



Resistant depression: criteria for determination, risk factors and therapeutic strategies

Khaustova O.¹

¹Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Bogomolets National Medical University

Abstract

Background. Therapy of resistant depression raises a number of diagnostic and therapeutic problems, requires the solution of a number of methodological issues. A scientific discussion continues around the definition of depression resistance, assessment of the degree of reduction of depressive symptoms, the level of social and role functioning of patients; the improvement of models for determining the degree of resistance to various types of depression therapy continues; new methods of therapy and new algorithms of combined therapy are being developed. The ultimate goal of all these efforts should be practical recommendations for determining therapeutic options for the treatment of patients with resistant depression, which will help doctors make informed decisions on intervention strategies.

Aim. To analyze the therapeutic possibilities of treating depressive disorders that are resistant to therapy.

Methods. Publications from the Pubmed, MEDLINE, the Cochrane Library, Web of Science, Google Scholar databases were analyzed. Tags: depression, treatment, resistance, pseudo-resistance, therapeutic response, resistance to treatment, strategies for treatment of resistant depression.

Results. The terminology related to resistant depression was defined: lack of a therapeutic response, adequate dose, adequate duration of treatment, antidepressant intolerance, pseudo-resistance, relative resistance to treatment, absolute resistance to treatment, treatment of resistant depression, remission, recovery. Models for determining the resistance of depression have been described: the Thase & Rush model; European stepped model; A step model of the Massachusetts hospital; Step model of Maudsley; Form of the history of treatment with antidepressants. Risk factors for treatment of resistant depression were identified, and the main therapeutic strategies were described: optimization, switching, augmentation, combination and non-drug therapy. Particular attention is paid to the use of atypical antipsychotics, in particular arapiprazole, as the augmentation strategy. A complex approach is described, which includes various combinations of the above strategies.

Conclusion. Each case of treatment-resistant depression has its own unique characteristics and requires careful evaluation to determine the correct diagnosis and the quality of the therapeutic response. Equally important for building an adequate treatment plan is evaluating risk factors for the treatment of resistant depression. There is a wide variety of options for the treatment of resistant depression, so each therapeutic strategy should be used to help patients with treatment-resistant depression. The combination of antidepressant therapy and atypical antipsychotics with antidepressant properties in combination with psychotherapeutic intervention and adherence to adequate doses and duration of treatment may be a choice strategy for patients with treatment-resistant depression.

Keywords: depression, treatment, resistance, risk factors, therapeutic strategies

1 Актуальність

Депресія є у фокусі уваги ВООЗ: у 2017 році Всесвітній день здоров'я був присвячений саме цій медичній проблемі і пройшов під слоганом «Депресія: давай поговоримо». За оприлюдненими ВООЗ даними, в світі на депресивні розлади страждають 322 мільйона пацієнтів з найбільшою поширеністю захворювання у регіоні Південно-Східної Азії (85,67 млн. осіб, 27%) і найменшою – в Африці (29,19 млн. осіб, 9%). В Європейському регіоні цей показник сягає 40,27 млн. осіб, або 12% від загальносвітового рівня. Від депресії страждає 10-15% світового населення на рік, але не більше половини з них звертається за медичною допомогою і отримує певне лікування. Незважаючи на успіхи психофармакології (введення в лікарську практику деяких нових антидепресантів) і визначення окремих біомаркерів депресії (що дозволяє більш прицільно визначати тактику терапії), тільки 60-70% пацієнтів з депресією, що отримують лікування, позитивно реагують на терапію антидепресантами [1], [2]. Але низка досліджень щодо задоволення життям пацієнтів з депресією доводить, що на тлі отримання антидепресивної терапії вони також потребують додаткових психосоціальних заходів для досягнення повної ремісії.

За даними різних досліджень, 10-30% пацієнтів з депресивними розладами не дають позитивної терапевтичної відповіді на лікування антидепресантами [3]. У цих пацієнтів зберігаються резистентні до лікування симптоми депресії почасти в поєднанні з утрудненнями в соціальному та професійному функціонуванні, погіршенням фізичного здоров'я, наявністю думок про самогубство. Вони потребують застосування різних більш складних стратегій лікування, які, на жаль, не завжди стають ефективними. Взагалі, за допомогою різних терапевтичних стратегій повна ремісія може бути досягнута у 70-90% пацієнтів з депресією, в тому числі у 10-30% осіб, що виявили певну резистентність до лікування. На жаль, приблизно до 30% пацієнтів з тих, хто виявився резистентним до терапії депресії, навіть складні лікувальні алгоритми не призводять до повної редукції депресивної симптоматики [4], [5].

Показовим щодо чутливості пацієнтів з депресією до лікування було дослідження STAR*D. За його висновками, лише третина пацієнтів дійсно досягає стану ремісії, повністю звільняючись від депресивних симптомів. А 50-66% пацієнтів, які страждають на депресію, не

повною мірою відповідають на терапію антидепресантами [6], [7]. Варто зазначити, що результати дослідження STAR*D були отримані в умовах реальної клінічної практики, коли пацієнти зверталися за медичною допомогою в тому числі на етапі первинної допомоги. Отже, вони відобразили реальний рівень ефективності або неефективності антидепресантів [8], [9]. Очевидно, що використання різноманітних підходів до лікування депресії в порівнянні з терапією тільки антидепресантами здатне змінити на краще загальний результат втручання.

Терапія резистентної депресії є певним викликом професійній компетентності фахівців з охорони психічного здоров'я, підіймає ряд діагностичних і терапевтичних проблем, потребує вирішення низки методологічних питань. Не повністю з'ясованим є визначення резистентності депресії: точиться наукова дискусія навколо необхідності оцінки не тільки ступеню редукції власне депресивної симптоматики, а й рівня соціального і рольового функціонування пацієнтів; продовжується удосконалення моделей визначення ступеню резистентності до різних видів терапії депресії; розробляються нові методи терапії і нові алгоритми комбінованої терапії; постає питання верифікації прогностичних факторів лікування депресивних розладів. Кінцевою метою всіх цих зусиль мають бути практичні рекомендації з визначення терапевтичних можливостей лікування пацієнтів з резистентною депресією, що допоможуть лікарям приймати обґрунтовані рішення щодо стратегій втручання.

Метою огляду є аналіз терапевтичних можливостей лікування депресивних розладів, що є резистентними для терапії.

2 Резистентна депресія: термінологія і критерії

Термін «резистентна депресія» разом з теоретичним обґрунтуванням цього поняття вперше з'явився в середині вісімдесятих років минулого століття. В науковій медичній літературі для визначення нечутливості депресивного стану до лікування також вживаються терміни «терапевтично резистентна депресія», «медикаментозно резистентна депресія», «медикаментозно стійка депресія», «стійка депресія», «терапевтично стійка депресія», «рефрактерна депресія», «стійка до лікування

депресія» тощо. Всі ці терміни не є повністю тотожними, тому що вони можуть мати відношення до різних методів лікування (в тому числі не медикаментозного) і різних критеріїв оцінки невіддатливості пацієнта лікуванню. Так, коли йдеться про резистентність депресії, деякі дослідники можуть мати на увазі депресивні стани із затяжним перебігом внаслідок різних причин, в тому числі нез'ясованих (власне перебіг захворювання, коморбідні стани, недотримання адекватного лікування тощо), або депресивні стани з неповною ремісією (збереження резидуальної депресивної симптоматики). Саме тому важливо чітко розуміти термінологію для визначення резистентності депресії (табл. 1)[4].

Виділяють первинну (справжню) терапевтичну резистентність, пов'язану з несприятливим перебігом захворювання і поганою піддатливістю стану пацієнта до лікування, що також залежить від багатьох інших біологічних факторів (цей вид резистентності на практиці зустрічається вкрай рідко). Вторинна (відносна) терапевтична резистентність пов'язана з розвитком певної адаптації організму хворого до психофармакотерапії, тобто вона формується внаслідок вживання певного препарату або класу препаратів (терапевтичний відповідь розвивається набагато повільніше очікуваного, редукції піддаються лише окремі психопатологічні симптоми). Негативна терапевтична резистентність (інтолерантність) відображає підвищену чутливість до розвитку побічних ефектів, які перевищують основну дію призначених препаратів; в деяких випадках вона може бути подолана повільною титрацією (СИЗС, ІЗЗСН) або додаванням коректорів (при лікуванні типовими антипсихотиками). Псевдорезистентність пов'язана насамперед з неадекватною за дозуванням і тривалістю терапією (саме цей вид резистентності зустрічається найчастіше).

Для визначення ступеню резистентності депресії до лікування антидепресантами може бути застосована 6-ступенева класифікація. Нульовий ступінь (ступінь 0) свідчить, що пацієнт взагалі не отримував адекватне за дозуванням і тривалістю лікування. Резистентність 1-го ступеню означає відсутність терапевтичної відповіді на монотерапію (застосування одного класу антидепресантів). Другий ступінь резистентності передбачає відсутність терапевтичної відповіді на послідовну монотерапію двома антидепресантами різних класів (наприклад, СИЗС і ТЦА). Третій ступінь поєднує критерії ступеню 2 (послідовна монотерапія двома АД) і відсутність тера-

певтичної відповіді при додаванні до одного з двох курсів терапії додаткового препарату (лігій, гормони щитовидної залози, атипівні антипсихотики тощо). Четвертий ступінь резистентності виставляється при відсутності терапевтичної відповіді на два адекватні курси комбінованої терапії, причому в одному з них має бути застосований АД з класу інгібіторів моноаміноксидази. П'ятий, найвищий, ступінь резистентності поєднує критерії 4-го ступеню і відсутність терапевтичної відповіді на адекватний курс електро-судомної терапії [4].

Існують інші методи визначення стадії лікування резистентної депресії. В систематичному огляді Н.Г. Ruhé і співавторів (2012), який охоплював аналіз баз даних Pubmed, Embase і PsycINFO за період з 1985 року по січень 2010 року, було зауважено на існуванні декількох моделей визначення резистентності депресії: вищеописана модель Thase & Rush (Thase and Rush Model); Європейська ступенева модель (European Staging Model); ступенева модель Массачусетської лікарні (Massachusetts General Hospital Staging model); ступенева модель Модслі (Maudsley Staging Model, MSM); форма історії лікування антидепресантами (Antidepressant Treatment History Form).

Європейська ступенева модель налічує три рівня резистентності (a, b, c). Рівень «а» передбачає відсутність терапевтичної відповіді на один курс лікування (СИЗС, ІЗЗСН, ТЦА, ІМАО, інші антидепресанти або ЕСТ) в адекватній дозі тривалістю 6-8 тижнів. Рівень «b» означає резистентність до двох або більше курсів адекватної монотерапії антидепресантами різних класів; цей рівень поділяється на п'ять окремих ступенів в залежності від тривалості лікування: 1 – 12-16 тижнів, 2 – 18-24 тижня, 3 – 24-32 тижня, 4 – 30-40 тижнів, 5 – від 36 тижнів до 1 року. Найтяжчий рівень резистентності «с» означає резистентність до багатьох курсів адекватної терапії різними антидепресантами з використанням стратегій аугментації і тривалістю лікування не менше одного року.

Наступні два методи вираховують ступінь резистентності у балах. Так, ступенева модель Массачусетської лікарні визначає, що необхідно нараховувати 1 бал за кожну спробу невдалої монотерапії АД в адекватній дозі при тривалості лікування не менше 6 тижнів. При використанні стратегій оптимізації дози і тривалості терапії, або додавання чи комбінованої терапії за кожну невдалу спробу нараховується 0,5 бали. Використання ЕСТ важить 3 бали.

Більш детально розробленою є ступенева модель Модслі, яка дозволяє визначити ступінь резистентності від 0 до 20 балів. Ця модель оцінює окремі параметри, а саме: тривалість депресивного стану, виразність симптомів на початку лікування, кількість застосованих ліків, використання аугментації і ЕСТ, а також загальне враження лікаря. Тривалість депресивного стану до 12 місяців (гострий стан) важить 1 бал, підгострий стан депресії (13-24 місяці) оцінюється в 2 бали, хронічна депресія тривалістю понад 24 місяці відповідає 3 балам. Субсиндромальна виразність симптомів на початку лікування означає 1 бал, легка депресія – 2 бали, помірна – 3 бали, тяжка без психотичних симптомів – 4 бали, тяжка з психотичними симптомами – 5 балів. Кількість препаратів, застосованих в невдалих курсах лікування, визначає окремі рівні, номери яких дорівнюють кількості балів: 1 – 1-2 препарати, 2 – 3-4 препарати, 3 – 5-6 препаратів, 4

– 7-10 препаратів, 5 – понад 10 препаратів. При використанні стратегії аугментації або ЕСТ зараховується відповідно по 1 балу. Загальне враження лікаря важить 3-5 балів.

Автори наголосили, що ці методи допомагають дослідникам і клініцистам в розумінні сутності резистентної депресії і створенні відповідно плану адекватних лікувальних. Але також вони повідомили необхідність подальших досліджень щодо прогностичної валідності і надійності методів визначення ступеню резистентності депресивного розладу до терапії [10].

Корисною для практикуючого лікаря варто відзначити модифіковану форму історії лікування антидепресантами (Modified Antidepressant Treatment History Form, ATHF), яка чітко визначає адекватність тривалості і дозування АД, додаткових препаратів і навіть немедикаментозного втручання, виключаючи тим самим випадки

Табл. 1: Термінологія для визначення резистентності депресії (цит. за [4]).

Відсутність терапевтичної відповіді	Недостатня терапевтична відповідь зі значними залишковими симптомами; потрібна зміна плану лікування (менше 50% редукції симптомів депресії за шкалою HAM-D)
Терапевтична відповідь	Відповідь, що є досить значною; не потребує зміни плану лікування (понад 50% редукції симптомів депресії за шкалою HAM-D)
Ремісія	Досягнення практично безсимптомного стану (HAM-D ≤ 7 балів) протягом принаймні 2 тижні поспіль
Видужання	Ремісія протягом 6 місяців поспіль
Відносний опір лікуванню	Відсутність відповіді на адекватну дозу потенційно ефективних ліків протягом достатнього періоду часу
Абсолютний опір лікуванню	Відсутність відповіді на максимальній дозі одного препарату тривалого періоду часу (наприклад, іміпрамін 300 мг/добу протягом 6 тижнів)
Лікування резистентної депресії	Відсутність терапевтичної відповіді (збереження значних депресивних симптомів), незважаючи на принаймні два курси лікування препаратами з різних фармакологічних класів, кожен з яких використовувався в адекватній дозі протягом достатнього періоду часу
Адекватна доза	Пероральна доза, яка близька до рекомендованої максимальної дози відповідно до інструкції до препарату. Адекватна доза може бути меншою для пацієнтів похилого віку
Адекватна тривалість лікування	Щонайменше, 4 тижні лікування поспіль, коли пацієнт приймав адекватну дозу протягом принаймні 3-х тижнів
Непереносимість антидепресанту	Неможливість досягнення або підтримання адекватної терапевтичної дози антидепресанту через ідіосинкразію або побічні ефекти

Примітки: HAM-D – шкала оцінки депресії М. Гамільтона.

псевдорезистентності (табл. 2) [11].

Аналізуючи необхідні добові дози окремих антидепресантів і мінімально достатню тривалість лікування для отримання терапевтичного ефекту відповідно до АТНФ, а також порівнюючи ці показники з практикою лікування пацієнтів з депресією в Україні, ми маємо зазначити, що більшість випадків резистентної депресії насправді обумовлені псевдо резистентністю. Причому, насамперед це стосується використання недостатніх добових доз більшості антидепресантів.

Модифікована форма історії лікування антидепресантами також дозволяє визначити ступінь резистентності до терапії препаратами, що зазвичай використовуються як додаткові в лікуванні депресії (табл. 3).

Отже, критерії резистентності до комбінованої терапії депресії є менш розробленими і містять меншу кількість позицій. В частині приєднання до терапії депресії антипсихотиків зазначений тільки перший ступінь резистентності з зауваженням, що не враховані окремі антипсихотичні препарати, їх дозування і тривалість терапії. Такий стан речей обумовлений відсутністю на сьогодні достатньої доказової бази (кількості проведених клінічних досліджень) для визначення більш чітких критеріїв резистентності депресії до комбінованої з антипсихотиками терапії.

Навпаки, достатньо чітко визначені критерії резистентності щодо немедикаментозних видів терапії депресії, як психотерапевтичних, так і апаратних, за виключенням світло терапії (табл. 4). Для всіх прийнятних з точки зору доказової медицини методів психотерапії (когнітивно-поведінкової, інтерперсональної, активації поведінки) були вироблені однакові чотирьохступеневі критерії резистентності до лікування. Серед апаратних методів виділяється електросудомна терапія, для якої на відміну від усіх інших методів терапії визначено п'ять ступенів резистентності депресії.

3 Фактори ризику для терапії резистентної депресії

Лікування резистентної депресії є досить важким процесом, який потребує підвищених зусиль і лікаря, і пацієнта. Дуже важливим є підтримання терапевтичного альянсу з пацієнтом і майже перманентне проведен-

ня психоосвітніх заходів. Так, пацієнти з депресивними розладами повинні ділитися своїм внутрішнім досвідом переживання хвороби з лікарем, мати можливість вільно задавати будь-які питання, пов'язані з факторами ризику резистентної депресії, зміною способу свого життя, більш ефективними варіантами лікування депресії, тривалістю лікування, тяжкістю побічних ефектів, а також суїцидальними думками і аутоагресивною поведінкою. Лікар, в свою чергу, має обговорювати з пацієнтом питання прихильності до лікування, впливу супутніх захворювань (таких як серцево-судинні, онкологічні хвороби, захворювання щитовидної залози, розлади харчової поведінки), взаємодії між антидепресантами і іншими лікарськими засобами, можливі прояви майбутніх рецидивів депресії і фактори підвищеної уразливості до неї. Важливо донести до свідомості пацієнта інформацію, що збереження залишкових симптомів депресії пророкує більш поганий довгостроковий результат, в той час як досягнення стану ремісії асоціюється з більш сприятливим перебігом захворювання [12].

За даними досліджень, особи, які відносяться до національних меншин, мають меншу кількість міжособистісних зв'язків або матеріальних ресурсів, відмічають зниження соціального та рольового функціонування і якості життя, а також перебувають у хронічній депресії можуть бути менш чутливими до терапії антидепресантами. Крім того, більш високий рівень об'єктивного стресу і низький рівень соціальної підтримки в родині, серед друзів і знайомих та в соціумі взагалі також сприяють появі резистентних до лікування депресивних станів [4], [13], [14]. Тим не менше, для більшості пацієнтів з резистентною до терапії депресії притаманно поєднання різних факторів ризику (табл. 5), пов'язаних власне з особливостями поточного курсу лікування депресії, а також з наявністю коморбідних соматичних і психічних захворювань.

4 Терапевтичні стратегії щодо резистентної депресії

Існує п'ять основних стратегій (табл. 6), що використовуються для подолання часткової терапевтичної відповіді або відсутності відповіді на терапію антидепресантами, а саме: оптимізація, перемикання, поєднання,

додавання і не медикаментозна терапія. Комплексний підхід містить у собі різні комбінації вищеперелічених стратегій [15].

Немає єдиного стандартного підходу до лікування резистентної до терапії депресії, тому пацієнт з таким станом потребує індивідуалізованого плану лікування, вироблення якого може зайняти багато часу і зусиль. Отже, в курації пацієнтів з резистентною до терапії депресією необхідно дотримуватися наступних принципів: визначити точний діагноз, в тому числі підтип депресії (тривожна, тужлива, меланхолійна тощо); оцінити супутні психічні і соматичні захворювання; визначити значущі соціально-психологічні стресорні фактори, а також ступінь соціальної та сімейної підтримки; забезпечити адекватну дозу і тривалість лікування; проводити моніторинг і лікування побічних ефектів; провести психо-

освіту пацієнта щодо депресії і дії антидепресантів; забезпечити терапевтичний альянс з пацієнтом; прагнути досягти ремісії.

За даними багатьох досліджень, стратегія оптимізація антидепресанту першої лінії в адекватних дозах протягом тривалого періоду лікування до 12 тижнів має слабкі докази своєї ефективності [16]. Аналогічно, дослідження порівняння стратегії продовження терапії першої лінії і стратегії перемикавання на інший антидепресант з іншого класу також представили суперечливі результати [4]. Виявилось, що стратегія перемикавання може принести користь невеликої частці пацієнтів, але період напіввиведення препарату першої лінії і період відмиву повинні бути прийняті до уваги, щоб обмежити ризик взаємодій протягом перехідного періоду (наприклад, при призначенні флуоксетину як препарату пер-

Табл. 2: Критерії визначення ступеню резистентності депресії до терапії антидепресантами (витяг з АТНФ).

Резистентність	Добові дози і тривалість терапії АД без терапевтичної відповіді			
	1 ступінь	2 ступінь	3 ступінь	4 ступінь
Трициклічні/тетрациклічні АД (ТЦА/ТеЦА)				
Тривалість	До 4 тижнів	≥ 4 тижнів	≥ 4 тижнів	≥ 4 тижнів
Amitriptyline, imipramine, clomipramine, maprotiline, doxepin	<100 мг	100-199 мг	200-299 мг	≥ 300 мг
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС)				
Тривалість	</≥ 4 тижнів	≥4 тижнів	≥ 4 тижнів	≥ 4 тижнів
Fluoxetine	1-9 мг	10-19 мг	20-39 мг	40 мг
Fluvoxamine	100 мг	100-199 мг	200-299 мг	≥ 300 мг
Paroxetine	<1-9 мг	10-19 мг	20-29 мг	30 мг
Sertraline	< 50 мг	50-99 мг	100-199 мг	200 мг
Citalopram	1-9 мг	10-19 мг	20-39 мг	40 мг
Escitalopram	1-4 мг	5-9 мг	10-19 мг	20 мг
Інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (ІЗЗСН)				
Duloxetine	< 30 мг	30-39 мг	40-59 мг	60 мг
Venlafaxine	< 75 мг	75-224 мг	225-374 мг	375 мг
Інгібітори моноамінооксидази (ІМАО)				
Phenelzine	< 30 мг	31-60 мг	61-90 мг	91 мг
Moclobemide	< 150 мг	150-299 мг	300-599 мг	600 мг
Інші антидепресанти				
Bupropion	< 150 мг	150-299 мг	300-449 мг	450 мг
Mirtazapine	< 15 мг	15-29 мг	30-44 мг	45 мг
Trazodone	< 200 мг	200-399 мг	400-599 мг	600 мг

Табл. 3: Критерії визначення ступеню резистентності депресії до препаратів комбінованої терапії (витяг з АТНФ)

Резистентність	Добові дози і тривалість терапії АД без терапевтичної відповіді			
	1 ступінь	2 ступінь	3 ступінь	4 ступінь
Тривалість Lithium	</≥ 4 тижнів Монотерапія < 600 мг	≥ 4 тижнів Монотерапія 600-899 мг	≥ 4 тижнів Монотерапія 900 мг	≥ 4 тижнів Резистентність до АД (рівень 3) + Li ≥ 2 тижні
Carbamazepine	< 400 мг	400-999 мг	1000 мг	
Lamotrigine	< 150 мг	150-299 мг	300 мг	
Thyroid Hormone	< 4 тижнів	<25 мкг	25-49 мкг	≥50 мкг
Antipsychotics	Будь-яка тривалість і доза	Для депресії з психозом: доза еквів. chlorpromazine тривалістю <3 тижнів або монотерапія (доза еквів. ≥400 chlorpromazine тривалістю ≥3 тижнів)	Додаткове до АД лікування депресії з психозом в еквівалентній дозі ≥400 chlorpromazine тривалістю ≥3 тижнів	

Табл. 4: Критерії визначення ступеню резистентності депресії до окремих видів до немедикаментозної терапії (витяг з АТНФ).

Резистентність	Кількість процедур/тривалість терапії				
	1 ступінь	2 ступінь	3 ступінь	4 ступінь	5 ступінь
Світлотерапія	Будь-яка				
	Психотерапія				
Когнітивно-поведінкова терапія, Інтерперсональна терапія, Терапія поведінковою активацією	< 4 сесій	4-11 сесій	12-15 сесій	≥16 сесій	
	ЕСТ				
Унілатеральна	1-3 ЕСТ	4-6 ЕСТ	7-9 ЕСТ	10-12 ЕСТ	≥13 ЕСТ
Білатеральна	1-3 ЕСТ	4-6 ЕСТ		7-9 ЕСТ	≥10 ЕСТ
	Інші нефармакологічні методи				
Стимуляція блукаючого нерву	<6 місяців	6-11 місяців	12-24 місяців	>24 місяців	
Транскраніальна магнітна стимуляція	<10 процедур	10-14 процедур	15-19 процедур	≥20 процедур	

шої лінії) [4], [16]. Стратегія комбінованого підходу також має недоліки, оскільки вона збільшує ризик побічних ефектів, не завжди даючи істотні клінічні переваги [4]. Дослідження показують, що другий курс монотерапії антидепресантом іншого профілю дії, як правило, буває ефективним для 50% тих пацієнтів, які не відповіли на терапію першої лінії терапії. Тобто, біля 25% пацієнтів з резистентною до лікування депресією реагують на стратегії оптимізації та поєднання, а інші 50% , як правило, відповідають на стратегію перемикавання. Решта 25% пацієнтів з резистентною до терапії депресією є кандидатами для стратегій доповнення [16].

Створення індивідуалізованих стратегій доповнення передбачає урахування механізмів дії препаратів, які можуть використовуватись в якості доповнення для ліку-

вання резистентної депресії, а також соматичний стан пацієнтів для запобігання побічній дії комбінованої терапії (табл. 7).

Результати порівняльних досліджень свідчать, що додаткове застосування літію і гормонів щитовидної залози дійсно збільшує антидепресивний ефект у пацієнтів з резистентною до терапії депресією, але переконливих доказів того, що додавання літію збільшує шанси ремісії, немає [17]. Гормони щитовидної залози, бензодіазепіни, буспірон і піндолол, як додаткові до основної терапії препарати, також мають обмежений антидепресивний ефект [17]. Попри те, що додавання літію до сучасних антидепресантів виявилось більш ефективною і безпечною комбінацією в порівнянні з додаванням гормону щитовидної залози Т3 [18], літій , як відомо, має

Табл. 5: Фактори ризику для лікування резистентної депресії (модиф. [10]).

Фактори ризику	Зауваження
Латентний період в лікуванні АД	Терапія АД може тривати 6-8 тижнів до появи адекватної терапевтичної відповіді
Пропуск дози АД	Ефективність терапії АД значно знижується, якщо ліки приймаються з пропуском дози
Неприємні побічні ефекти	Побічні ефекти мають тенденцію до зниження з плином часу. Необхідне правильне титрування препаратів і обов'язкове обговорення з пацієнтом можливих побічних ефектів. Доцільно призначення АД в залежності від соматичних захворювань пацієнта для мінімізації побічних ефектів або їх використання для зменшення соматичних симптомів.
Взаємодія з іншими препаратами	Сполучення деяких ліків з антидепресантами призводить до зменшення або збільшення фармакологічних властивостей самих ліків або АД, а в деяких випадках може відбутися взаємодія з небезпечними наслідками
Невірно підібраний АД або невірно підібрана доза АД	Антидепресанти працюють дуже по-різному у різних людей і необхідно підібрати потрібні ліки, в правильній дозі, що часто вдається не з першого курсу лікування
Супутні соматичні захворювання	Супутні соматичні захворювання, такі як хвороби серця, рак, або проблеми зі щитовидною залозою, а також розлади харчової поведінки можуть сприяти депресії, і повинні лікуватися одночасно
Супутні психічні захворювання	Супутні психічні захворювання вимагають одночасного лікування з депресією
Зловживання алкоголем або наркотиками	Депресія може передувати або бути наслідком вживання психоактивних речовин. Ці стани також потребують належного лікування
Неправильний діагноз	В деяких випадках діагностується резистентна до лікування депресія, але стан хворого може бути обумовлений іншими причинами (органічне ураження головного мозку, терапія інтерферонами тощо)

вужьке терапевтичне вікно і потребує контролю рівня в крові для уникнення його токсичних концентрацій [17]. Варто зазначити, що після отримання негативної терапевтичної відповіді на антидепресант першої лінії СІЗЗС стратегії переходу на інший антидепресант як всередині класу СІЗЗС, так і на іншого класу частіше за все малоефективні; тільки перехід від СІЗЗС до венлафаксину або міртазапіну потенційно може дати позитивний ефект [17], [19]. В відкритому дослідженні, міртазапін був ефективний у 38% пацієнтів, які страждали на депресію, резистентну до стандартних антидепресантів [20]. Слід зазначити, що перехід від більш нових антидепресантів до ТЦА після слабкої відповіді на них не має переконливих доказів ефективності [20]. Тимостабілізатори і психостимулятори також не можуть однозначно бути рекомендованими вважаючи на їх побічні ефекти, в тому числі адиктивний потенціал психостимуляторів [15], [16], [18], [21], [22]. З іншого боку, застосування психостимуляторів може бути рекомендоване у пацієнтів з резистентно до терапії депресією з виразною загальмованістю, оскільки значне поліпшення було продемонстровано,

зокрема, по відношенню до енергійності, настрою і психомоторної активності. Був зроблений висновок про те, що швидкий початок дії психостимуляторів (2-3 години) після введення може допомогти перекрити терапевтичний латентний період звичайних антидепресантів і, ймовірно, посилює їх ефект [23].

Великий потенціал щодо лікування резистентної до терапії депресії мають атипіві нейролептики, як у монотерапії, так і в комбінованій терапії. Відповідно до рекомендацій FDA, арипіпразол і кветіапін можуть використовуватися як додаткова терапія і оланзапін може поєднуватися з флуоксетином. Результати мета-аналізів доводять, що застосування атипіві антипсихотиків майже вдвічі збільшує здатність досягти ремісії у пацієнтів з резистентною депресією [24], [25]. Серед побічних ефектів звертає на себе увагу акатізія (для арипіпразолу), підвищена седація (для кветіапіну), збільшення ваги і метаболічні порушення (для оланзапіну) [26]. Дозування атипіві антипсихотиків при резистентній депресії відрізняється від такого при лікуванні гострої манії

Табл. 6: Стратегії лікування резистентної депресії.

Терапевтичні стратегії	
Оптимізація антидепресантів	Фактично підтверджена терапія у максимальній дозі протягом достатнього часу, верифікована рівнем концентрації цього антидепресанту в сироватці крові
Перемикання антидепресантів	Перехід від одного антидепресанту, що виявився неефективним, до інших всередині класу або до антидепресанта іншого класу; з СІЗЗС/ ІЗЗСН до ТЦА, ІМАО і атипіві нейролептиків з антидепресивними властивостями
Поєднання антидепресантів	Додавання ще одного антидепресанту з різних класів, наприклад, ТЦА + ІМАО, СІЗЗС + ТЦА, СІЗЗС + атипіві антидепресант, СІЗЗС + буспірон, і т.д.
Стратегії аугментації (додавання)	Додавання другого препарату, який не є антидепресантом, але може посилити антидепресивний ефект АД, наприклад, літій, гормони щитовидної залози, пиндолол, психостимулятори, атипіві антипсихотичні препарати, статеві гормони, протисудомні/стабілізатори настрою, і агоністи допаміну
Немедикаментозна терапія	Електросудомна терапія, стимуляція блукаючого нерва, транскраніальна магнітна стимуляція, глибока стимуляція мозку
Комплексний підхід	Застосування антидепресантів разом з іншими видами лікування, які включають в себе психотерапію, стратегії управління ризиками, зміни способу життя, такі як фізичні вправи і активний відпочинок
Додатковий підхід	Використання додаткових препаратів для зменшення побічної дії антидепресантів, а також для підвищення загальної ефективності терапії
Нейрохірургічні втручання	Ізольовані, важкі випадки лікування резистентної депресії

або психотичних епізодів при шизофренії. Так, цільова доза для арипипразолу у пацієнтів з депресією коливається від 5 до 20 мг на добу, причому починати терапію доцільно з 2 мг на добу [27]. Кветіапін демонструє свою антидепресивну ефективність 50–300 мг на добу, але найбільша редукція депресивних симптомів відбувається під впливом дози 150–300 мг на добу [28]. Оланзапін рекомендований в поєднанні з флуоксетином в дозах від 3 мг/25 мг до 12 мг/50 мг на добу в залежності від тяжкості симптоматики [29].

Найбільшу доказову базу мають стратегії поєднання атипичних антипсихотиків з СИЗС і ІЗЗСН [18], [30], [31]. Великий мета-аналіз, що охоплював бази даних (PubMed, Google Scholar) з 1980 року по квітень 2013 року засвідчив, що доказова база щодо стратегії додавання атипичних антипсихотиків (аріпипразолу, кветіапіну, оланзапіну) до традиційних антидепресантів є найбільш великою і ретельною серед інших лікувальних підходів до курації резистентної до терапії депресії [29]. Дослідження доводять, що кветіапін і оланзапін чинять по-

зитивну дію на резистентні до терапії депресії з резидуальними симптомами тривоги і ажитації, коли седативна дія цих препаратів дозволяє швидше досягти ремісії і підвищити якість життя пацієнтів [28], [29]. Втім, велику складність для терапії представляє резистентна депресія з тужливим, меланхолійним афектом, апатією, зниженням життєвого тонуусу і щоденної активності пацієнтів. В цих випадках препаратом вибору постає арипипразол, вважаючи на його фармакологічні властивості [32].

У 2015 році був представлений аналіз наукової медичної електронної літератури за базами даних PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, Web of Science, EBSCO, PsycINFO, EAGLE, та NTIS для досліджень, опублікованих включно по грудень 2013 року [30]. Результати 48 порівняльних досліджень 11 різних препаратів для додаткової терапії резистентної депресії (аріпипразол, бупропіон, ламотриджин, літій, метилфенідат, оланзапін, піндолол, кветіапін, респеридон, гормони щитовидної залози) загальною кількістю 6654 пацієнтів підтвердити ефективність (OR=1.92; 95% CrI, 1.39–3.13), арипипразолу

Табл. 7: Механізм дії препаратів, які можуть використовуватись в якості доповнення для лікування резистентної депресії

Підсилюючий агент	Механізм дії
Літій	Потенціює серотонінергічну нейротрансмісію, модулює шлях фосфатиділінозитулу
Триодтиронін	Потенціює норадренергічну нейротрансмісію, коригує субклінічний гіпотиреоз, який викликає симптоми, що нагадують депресію
Тетраодтиронін	Підсилює норадреналін у синапсах
Атипичні антипсихотичні препарати	Поліпшує функції серотоніну, норадреналіну і дофаміну у фронтальній корі, а також функції інших нейромедіаторів, таких як глутамат
Психостимулятори	Поліпшує норадренергічну і дофамінергічну нейротрансмісію
Інозит естроген	Попередник діацилгліцеринацилтрансферази і інозитолтрифосфату Впливає на ГАМК-ергічну, серотонінергічну, норадренергічну і холінергічну нейротрансмісію
Омега-3 жирні кислоти	Нормалізують зв'язки між невровими клітинами; зменшують рівень фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкіну В; простагландинів E2-4; збільшують рівень нейротрофічного фактору мозку
Агоністи дофаміну	Підвищує рівень дофаміну
Ламотриджин	Блокує рецептори 5-гідроксітриптаміну 3, потенціює дофамін

(OR=1.85; 95% CrI, 1.27–2.27), гормонів щитовидної залози (OR=1.84; 95% CrI, 1.06–3.56) і літію (OR=1.56; 95% CrI, 1.05–2.55) в порівнянні з плацебо. Причому, кветіапін і арипіпразол значно випереджали за ефективністю тиреоїдні гормони і літій, тому саме атипичні антипсихотики були рекомендовані для пацієнтів з резистентною до терапії депресією.

5 Немедикаментна терапія резистентних депресій

Чималу питому вагу в лікуванні резистентної депресії займають і немедикаментозні методи [10]. ЕСТ застосовується в лікуванні пацієнтів, які не дали терапевтичної відповіді на всі варіанти медикаментозних стратегій лікування [31], але цей метод несе в собі ризик оборотних розладів пам'яті [32]. Деякі дослідження повідомили про відсутність когнітивних порушень з ЕСТ у підлітків з резистентної до терапії депресії при отриманні загального позитивного ефекту лікування [33]. Дедалі більше з достатньою ефективністю розширюється роль інших соматичних втручань для пацієнтів з резистентною до терапії депресією, в тому числі стимуляції блукаючого нерва і транскраніальної магнітної стимуляції. Але ці методи мають деякі побічні ефекти, тому вони потребують подальших досліджень, особливо великих контрольованих рандомізованих досліджень, спрямованих на поглиблене вивчення зон мозку, залучених у розвиток і лікування резистентної депресії [34], [35].

Деякі різні психотерапевтичні методи використовуються при лікуванні резистентної до терапії депресії з достатнім позитивним ефектом: половина пацієнтів, як правило, досягає якісної терапевтичної відповіді, особливо при застосуванні когнітивно-поведінкової терапії [29]. Когнітивна поведінкова терапія (КПТ) і міжособистісна терапія (ІПТ) мають достатню доказову базу щодо їх ефективності. КПТ вивчалась з 1977 року майже в 90 рандомізованих контрольованих дослідженнях, що забезпечило емпіричні докази її ефективності в лікуванні легкої та помірної депресії [34]. Втім, не доведено ефективність когнітивно-поведінкової терапії у підлітків з резистентною до лікування депресією; потрібні подальші дослідження [36]. ІПТ була рекомендована як варіант першої лінії терапії

при гострому епізоді депресії, але немає достатніх доказів щодо переваг цього методу у порівнянні з КПТ або фармакологічним втручанням [37]. В доповнення до ролі в лікуванні депресії, психотерапія може також мати значення при лікуванні супутніх захворювань, зокрема, тривожних розладів [34]. Регулярні фізичні вправи і використання деяких додаткових і альтернативних ліків також можуть позитивно впливати на лікування резистентної депресії, але ці методи потребують подальших досліджень [38].

6 Висновки

Використання індивідуалізованого лікувально-діагностичного підходу є обов'язковою запорукою для кожного випадку резистентної до терапії депресії. Важливою для визначення адекватного плану втручання є оцінка факторів ризику для лікування резистентної депресії. Існує велика різноманітність варіантів для лікування резистентної депресії, тому кожна терапевтична стратегія має бути оцінена з точки зору ризик/користь та використана при наданні допомоги пацієнтам з резистентною до терапії депресії. Поєднання терапії антидепресантами і атипичними антипсихотиками з антидепресивними якостями в сполученні з психотерапевтичним втручанням та дотриманням адекватних доз і тривалості лікування може бути стратегією вибору для пацієнтів з резистентною до терапії депресією.

Література

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
- [2] Cadieux R. Practical management of treatment-resistant depression. *Am Fam Physician*. 1998;58:2059–2062. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9861879>.
- [3] Sackeim H. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:10–17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11480879>.

- [4] Thase M, Rush J. Treatment-resistant depression. In: Bloom F, Kupfer D, editors. *Psychopharmacology*. New York: Raven; 1995.
- [5] Keller M. Issues in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(8):5–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16336031>.
- [6] National Institute of Mental Health. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Study. NIMH official website. 2012; Available from: <http://www.nimh.nih.gov/trials/practical/stard/index.shtml>.
- [7] Kennedy S, Giacobbe P. Treatment resistant depression – advances in somatic therapies. *Ann Clin Psychiatry*. 2007;19:279–287. Available from: <https://doi.org/10.1080/10401230701675222>.
- [8] Huynh N, McIntyre R. What are the implications of the STAR*D trial for primary care? A review and synthesis. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10:91–96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458732>.
- [9] Cain R. Navigating the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study: practical outcomes and implications for depression treatment in primary care. *Prim Care*. 2007;34:505–519. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2007.05.006>.
- [10] Al-Harbi K. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:369–388. Available from: <https://doi.org/10.2147/PPA.S29716>.
- [11] Dew R, Kramer S, McCall W. Adequacy of antidepressant treatment by psychiatric residents: the antidepressant treatment history form as a possible assessment tool. *Academic Psychiatry*. 2005;29(3):283–288. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.ap.29.3.283>.
- [12] Fekadu A, Wooderson S, Rane L, Markopoulou K, Poon L, Cleare A. Long-term impact of residual symptoms in treatment-resistant depression. *Can J Psychiatry*. 2011;56:549–557. Available from: <https://doi.org/10.1177/070674371105600906>.
- [13] Rush A, Warden D, Wisniewski S. STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs*. 2009;23:627–647. Available from: <https://doi.org/10.2165/00023210-200923080-00001>.
- [14] Thase M. Treatment-resistant depression: prevalence, risk factors, and treatment strategies. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:e18. Available from: <https://doi.org/10.4088/JCP.8133tx4c>.
- [15] Gotto J, Rapaport M. Treatment options in treatment-resistant depression. *Prim Psychiatry*. 2005;12:42–50. Available from: <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.583675>.
- [16] Philip N, Carpenter L, Tyrka A, Price L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: a re-examination for the modern era. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:709–722. Available from: <https://doi.org/10.1517/14656561003614781>.
- [17] Connolly K, Thase M. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs*. 2011;71:43–64. Available from: <https://doi.org/10.2165/11587620-000000000-00000>.
- [18] Fang Y, Yuan C, Xu Y. A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult Chinese patients with treatment-resistant major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(5):638–642. Available from: <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31822bb1d9>.
- [19] Malhi G, Ng F, Berk M. Dual-dual action? Combining venlafaxine and mirtazapine in the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008;42(4):346–349. Available from: <https://doi.org/10.1080/00048670701881587>.
- [20] Wan D, Kundhur D, Solomons K, Yatham L, Lam R. Mirtazapine for treatment-resistant depression: a preliminary report. *J Psychiatry Neurosci*. 2003;28(1):55–59. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12587851>.
- [21] Barbee J, Thompson T, Jamhour N, Stewart J, Conrad E, Reimherr F, et al. A double-blind placebo-controlled

- trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(10):1405–1412. Available from: <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05355gre>.
- [22] Mowla A, Kardeh E. Topiramate augmentation in patients with resistant major depressive disorder: a double-blind placebocontrolled clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(4):970–973. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.01.016>.
- [23] Stotz G, Woggon B, Angst J. 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*. 1999;1(3):165–174. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22034135>.
- [24] Nelson J, Papakostas G. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Focus*. 2010;8(4):570–582. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030312>.
- [25] Spielmans G, Berman M, Linardatos E, Rosenlicht N, Perry A, Tsai A. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med*. 2013;10(3):e1001403. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001403>.
- [26] Cha D, McIntyre R. Treatment-emergent adverse events associated with atypical antipsychotics. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2012;13(11):1587–1598. Available from: <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.656590>.
- [27] Fava M, Mischoulon D, Iosifescu D, Witte J, Pencina M, Flynn M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole adjunctive to antidepressant therapy among depressed outpatients with inadequate response to prior antidepressant therapy (ADAPT-A Study). *Psychotherapy and psychosomatics*. 2012;81(2):87–97. Available from: <https://doi.org/10.1159/000332050>.
- [28] Anderson I, Sarsfield A, Haddad P. Efficacy, safety and tolerability of quetiapine augmentation in treatment resistant depression: an open-label, pilot study. *J Affect Disord*. 2009;117:116–119. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.12.016>.
- [29] McIntyre R, Filteau M, Martin L, Patry S, Carvalho A, Cha D, et al. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *Journal of affective disorders*. 2014;156:1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.043>.
- [30] Zhou X, Ravindran A, Qin B, Del GC, Li Q, Bauer M, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(4):487–498. Available from: <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09204>.
- [31] Cusin C, Dougherty D. Somatic therapies for treatment-resistant depression: ECT, TMS, VNS, DBS. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*. 2012;2(1):14. Available from: <https://doi.org/10.1186/2045-5380-2-14>.
- [32] Khalid N, Atkins M, Tredget J, Giles M, Champney-Smith K, Kirov G. The effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *J ECT*. 2008;24(2):141–145. Available from: <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e318157ac58>.
- [33] Ghaziuddin N, Dumas S, Hodges E. Use of continuation or maintenance electroconvulsive therapy in adolescents with severe treatment resistant depression. *J ECT*. 2011;27(2):168–174. Available from: <https://doi.org/https://doi.org10.1097/YCT.0b013e3181f665e4>.
- [34] Schlaepfer T, Agren H, Monteleone P, Gasto C, Pitchot W, Rouillon F, et al. The hidden third: improving outcome in treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*. 2012;26(5):587–602. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269881111431748>.
- [35] Newman B. Treatment-Resistant Depression in the Elderly: Diagnostic and Treatment Approaches. *Current Geriatrics Reports*. 2016;5(4):241–247.

Available from: <https://doi.org/10.1007/s13670-016-0186-5>.

- [36] Hetrick S, Cox G, Merry S. Treatment-resistant depression in adolescents: is the addition of cognitive behavioral therapy of benefit? *Psychol Res Behav Manag.* 2011;4:97-112. Available from: <https://doi.org/10.2147/PRBM.S13780>.
- [37] Parikh S, Segal Z, Grigoriadis S, Ravindran A, Kennedy S, Lam R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults: Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *J Affect Disord.* 2009;117(1):15-25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.042>.
- [38] Mota-Pereira J, Carvalho S, Silverio J, Fonte D, Pizarro A, Teixeira J, et al. Moderate physical exercise and quality of life in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2011;45(12):1657-1659. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.08.008>.