiatry & Mental Hygiene, Department of Psychiatry, University Hospital, Bonn 53105, Germany
schlaepf@jhmi.edu

SECHTER Daniel, Besan on, France
daniel.sechter@ufc-chu.univ-fcomte.fr

SEMKE Valentin, Director of the Institute of Psychiatry of the Tomsk Scientific Centre, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Science, Tomsk, Russia
redo@mail.tomsknet.ru

SIMON Gregory, Group Health Cooperative of Puget Sound, Centre for Health Studies. Seattle, WA 98101, USA
simon.g@ghc.org

STEFFEN Sigrid, Vice-President, European Federation of Associations of Families of Mentally Ill People (EUFAMI), 5020 Salzburg, Austria
kus.steffen@aon.at

STUPPÄCK Christoph, Universitätsklinik für Psychiatrie 1, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg, 5020 Salzburg, Austria
c.stuppaeck@salk.at

SULTANOV Agabek A., Gashumbeko lu, Manager of the chair of Psychiatry Medical University, Baku, Azerbaijan
gerai@hotmail.ru

SUN Xueli, 7# Xiao Xue Road, Chengdu, Sichuan 610041
sunxueli@tom.com; sunxueli58@163.com

TAN Chay-Hoon, Department of Psychological Medicine, National University Hospital, Singapore 119074
phctanch@nus.edu.sg

TANG Siu-Wa, Chair of the Department of Psychiatry University of Hong Kong
psychiat@hku.hk

TEN Vladimir, Head, Department of Clinical Psychology and Psychiatry Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek 720023, Kyrgyz Republic
psycho@freenet.kg

THASE M.E. University of Pittsburgh Medical

Center, USA

thaseme@upmc.edu

THIBAUT Florence, University Hospital Ch. Nicolle, INSERM, Rouen, France
Florence.Thibaut@chu-rouen.fr

UDOMRATN Pichet, President, The Psychiatric Association of Thailand (PAT) Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90110, Thailand
upichet@medicine.psu.ac.th

VAHIP Simavi, Affective Disorders Unit, Ege University Department of Psychiatry Bornova-Izmir TR-35100, Turkey
simavi.vahip@ege.edu.tr

VAN PRAAG Herman M., Huize Berghorst, 7315 HD Apeldoorn, The Netherlands
h.m.van.praag@vanpraag.com

VIETA PASCUAL Eduard, Director of Research, Clinical Institute of Neuroscience, Director of Bipolar Disorders Program, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, 08036 Barcelona, Spain
evieta@clinic.ub.es

WANG Liwei, Shanghai Mental Health Center, Shanghai, 200030, P. R. China
lwwang163@163.com

WATANABE Yasuo, Department of Pharmacology/Pharmacotherapy, Nihon Pharmaceutical University, Saitama 362-0806, Japan
yasuwat@nichiyaku.ac.jp; yasuwatnb@aol.com

WIED Viktor D., Deputy Director of the Bekhterev Psychoneurological Institute, St. Petersburg 192019, Russia
wied@nm.ru

WOOLEY Stéphanie, Présidente, Association France Dépression, 4, rue Vigée Lebrun, 75 015 Paris, France

YAN Heqin, Director, Shanghai Mental Health Centre, Shanghai
E-mail: yanhqin@gmail.com; yanhqin@online.sh.cn

YI Chengdong, Director General, Shanghai Food and Drug Administration Bureau, Shanghai
E-mail: gaolei@smda.gov.cn

YUJIM Moussa B.H, Finkelstein Professor of Life Sciences, Director of Eve Topf and National Parkinson Foundation (US), Centers of Excellence for Neurodegenerative Diseases, Technion-Faculty of Medicine, Haifa, Israel
Yujim@tx.technion.ac.il

YOUNG Allan Hunter, Professor and LEEF Chair in Depression Research; Associate Director, Institute of Mental Health; Department of Psychiatry, University of British Columbia,

Vancouver, BC Canada V6T 2A1, Canada

alyoung@interchange.ubc.ca

XIAO Zeping, Shanghai Mental Health Center, Shanghai, 200030, P. R. China
xiaozeping@gmail.com

XIE Bin, Shanghai Mental Health Center, Shanghai, 200030, P. R. China
myzhang@online.sh.cn

XU Yifeng, Shanghai Mental Health Center, Shanghai, 200030, P.R. China
hyyyb@online.sh.cn

YU Xin, Director, Professor of Psychiatry, Institute of Mental Health, Peking University 100083, Beijing, P.R. China
yuxin@bjmu.edu.cn

ZHANG Li, Director, CDC on mental health, Ministry of Health, Beijing, P.R. China
zhangli1410@sina.com

ZHANG Mingyuan, Shanghai Mental Health Center, Shanghai, 200030, P.R. China
myzhang@online.sh.cn

ZHOU Dongfeng, President, Chinese Psychiatry Association
zhoudf@public.fhnet.cn.net

ZVARTAU Edvin, Vice-rector, St.-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
zvartau@spmu.rssi.ru

20. Список сокращений

+5-HT₁ = serotonin 1 receptor stimulation – стимуляция рецептора серотонина 1

5-HT₂ = serotonin 2 receptor antagonism – антагонизм к рецептору серотонина 2

5-HT_{2c} = selective 5-HT_{2c} receptor antagonist – антагонизм к рецептору 5-HT_{2c}

5-HT₃ = serotonin 3 receptor antagonism – антагонизм к рецептору серотонина 3

α₁ = α₁ receptor antagonism – антагонизм к рецептору альфа 1

α₂ = α₂ receptor antagonism – антагонизм к рецептору альфа 2

all. 5HTT = binding to the allosteric site of the serotonin transporter – связывание с аллостерическим сайтом транспортера серотонина

ACTH = adrenocorticotrophic hormone, corticotrophin – АКТГ

ACNP = American College of Neuropsychopharmacology – Американский колледж психофармакологии

AD = Alzheimer's disease – болезнь Альцгеймера (БА)

ADH = antidiuretic hormone – антидиуретический гормон

- ADHD = Attention-deficit hyperactivity disorder – синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ)
- AHCPR = Agency for Health Care Policy and Research – Агентство по здравоохранению и исследованиям
- AIDS = acquired immune deficiency syndrome – синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)
- APA = American Psychiatric Association – Американская психиатрическая ассоциация
- APD = amphetamine produg – предшественник амфетамина
- APOE = apolipoprotein E – аполипопротеин E
- BAC = blood alcohol concentration – концентрация алкоголя в крови
- BDI = Beck Depression Inventory – опросник Бека по депрессии
- BDNF = brain derived neurotrophic factor – мозговой нейротрофический фактор
- BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale – краткая психиатрическая оценочная шкала
- CANMAT = Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments – Канадская сеть по лечению аффективных и тревожных расстройств
- CBA = Cost-benefit analysis – анализ «затраты-выгоды»
- CBASP = Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy – психотерапевтическая система когнитивно-бихевиорального анализа
- CBT = cognitive behavioral psychotherapy – когнитивно-поведенческая терапия (КБТ)
- CD = combined depression (MDD and RBD) – комбинированная депрессия (БДР и кратковременная рекуррентная депрессия)
- CGI-I = Clinical Global Impressions-Improvement Score – шкала общего клинического впечатления – регистрация улучшения
- CDRS-R = Children's Depression Rating Scale-Revised – оценочная шкала депрессии у детей, модифицированная
- CEA = cost-effectiveness analysis – анализ рентабельности
- CEAC = cost-effectiveness acceptability curve – кривая приемлемой рентабельности
- CIDI = Composite International Diagnostic Interview – комплексное международное диагностическое интервью
- CINP = Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum – Международная коллегия нейропсихофармакологии
- CNS = central nervous system – ЦНС
- COX = cycto-oxugenase – циклооксигеназа
- CRF = corticotropin releasing factor (= CRH) – кортикотропин-релизинг фактор = кортикотропин-релизинг гормон
- CRH = corticotropin releasing hormone (= CRF) – кортикотропин-релизинг гормон
- CSF = cerebrospinal fluid- цереброспинальная жидкость
- CSM = Committee on Safety of Medicine (UK) – Комитет по безопасности медицинских продуктов (Великобритания)
- CUA = cost-utility analysis – анализ полезности затрат
- DA = dopamine (D₂) receptor antagonist- антагонист дофамин 2 рецепторов
- DALY = disability adjusted life years – годы жизни с поправкой на инвалидизацию
- DBS = deep brain stimulation – глубокая стимуляция мозга
- DEPRES = Depression Research in European Society – Исследование депрессии в ЕС
- DGPPN = Deutsche Gesellschaft f r Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde – Немецкое общество психиатрии, психотерапии и неврологии
- DHEA = dehydroepiandrosterone
- DNRI = dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor – ингибитор обратного захвата дофамина и норадреналина (ИОЗДН)
- DLPFC – дорсолатеральная префронтальная кора
- DRI = dopamine reuptake inhibition – ингибитор обратного захвата дофамина (ИОЗД)
- DSM = diagnostic and statistical manual of mental disorders – диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам
- EA = electro-acupuncture – электроакупунктура (ЭА)
- ECT = electroconvulsive therapy – электросудорожная терапия (ЭСТ)
- EMA = European Medicines Agency – Европейское агентство по медикаментам
- ENRICHD = Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Randomized Trial
- ER = extended release – медленное высвобождение (лекарства)
- ES = effect size – в статистике сила связи между двумя переменными
- EUFAMI = European Federation of Association of Families of People with Mental Illness – Европейская ассоциация семей лиц с психическим заболеванием
- ESEMeD = European Study of the Epidemiology of Mental Diseases – Европейское исследование по эпидемиологии психических заболеваний

- FDA = Food and Drug Administration – Управление по контролю за пищевыми и лекарственными средствами
- GABA = γ -amino butyric acid – гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)
- GAD = generalized anxiety disorder – генерализованное тревожное расстройство (ГТР)
- GM = glutamatergic modulator – глутаматергический модулятор (ГМ)
- GP = general practitioner – врач общей практики
- H₁ = blockade of histamine 1 receptors – блокада гистаминовых рецепторов 1 типа
- HAM-A = = Hamilton rating scale for anxiety – оценочная шкала тревоги Гамильтона
- HAM-D = Hamilton rating scale for depression – оценочная шкала депрессии Гамильтона
- HIV = human immunodeficiency virus – вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)
- HPA = hypothalamic pituitary adrenal – гипоталамо-питуитарно-адреналовая (ось, система)
- ICD = international classification of diseases – Международная классификация болезней (МКБ)
- ICER = incremental cost-effectiveness ratio – возрастающий коэффициент рентабельности
- ICPE = The International Consortium of Psychiatric Epidemiology – Международный консорциум по психиатрической эпидемиологии
- IL = interleukin – интерлейкин
- IPC = interpersonal counseling – интерперсональное консультирование
- IPT = interpersonal psychotherapy – интерперсональная психотерапия (ИПТ)
- IR = immediate release – быстрое высвобождение (лекарства)
- K-SADS = Childhood Version of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – шкала оценки аффективных расстройств и шизофрении, детская версия
- LIDO = Longitudinal Investigation of Depression Outcomes – долговременное катамнестическое исследование ремиссий при депрессиях
- M₁ = blockade of cholinergic muscarinic receptors – блокада холинергических мускариновых рецепторов
- MAI = monoaminoxidase A inhibition – ингибитор моноаминоксидазы типа А (ИМАО – А)
- MADRS = Montgomery- sberg depression rating scale – шкала депрессий Монтгомери-Асберг
- MAOI = irreversible inhibitor of monoaminoxidase A and B – необратимый ингибитор моноаминоксидазы А и В (ИМАО-А и В)
- MAOBI = irreversible inhibitor of Monoaminoxidase B – необратимый ингибитор моноаминоксидазы типа В
- MAP = mitogen-activated protein – митоген-активированный белок
- MBI = monoaminoxidase B inhibition – ингибирование моноаминоксидазы типа В
- MDD = major depressive disorder r – большое депрессивное расстройство (БДР)
- MHID = Mantel-Haenszel incidence difference – разница в частоте выявления признака по Mantel-Haenszel
- MHRA = Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – Агентство по контролю за медицинскими препаратами и изделиями
- MHRD = Mantel-Haenszel exposure time-adjusted rate difference – разница в частоте выявления признака с поправкой на период наблюдения, по Mantel-Haenszel
- MINI = Mini International Neuropsychiatric Interview – краткий нейропсихиатрический опросник
- MRI = magnetic resonance imaging – магнитно-резонансное исследование (вид нейровизуализации)
- MST = magnetoconvulsive therapy – магнитно-судорожная терапия
- MT₁/MT₂ = melatonin 1 and melatonin 2 receptor agonist – агонисты рецепторов мелатонина 1 и мелатонина 2
- MT = melatonergic antidepressant – мелатонинергический антидепрессант (МА)
- M-TCA = modified tricyclic antidepressant – модифицированный циклический антидепрессант (М-ТЦА)
- NA = noradrenaline (= norepinephrine) – норадреналин = норэпинефрин
- NAR = noradrenaline releasing properties – способность к высвобождению норадреналина
- NARI = selective noradrenalin (norepinephrine) reuptake inhibitor – селективный ингибитор обратного захвата норадреналина (СИОЗН)
- NaSSA = noradrenergic and selective serotonergic antidepressant – норадренергический и селективный серотонинергический антидепрессант (НаССА)
- NCP = Neuro-Cybernetic Prosthesis (System) – нейрокибернетический протез
- NGF = nerve growth factor – фактор роста нерва
- NIMH = National Institute of Mental Health – Национальный институт психического здоровья
- NK₁ = neurokinin 1 – нейрокинин 1

- NMDA = N-methyl-D-aspartate – N-метил-D-аспарат
- NMS = neuroleptic malignant syndrome – злокачественный нейролептический синдром
- NN = nomen nescio – автор неизвестен
- NRI = noradrenaline (norepinephrine) reuptake inhibition / inhibitor – ингибитор обратного захвата норадреналина (ИОЗН)
- N-TCA = tricyclic antidepressant with primary noradrenergic effects – трициклический антидепрессант с первичным норадренергическим действием (Н-ТЦА)
- N-TetraCA = tetracyclic antidepressant with primary noradrenergic effects – тетрациклический антидепрессант с первичным норадренергическим действием (Н-ТетраЦА)
- OCD = obsessive compulsive disorder – обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)
- OR = odds ratio – в Байесовской статистике коэффициент совпадения признака в двух группах
- PD = Parkinson's disease – болезнь Паркинсона
- PET = positron emission tomography – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)
- RHQ = Patient Health Questionnaire – опросник здоровья пациента
- RKC = protein kinase C – протеинкиназа C
- PMDD = premenstrual dysphoric disorder – предменструальное дисфорическое расстройство
- PSD = partial sleep deprivation – частичная депривация сна
- PTSD = post-traumatic stress disorder – посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)
- QALY = quality adjusted life year – число лет полноценной («качественной») жизни
- RCT = Randomized Controlled Trial – рандомизированное контролируемое исследование / испытание
- RBD = recurrent brief depression – рекуррентная кратковременная депрессия
- RIMA = reversible inhibitor of monoaminoxidase A – обратимый ингибитор моноаминоксидазы типа А (ОИМАО – А)
- rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation – (интенсивно повторяющаяся) транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС)
- SCID = Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – структурированное клиническое интервью для диагностики и статистическое руководство по психическим расстройствам
- SMA = serotonin modulating antidepressant – серотонинмодулирующий антидепрессант (СМА)
- SMR = standard mortality ratio – стандартный уровень смертности
- SNRI = selective serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)
- S/N-TCA = tricyclic antidepressant with similar serotonergic and noradrenergic effects – трициклический антидепрессант со сходными серотонинергическими и норадренергическими эффектами (СНТЦА)
- SP = substance P – субстанция П
- SRI = serotonin reuptake inhibition – ингибирование обратного захвата серотонина
- SRS = serotonin reuptake stimulation – стимуляция обратного захвата серотонина
- SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor – селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС)
- TADS = Treatment for Adolescents with Depression Study – исследование лечения подростков с депрессией
- SAD = seasonal affective disorders – сезонное аффективное расстройство
- SD = sleep deprivation – депривация сна
- SDLP = standard deviation of lateral position – стандартное отклонение от латеральной позиции (водительский тест)
- STAR*D = Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression – варианты последовательной смены терапии при купировании депрессии
- S-TCA = tricyclic antidepressant with primary serotonergic effects – трициклический антидепрессант с первичным серотонинергическим действием (СТЦА)
- S-TetraCA = tetracyclic antidepressant with primary serotonergic effects – тетрациклический антидепрессант с первичным серотонинергическим действием (С-ТетраЦА)
- TAU = treatment as usual – обычная (традиционная) терапия
- tDCS = transcranial direct current stimulation – транскраниальная электростимуляция (ТС)
- TDM = therapeutic drug monitoring – терапевтический мониторинг лекарства (ТМ)
- TNF = tumor necrosis factor – фактор некроза опухоли
- TRD = treatment resistant depression – терапевтически резистентная депрессия

TSD = total sleep deprivation – полная депривация сна
UK = United Kingdom – Великобритания
US = United States of America – США
VNS = vagus nerve stimulation – стимуляция блуждающего нерва
WFSBP = World Federation of Societies of Biological Psychiatry – Всемирная федерация обществ биологической психиатрии

WHO = World Health Organization – Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)
WPA = World Psychiatric Association – Всемирная психиатрическая ассоциация
XR = extended release – продленное высвобождение (лекарства)
YLD = years lived with disability – годы, прожитые с нетрудоспособностью

Перевод с английского подготовлен
в Московском НИИ психиатрии Росздрава
А. Гомозовой, О. Карпенко, А. Назаралиевой,
Н. Рыбиной, М. Семиглазовой, Е. Терёшкиной

Коллектив переводчиков выражает
признательность кандидату мед. наук
С.А. Малярову (Киев) за ценные советы.

