



Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова

Алгоритмы терапии депрессии

Иван Андреевич Мартынихин

Врач-психиатр, к.м.н.

Доцент кафедры психиатрии и наркологии 1СПбГМУ им. И.П.Павлова

Член Исполкома Российского общества психиатров

СПб, вебинар, 11.03.2021

План вебинара

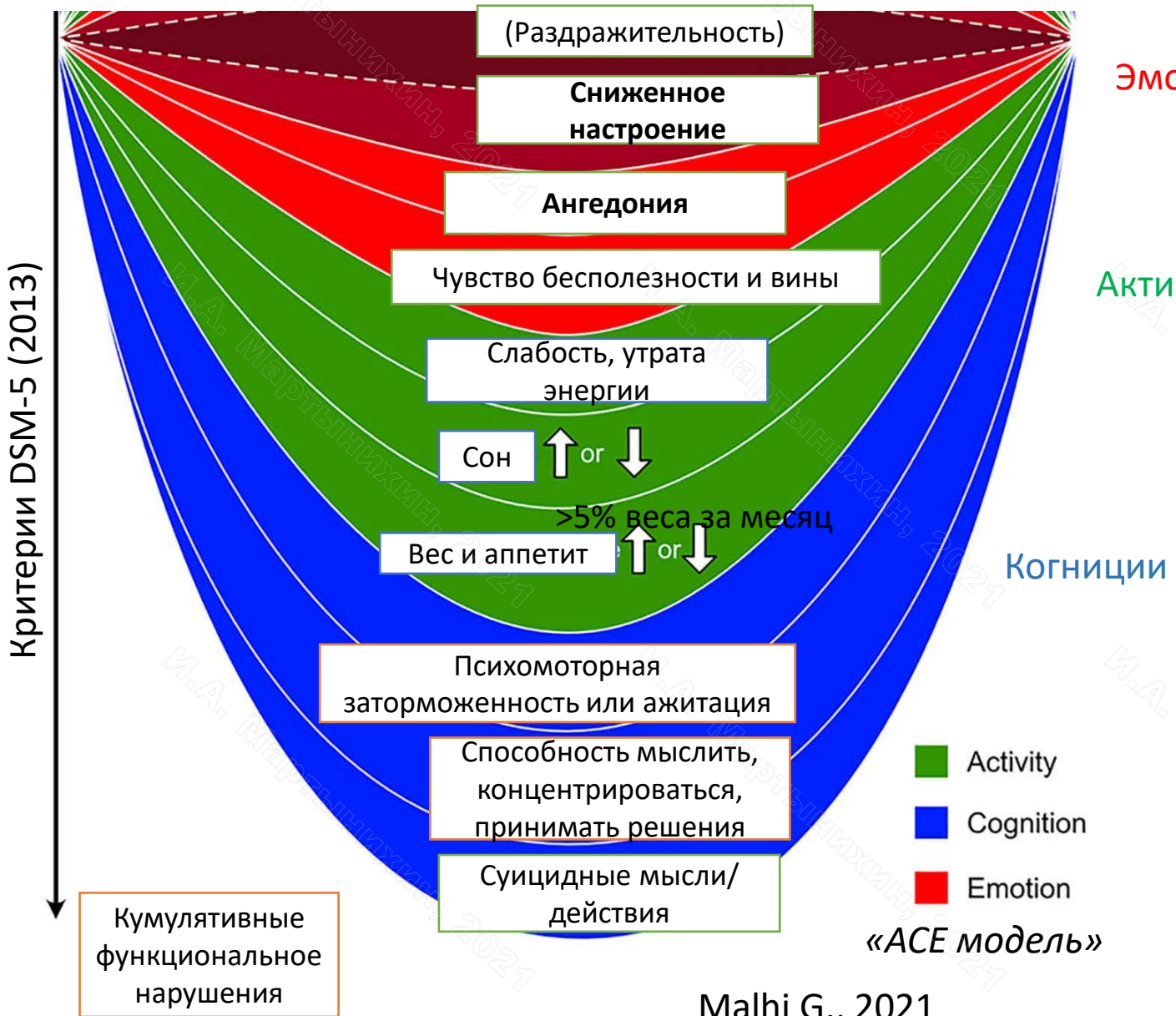
1. Первичный выбор терапии
2. Неэффективность 1-ого курса терапии
3. Неэффективность 2-ого и последующих курсов терапии (терапевтическая резистентность)
 - Дифференциальная диагностика
 - Аугментация и комбинации
4. Долечивающая и профилактическая терапия
5. Трудные аспекты терапии антидепрессантами

1. Депрессия: первичный выбор терапии

Депрессия: выбор терапии

1. Диагностика депрессии (синдром)
2. Определение «нозологической» принадлежности депрессии
 1. Рекуррентное депрессивное расстройство (большая депрессия)
 2. Биполярное аффективное расстройство
 3. Другое (?)
3. Выбор терапии:
 1. Психофармакотерапия
 2. Психотерапия

Клиника депрессии



Классическая депрессивная триада

1. **Гипотимия** — стойкое болезненное снижение настроения (>2 недель)
2. Сниженная двигательная активность (моторная заторможенность)
3. Сниженная мыслительная активность (идеаторная заторможенность)

+ изменение влечений и др. «витальные» признаки

Выраженность идеомоторной заторможенности

Только субъективные жалобы:

- нехватка сил, утомляемость, сложности начать и завершить обыденные дела
- нарушения внимания, сложности сосредоточения, плохая сообразительность («поглупел»), снижение производительности труда

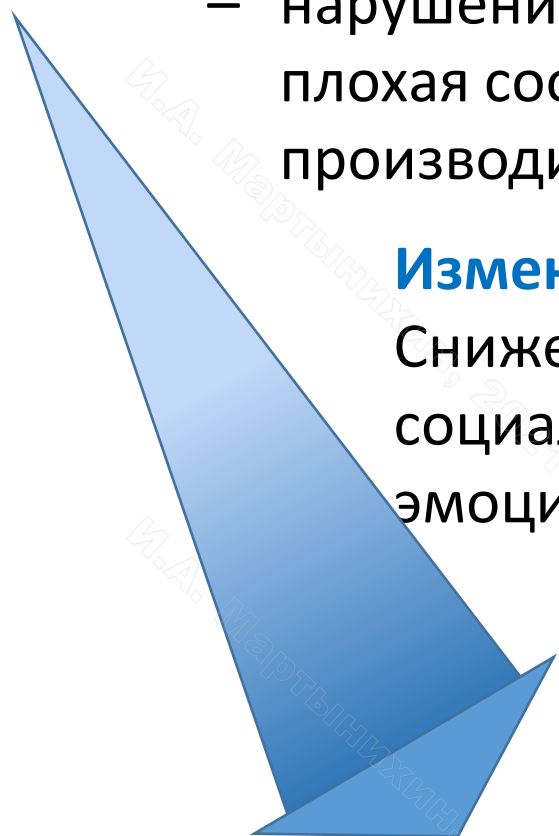
Изменения, заметные ближайшему окружению:

Снижение активности, уменьшение социальных контактов, изменение эмоциональной экспрессии

Изменения, заметные всем:

Субступорозные состояния
Депрессивный ступор

MIN



MAX



Клинические варианты депрессивного эпизода в DSM-5 (2013)

- 1. С меланхолическими чертами** — ангедония, отсутствие реактивности в ответ на обычно доставляющие удовольствие стимулы, другие признаки (уныние/отчаяние, ранние пробуждения, ухудшение в первую половину дня, снижение аппетита и веса, значимая психомоторная заторможенность/ажитация, чувство вины)
- 2. С тревожным дистрессом** — вместе с депрессией чувство тревоги/беспокойства, возбужденного или напряженного состояния, страх, что может случиться что-то ужасное, проблемы с концентрацией внимания, страх потерять контроль над собой
- 3. Со смешанными чертами** — сочетание депрессии с чертами повышенного настроения (см. смешанные состояния при Биполярном аффективном расстройстве)
- 4. С атипичными чертами** — эмоциональная реактивность, гиперсомния, повышение аппетита, тяжесть в конечностях, чувствительность к отказу в межличностных отношениях
- 5. С психотическими симптомами** — с бредом и галлюцинациями (конгруэнтными или неконгруэнтными аффекту)
- 6. С кататонией** — симптомы кататонии совместно с симптомами депрессии
- 7. С сезонным паттерном** — регулярная (> 2 лет) временная связь возникновения депрессии и выхода в ремиссию в определенные сезонные периоды; часто характеризуется снижением энергии, гиперсомнией, повышением аппетита и веса, влечением к углеводам
- 8. Со связанным с родами началом (peripartum)** — во время беременности и в течение месяца после родов

Классификация аффективных расстройств (mood disorders) в МКБ-11 (2019)

- Биполярные аффективные или связанные расстройства (Bipolar or related disorders)
 - БАР тип I
 - БАР тип II
 - Циклотимия
- **Депрессивные расстройства**
 - **Депрессивный эпизод (Major depressive episode)**
 - **Рекуррентное депрессивное расстройство (Major depressive disorder)**
 - **Дистимия (Persistent Depressive Disorder)**
 - **Смешанное депрессивное и тревожное расстройство**
- Расстройства настроения, вызванные ПАВ
- Вторичные аффективные синдромы

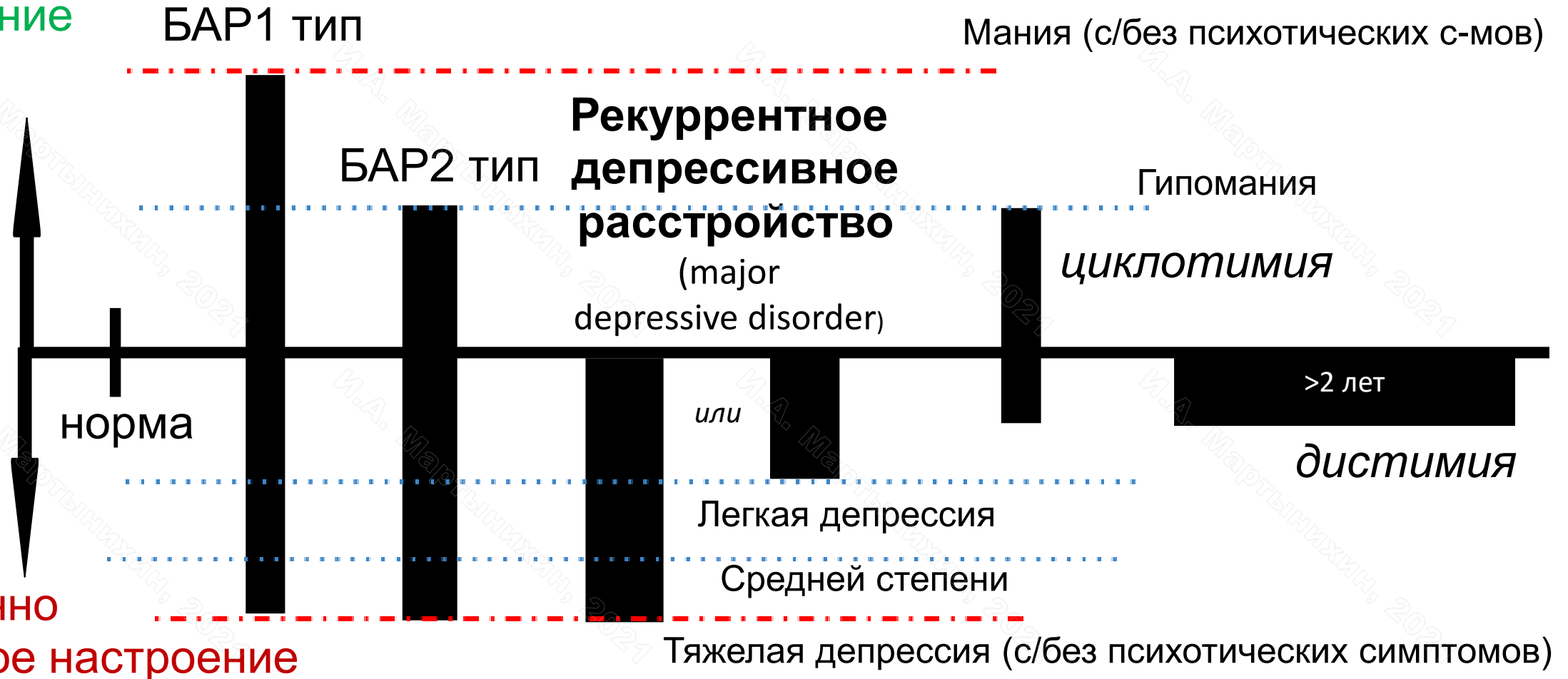
Часть состояний, прежде называемых «реактивными депрессиями» в настоящее время в главе «**Расстройства, преимущественно связанные со стрессом**»:

- Расстройства адаптации
- Пролонгированная реакция утраты (горя)
- ПТСР / комплексное ПТСР

Современная систематика аффективных расстройств

(группа расстройств (заболеваний), характеризующихся болезненным изменением настроения в виде депрессивных или маниакальных состояний («эпиздов», «фаз»))

Болезненно
повышенное
настроение



Депрессия

Наличие в анамнезе эпизодов мании, гипомании, смешанных сост.

В рамках Биполярного аффективного расстройства (БАР; БАР-1, БАР-2 и др.)

- **Антидепрессанты для лечения депрессии использовать нельзя!**
- Основа терапии — **нормотимики** (соли Li, некот. антиконвульсанты, атипичные антипсихотики)
- [Иногда добавляем антидепрессанты (СИОЗС) на короткое время на фоне терапии нормотимиками]

В рамках рекуррентного депрессивного расстройства (униполярная депрессия, major depressive disorder)

- **Антидепрессанты — основа терапии** (купирующей, долечивающей и профилактической)!

Первичный выбор антидепрессанта для лечения рекуррентной депрессии

- **Клинические рекомендации Всемирной Федерации Обществ Биологической Психиатрии (WFSBP, 2013):**
 - Для лечения депрессии легкой или средней степени тяжести: «СИОЗС или другие современные антидепрессанты» являются препаратами 1-ого выбора
- **Алгоритм биологической терапии острого эпизода рекуррентного депрессивного расстройства (Мосолов С.Н. и соавт., 2016):**

Диагноз депрессивного эпизода умеренный или тяжелый без психотических симптомов (единичный либо в рамках рекуррентной депрессии)

СИОЗС (А1), СИОЗСН (А1), бупропион, агомелатин и другие АД нового поколения (А1), ТЦА и ТРЦА (А2)* – 3–4 недели



David Osser, M.D. Associate Professor
of Psychiatry Harvard Medical School

- «В алгоритме лечения униполярной депрессии первое разделение заключается в том, является ли пациент стационарным пациентом с тяжелой меланхолической депрессией. Психофармакология этой депрессии отличается от всех других депрессий. Разница в том, что СИОЗС, по-видимому, неэффективны у тяжелых стационарных пациентов с меланхолией. Лучше начинать с трициклических препаратов, которые мы не часто используем в других случаях из-за побочных эффектов, или с одного из препаратов двойного действия, таких как венлафаксин или мirtазапин. Принимая это во внимание, **при любом другом виде депрессии, даже если это стационарное лечение, вы, по крайней мере, рассмотрите возможность начать с СИОЗС»**

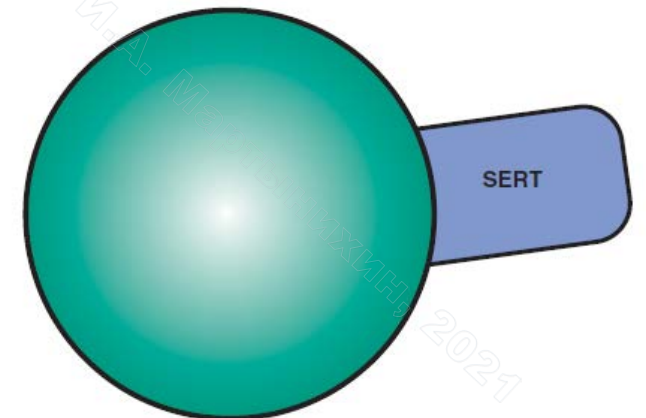
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

«Класс препаратов, наиболее часто использующихся в качестве антидепрессантов в лечении депрессии и тревожных расстройств»

«Наиболее широко назначаемые антидепрессанты во многих странах мира»

(англ. Википедия)

- Основной механизм действия класса — блокада обратного захвата серотонина (транспортера серотонина, SERT)

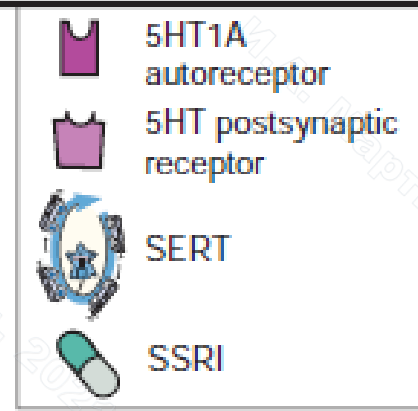


Препараты из группы СИОЗС и годы их выхода на рынок

1. Зимелидин (1982, в 1983 — отозван из-за проблем с переносимостью)
2. Флуоксетин (1987)
3. Сертралин (1991)
4. Пароксетин (1992)
5. Флувоксамин (1994)
6. Циталопрам (1998)
7. Эсциталопрам (2002)

ДЕПРЕССИЯ

Соматодендритная область



Много 5-HT_{1a}R
(тормозят передачу сигнала нейроном)

Мало серотонина (5-HT)

Мало серотонина (5-HT)

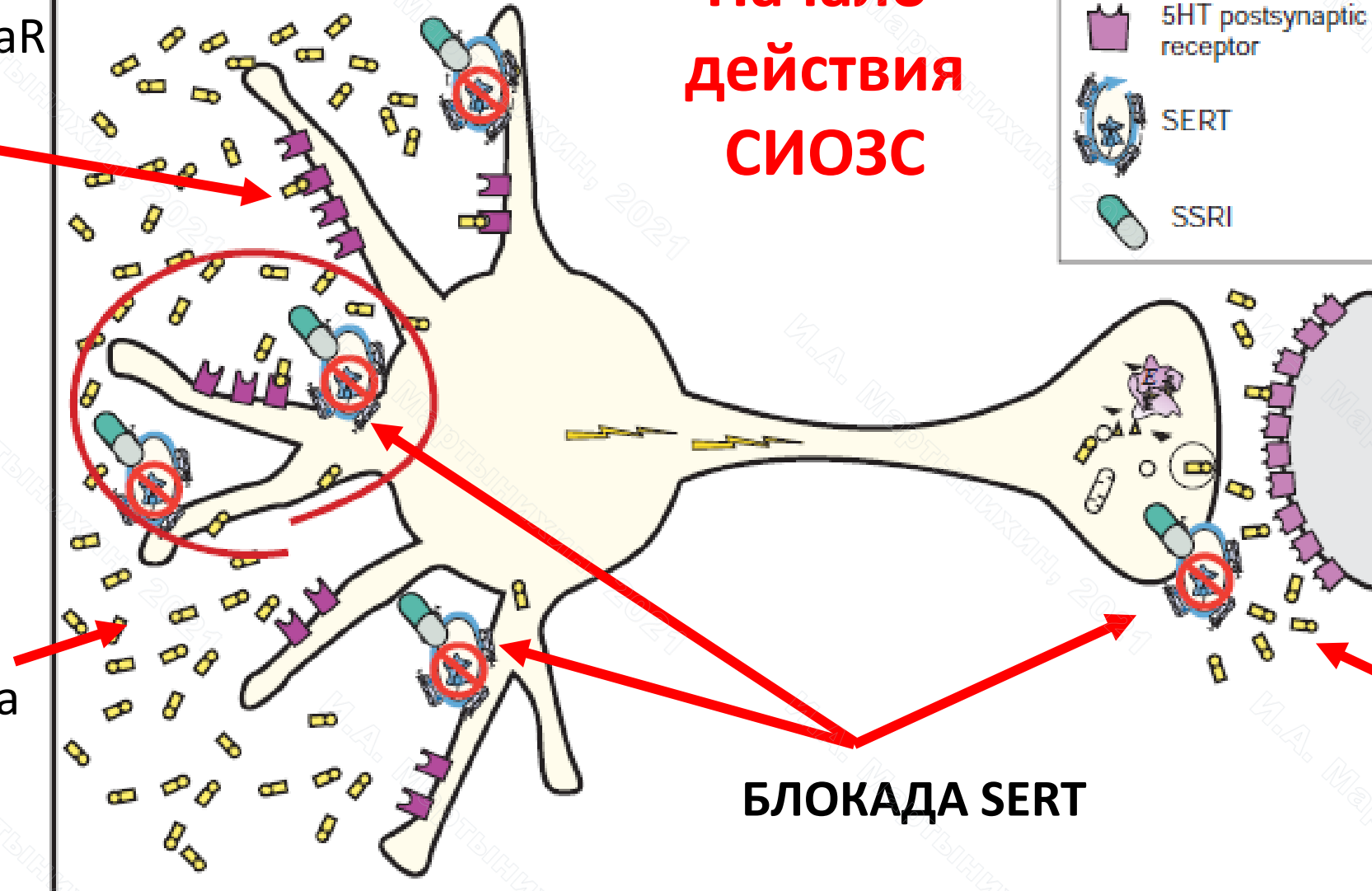
Depressed state: low 5HT, upregulated receptors, low number of signals in the neuron to release more 5HT

Stahl. S., 2013

Начало действия СИОЗС

- 5HT1A autoreceptor
- 5HT postsynaptic receptor
- SERT
- SSRI

Много 5-HT1aR (тормозят передачу сигнала)



Больше серотонина (5-НТ)

Немного БОЛЬШЕ серотонина (5-НТ)

БЛОКАДА SERT

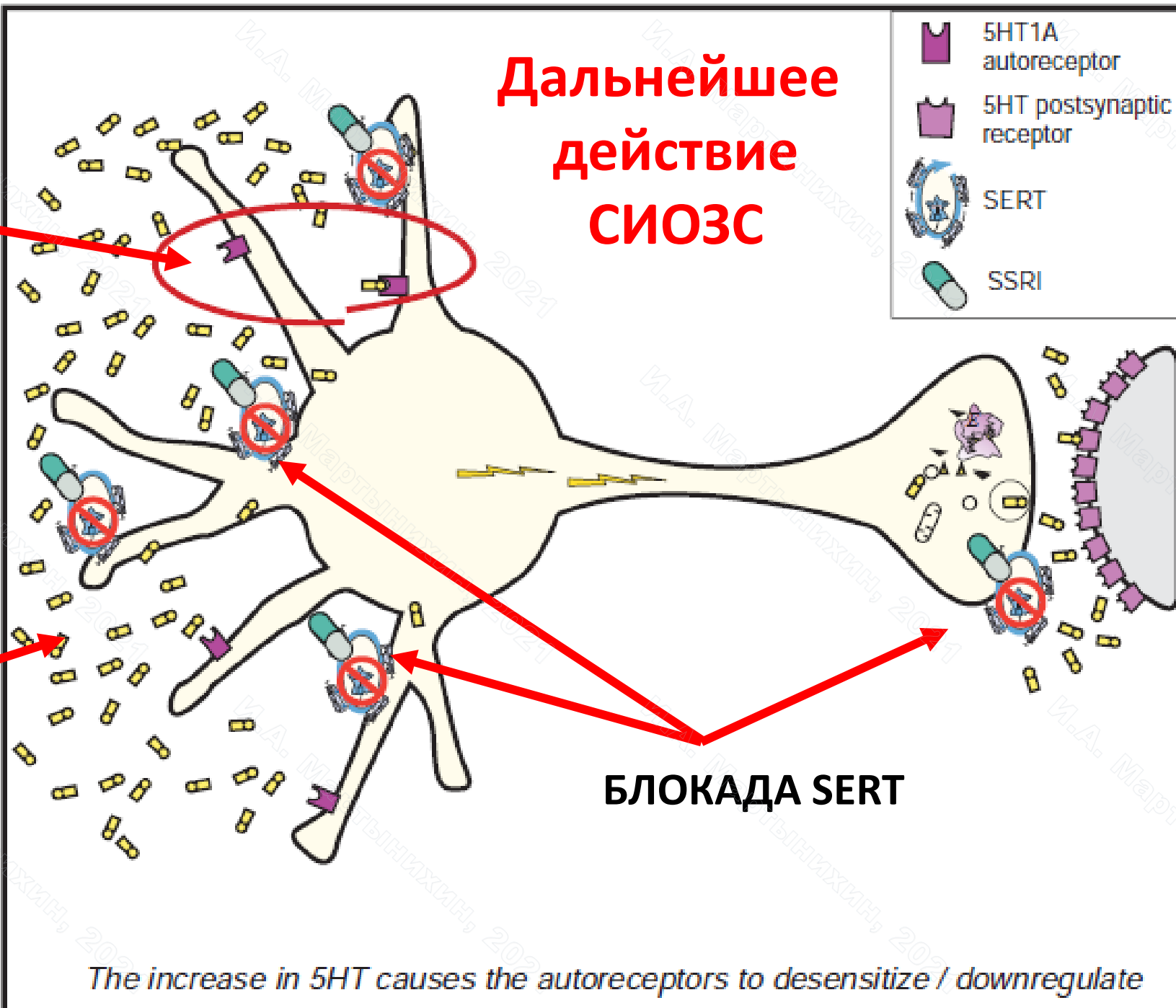
Antidepressant action: antidepressant blocks 5HT reuptake both at the dendrites and at the axon

Уменьшение
числа
5-HT_{1a}R

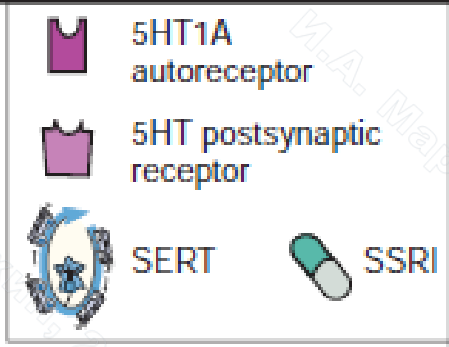


МНОГО
серотонина
(5-HT)

Дальнейшее
действие
СИОЗС



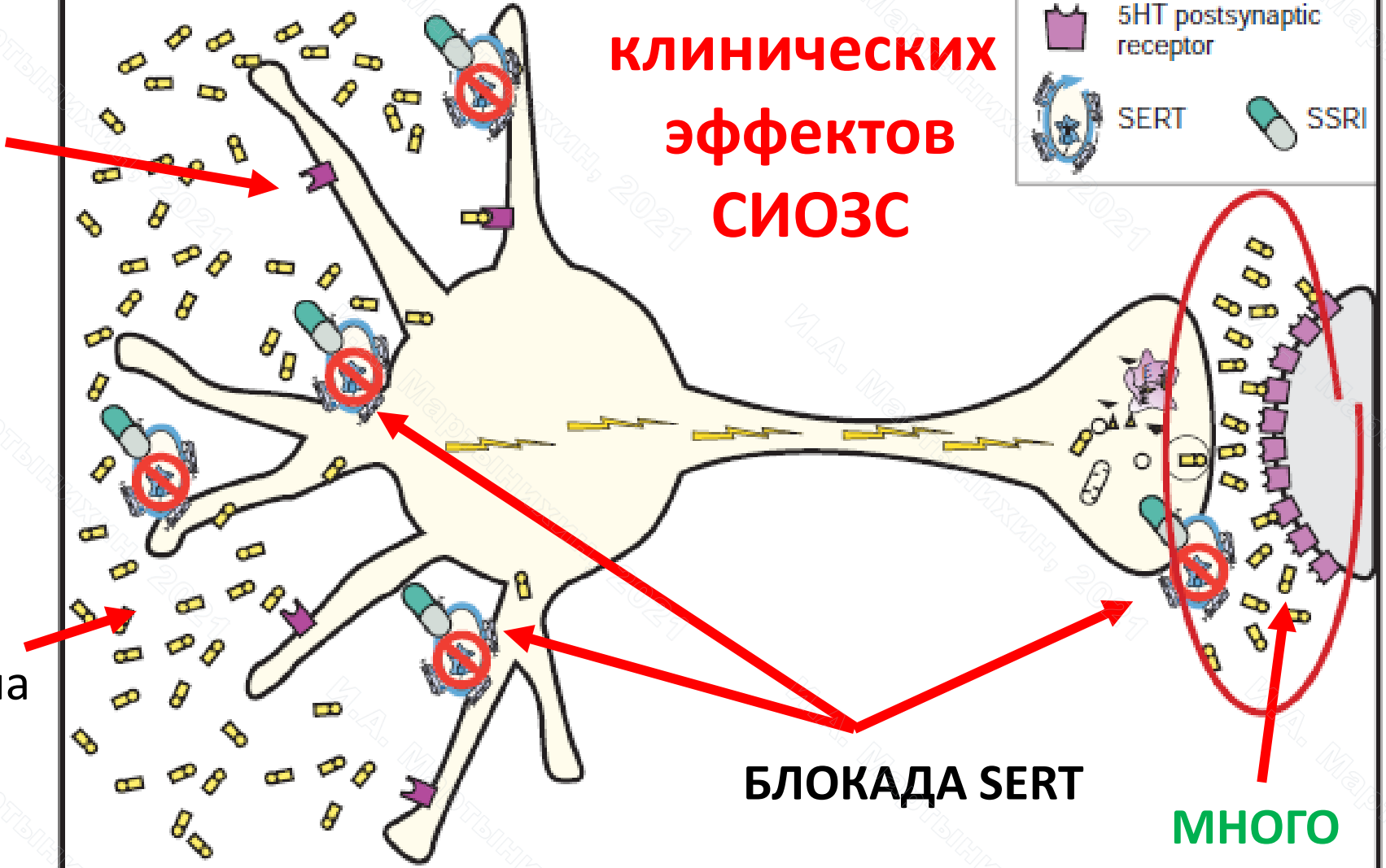
Развитие клинических эффектов СИОЗС



МАЛО
5-HT_{1a}R



МНОГО
серотонина
(5-HT)



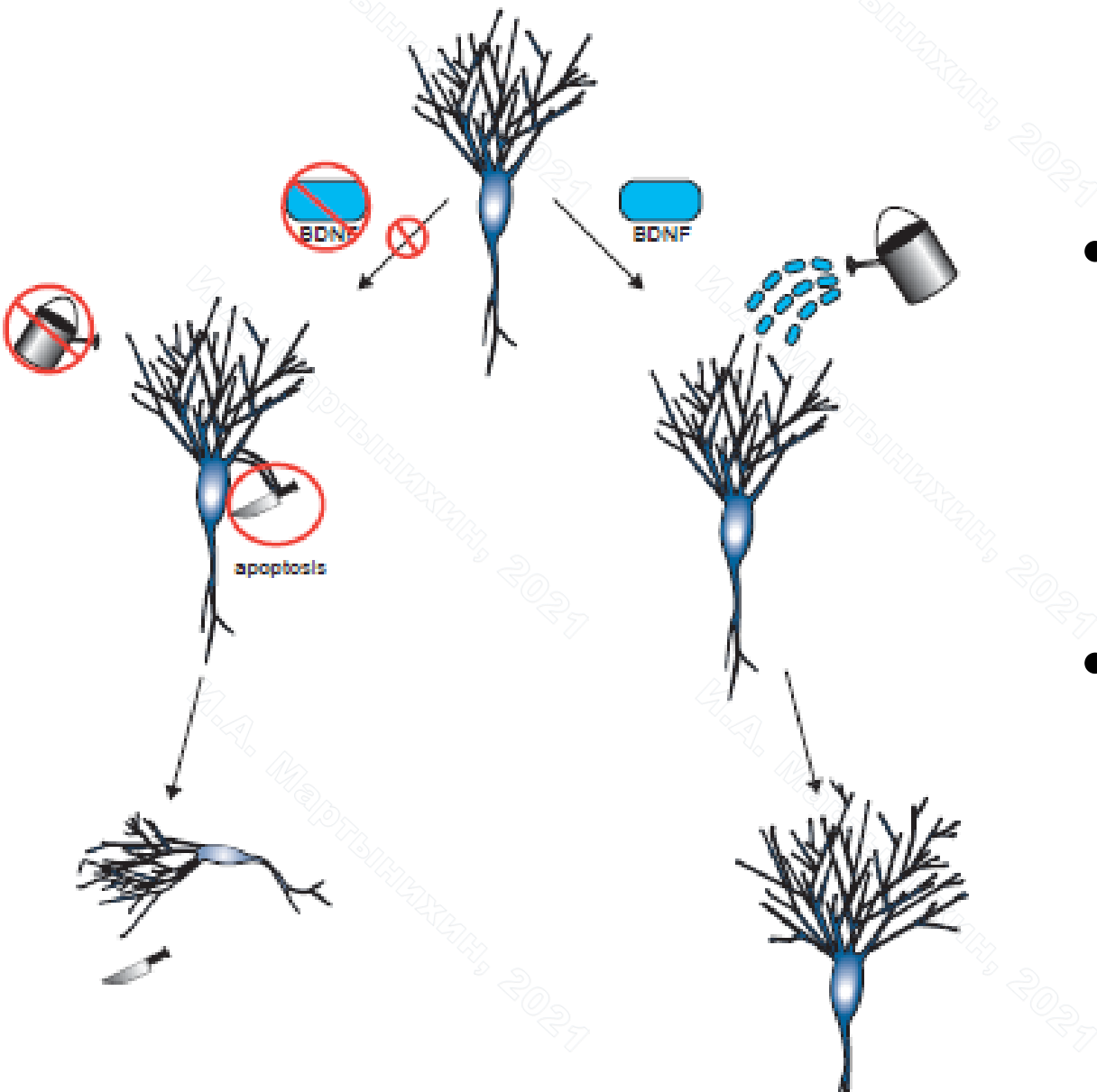
БЛОКАДА SERT

МНОГО
серотонина
(5-HT)

The downregulation of the autoreceptors causes the neuron to release more 5HT at the axon

Ингибирование обратного захвата серотонина увеличивает концентрацию серотонина, что приводит к подавлению 5HT_{1A} рецепторов. После этого нейрон растормаживается, чтобы высвободить больше серотонина в синаптическое пространство. Эффект – 2-4 недели

+ нейротрофные механизмы



- Стресс, депрессия приводят к снижению уровня **Нейротрофического фактора мозга (BDNF)** в гиппокампе -> снижается нейропластичность, усиливается нейродегенерация
- Терапия антидепрессантами (в т.ч. СИОЗС) способствует улучшению нейропластичности (в т.ч. за счет усиления экспрессии гена BDNF), что вносит свой вклад в антидепрессивный эффект

Возможное применение СИОЗС:

- Депрессия
 - **Рекуррентная депрессия**
 - Биполярная депрессия (в комбинации)
 - Депрессии при шизофрении и шизоаффективном расстройстве (в комбинации)
- **Тревожные и фобические расстройства**
 - **Паническое расстройство (ПР)**
 - **Генерализованное тревожное расстройство (ГТР)**
 - **Социофобия**
- **Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)**
- Расстройства, непосредственно связанные со стрессом
 - **ПТСР**
 - Пролонгированная реакция горя (утраты) (?)
- **Расстройства пищевого поведения (нервная булимия)**
- Пограничное расстройство личности (?)
- Поведенческие симптомы при деменции и РАС (?)
- **Предменструальное дисфорическое расстройство**
- Преждевременная эякуляция

Побочные эффекты некоторых антидепрессантов

(WFSBP, 2013 с изменениями)

	Антихолин- ергические	Тошнота, ЖКТ	Седация	Инсомния, ажитация	Сексуальные дисфункции	Ортостаз	Повышение веса	Другое	Летальность при передозировке	Группа АД по мех-му дей-вия
Амитриптилин	+++	-	+++	-	+	+++	+++	Изменения на ЭКГ	+++	ТЦА
Кломипрамин	+++	+	+	+	++	++	++	Изменения на ЭКГ	++	ТЦА
Эсциталопрам	-	++	-	++	++	-	-	СИОЗС – одни из наиболее хорошо переносимых антидепрессантов (особенно в соотношении эффективность/ безопасность)	+	СИОЗС
Флуоксетин		++		+					+	СИОЗС
Пароксетин	+	++	-	++	++	-	+		+	СИОЗС
Сертралин	-	++	-	++	++	-	-		+	СИОЗС
Миртазапин	-	-	++	-	-	+	++		+	НаССА
Дулоксетин	-	++	-	++	+	-	-		+	СИОЗСН
Венлафаксин	-	++	-	++	++	-	-		+	СИОЗСН
Тразодон	-	+	++	-	++	+	+	Приапизм (редко)	+	АИОЗС

Относительный риск смертельных отравлений антидепрессантами (суицид или неустановленные причины) в Англии в зависимости от числа назначений

	Относительный риск (95% ДИ)	Относительный индекс токсичности
Трициклические АД:		
Amitriptyline	11.4 (10.3-12.6)	1.0
Clomipramine	14.1 (10.0 -19.3)	1.2
Imipramine	12.4 (8.1-18.4)	1.1
СИОЗСН: venlafaxine	5.3 (4.2-6.6)	0.46
NaSSA: mirtazapine	3.6 (2.1-5.7)	0.32
СИОЗС:		
Citalopram	1.7 (1.3-2.3)	0.15
Fluoxetine	0.5 (0.3-0.9)	0.05
Fluvoxamine	0	0
Paroxetine	0.5 (0.2-0.9)	0.04
Sertraline	0.7 (0.3-1.3)	0.06

Побочные эффекты СИОЗС, связанные с механизмом действия:

1. Желудочно-кишечные:

- Тошнота и рвота (стимуляция 5HT_{3R} в гипоталамусе и стволе мозга)
- Усиление перистальтики кишечника, спазмы, диарея (стимуляция 5HT_{3R} и 5HT_{4R} в кишечнике)

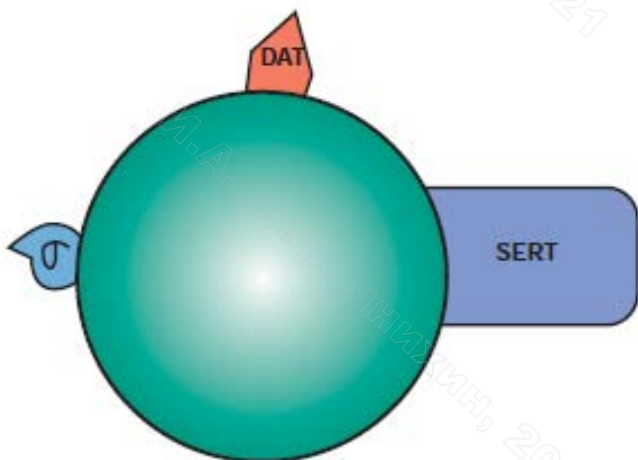
2. Со стороны ЦНС:

- Стимуляция 5HT_{2R} в базальных ганглиях: ЭПС (акатизия, психомоторная заторможенность, паркинсонизм, дистонии)
- Стимуляция 5HT_{2R} и 5HTC рецепторов в начале терапии — ажитация, тревога, панические атаки

3. Сексуальные:

- Снижение сексуального влечения
- Снижение сексуального возбуждения и затруднение достижения оргазма
- Задержка эякуляции (=> лечение преждевременной эякуляции)

Сертралин – СИОЗС с блокадой обратного захвата дофамина и связыванием с сигма-1 рецепторами



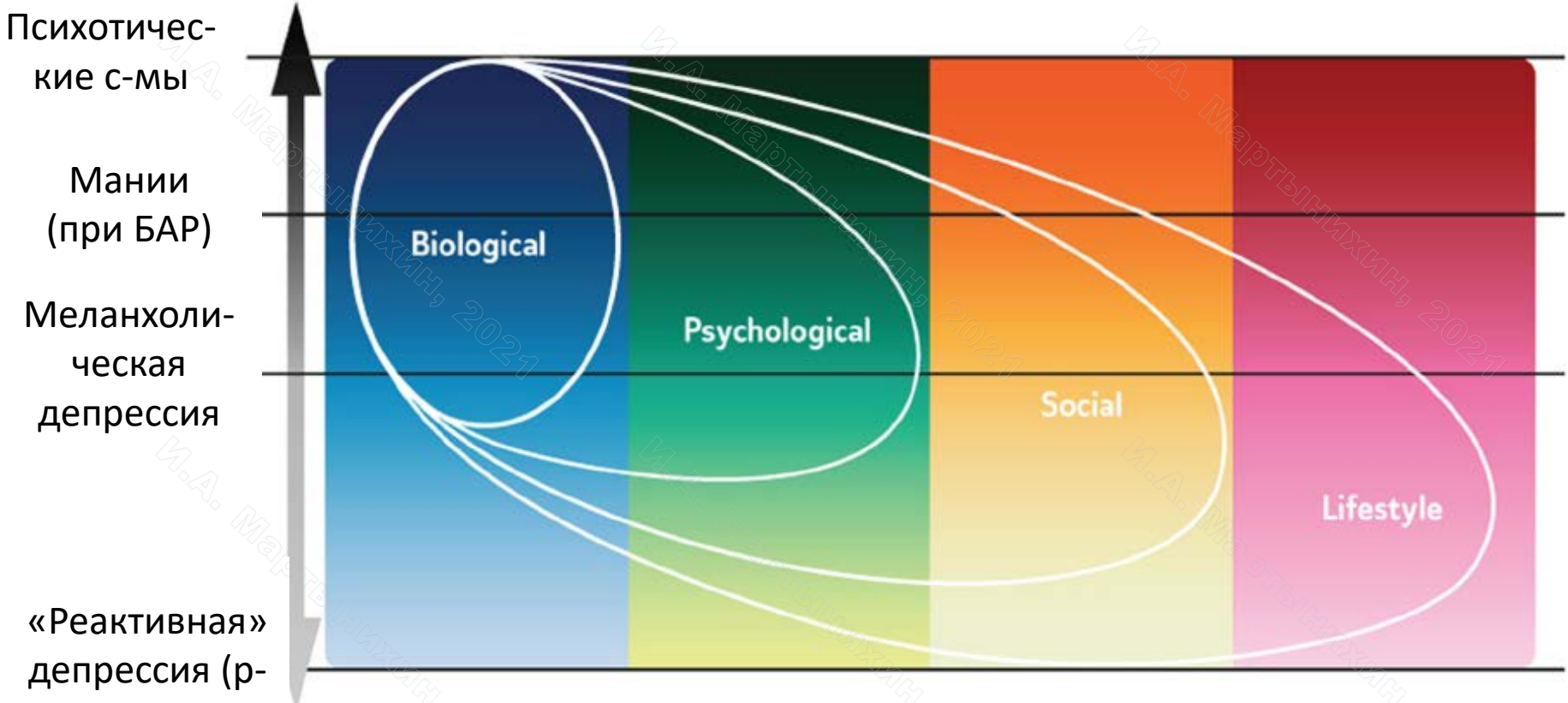
- Сбалансированное действие.

Дополнительно слабое действие на:

- Блокада обратного захвата дофамина — меньше риск апатии, возможно воздействие на повышенную утомляемость, утрату энергии, концентрацию внимания, «атипичные» депрессии (гиперфагия, гиперсомния, утрата энергии)
- Действие сигма-1 рецепторов — противотревожное действие, снотворное действие, (слабое) антипсихотическое действие => тревожные депрессии, психотические депрессии, биполярные депрессии, депрессии при шизофрении

• Stahl S., 2013

- Хорошо подтвержденная сердечно-сосудистая безопасность, в т.ч. у пациентов, перенесших ОИМ, пациентов с ИБС и пр.
- Отсутствие способности повышать уровень пролактина — дети, женщины с галактореей или нарушением цикла, в постменопаузе



- BPSL-модель лечения аффективных расстройств

Biological Treatments	Psychological Treatments	Social Treatments	Lifestyle Treatments
<ul style="list-style-type: none"> • Фармакотерапия • Биологическая терапия (ЭСТ, ТМС и пр.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Когнитивно-поведенческая терапия • Терапия принятия и ответственности • Схема терапии • Осознанность • Межперсональная терапия • И пр. 	<ul style="list-style-type: none"> • Психообразование семьи • Группы поддержки • Семья/друзья • Лица, осуществляющие уход • Соц. условия жизни и работы 	<ul style="list-style-type: none"> • Физическая активность • Диета • Сон • Ограничение курения, алкоголя, наркотиков, чрезмерного использования лекарств

- Био-психо-социальный подход



Рис. 8.6. Порочный круг депрессии

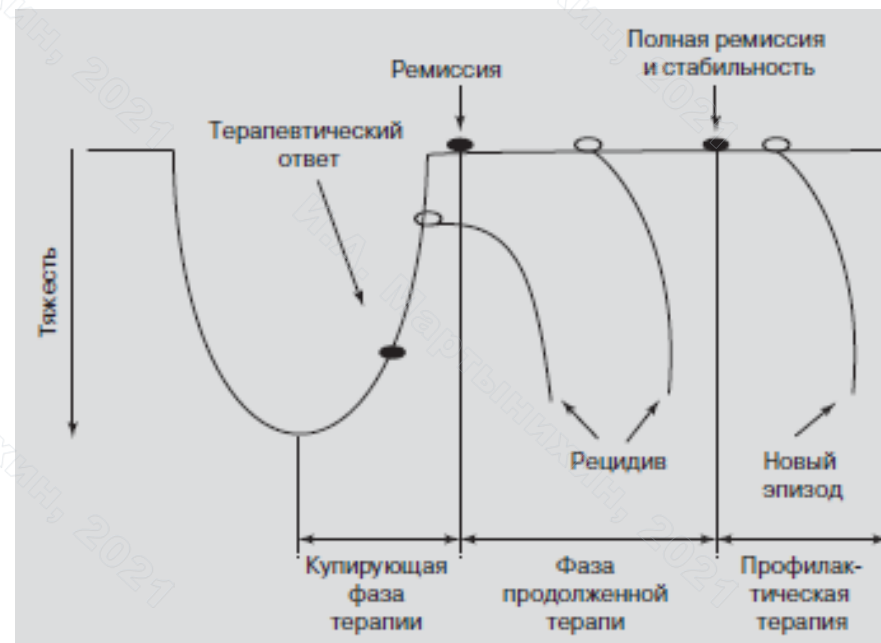
СИОЗС-индуцированная апатия (индифферентность, безразличие, уплощение)

- Безразличие, утрата мотивации, способности испытывать позитивные и негативные эмоции, возникающие, как побочный эффект СИОЗС
- Часто возникает отсроченно, дозозависимо (чем больше доза, тем выше риск)
- Предположительно связано с тем, что повышение уровня серотонина приводит к снижению активности дофаминергических нейронов мезокортикальной и мезолимбической систем
- *Психологические механизмы??*

2. Действия при неэффективности 1-ого курса терапии

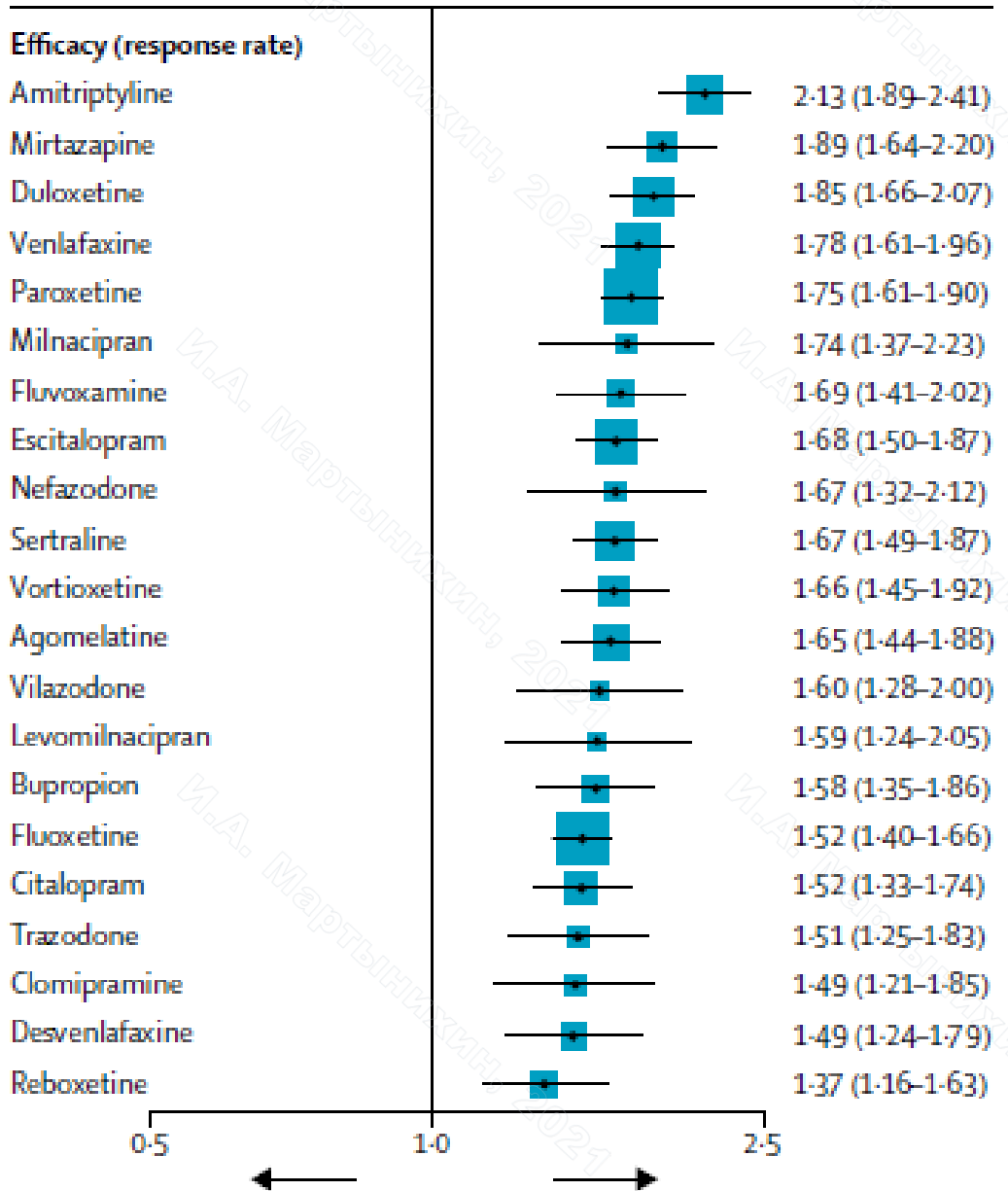
Терминология

- **Отсутствие ответа на терапию (Non response)** — отсутствие эффекта лечения, улучшение по клиническим шкалам менее, чем на 20%
- **Частичный ответ (Partial response)** — улучшение на 20-49%, резидуальные симптомы, нарушение функционирования
- **Терапевтический ответ (Treatment response)** — улучшение более, чем на 50%
- **Резидуальные симптомы (Residual symptoms)** — $\text{HAM-D} > 8$
- **Ремиссия (Remission)** — отсутствие резидуальных симптомов ($\text{HAM-D} < 7$)
- **Выздоровление после текущего эпизода депрессии (Recovery)** — более 6 месяцев в ремиссии, восстановление функционирования



A

- Significantly in favour of active drug
- Non-significant result
- Significantly in favour of placebo



Мета-анализ РКИ эффективности и безопасности антидепрессантов в лечении депрессии 2018 год

Cipriani A., 2018

Количество респондентов (т.е. улучшение симптоматики более, чем на 50%) в группах, получавших антидепрессанты — 50%, в группах, получавших плацебо, — 40% => **надо пролечить 8-10 пациентов с депрессией, чтобы 1 из них получил улучшение, непосредственно связанное с эффектами антидепрессанта** (McCormack, 2018, Hengartner M., 2018)

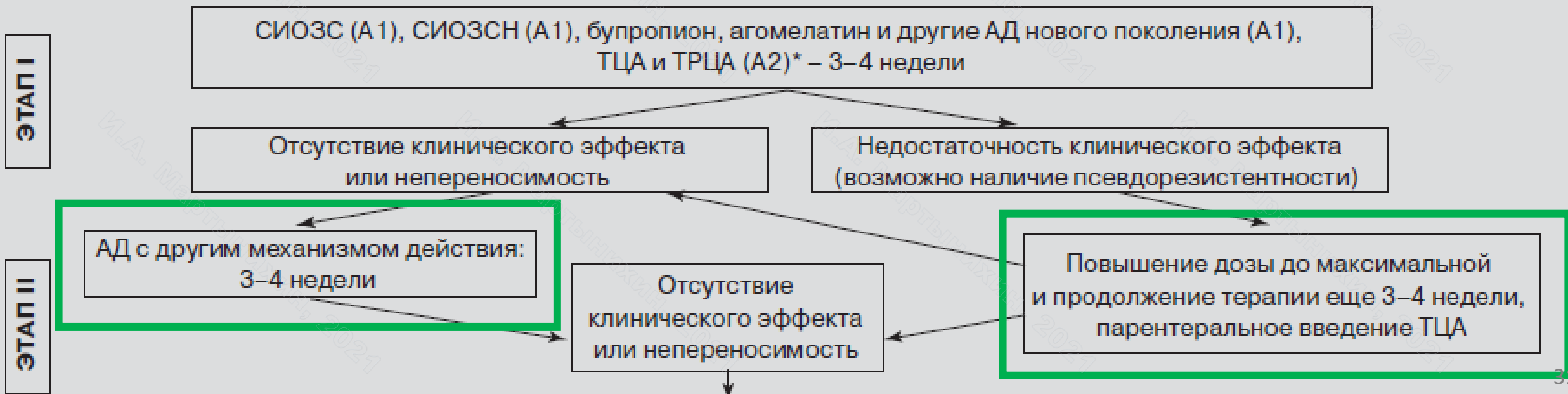
Особенности организации РКИ ???

Действия в случае неэффективности первого курса терапии антидепрессантами

Алгоритм биологической терапии острого эпизода рекуррентного депрессивного расстройства

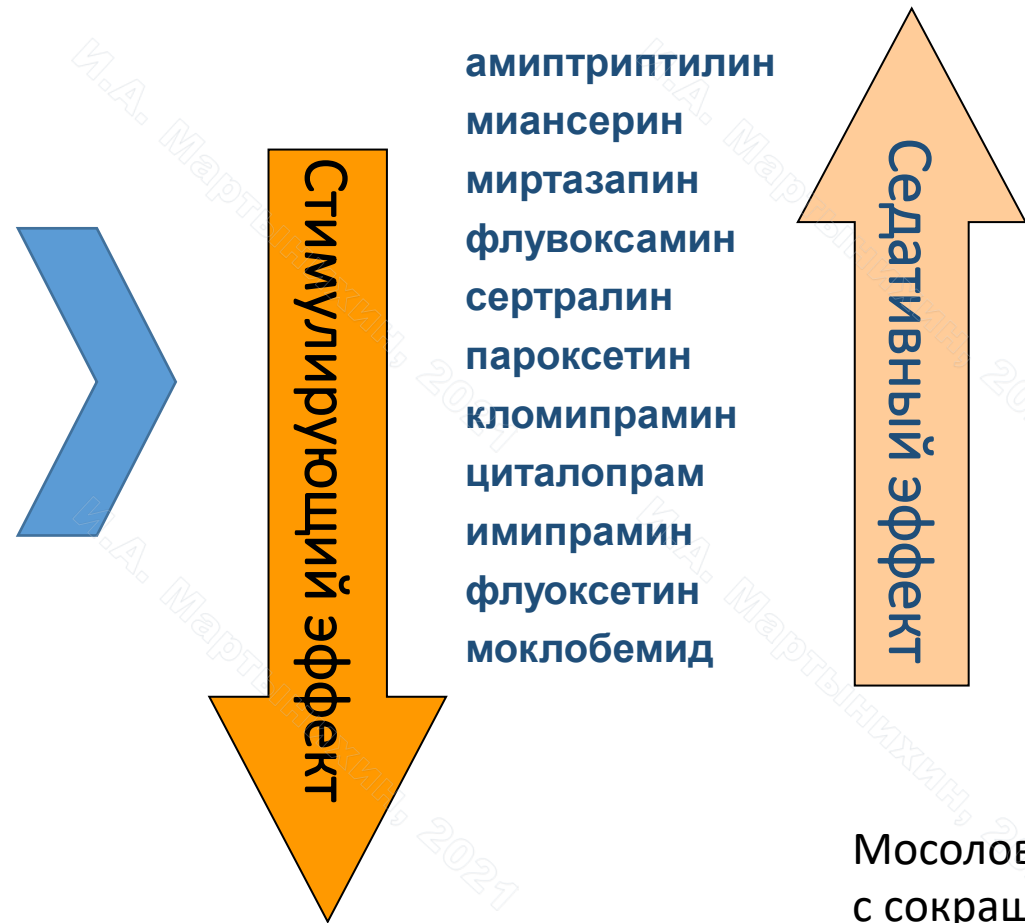
Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ладыженский М.Я.

Диагноз депрессивного эпизода умеренный или тяжелый без психотических симптомов (единичный либо в рамках рекуррентной депрессии)



Классификации антидепрессантов

1. По химической структуре
[не имеет практического значения]
 - Трициклические, тетрациклические, бициклические и пр.
2. По дополнительным клиническим эффектам [не являются наиболее существенными]:
 - Седативные
 - Стимулирующие
 - Сбалансированные
3. По механизму действия [наиболее важно] — см. далее



Классификация антидепрессантов, основанная на механизме действия

- В патогенезе депрессии участвуют следующие нейротрансмиттеры:
 - Серотонин
 - Норадреналин
 - Дофамин
 - Мелатонин
- Варианты действия препаратов на нейротрансмиттерные системы:
 - Блокада обратного захвата
 - Воздействие на рецепторы (агонисты, антагонисты, парциальные агонисты)
 - Ингибирование ферментов (MAO)

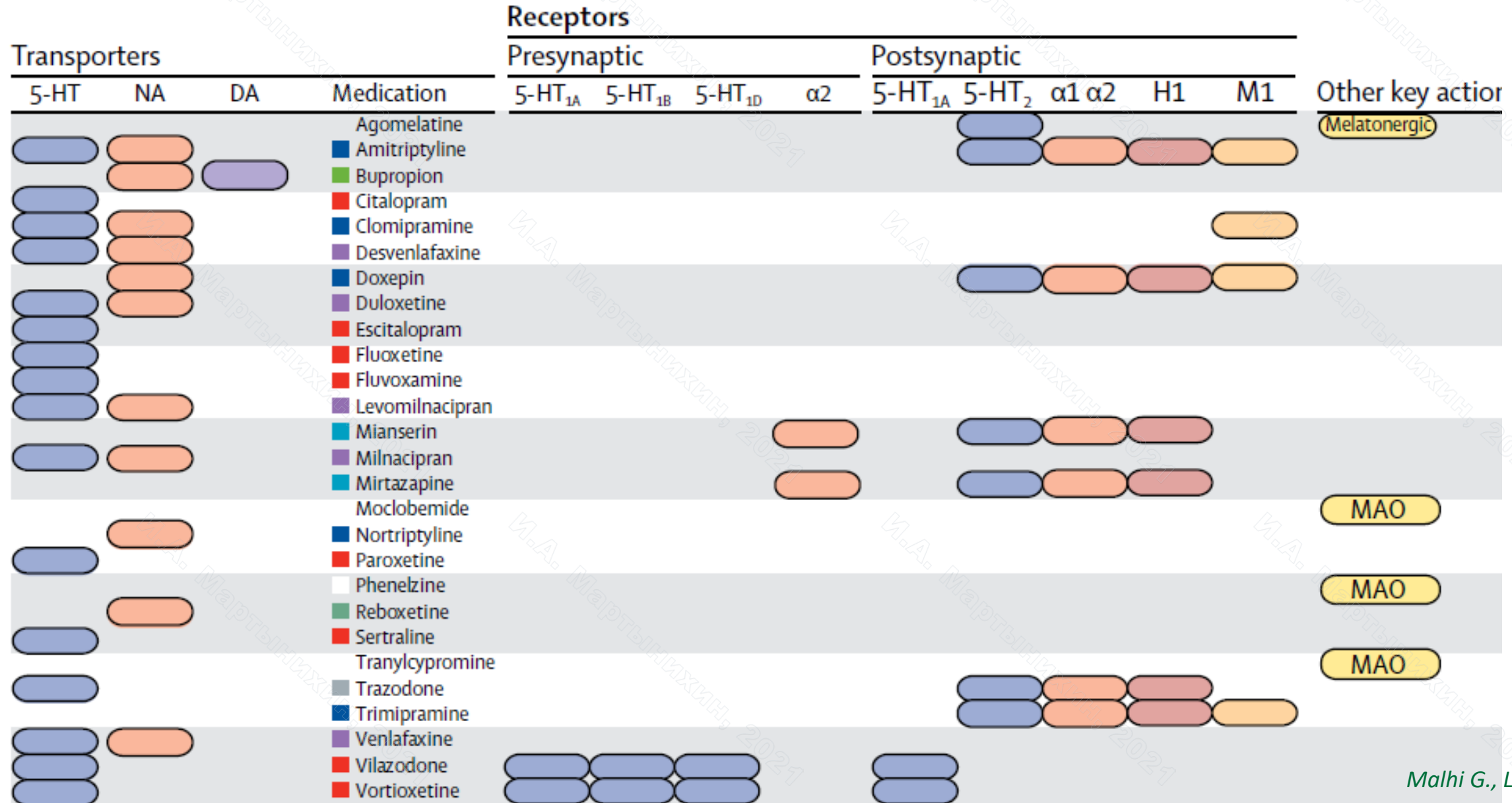
Классы антидепрессантов

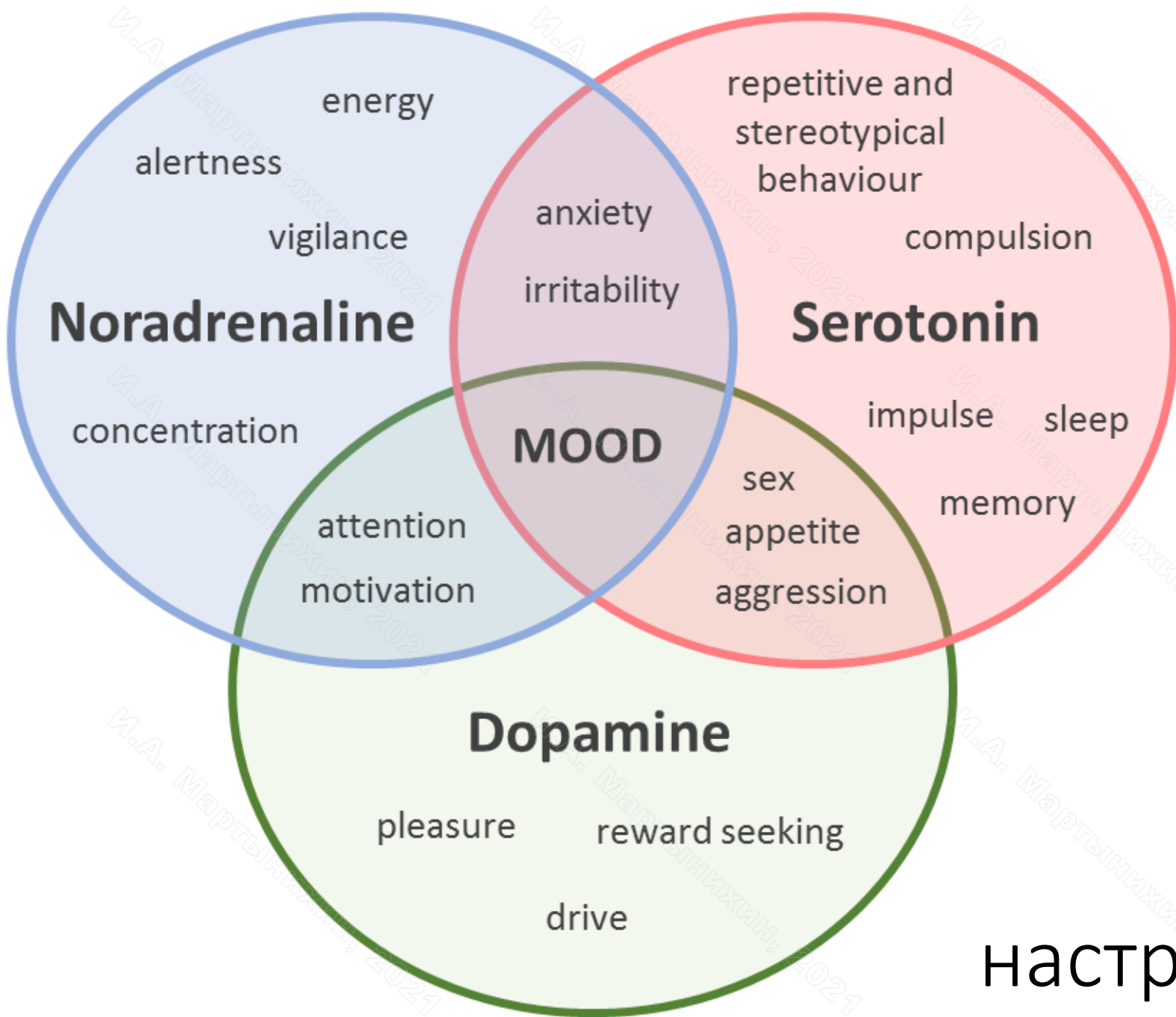
по

механизму действия

1. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС, SSRIs)
 - Citalopram, Escitalopram, Paroxetine, Fluoxetine, Fluvoxamine, Sertraline
 2. Антагонисты и ингибиторы обратного захвата серотонина (SARIs)
 - Trazodone
 3. Ингибитор реаптейка серотонина и модулятором серотониновых рецепторов
 - Vortioxetine
 4. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН, SNRIs)
 - Desvenlafaxine, Duloxetine, Levomilnacipran, Milnacipran, Venlafaxine
 5. Трициклические антидепрессанты (ТЦА, TCAs) — неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
 - Amitriptyline, Clomipramine, Imipramine
 6. Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НаССА)
 - Mianserin, Mirtazapine
 7. Обратимые ингибиторы MAO-A
 - Moclobemide, Pirlindole
 8. Ингибиторы обратного захвата норадреналина (NRIs)
 - Reboxetine, Atomoxetine
 9. Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина (NDRIs)
 - Bupropion
 10. Мелатонинергические антидепрессанты
 - Agomelatine
-
- Серотонин
- Серотонин и норадреналин
- Серотонин, норадреналин, дофамин
- Норадреналин
- Норадреналин, дофамин
- Малатонин

- TCAs
- SSRIs
- α 2-adrenergic receptor antagonists
- NRIs
- SNRIs
- serotonin antagonist and reuptake inhibitor
- NDRIs

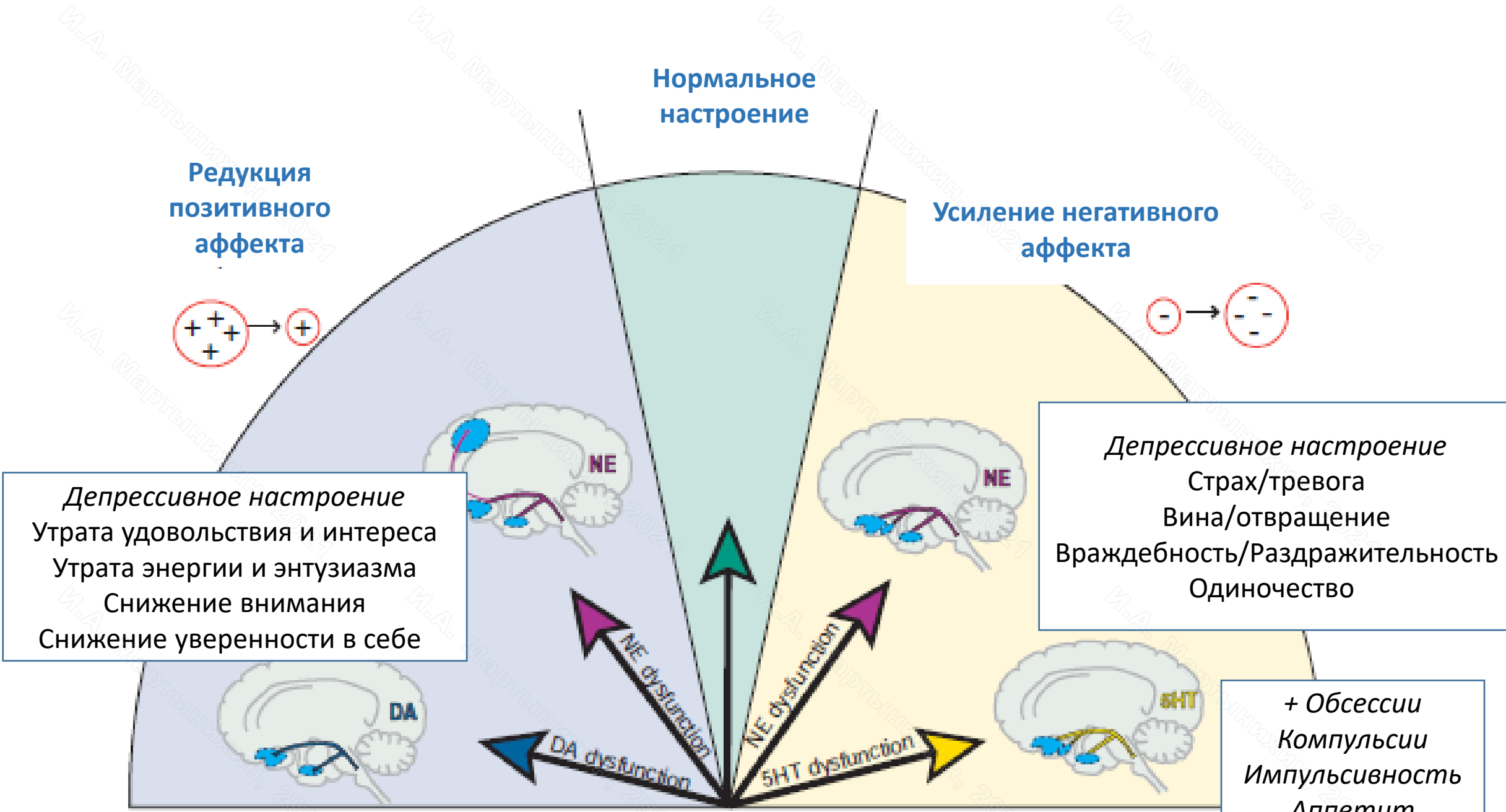




Моноаминовая гипотеза настроения/депрессии

Позитивная и негативная аффективность

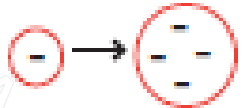
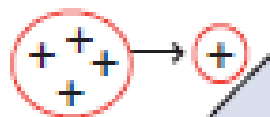
- **Позитивный аффект** — состояние приятной вовлеченности, высокой энергичности и полной концентрации (в противовес унынию и вялости). Система **поведенческого вовлечения** — приятные эмоции мотивируют целенаправленное поведение (в т.ч. социальное).
Дофамин и норадреналин
Уменьшение позитивной аффективности — **утрата энергии и удовольствия (ангедония)**
- **Негативный аффект** — состояние субъективно переживаемого страдания, различное по характеру (**гнев, отвращение, презрение, вина, страх, раздражительность**) в противовес спокойствию и безмятежности
Система **поведенческой ингибиции** — торможение поведения, способного привести к нежелательным последствиям для субъекта.
Серотонин и норадреналин



Нормальное настроение

Редукция позитивного аффекта

Усиление негативного аффекта

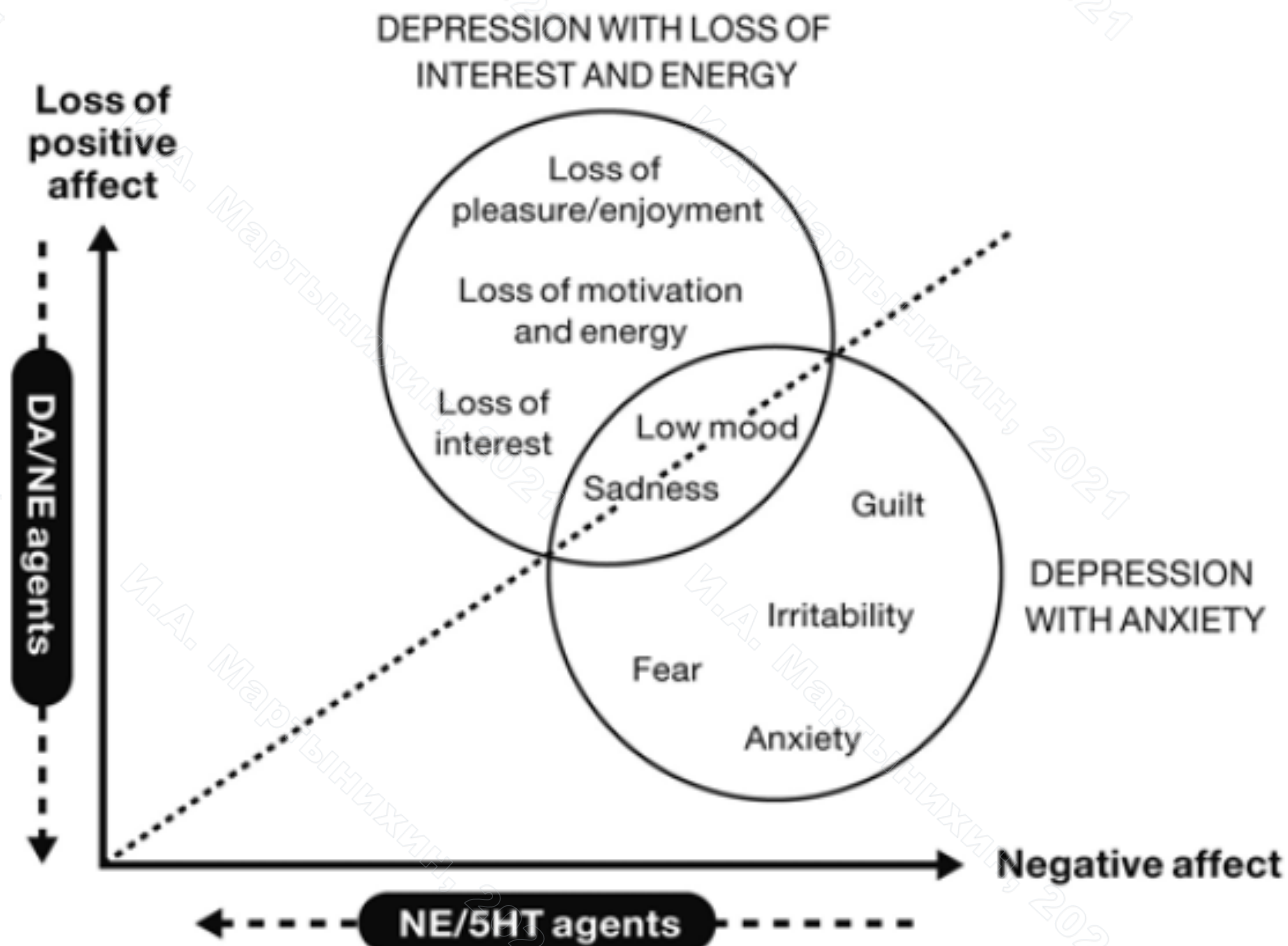


Депрессивное настроение
 Утрата удовольствия и интереса
 Утрата энергии и энтузиазма
 Снижение внимания
 Снижение уверенности в себе

Депрессивное настроение
 Страх/тревога
 Вина/отвращение
 Враждебность/Раздражительность
 Одиночество

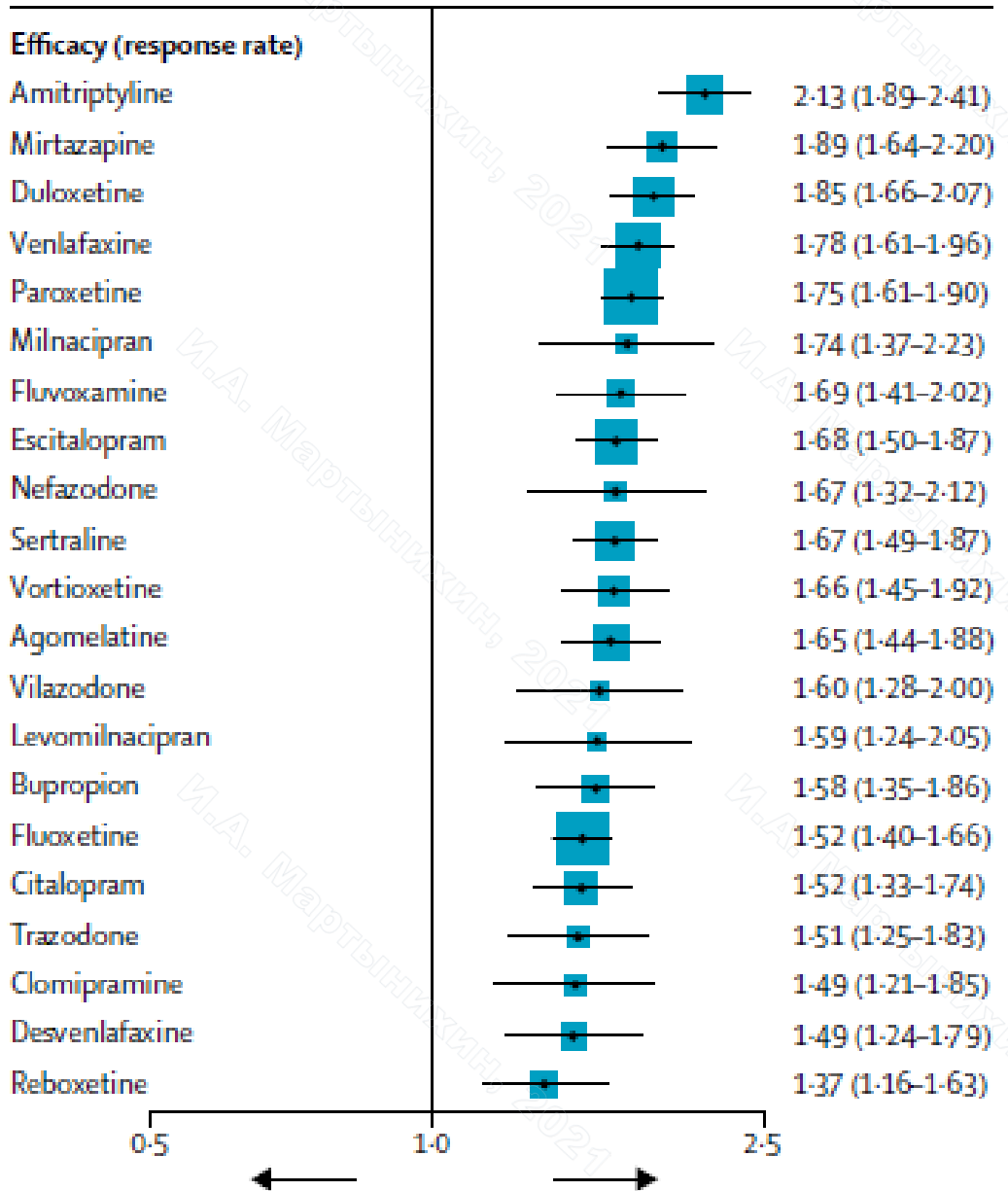
+ Обсессии
 + Компульсии
 Импульсивность
 Аппетит
 Сексуальность

- Препараты, действующие преимущественно на серотонин: Депрессии с преобладающим негативным аффектом: с тревогой, раздражительностью, недовольством, с чувством вины, с навязчивыми явлениями
- Препараты, в значительной степени действующие на норадреналин и/или дофамин: Депрессии с преобладанием недостаточности позитивного аффекта: с выраженной ангедонией, с повышенной утомляемостью, отсутствием энергии и мотивации, с нарушением концентрации внимания



A

- Significantly in favour of active drug
- Non-significant result
- Significantly in favour of placebo



Мета-анализ РКИ эффективности и безопасности антидепрессантов в лечении депрессии **2018 год**

Cipriani A., 2018

«Все антидепрессанты эффективны в лечении депрессии и имеют малые различия в эффективности между собой при сравнении с плацебо» (Cipriani A., 2018)

Обязательно ли менять антидепрессант, показавший неэффективность, на антидепрессант из другой группы?

- Существуют научные данные об отсутствии преимуществ при смене антидепрессанта на препарат из другого класса (Bschor & Baethge, 2010; Papakostas *et al.*, 2008; Ruhй *et al.*, 2006; Rush *et al.*, 2006; Souery *et al.*, 2011a, 2011b).

3. Действия при неэффективности двух курсов антидепрессантов

Терапевтически резистентная депрессия

= лечение **по крайней мере двумя разными антидепрессантами** в адекватных дозировках с адекватной продолжительностью курсов и подтверждением приверженности лечению не дало клинически значимого улучшения депрессивной симптоматики.

(Kasper S., Montgomery S. A., 2013)

Стадийная модель терапевтически резистентной депрессии Maudsley (2009)

Три группы параметров включены в модель: продолжительность, тяжесть симптомов и неудачи лечения:

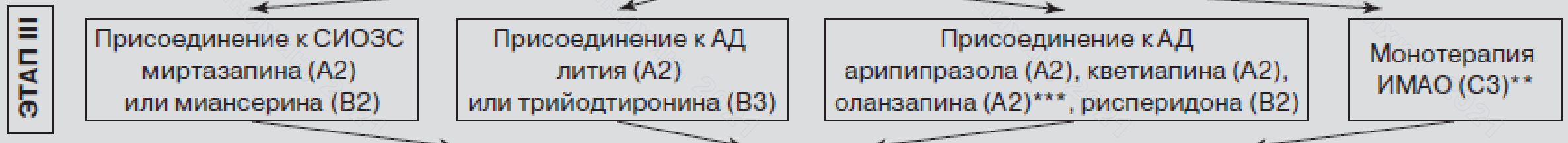
1. Продолжительность текущего эпизода подразделяется на три категории: острая (1 год и менее), подострая (между 1 и 2 года) и хронические (более 2 лет). Оценивается от 1 до 3 баллов.
2. Степень тяжести симптоматики основана на классификации тяжести депрессии МКБ-10 (легкая, умеренная, тяжелая, с/без психотической с-ки). Субсиндромальная депрессия также входит в категорию тяжести симптомов. Степень тяжести оценивается от 1 до 5.
3. «Неудачи лечения» предлагает пять уровней (от уровня 1: 1-2 лекарства без должного эффекта, до уровня 5: более 10 препаратов в анамнезе). Неудачи лечения также включают аугментацию — использовалась или нет (0 или 1 балл), и применялась или не использовалась ЭСТ (0 или 1). Максимальный балл по неэффективности лечения — 7.

Суммарный балл может быть от 3 до 15.

Стадия (степень) терапевтической резистентности может быть выражена тремя категориями: легкая (баллы 3–6), средняя (7–10 баллов) и тяжелая (11–15 баллов).

Неэффективность второго курса антидепрессантов

Уточнение диагностики поиск соматической патологии, коморбидных психических расстройств, органического поражения ЦНС, неразрешающегося стрессового фактора, выявление некомплаентности.
При отсутствии таких причин – регистрация относительной резистентности и переход к любой из опций III этапа



Мосолов С.Н. и соавторы, 2015
Аналогичная схема в проекте КР РОП (2019)

1. Верификация диагноза и комплаентности
2. Аугментация/комбинации терапии

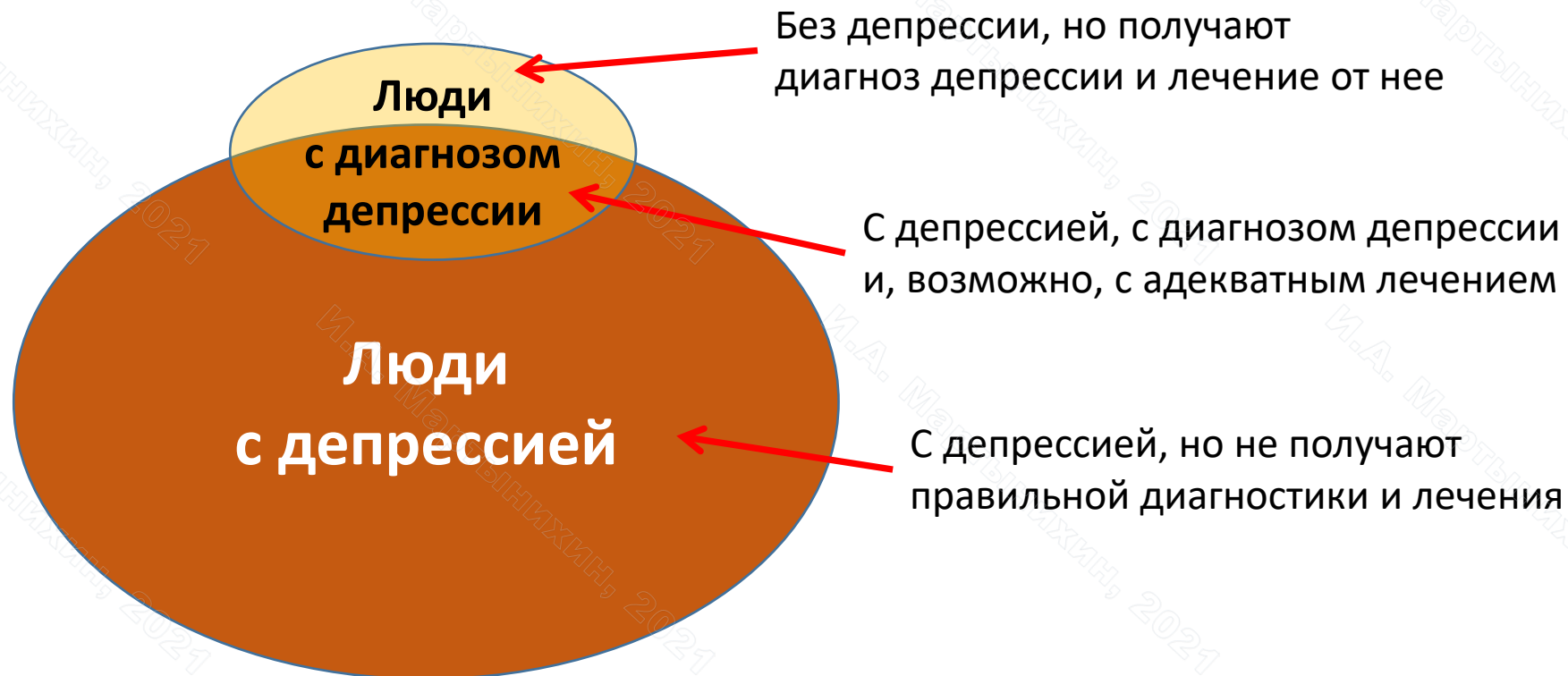
Верификация диагноза

- Что нужно исключить при персистирующих депрессивных жалобах ???
 - Отсутствие психического расстройства
 - **БАР (н., смешанные состояния в ответ на терапию АД)**
 - **Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), ипохондрическое расстройство**
 - Тревожные и фобические расстройства
 - Расстройства, непосредственно связанные со стрессом (расстройства адаптации, пролонгированная реакция горя, ПТСР)
 - Деменции
 - Зависимости
 - Расстройства личности -> **Пограничное расстройство личности (BPD)**

Выявление депрессий

- Одновременно сосуществуют две проблемы:

ГИПО- и **гипер-** диагностика



Ипохондрическое расстройство (Health Anxiety Disorder)

- Расстройство, относящееся к ОКР спектру
- Критерии МКБ-11: Постоянная озабоченность или страх по поводу возможности иметь одно или несколько серьезных, прогрессирующих или опасных для жизни заболеваний. Озабоченность сопровождается:
 - Повторяющееся и чрезмерное поведение, связанное со здоровьем, такое как многократная проверка тела на наличие признаков болезни, чрезмерное количество времени на поиск информации о болезни, которой боятся, неоднократные поиски утешения (например, организация нескольких медицинских консультаций); или
 - Неадаптивное избегающее поведение, связанное со здоровьем (например, уклонение от посещения врача)

Одна из тем для ипохондрических переживаний: поиск у себя психических нарушений (Отсутствие лабораторных/инструментальных методов обследования => исключительно субъективная оценка своего состояния (сомнения в его «нормальности»), многочисленные безрезультатные пробы лекарств => мысли о терапевтической резистентности)

*Лат.: obsessio — «одержимость идеями»,
compulsio — «принуждение»*

Обсессии — непреднамеренные, нежелательные мысли, образы или влечения, которые вызывают дискомфорт/тревогу (страх, страдания, чувство угрозы индивиду или непристойны)

- Являются автоматическими мыслями, возникающими вне сознательного контроля; могут быть связаны с триггерами или возникать спонтанно

Компульсии — преднамеренные (волевые) действия (включая мысли, т.к. компульсивные мысли), направленные на нейтрализацию обсессий

- Выполнение компульсий временно снижает дискомфорт/тревогу, но в долгосрочной перспективе закрепляет цикл «обсессии» -> «компульсии»
- Могут быть «исправляющими» (умывание) и «убеждающими» (проверка, поиск заверений от других людей и т.д.).
- Могут быть не связаны напрямую ситуацией (символическая защита) или чрезмерны ей

Дисфункциональны

Пограничное расстройство личности



Краткие критерии ПРЛ DSM-5

1. Страх быть оставленным
2. Нестабильность межличностных отношений
3. Нарушение идентичности
4. Импульсивность
5. Суицидальные попытки и самоповреждение
6. Эмоциональная нестабильность
7. Персистирующее чувство пустоты
8. Неуместный сильный гнев
9. Параноидные мысли, вызванные стрессом

Симптомы пограничного расстройства личностим



СИОЗС при пограничном расстройстве личности

- **Рекомендации NICE (2009, обновление 2018):**
- Серотонинергические антидепрессанты могут положительно влиять на:
 - Депрессивные симптомы
 - Тревожные симптомы
 - Навязчивости
 - Приступы переедания
 - Импульсивность
 - Агрессивность
- Все антидепрессанты могут повышать риск суицида у лиц до 24 лет
- Использование трицикликов должно быть исключено из-за высокого риска самоотравлений
- В итоге, антидепрессанты (вкл. СИОЗС) часто используются при ПРЛ. Однако, в качественных РКИ их эффективность при ПРЛ не подтверждена

Разграничение «Биполярная» или «униполярная» депрессия?

	Биполярная депрессия	Монополярная депрессия
Клиника эпизода		
Психомоторная заторможенность	Чаще	Реже
Психотические с-мы	Чаще	Реже
«Лабильность» настроения	Чаще	Реже
Нарушения сна	Реже	Чаще
Снижение аппетита и похудание	Реже	Чаще
Манифестация и течение		
Раннее начало болезни	Чаще	Реже
Наследственная отягощенность афф. р-ми	Чаще	Реже
Кол-во эпизодов в анамнезе	Больше	Меньше
Длительность эпизодов	Короче	Дольше
Смешанные состояния NB!	Возможны	Нет
Переход в манию на фоне антидепрессантов NB!	Возможен	Нет

Смешанные состояния!

- одномоментное существование маниакальных и депрессивных симптомов у лиц с БАР
- сопровождаются повышением риска суицида (!)
- требуют изменения тактики терапии

Мания с чертами смешанного состояния:

Признаки **мании**, сочетающиеся с 3 критериями:

1. Раздражительное или депрессивное настроение (например, по самоотчету больного)
2. Уменьшение интересов и удовольствия
3. Психомоторная заторможенность (м.б. периоды)
4. Усталость
5. Беспокойство или идеи вины
6. Мысли о смерти, суициде

Депрессия с чертами смешанного состояния:

Признаки **депрессии**, сочетающиеся с 3 критериями:

1. Повышенное настроение
2. Повышенная самооценка
3. Скачка мыслей или субъективное чувство ускорения мышления
4. Повышенная активность
5. Деятельность, связанная с риском неблагоприятных последствий
6. Сниженная потребность во сне (не инсомния, когда сна недостаточно)

«Ассоциированная с антидепрессантами хроническая раздражительность и дисфория» — вариант смешанного состояния, как результат осложнения антидепрессивной терапии при расстройства биполярного спектра

- Развитие описано при поддерживающей терапии антидепрессантами у пациентов с БАР-II (до 15%)
- Значительно выраженная раздражительность и дисфория (более 30% времени), которая не была присуща пациентам ранее
- Нарушения сна (частые пробуждения)

El-Mallakh, 2008

Все-т аки униполярная депрессия: Комбинации препаратов

- Комбинация антидепрессантов
 - Можно ли ???
 - Имеет ли смысл ???
- АД + нормотимик
 - Литий
 - Ламотриджин (?)
- Гормоны щитовидной железы
- АД + атипичный антипсихотик (арипипразол, кветиапин, оланзапин, зипрасидон и др.)
 - Не надо спешить с антипсихотиками!

«Серотониновый синдром»

- Выраженность может быть различная. От легкой (обычные проявления побочных явлений серотонинергических АД), до тяжелых, угрожающих жизни состояний. Клиника:
 - **Изменения в психическом статусе:** агитация, тревога, делирий, эйфория, маниоформный синдром, гиперестезия, дисфория, гиперсомния, бессонница, выключение сознания. *Появившуюся после назначения АД тревогу, раздражительность, бессонницу не нужно лечить повышением дозы препарата*
 - **Вегетативные нарушения:** боли в животе, понос, тошнота, рвота, гипертермия (от 37 до $>40^{\circ}\text{C}$), головные боли, слезотечение, расширенные зрачки, тахикардия, тахипноэ, колебания артериального давления. *Гипертермия свидетельствует о тяжелом течении.*
 - **Нервно-мышечные нарушения:** акатизия, мышечная ригидность, тремор, дизартрия, гиперрефлексия, нарушения координации, миоклонус, эпилептиформные припадки, нистагм, окулогирные кризы, опистотонус. *Самыми типичными и яркими проявлениями серотонинового синдрома являются клонус и гиперрефлексия (особенно в нижних конечностях)*

Комбинации антидепрессантов

- СИОЗС/СИОЗСН + Тразодон

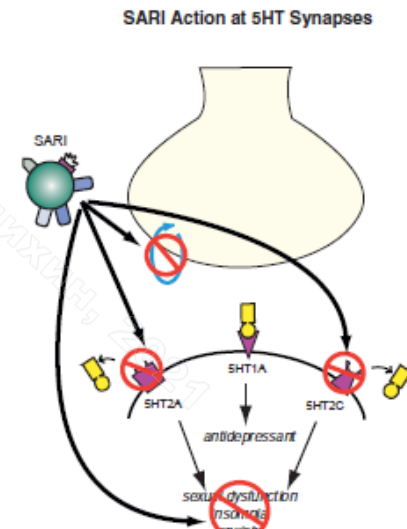
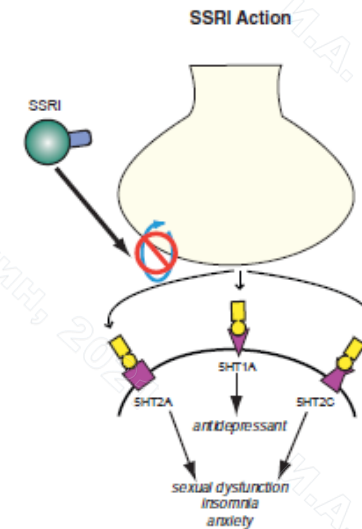
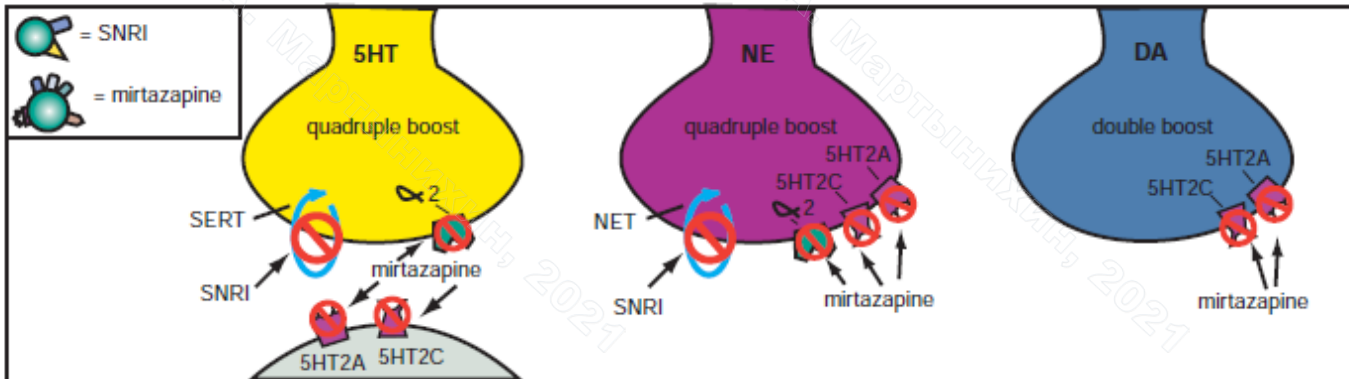
- Комбинации тройного действия

- СИОЗС/СИОЗСН + NDRI (бупропион)

Нельзя использовать в РФ в настоящее время

- «Калифорнийское ракетное топливо»

- СИОЗСН + мirtазапин = блокада обратного захвата 5HT и NE + усиление высвобождения 5HT и NE



Препараты лития

- Зарегистрирован FDA для лечения мании, поддерживающей терапии БАР у пациентов с анамнезом маний
- Используется также для лечения биполярной депрессии и **униполярной депрессии (как дополнительная терапия)**
- «Золотой стандарт» эффективности терапии БАР
- Имеет доказанный в большом числе многолетних исследований эффект в снижении уровня самоубийств при терапии БАР и адъювантного лечения униполярной депрессии
- Имеет доказанные нейропротективные эффекты (снижает риск деменции)
- Мало предсказуемая фармакокинетика => требует постоянного мониторинга уровня концентрации в крови (каждые 1-2 недели первые 1-2 месяца, 6 месяцев — 1 раз в месяц, далее — раз в 2-3 месяца)
- Противопоказан пациентам с тяжелыми заболеваниями почек, ССЗ, щитовидной железы
- Целевые концентрации при лечении депрессии 0,6-1,0 мEq/L

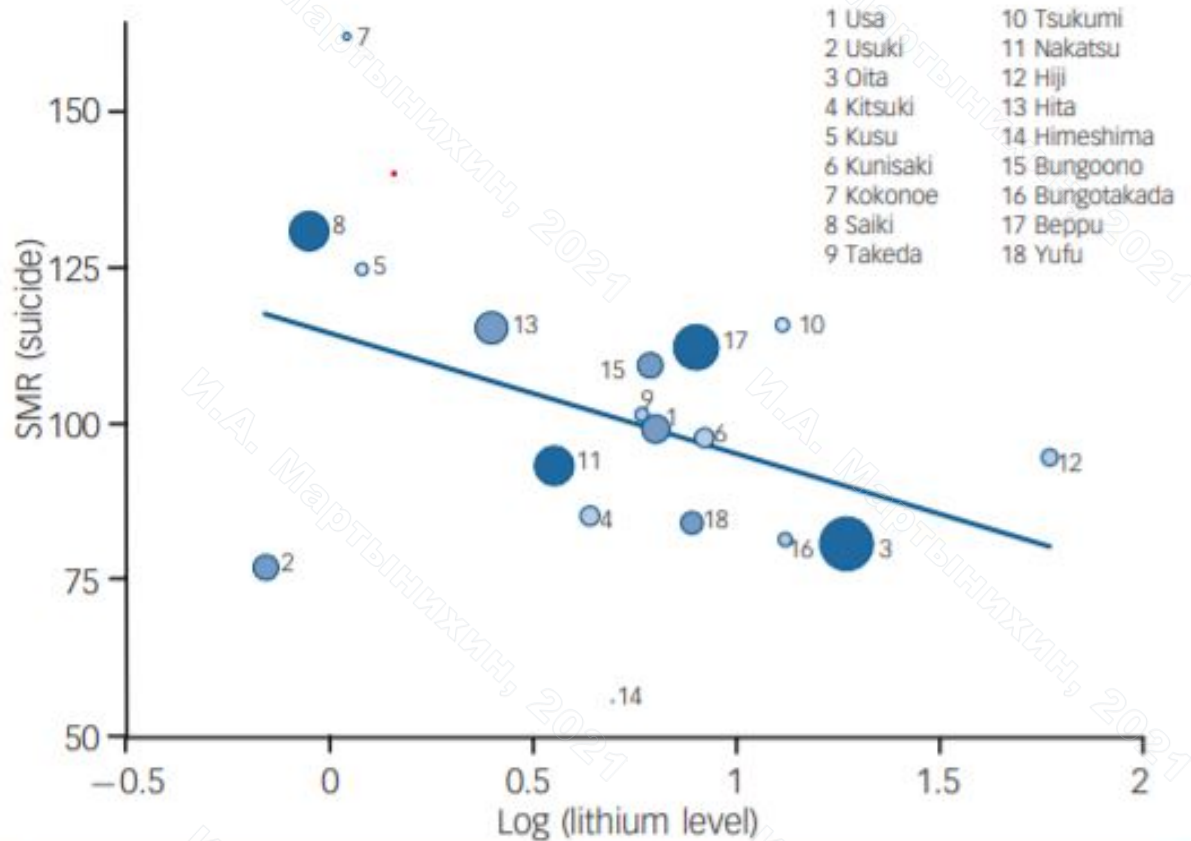


Fig. 1 Lithium levels in drinking water and the average suicide standardised mortality ratio (SMR) for 2002–2006 in 18 municipalities of Oita prefecture.

The lithium level is log-transformed and the size of the dot represents population size. The SMRs of suicide across 18 municipalities were significantly and negatively associated with the lithium levels ($\beta = -0.65$, $P < 0.004$).

Литий в питьевой воде и уровень самоубийств

BJPsych

The British Journal of Psychiatry (2009)
194, 464–465. doi: 10.1192/bjp.bp.108.055798

Short report

Lithium levels in drinking water and risk of suicide†

Hirochika Ohgami, Takeshi Terao, Ippei Shiotsuki, Nobuyoshi Ishii and Noboru Iwata

Summary

Although lithium is known to prevent suicide in people with mood disorders, it is uncertain whether lithium in drinking water could also help lower the risk in the general population. To investigate this, we examined lithium levels in tap water in the 18 municipalities of Oita prefecture in Japan in relation to the suicide standardised mortality ratio (SMR) in each municipality. We found that lithium levels were

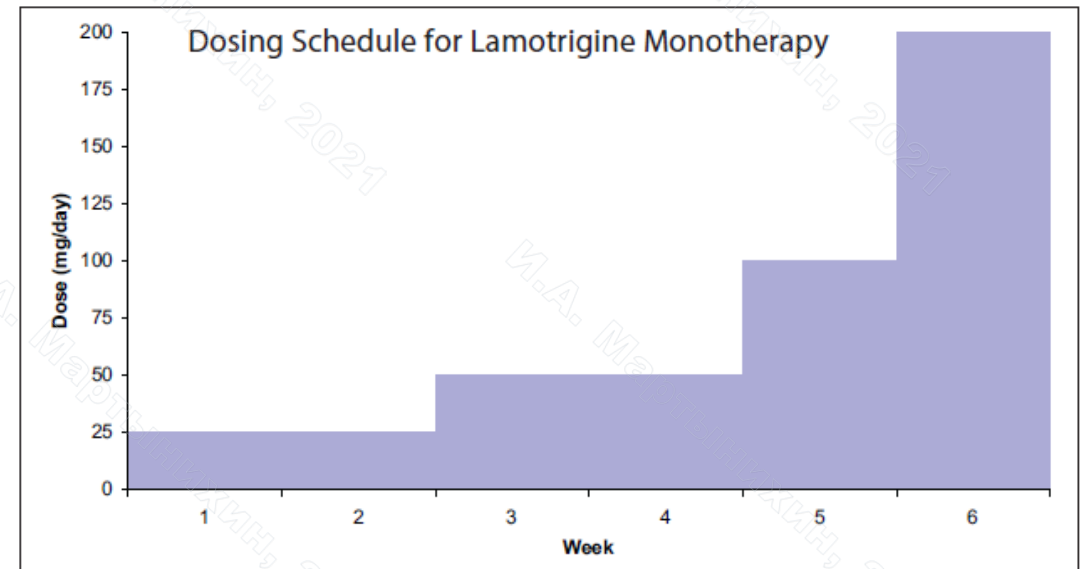
significantly and negatively associated with SMR averages for 2002–2006. These findings suggest that even very low levels of lithium in drinking water may play a role in reducing suicide risk within the general population.

Declaration of interest

None.

Ламотриджин

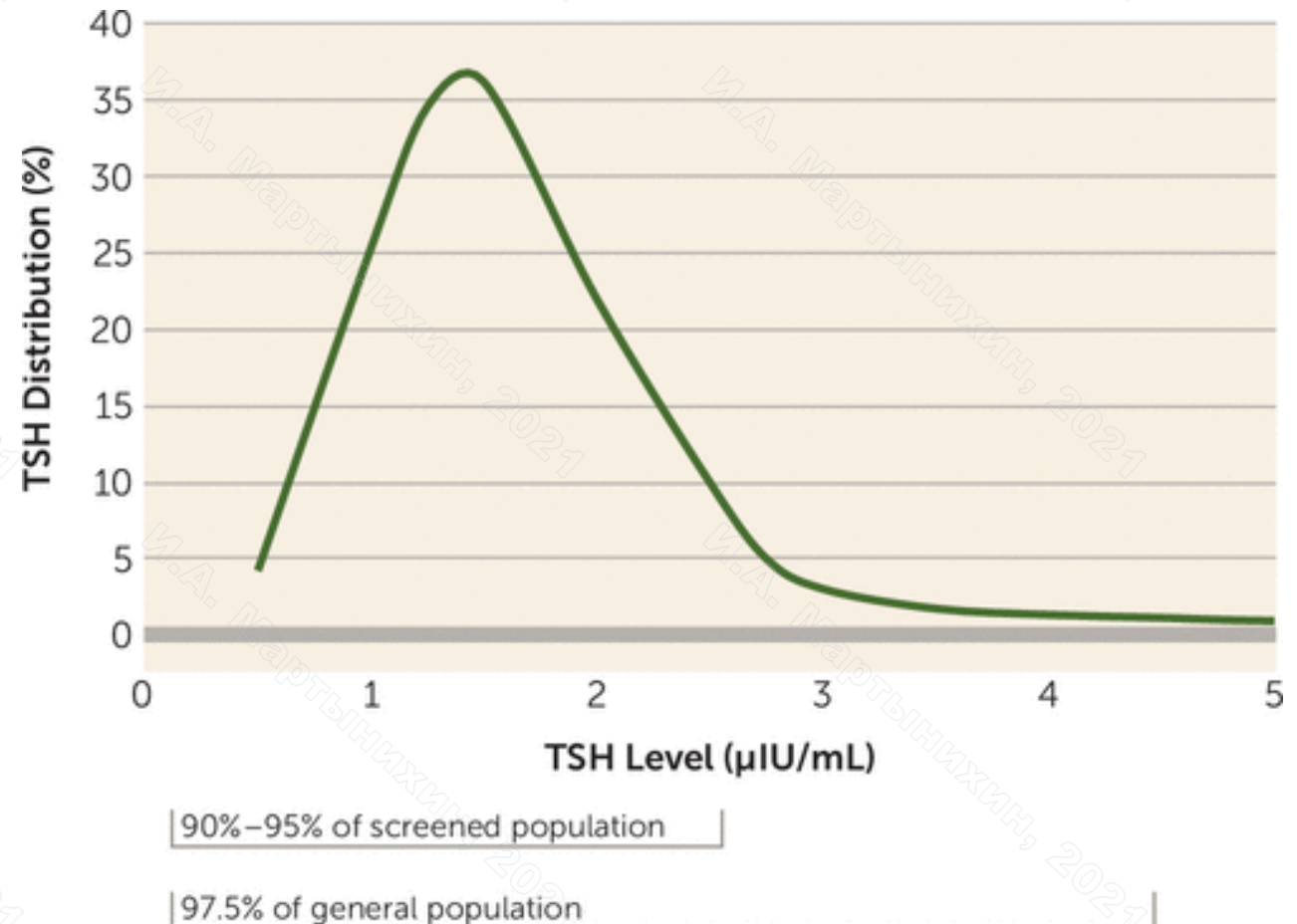
- Зарегистрирован FDA для поддерживающей терапии пациентов с БАР-1
- Используется для лечения биполярной депрессии (в целом более эффективен для лечения и стабилизации после депрессии), **униполярной депрессии (в комбинации)**, мании (вторая линия, в комбинации)
- Из-за риска серьезных кожных побочных эффектов требует очень медленной титрации, нельзя пропускать прием препарата (пропуск более 5 дней => титрация дозы заново)



Гормоны щитовидной железы и депрессия

- Оптимальный уровень гормонов щитовидной железы необходим для функционирования всего организма, в т.ч. ЦНС
- Есть данные о взаимосвязи заболеваний щитовидной железы и депрессии, вкл. плохой ответ на терапию антидепрессантами
- Целевой уровень ТТГ для лиц с депрессией = менее 2,5 (2,0)

Cohen, 2018



Антипсихотики и депрессивные симптомы

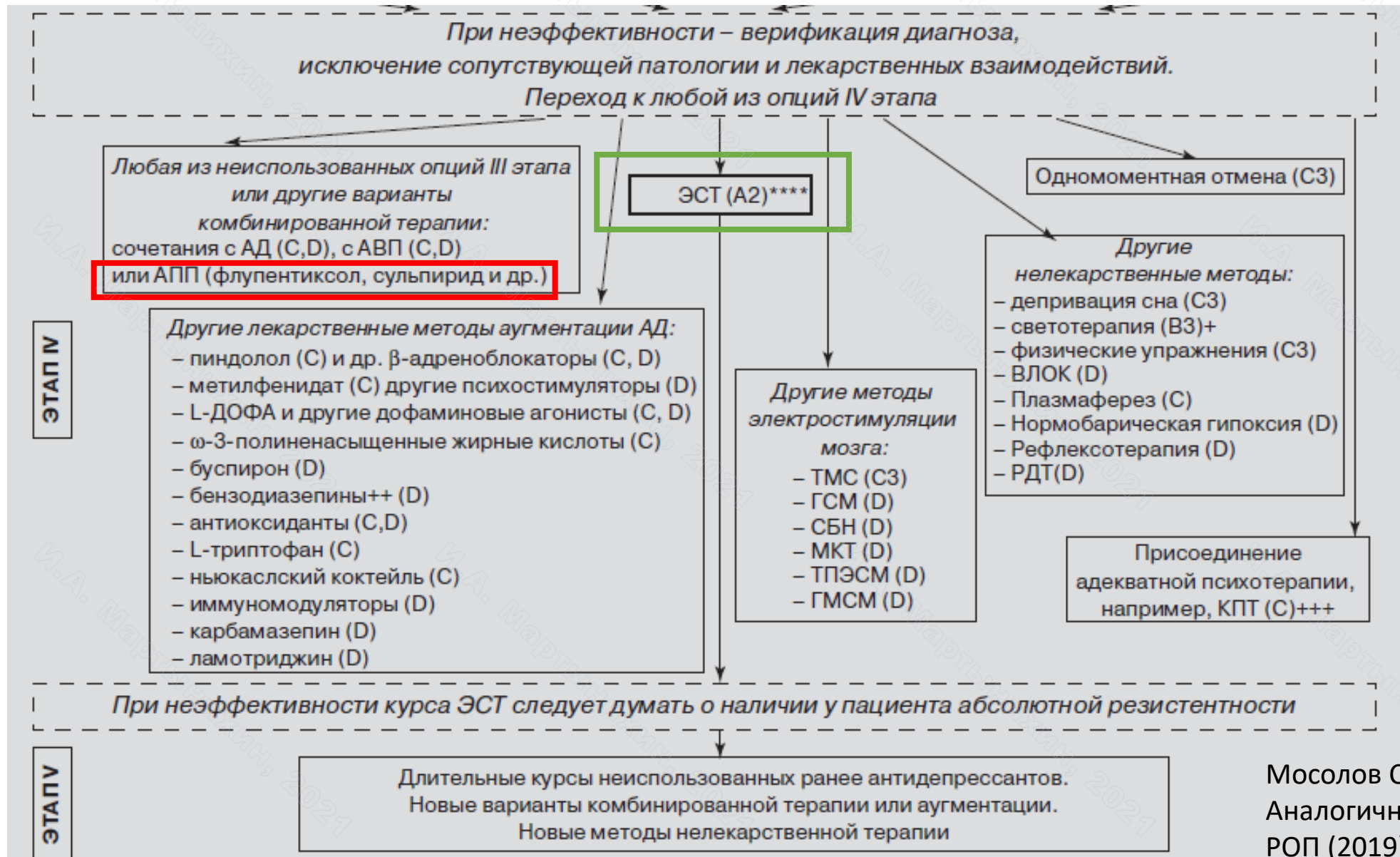
Традиционные антипсихотики могут вызывать или усиливать депрессию

Атипичные антипсихотики могут улучшать депрессивные симптомы [1-4]

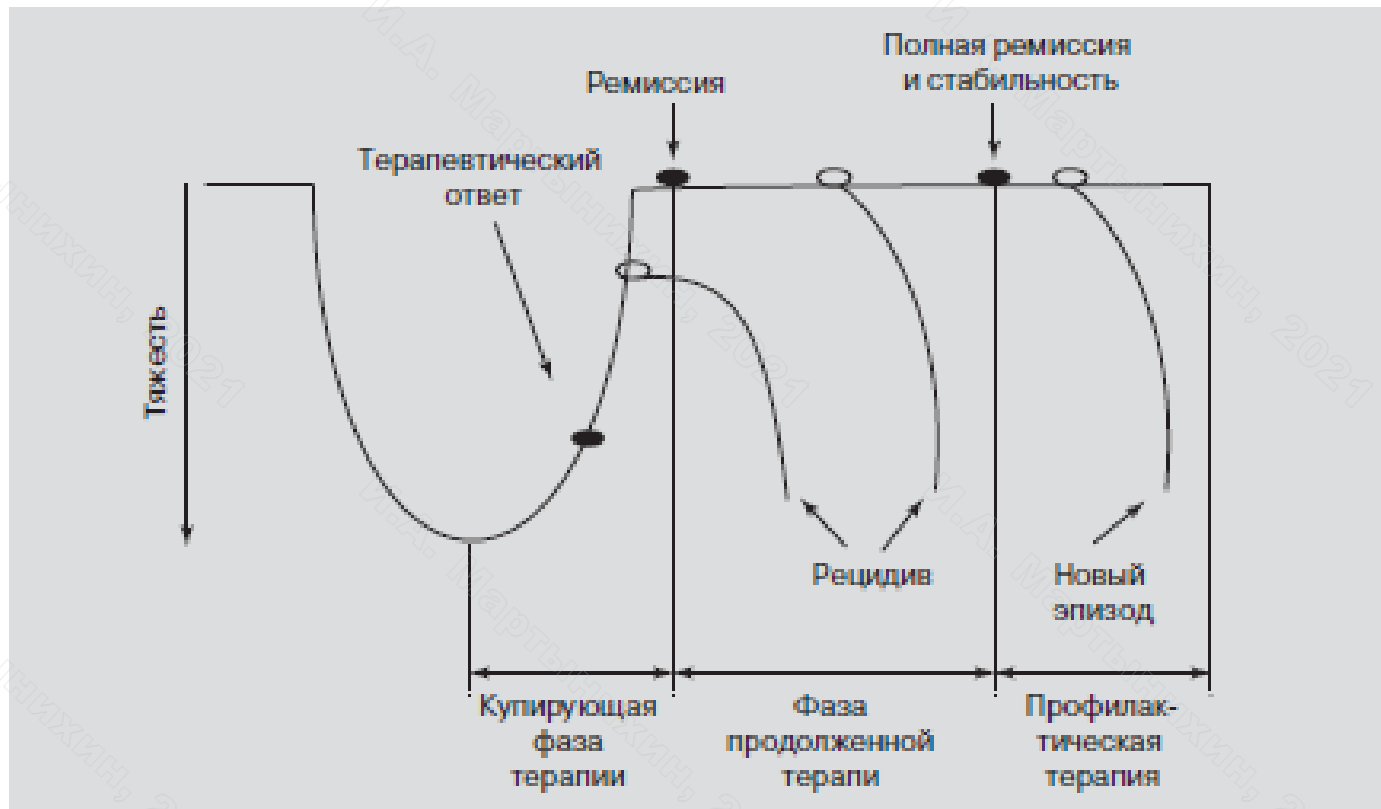
- Клозапин – специфическое противосуицидальное действие у больных с шизофренией [1]
- Кветиапин – метаболит норкветиапин блокирует обратный захват серотонина и норадреналина [2]
- Арипипразол и амисульприд – стимуляция корковых дофаминовых рецепторов [3]
- Зипрасидон – ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, парциальный агонист 5-HT_{1A} [4]

1. Modestin, J., Dal Pian, D., & Agarwalla, P. (2005). Clozapine diminishes suicidal behavior: a retrospective evaluation of clinical records. *The Journal of clinical psychiatry*, 66(4), 534-538.
2. Altamura, A. C., Moliterno, D., Paletta, S., Buoli, M., Dell'Osso, B., Mauri, M. C., & Bareggi, S. R. (2012). Effect of quetiapine and norquetiapine on anxiety and depression in major psychoses using a pharmacokinetic approach. *Clinical drug investigation*, 32(3), 213-219.
3. van Rooijen, G., Vermeulen, J. M., Ruhé, H. G., & de Haan, L. (2017). Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia. *CNS spectrums*, 1-10.
4. Jung, W. Y., Kim, S. G., Lee, J. S., Kang, D. H., Jung, B. J., Shin, D. H., ... & Choi, S. H. (2015). Open prospective study of ziprasidone in patients with schizophrenia with depressive symptoms: a multicenter study. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 69(1), 43-48.

Выбор действий при неэффективности двух курсов антидепрессантов и аугментации первой линии



4. Продолженная и поддерживающая терапия униполярной депрессии



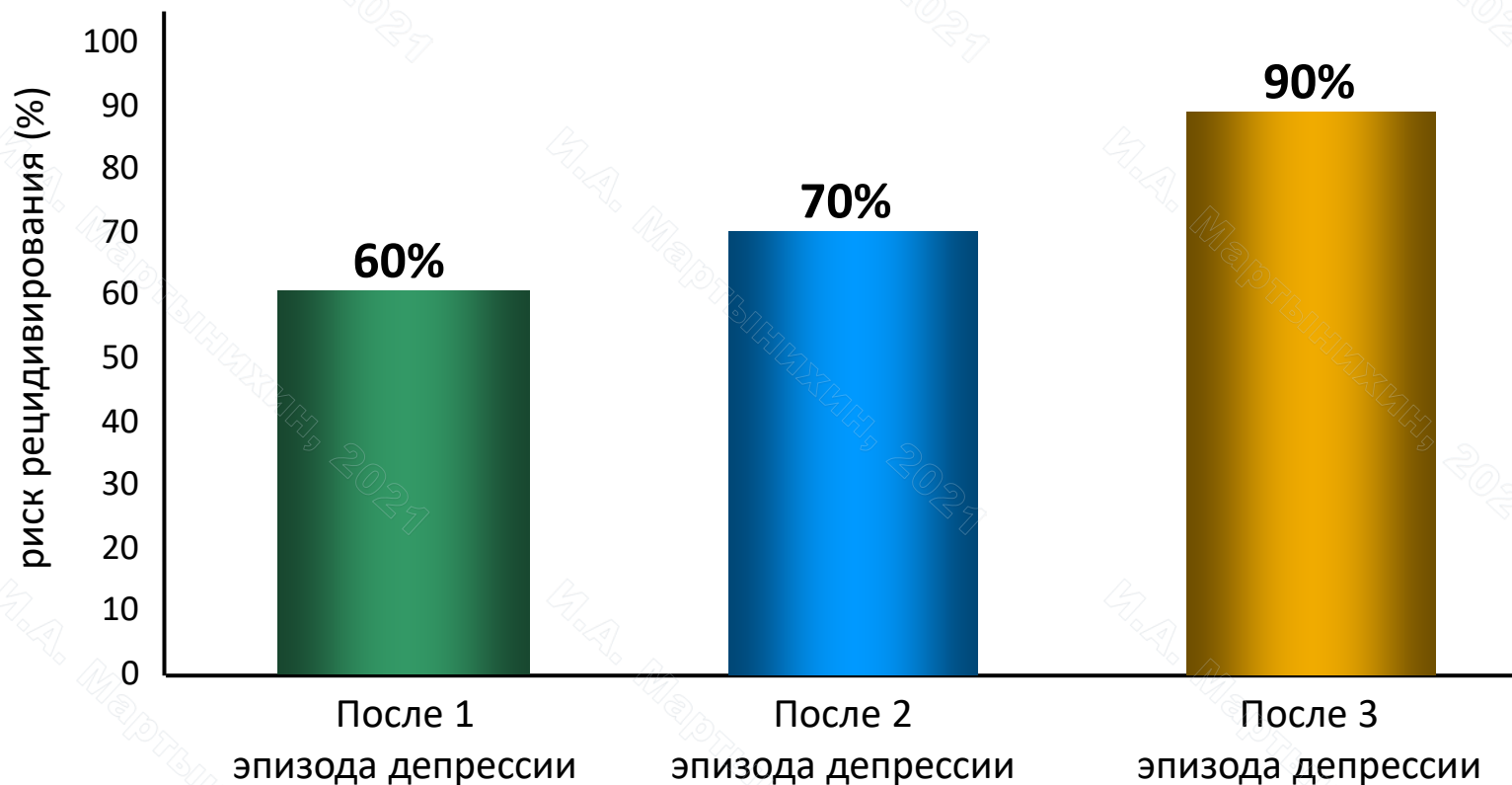
Рекомендации WFSBP (2013):

- Фаза продолженной терапии занимает минимум **6 месяцев** после купирования **острой симптоматики**
- У пациентов с историей длительных предшествующих эпизодов, а также при психотической депрессии, **лечение следует продлить до 9 месяцев** или даже дольше: **в случаях сохранения резидуальной симптоматики — до ее исчезновения**

Рекомендации WFSBP (2013):

- В продолженной фазе рекомендуется использовать тот же антидепрессант, который ранее был успешно применен для достижения эффекта / ремиссии в фазе острого лечения, и **использовать его в той же дозе**
- При отсутствии в ходе продолженной терапии рецидива, в случае **первого эпизода рекомендуется постепенно снижать антидепрессивную терапию до полного прекращения**
- Сразу после прекращения фармакотерапии следует установить тщательный мониторинг состояния пациента с целью обеспечения стабильности ремиссии
- Если на фоне постепенного снижения дозы отмечается возвращение симптомов, то прием препарат следует возобновить в изначальной дозе в течение последующих минимум 6 месяцев, а потом вновь предпринять попытку прекратить прием лекарства

Профилактический этап. Риск развития рецидивов депрессии на протяжении жизни



(1) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition, Text Revision. DSM-IV TR.* Washington : APA 2000. (2) Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991;52 Suppl:28-34.

Противорецидивная терапия антидепрессантами при рекуррентной депрессии

Длительность исследования	% больных с обострениями		
	плацебо	АД	разница
1 год (12 исследований)	55 %	21 %	34%
2 года (6 исследований)	74 %	32 %	42%
3 года (3 исследования)	85 %	35 %	50%

Адаптировано из Post R. et al., 1994

Профилактическая терапия депрессии

— направлена на предотвращение новых эпизодов у пациентов рекуррентным депрессивным расстройством. Назначается пациентам с высоким риском

Факторы риска повторных эпизодов депрессии (WFSBP, 2015):

- Три и более эпизода депрессии в анамнезе
- Высокая частота (например, 2 эпизода за 5 лет)
- Предыдущий эпизод в течение этого года
- Резидуальные симптомы в ходе продолженной фазы терапии
- Субсиндромальная ремиссия
- Сочетание с дистимией (двойная депрессия)
- Тяжесть эпизодов (включая суицидные попытки и психотические симптомы)
- Затяжные эпизоды в анамнезе
- Рецидивы после отмены терапии в анамнезе
- Коморбидность с зависимостью от ПАВ
- Коморбидность с тревожными расстройствами
- Семейный анамнез депрессии у родственников первой линии родства
- Первый эпизод до 30 лет

5. Сложные аспекты терапии антидепрессантами

Основные сложности терапии антидепрессантами:

- **Отложенное развитие клинических эффектов** (первые эффекты, связанные с основным механизмом действия препаратов, появляются приблизительно через 2 недели после начала приема)
- **Возможная инверсия аффекта** (развитие мании или смешанных состояний) при лечении депрессии у больных с биполярным аффективным расстройством (БАР)
- **Повышение риска суицида** (особенно у лиц младше 24 лет, в т.ч. за счет скрытой биполярности и развития смешанных состояний)
- **Неопределенность длительности курса терапии** (включая длительность долечивающей и противорецидивной терапии)
- **Синдром отмены** (может быть выражен у некоторых антидепрессантов, например, пароксетина, венлафаксина и пр.)
- **Безопасность применения при беременности и кормлении грудью** (убедительные данные о безопасности многих препаратов в эти периоды отсутствуют)

Длительность терапии антидепрессантами

Необходимо предупредить пациента:

1. Эффекты антидепрессантов в отношении депрессии (тимоаналептическое д-вие) и тревожных расстройств развиваются не ранее, чем через 2-4 недели терапии => курс лечения длительный
2. Антидепрессанты не обладают психоактивными свойствами => не вызывают зависимости (не надо бояться длительного приема, даже при том, что может быть «синдром отмены» — см. далее)
3. Длительность терапии антидепрессантами определяется индивидуально (см. выше)

Синдром отмены антидепрессантов

При резкой отмене **некоторых** антидепрессанта возможно развитие «синдрома отмены», включая такие симптомы, как:

- Тревога
- Бессонница или кошмары
- Головные боли и ощущения удара током (brain zaps)
- Головокружение
- Раздражительность
- Слабость, разбитость
- Гриппоподобные симптомы, включая ноющие мышцы и озноб
- Тошнота
- Возвращение симптомов депрессии

Длительность – обычно несколько дней-неделя

Наличие синдрома отмены не означает развитие зависимости или привыкания

Чтобы минимизировать риск развития синдрома отмены, рекомендуется постепенная отмена антидепрессантов

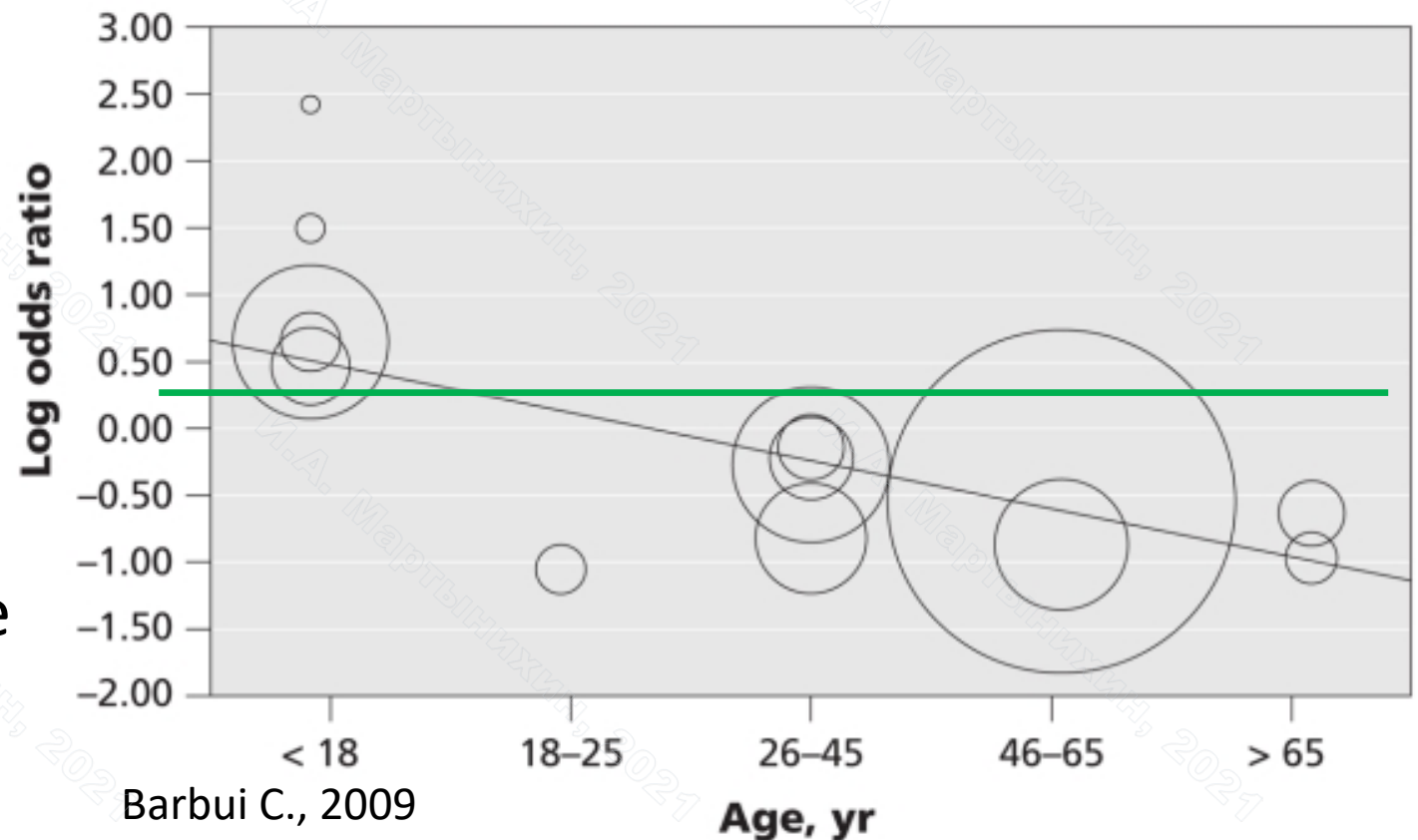
Некоторые фармакокинетические особенности СИОЗС

СИОЗС	Активные метаболиты	Период полувыведения
Флуоксетин	Норфлуоксетин	1-3 дня (препарат) 1-3 недели (метаболит)
Сертралин	-	26 часов
Пароксетин	-	24 часа
Флувоксамин	-	15 часов
Циталопрам	-	33 часа
Эсциталопрам	-	30 часов

Hale (1997); Sanchez *et al* (2002)

Риск суицида

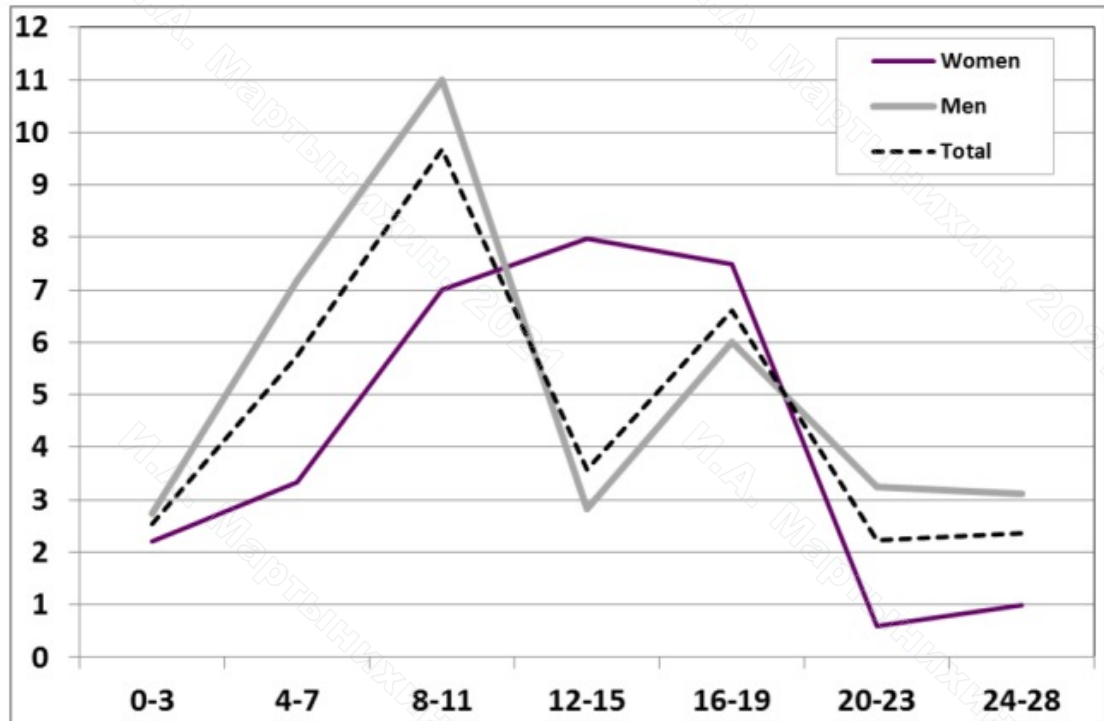
- Антидепрессанты повышают риск совершения суицидных попыток и среди детей и подростков (по данным мета-анализа исследований по сравнению с плацебо до 2 раз — с 2 до 4% [Brent D., 2016])
- Антидепрессанты повышают риск суицидных попыток у лиц молодого возраста (до 25), имеют нейтральный эффект у лиц 25-65 лет, и отчетливо защитный эффект у лиц старше 65 лет [Stone M, 2009]



Риск суицида

- Антидепрессанты особенно повышают риск совершения суицидных попыток в первые дни терапии

Риск суицида

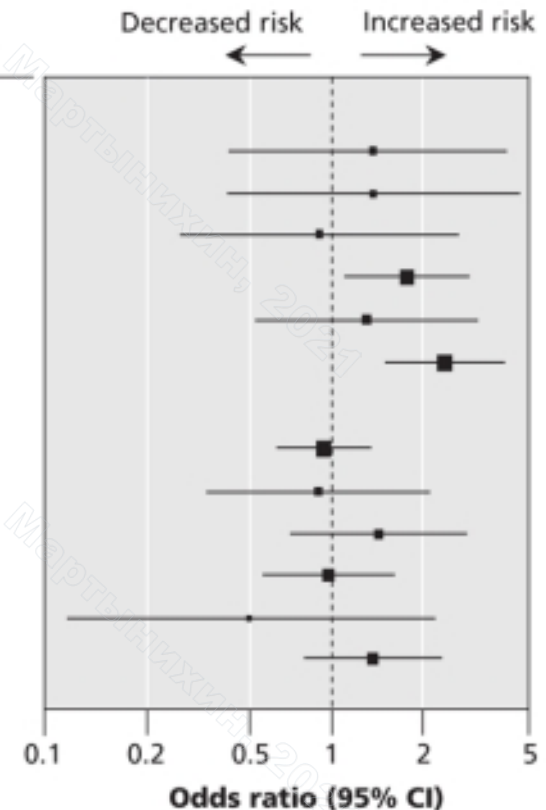


Björkenstam C, 2013

Дни терапии

Group; drug	No. of studies	Odds ratio (95% CI)
Adolescents		
Citalopram	2	1.32 (0.41–4.29)
Fluoxetine	2	1.33 (0.38–4.58)
Fluvoxamine	2	0.84 (0.26–2.73)
Paroxetine	2	1.77 (1.05–2.99)
Sertraline	2	1.25 (0.49–3.21)
Venlafaxine	2	2.43 (1.47–4.02)
Adults		
Citalopram	2	0.87 (0.58–1.29)
Fluoxetine	2	0.83 (0.32–2.14)
Fluvoxamine	2	1.39 (0.66–2.92)
Paroxetine	2	0.91 (0.52–1.58)
Sertraline	2	0.46 (0.09–2.23)
Venlafaxine	2	1.32 (0.74–2.35)

Barbui C., 2009



Антидепрессанты и беременность

TABLE. Studies of infant outcomes adjusted for psychiatric illness and severity of illness

Outcome of interest	Unadjusted odds ratio for exposure to SSRIs	Adjusted for psychiatric illness	Adjusted for severity of illness and/or other confounders
Cardiac defects ²¹	1.25 (1.13-1.38) ^a	1.12 (1.00-1.26)	1.06 (0.93-1.22)
Preterm birth ¹⁶	1.44 (1.34-1.56) ^a	1.61 (1.26-2.05) ^a	1.53 (1.40-1.66) ^a
Persistent pulmonary hypertension ²³	1.51 (1.35-1.69) ^a	1.36 (1.18-1.57) ^a	1.10 (0.94-1.29)
Autism: pooled case control ²⁶	1.7 (1.3-2.3) ^a	1.4 (1.0-2.0)	NA
Autism: pooled cohort ²⁶	1.8 (1.3-2.6) ^a	1.5 (0.9-2.7)	NA

Osborn L, 2017

^a Odds ratios that are considered statistically significant.

- Применение любых препаратов во время беременности требует тщательного взвешивания риска и пользы
- Для всех антидепрессантов при беременности отмечено увеличение числа дефектов развития плода, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении, снижения оценки по шкале Апгар, расстройств аутистического спектра
- Однако в целом увеличение риска не очень велико: дети рождались на 3 дня раньше, на 75г легче, на 0,5 балла Апгар меньше (Ross L., 2013)

Антидепрессанты и беременность

В обзоре применения СИОЗС во время беременности и лактации
(Womersley K., 2017):

- **Пароксетин и флуоксетин** – наибольшее число неблагоприятных исходов (нарушения развития плода)
- **Сертралин и циталопрам** – нет убедительных данных в пользу повышения числа неблагоприятных исходов
- **Эсциталопрам** – нет достаточного числа исследований
- **Сертралин** может быть продолжен во время грудного вскармливания, т.к. концентрация в молоке очень низкая и не влияет на ребенка *{В инструкции к препарату использование во время вскармливания не рекомендуется}*

Депрессия приводит к деменции?

Lars Kessing, 2004

База данных всех госпитализированных в ПБ в Дании

С 1970 по 1999 — 18 726 пациентов, госпитализированных с рекуррентной депрессией

Из них 337 (**1.8%**) при последующих госпитализациях получили диагноз деменции

Чем больше в анамнезе было госпитализаций с депрессией, тем выше шансы заболеть деменцией.

Каждая госпитализация с депрессией повышала риск деменции на 13%.



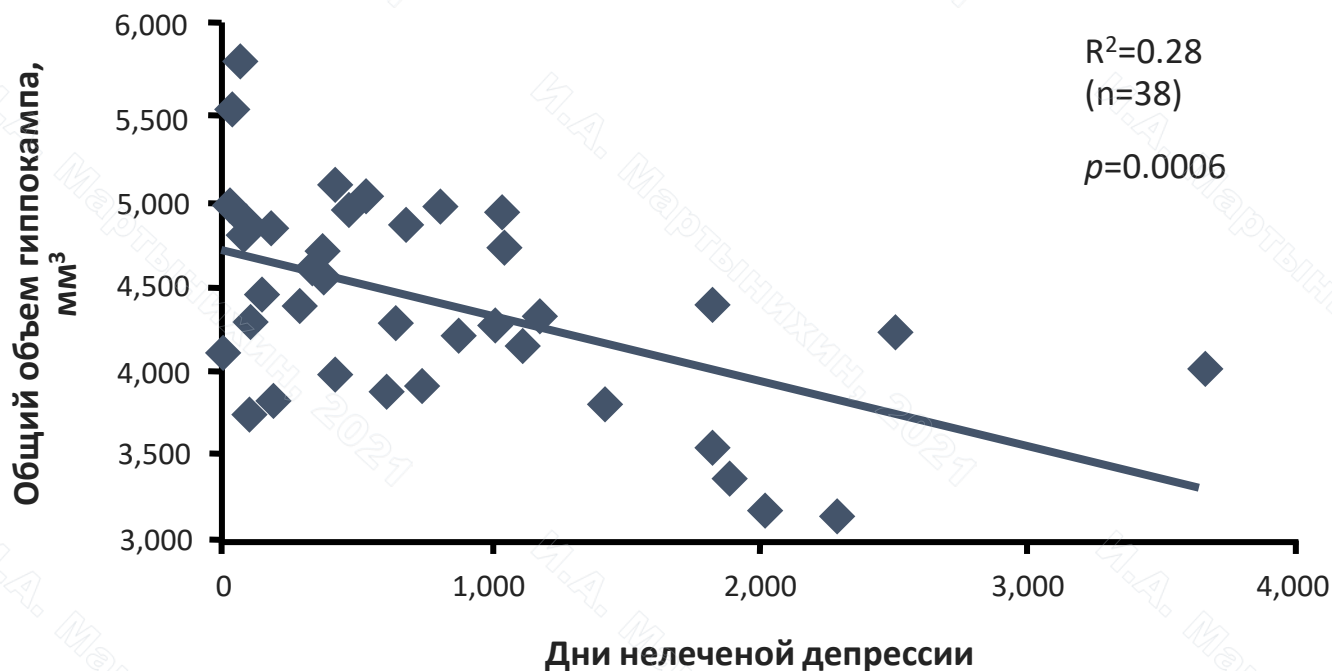
Депрессия и инсульт:

Мета-анализ когортных исследований (Pan, 2011):

Депрессия является значимым фактором риска инсульта (OR 1,45) и смерти от инсульта (OR 1,55)

Объем гиппокампа коррелирует с продолжительностью нелеченой депрессии

Антидепрессанты могут оказывать нейропротективный эффект при депрессии



Нейровизуализационные исследования показали, что имеется обратная взаимосвязь между объемом гиппокампа и временем течения депрессии без лечения: чем длиннее был депрессивный эпизод, тем меньше становился объем гиппокампа

Потенциально модифицируемые факторы риска болезни Альцгеймера

Факторы риска	Частота в общей популяции	Повышение риска возникновения БА при наличии данного ФР — RR (95% CI)	Процент случаев БА, объясняемых данным ФР PAR% (confidence range)	Число случаев БА в мире, применимых к ФР (млн. чел., исходя из 34 млн больных в мире)
Низкое образование	40,0%	1,59 (1,35-1,86)	19,1% (12,3-25,6%)	6,5 (4,2-8,7)
Курение	27,4%	1,59 (1,15-2,20)	13,9% (3,9-24,7%)	4,7 (1,3-8,4)
Низкая физическая активность	17,7%	1,82 (1,19-2,78)	12,7% (3,3-24,0%)	4,3 (1,1-8,1)
Гипертония в среднем возрасте	8,9%	1,61 (1,16-2,24)	5,1% (1,4-9,9%)	1,7 (0,5-3,4)
Диабет	6,4%	1,39 (1,17-1,66)	2,4% (1,1-4,1%)	0,8 (0,4-1,4)
Ожирение в среднем возрасте	3,4%	1,60 (1,34-1,92)	2% (1,1-3,0%)	0,7 (0,4-1,0)
Депрессия	13,2%	1,90 (1,55-2,33)	10,0% (6,8-14,9%)	3,6 (2,3-5,1)
Комбинированный риск (max)			50,7%	17 187 028

Спасибо за внимание!

Мартынихин Иван Андреевич

Врач-психиатр, к.м.н.

Контакты, записи лекций (вебинаров): martyni.ru



Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова