

## КЛІНІЧНА ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.89-008.454-036.17-085

О. О. Хаустова

ЛІКУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОЇ ДЕПРЕСІЇ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ  
ТА ПЕРСПЕКТИВНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ ТЕНДЕНЦІЇ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

7974247@gmail.com

**Актуальність.** Лікування резистентної депресії є справжнім викликом професійній компетентності фахівців з охорони психічного здоров'я, піднімає ряд діагностичних і терапевтичних проблем, потребує вирішення низки методологічних питань. Триває наукова дискусія навколо визначення резистентності депресії, оцінки ступеня редукції власне депресивної симптоматики, рівня соціального і рольового функціонування пацієнтів; продовжується удосконалення моделей визначення ступеня резистентності до різних видів терапії депресії; розробляються нові методи терапії і нові алгоритми комбінованої терапії. 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** даної роботи є аналіз терапевтичних можливостей лікування депресивних розладів, резистентних до терапії.

**Матеріали та методи.** Було проаналізовано публікації з баз даних Pubmed, MEDLINE, the Cochrane Library, Web of Science, Google Scholar за ключовими словами – депресія, лікування, резистентність, псевдорезистентність, терапевтична відповідь, опір до лікування, стратегії терапії резистентної депресії.

**Результати.** Визначена термінологія, що стосується до резистентної депресії: відсутність терапевтичної відповіді, адекватна доза, адекватна тривалість лікування, непереносимість антидепресанту, псевдорезистентність, відносний опір лікуванню, абсолютний опір лікуванню, лікування резистентної депресії, ремісія, видужання. Описані моделі визначення резистентності депресії: модель Thase & Rush; Європейська ступенева модель; ступенева модель Массачусетської лікарні; ступенева модель Модсли; форма історії лікування антидепресантами. Виділені фактори ризику лікування резистентної депресії, а також описані основні терапевтичні стратегії: оптимізація, перемикання, поєднання, додавання і немедикаментозна терапія. Окрема увага приділена застосуванню атипичних нейролептиків, зокрема арипіпразолу, в межах стратегії аугментації. Описаний комплексний підхід, що містить у собі різні комбінації вищеперерахованих стратегій.

**Висновки.** Кожний випадок резистентної до терапії депресії унікальний і потребує ретельної оцінки для визначення вірного діагнозу і якості терапевтичної відповіді на антидепресанти. Не менш важливою є оцінка факторів ризику для лікування резистентної депресії. Існує велика різноманітність варіантів для лікування резистентної депресії, тому при наданні допомоги пацієнтам, які від неї страждають, повинна бути використана кожна терапевтична стратегія. Поєднання терапії антидепресантами і атипичними антипсихотиками з антидепресивними якостями (наприклад, арипіпразолом) в поєднанні з психотерапевтичним втручанням та дотриманням адекватних доз и тривалості лікування має бути стратегією вибору для пацієнтів з резистентною до терапії депресією.

**Ключові слова:**

депресія, лікування, резистентність, псевдорезистентність, терапевтична відповідь, опір до лікування, стратегії терапії резистентної депресії.

**Актуальність.** Депресивні розлади є доволі поширеними захворюваннями, від яких щороку страждає 10–15 % світового населення. Отже, в будь-який час близько 14 мільйонів осіб потерпають від депресії, але не більше половини з них звертається за медичною допо-

могою і отримує певне лікування. Незважаючи на успіхи у розвитку психофармакології (введення в лікарську практику деяких нових антидепресантів) і визначення окремих біомаркерів депресії (що дозволяє прицільніше визначати тактику терапії), тільки 60–70 % пацієнтів з

депресією, що отримують лікування, позитивно реагують на терапію антидепресантами [1, 2]. Низка досліджень щодо задоволення життям пацієнтів з депресією доводить, що на тлі отримання антидепресивної терапії вони потребують також додаткових психосоціальних заходів для досягнення повної ремісії.

За різними оцінками, у 10–30 % пацієнтів з депресивними розладами не вдається домогтися позитивної терапевтичної відповіді на лікування антидепресантами [3]. У них зберігаються резистентні до лікування симптоми депресії почасти в поєднанні з утрудненнями в соціальному та професійному функціонуванні, погіршенням фізичного здоров'я, наявністю думок про самогубство. Такі пацієнти потребують застосування різних більш складних стратегій лікування, які, на жаль, не завжди стають ефективними. За допомогою різних терапевтичних стратегій повної ремісії можна досягти у 70–90 % пацієнтів з депресією, в тому числі у 10–30 % осіб, які виявили певну резистентність до лікування. На жаль, приблизно у 30 % пацієнтів з тих, хто виявився резистентним до терапії депресії, навіть складні лікувальні алгоритми не приводять до повної редукції депресивної симптоматики [4, 5].

Дуже 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, порівняно з терапією тільки антидепресантами, здатне змінити на краще загальний результат втручання.

Лікування резистентної депресії є справжнім викликом професійній компетентності фахівців з охорони психічного здоров'я, піднімає ряд діагностичних і терапевтичних проблем, потребує вирішення низки методологічних питань. Не повністю з'ясованим є визначення резистентності депресії: триває наукова дискусія навколо необхідності оцінки не тільки ступеня редукції власне депресивної симптоматики, а й рівня соціального і рольового функціонування пацієнтів; продовжується удосконалення моделей визначення ступеня 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** даної роботи є аналіз терапевтичних можливостей лікування депресивних розладів, резистентних до терапії.

## Визначення резистентності депресії

Термін «резистентна депресія» разом з теоретичним обґрунтуванням цього поняття вперше з'явився в середині вісімдесятих років минулого століття. З того часу в науковій медичній літературі для визначення нечутливості депресивного стану до лікування також вживають 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 стосуватися до різних методів лікування (в тому числі немедикаментозного) і різних критеріїв оцінки нечутливості пацієнта до лікування. Говорячи 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

Таблиця 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 тижнів 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 максимальну дозу одного препарату впродовж 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 впродовж достатнього періоду часу
Адекватна доза	Пероральна доза, 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, за умови, що пацієнт приймав адекватну дозу протягом принаймні 3 тижнів
Непереносимість антидепресанту	Неможливість досягнення або підтримання адекватної терапевтичної дози антидепресанту через відноснокрайню або побічні ефекти

Примітка. HAM-D – шкала оцінки депресії М. Гамільтона.

організму хворого до психофармакотерапії, тобто вона формується внаслідок вживання певного препарату або класу препаратів (терапевтична відповідь розвивається набагато повільніше, ніж очікувалося, редукції піддаються лише окремі психопатологічні симптоми). Негативна терапевтична резистентність (інтолерантність) відображає підвищену чутливість до розвитку побічних ефектів, які перевищують основну дію призначених препаратів; у деяких випадках вона може бути подолана повільним титруванням (CІ33С, І33СН) 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 ступеня резистентності депресії до лікування антидепресантами може бути застосована 6-ступенева класифікація. Нульовий ступінь (ступінь 0) свідчить, що пацієнт взагалі не отримував адекватного за дозуванням і тривалістю лікування. Резистентність першого ступеня 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, CІ33С і ТЦА). Третій ступінь поєднує критерії ступеня 2 (послідовна монотерапія двома АД) і відсутність терапевтичної відповіді при додаванні до одного з двох курсів терапії додаткового препарату (літій, гормони щитоподібної 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 ступеня і відсутність терапевтичної відповіді на адекватний курс електродомної терапії [4].

Існують інші методи визначення стадії лікування резистентної депресії. В систематичному огляді Н. G. Ruhé і співавторів (2012), який охоплював аналіз баз даних Pubmed, Embase і PsycINFO за період з 1985 року по січень 2010 року, було акцентовано 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 нараховує три рівні резистентності (а, b, c). Рівень «а» передбачає відсутність терапевтичної відповіді на один курс лікування (CІ33С, І33СН, 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 залежно від тривалості лікування: 1 – 12–16 тижнів; 2 – 18–24 тижнів; 3 – 24–32 тижнів; 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 з тривалістю лікування не менше одного року.

Наступні два методи обраховують ступінь резистентності у балах. Згідно зі ступеневою моделлю Массачусетської лікарні 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 нараховують 0,5 бала. Використання ЕСТ важить 3 бали.

Більш детально розроблена 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, помірною – 3 бали, тяжка без психотичних симптомів – 4 бали, тяжка з психотичними симптомами – 5 балів. Кількість препаратів, застосованих у 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 нараховується відповідно по 1 балу. Загальне враження лікаря важить 3–5 балів.

Автори наголосили, що ці методи допомагають дослідникам і клініцистам у розумінні сутності резистентної депресії і створенні відповідного плану адекватних лікувальних заходів. Також вони повідомили про необхідність подальших досліджень щодо прогностичної валідності і надійності методів визначення ступеня резистентності депресивного розладу до терапії [10].

Корисним для лікаря-практика є метод модифікованої форми історії лікування антидепресантами (Modified Antidepressant Treatment History Form, АТНФ), яка чітко визначає адекватність тривалості і дозування АД, додаткових препаратів і навіть немедикаментозного втручання, виключаючи тим самим випадки 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 засвідчити, що більшість випадків резистентної депресії насправді обумовлені псевдорезистентністю. Причому, насамперед це стосується використання недостатніх добових доз більшості антидепресантів.

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

Таблиця 2. Критерії визначення ступеня 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
<b>Трициклічні/тетрациклічні АД (ТЦА/ТеЦА)</b>				
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
<b>Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)</b>				
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
<b>Інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (ІЗЗСН)</b>				
Duloxetine	< 30 мг	30-39 мг	40-59 мг	60 мг
Venlafaxine	< 75 мг	75–224 мг	225–374 мг	375 мг
<b>Інгібітори моноамінооксидази (ІМАО)</b>				
Phenelzine	<30 мг	31–60 мг	61–90 мг	91 мг
Moclobemide	<150 мг	150–299 мг	300–599 мг	600 мг
<b>Інші антидепресанти</b>				
Bupropion	< 150 мг	150–299 мг	300–449 мг	450 мг
Mirtazapine	< 15 мг	15–9 мг	30–44 мг	45 мг
Trazodone	< 200 мг	200–399 мг	400–599 мг	600 мг

Таблиця 3. Критерії визначення ступеня 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	</≥ 4 тижнів	≥ 4 тижнів	≥ 4 тижнів	≥ 4 тижнів
Lithium	Монотерапія < 600 мг	Монотерапія 600-899 мг	Монотерапія 900 мг	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. <400 chlogpromazine тривалістю <3 тижнів або монотерапія (доза еквів. ≥400 chlogpromazine тривалістю ≥3 тижнів)	Додаткове до АД лікування депресії з психозом в еквівалентній дозі ≥400 chlogpromazine тривалістю ≥3 тижнів	

Як бачимо, критерії резистентності до комбінованої терапії депресії є менш розробленими і містять меншу кількість позицій. У частині приєднання до терапії депресії антипсихотиків зазначений тільки перший ступінь резистентності з зауваженням, що окремі антипсихотичні препарати, їх дозування і тривалість терапії не враховані.

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 винятком світлотерапії (табл. 4). Для всіх прийнятних з точки зору доказової медицини методів психотерапії (когнітивно-поведінкової, інтерперсональної, активації поведінки) були вироблені однакові чотириступеневі 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.

Таблиця 4. Критерії визначення ступеня резистентності депресії до окремих видів немедикаментозної терапії (витяг з АТНФ)

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

### Фактори ризику при лікуванні резистентної депресії

Лікування резистентної депресії є досить складним процесом, який потребує підвищених зусиль і лікаря, і пацієнта. Дуже важливими є підтримання терапевтичного альянсу з пацієнтом і майже перманентне проведення психоосвітніх заходів. Пацієнти з депресивними розладами повинні ділитися своїм внутрішнім досвідом переживання хвороби з лікарем, мати можливість вільно ставити будь-які запитання, 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, у свою чергу, має обговорювати з пацієнтом питання прихильності до лікування, впливу супутніх захворювань (таких як серцево-судинні, онкологічні хвороби, захворювання щитоподібної 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 гірший довгостроковий результат, тоді як досягнення стану ремісії асоціюється з більш сприятливим перебігом захворювання [12].

За даними досліджень, особи, які належать 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 загалом також сприяють появі резистентних до лікування депресивних станів [4, 13, 14]. Для більшості пацієнтів з резистентною до терапії депресією притаманне поєднання різних факторів ризику (табл. 5), пов'язаних власне з особливостями поточного курсу лікування депресії, а

також з наявністю коморбідних соматичних і психічних захворювань.

Відомі 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 немедикаментозна терапія. Комплексний

Таблиця 5. Фактори ризику 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. Доцільне призначення АД з врахуванням соматичних захворювань пацієнта для мінімізації побічних ефектів або їх використання для зменшення соматичних симптомів
Взаємодія з іншими препаратами	Поєднання 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 правильному дозуванні, що часто вдається не з першого курсу лікування
Супутні соматичні захворювання	Супутні соматичні захворювання, такі як хвороби серця, рак або проблеми зі щитоподібною залозою, а також розлади харчової поведінки можуть сприяти депресії і повинні лікуватися одночасно
Супутні психічні захворювання	Супутні психічні захворювання потрібно лікувати одночасно з депресією
Зловживання алкоголем або наркотиками	Депресія може передувати або бути наслідком вживання психоактивних речовин. Ці стани також потребують належного лікування
Неправильний діагноз	У деяких випадках діагностується резистентна до лікування депресія, але стан хворого може бути обумовлений іншими причинами (органічне ураження головного мозку, терапія інтерферонами тощо)

Таблиця 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 антидепресанту іншого класу; з СІЗЗС/ІЗЗСН до ТЦА, ІМАО і атипівих нейролептиків з антидепресивними властивостями
Поєднання антидепресантів	Додавання ще одного антидепресанту з різних класів, наприклад, ТЦА + ІМАО, СІЗЗС + ТЦА, СІЗЗС + атипівий антидепресант, СІЗЗС + буспірон тощо
Стратегії аугментації (додавання)	Додавання другого препарату, який не є антидепресантом, але може посилити антидепресивний ефект АД, наприклад літій, гормони щитоподібної 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, тяжкі випадки лікування резистентної депресії

підхід містить у собі різні комбінації вищеперерахованих стратегій [15].

Не існує єдиного стандартного підходу до лікування резистентної до терапії депресії, тому пацієнт з таким станом потребує індивідуалізованого плану лікування, вироблення якого може потребувати багато часу і зусиль [29, 30]. Отже, при курації пацієнтів з резистентною до терапії депресією необхідно дотримуватися наступних принципів: визначити точний діагноз, у 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 психоосвіту пацієнта щодо депресії і дії антидепресантів; забезпечити терапевтичний альянс з пацієнтом; прагнути досягти ремісії.

За даними багатьох досліджень, стратегія оптимізації антидепресанту першої лінії в адекватних дозах протягом тривалого періоду лікування (до 12 тижнів) має слабкі докази своєї ефективності [16]. Аналогічно, дослідження порівняння стратегій продовження терапії першої лінії і стратегії перемикання на інший

антидепресант з іншого класу також дали суперечливі результати [4]. Виявилось, що стратегія перемикання може бути корисною невеликій частці пацієнтів, але період напіввиведення препарату першої лінії і період відмиву повинні бути взяті до уваги, щоб обмежити ризик взаємодій впродовж перехідного періоду (наприклад, при призначенні флуоксетину як препарату першої 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 % пацієнтів, які не відповіли на терапію першої лінії терапії. Тобто, близько 25 % пацієнтів з резистентною до лікування депресією реагують на стратегії оптимізації та поєднання, а інші 50 %, як правило, відповідають на стратегію перемикання. 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 бути використані в якості доповнення для лікування резистентної депресії, а також соматичний

Таблиця 7. Механізм дії препаратів, які можуть бути використані в якості доповнення для лікування резистентної депресії

Підсилюючий агент	Механізм дії
Літій	Потенціює серотонінергічну нейротрансмісію, модулює шлях фосфатидилінозитулу
Триодтиронін	Потенціює норадренергічну нейротрансмісію, коригує субклінічний гіпотиреоз, який викликає симптоми, що нагадують депресію
Тетраодтиронін	Підсилює норадреналін у синапсах
Атипіві 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	Попередник діацилгліцеринацилтрансферази і інозитолтрифосфату
Естроген	Впливає на ГАМК-ергічну, серотонінергічну, норадренергічну і холінергічну нейротрансмісію
Омега-3 жирні кислоти	Нормалізують зв'язки між нервовими клітинами; зменшують рівень фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну В; простагландинів Е2-4; збільшують рівень нейротрофічного фактора мозку
Агоністи дофаміну	Підвищують рівень дофаміну
Ламотриджин	Блокує рецептори 5-гідрокситриптаміну 3, потенціює дофамін

стан пацієнтів для запобігання побічній дії комбінованої терапії (табл. 7).

Результати порівняльних досліджень свідчать, що додаткове застосування літію і гормонів щитоподібної 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 щитоподібної 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, порівняно з додаванням гормону щитоподібної залози Т3 [18], літій, як відомо, має вузьке 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 СИЗЗС стратегії переходу на інший антидепресант як всередині класу СИЗЗС, так і на препарат іншого класу найчастіше мало-ефективні; тільки перехід від СИЗЗС до венлафаксину або міртазапіну потенційно може дати позитивний ефект [17, 19]. У відкритому дослідженні [20] міртазапін був ефективний у 38 % пацієнтів, які страждали на депресію, резистентну до стандартних антидепресантів. 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 з огляду 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 резистентною до терапії депресією з виразною загальмованістю, оскільки приводить до значного поліпшення настрою, енергійності 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 атипові 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 атипичних антипсихотиків майже вдвічі збільшує здатність досягти ремісії у пацієнтів з резистентною депресією [25, 26]. Серед побічних ефектів привертають увагу акатизія (для арипіпразолу), підвищена седатія (для кветіапіну), збільшення ваги і метаболічні порушення (для оланзапіну) [27]. Дозування атипичних антипсихотиків при резистентній депресії відрізняється від такого при лікуванні гострої манії або психотичних епізодів при шизофренії. Так, цільова доза для арипіпразолу у пацієнтів з депресією коливається від 5 до 20 мг на добу, причому починати терапію доцільно з 2 мг на добу [28]. Кветіапін демонструє свою антидепресивну ефективність у дозі 50–300 мг на добу, але найбільша редукція депресивних симптомів відбувається під впливом дози 150–300 мг на добу [24]. Оланзапін рекомендований в поєднанні з

флуоксетином в дозах від 3 мг / 25 мг до 12 мг / 50 мг на добу, залежно від тяжкості симптоматики [29].

Найбільшу доказову базу мають стратегії поєднання атипичних антипсихотиків з СИЗЗС 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 (арипіпразолу, кветіапіну, оланзапіну) до традиційних антидепресантів є найбільшою і ретельною серед інших лікувальних підходів до курації резистентної до терапії депресії [29]. Дослідження доводять, що кветіапін і оланзапін позитивно діють на резистентні до терапії депресії з резидуальними симптомами тривоги і агітації, оскільки седативна дія цих препаратів дозволяє швидше домогтися ремісії і підвищити якість життя пацієнтів [24, 29]. Втім, доволі складною для терапії є резистентна депресія з тужливим, меланхолійним афектом, апатією, зниженням життєвого тону і щоденної активності пацієнтів. У цих випадках препаратом вибору є арипіпразол, зважаючи на його фармакологічні властивості [32].

### Арипіпразол в терапії резистентних депресій

Арипіпразол, «стабілізатор дофамінової системи», за визначенням S. Stahl [32], фармакологічно відрізняється від інших антипсихотиків, діючи як частковий агоніст дофамінових D2 і D3 рецепторів, серотонінових 5-HT<sub>1A</sub> рецепторів, а також як антагоніст серотонінових 5-HT<sub>2A</sub> рецепторів [33–36] (табл. 8).

Таблиця 8. Афінітність зв'язування арипіпразолу і клінічні властивості рецепторів [36]

Рецептори	Сила зв'язку	Лікувальні ефекти
D <sub>2</sub>	0,34	Антипсихотичний
D <sub>3</sub>	0,8	Антипсихотичний (в т.ч. на негативні симптоми), антимагіакальний, антидепресивний
5-HT <sub>1A</sub>	1,7	Антидепресивний, анксиолітичний
5-HT <sub>2A</sub>	3,4	Запобігає екстрапірамідним ефектам
5-HT <sub>2C</sub>	15	Антидепресивний
5-HT <sub>7</sub>	29	Антидепресивний
H <sub>1</sub>	61	Анксиолітичний, снодійний
M <sub>1</sub>	>1000	Запобігає екстрапірамідним ефектам
α <sub>1</sub>	57	Гіпотензивний

Цей профіль пояснює фармакологічну доцільність застосування арипіпразолу в терапії депресії як препарату мультимодальної дії, що продемонстрував ефективність в якості додаткової терапії в клінічних дослідженнях [32, 34, 36]. Арипіпразол використовується в терапії резистентних депресій вже понад десять років. Дані клінічних досліджень засвідчили ефективність ад'ювантної терапії арипіпразолом у пацієнтів з резистентною до лікування депресією і при частковій терапевтичній відповіді на антидепресанти [25, 37–44].

Ще у дослідженні, опублікованому у 2004 році, було наголошено, що 46,7 % пацієнтів з резистентною до терапії депресією при додаванні арипіпразолу показали дуже значне зростання ефективності лікування. Автори зауважили, що арипіпразол, як частковий агоніст дофаміну, демонструє антидепресивний ефект, подібний до інших дофамінергічних агентів, таких як психостимулятори, без побічної дії останніх [37].

Наступні дослідження підтвердили антидепресивні якості арипіпразолу, починаючи з дози 2,5 мг на добу [38, 39]. Дослідження Marcus R. N. et al. показало ефективність арипіпразолу в терапії резистентної депресії 191 пацієнта в дозах 2–20 мг на добу (початкова доза 5 мг на добу, середня доза 11,0 мг на добу). Автори показали, що пацієнти, які отримували цей препарат в якості додаткової терапії, демонстрували кращу терапевтичну відповідь, порівняно з плацебо (32,4 % vs 17,4 %;  $P < 0,001$ ), і досягали стану ремісії (25,4 % vs 15,2 %;  $P = 0,016$ ) [40].

В іншому дослідженні при додаванні арипіпразолу до венлафаксину подовженої дії автори відмітили збільшення ремісій до 44 %, порівняно з додаванням плацебо (29 %) [25]. Вони також звернули увагу на достовірне зменшення суїцидальної налаштованості, а також на безпечність арипіпразолу щодо появи метаболічних і неврологічних порушень та подовження QTc. Втім, в інших роботах було виявлено деяке збільшення акатизії у пацієнтів похилого віку [27, 42].

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 [43]. Результати 48 порівняльних досліджень 11 різних препаратів для додаткової терапії резистентної депресії (арипіпразол, бупропіон, ламотриджин, літій, метилфенідат, оланзапін, піндолол, кветіапін, рисперидон, гормони щитоподібної залози) загальною кількістю 6 654 пацієнтів підтвердили ефективність (OR=1,92; 95 % CrI, 1,39–3,13) арипіпразолу (OR=1,85; 95 % CrI, 1,27–2,27), гормонів щитоподібної 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 атипіві антипсихотики були рекомендовані для пацієнтів з резистентною до терапії депресією.

У нещодавньому дослідженні групи дослідників на чолі з Н. Sugawara були визначені предиктори ефективності арипіпразолу в терапії резистентної депресії [44]. Загальний відсоток пацієнтів, які досягли ремісії при додаванні арипіпразолу, склав 36,5 %. Множинний логістичний регресійний аналіз показав, що додавання арипіпразолу було значно ефективнішим при біполярній депресії, ніж при монополярній. Крім того, відсутність коморбідних тривожних розладів і тривалість поточного епізоду >3 місяців значною мірою були пов'язані з отриманням позитивного ефекту в терапії депресії при додаванні арипіпразолу. Причому, значущість відсутності коморбідних тривожних розладів для отримання позитивного ефекту для аугментації арипіпразолу була відмічена тільки для уніполярної депресії.

Отже, вимальовується клінічний портрет пацієнта, для якого стратегія аугментації арипіпразолу буде

оптимальною: поточний епізод тужливої, меланхолійної депресії з апатією тривалістю понад три місяці, зі зниженням життєвого тону і щоденної активності без значущих тривожних проявів у пацієнта, в тому числі похилого віку, з можливими соматичними захворюваннями (серцево-судинними, метаболічними, неврологічними).

Чималу питому вагу в лікуванні резистентної депресії мають і немедикаментозні методи [10]. ЕСТ застосовується в лікуванні пацієнтів, які не дали терапевтичної відповіді на всі варіанти медикаментозних стратегій лікування [45], але цей метод несе в собі ризик оборотних розладів пам'яті [46]. Деякі дослідження повідомили про відсутність когнітивних порушень з ЕСТ у підлітків з резистентною до терапії депресією при отриманні загального позитивного ефекту лікування [47]. 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 [48, 49].

Деякі різні психотерапевтичних методів використовується 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]. Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) і міжособистісна терапія (ІПТ) мають достатню доказову базу ефективності. КПТ з 1977 року вивчалась майже в 90 рандомізованих контрольованих дослідженнях, що забезпечило емпіричні докази її ефективності в лікуванні легкої та помірної депресії [48]. Втім, не доведена ефективність когнітивно-поведінкової терапії у підлітків з резистентною до лікування депресією; потрібні подальші дослідження [50]. ІПТ була рекомендована як варіант першої лінії терапії при гострому епізоді депресії, але немає достатніх доказів щодо переваг цього методу перед КПТ або фармакологічним втручанням [51]. В доповнення до ролі в лікуванні депресії, психотерапія може також мати значення при лікуванні супутніх захворювань, зокрема тривожних розладів [48]. Регулярні фізичні вправи і використання деяких додаткових і альтернативних ліків також можуть позитивно впливати на лікування резистентної депресії, але ці методи потребують подальших досліджень [52].

## Висновки

Кожний випадок резистентної до терапії депресії має свої унікальні риси і вимагає ретельної оцінки для визначення вірного діагнозу і якості терапевтичної відповіді на антидепресанти. Не менш важливою для вибудовування адекватного плану терапії є оцінка факторів ризику лікування резистентної депресії. Існує велика різноманітність варіантів лікування резистентної депресії, тому кожна терапевтична стратегія повинна бути використана при наданні допомоги пацієнтам з цим захворюванням. Поеднання терапії антидепресантами і атипівими анти-



психотиками з антидепресивними якостями (наприклад, арипіпразолом) в поєднанні з психотерапевтичним втручанням та дотриманням адекватних доз і тривалості лікування має бути стратегією вибору для пацієнтів з резистентною до терапії депресією. З огляду на складність і неповну вирішеність проблеми резистентної до терапії депресії, можна стверджувати, що необхідні подальші рандомізовані клінічні дослідження з залученням нових препаратів, методів психотерапії, немедикаментозної терапії і нових удосконалених стратегій її лікування.

## Список використаної літератури

- Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depression [Електронний ресурс] / American Psychiatric Association, 2010. – 152 p. Режим доступу: [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/mdd.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf) (дата звернення 12.02.2017).
- Cadieux R. J. Practical management of treatment-resistant depression / R. J. Cadieux // *American Family Physician*. – 1998. – Vol. 58, No. 9. – P. 2059–2062.
- Sackeim H. A. The definition and meaning of treatment-resistant depression / H. A. Sackeim // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62, Suppl. 16. – P. 10–17.
- Thase M. E. Treatment-resistant depression / M. E. Thase, J. A. Rush // *Psychopharmacology: Fourth Generation of Progress*; Eds. F. E. Bloom, D. J. Kupfer. – New York, NY: Raven Press, 1995. – P. 1081–1097.
- Keller M. B. Issues in treatment-resistant depression / M. B. Keller // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66, Suppl. 8. – P. 5–12.
- National Institute of Mental Health. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) Study. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.nimh.nih.gov/trials/practical/stard/index.shtml> (дата звернення 12.02.2017).
- Kennedy S. H. Treatment resistant depression – advances in somatic therapies / S. H. Kennedy, P. Giacobbe // *Annals of Clinical Psychiatry*. – 2007. – Vol. 19, Issue 4. – P. 279–287.
- Huynh N. N. What are the implications of the STAR\*D trial for primary care? A review and synthesis / N. N. Huynh, R. S. McIntyre // *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*. – 2008. – Vol. 10, No. 2. – P. 91–96.
- Cain R. A. Navigating the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) study: practical outcomes and implications for depression treatment in primary care / R. A. Cain // *Primary Care: Clinics in Office Practice*. – 2007. – Vol. 34, Issue 3. – P. 505–519. DOI:10.1016/j.pop.2007.05.006
- Al-Harbi K. S. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions / K. S. Al-Harbi // *Patient preference and adherence*. – 2012. – Vol. 6. – P. 369–388. DOI:10.2147/PPA.S29716
- Dew R. E. Adequacy of antidepressant treatment by psychiatric residents: the antidepressant treatment history form as a possible assessment tool / R. E. Dew, S. I. Kramer, W. V. McCall // *Academic Psychiatry*. – 2005. – Vol. 29, Issue 3. – P. 283–288. DOI:10.1176/appi.ap.29.3.283
- Long-term impact of residual symptoms in treatment-resistant depression / A. Fekadu, S. C. Wooderson, L. J. Rane [et al.] // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2011. – Vol. 56, Issue 9. – P. 549–557. DOI:10.1177/070674371105600906
- STAR\*D: revising conventional wisdom / A. J. Rush, D. Warden, S. R. Wisniewski [et al.] // *CNS Drugs*. – 2009. – Vol. 23, Issue 8. – P. 627–647. DOI: 10.2165/00023210-200923080-00001
- Thase M. E. Treatment-resistant depression: prevalence, risk factors, and treatment strategies / M. E. Thase // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72, No. 5. – P. e18. DOI:10.4088/JCP.8133tx4c
- Gotto J. Treatment options in treatment-resistant depression / J. Gotto, M. H. Rapaport // *Primary Psychiatry*. – 2005. – Vol. 12. – P. 42–50.
- Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: a re-examination for the modern era / N. S. Philip, L. L. Carpenter, A. R. Tyrka, L. H. Price // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2010. – Vol. 11, Issue 5. – P. 709–722. DOI:10.1517/14656561003614781
- Connolly K. R. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies / K. R. Connolly, M. E. Thase // *Drugs*. – 2011. – Vol. 71, Issue 1. – P. 43–64. DOI:10.2165/11587620-000000000-00000
- 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 / Y. Fang, C. Yuan, Y. Xu [et al.] // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2011. – Vol. 31, Issue 5. – P. 638–642. DOI:10.1097/JCP.0b013e31822bb1d9
- Malhi G. S. Dual-dual action? Combining venlafaxine and mirtazapine in the treatment of depression / G. S. Malhi, F. Ng, M. Berk // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2008. – Vol. 42, Issue 4. – P. 346–349. DOI:10.1080/00048670701881587
- Mirtazapine for treatment-resistant depression: a preliminary report / D. Wan, D. Kundhur, K. Solomons [et al.] // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. – 2003. – Vol. 28, Issue 1. – P. 55–59.
- A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression / J. G. Barbee, T. R. Thompson, N. J. Jamhour [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72, No. 10. – P. 1405–1412. DOI:10.4088/JCP.09m05355gre
- Mowla A. Topiramate augmentation in patients with resistant major depressive disorder: a double-blind placebo-controlled clinical trial / A. Mowla, E. Kardeh // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2011. – Vol. 35, Issue 4. – P. 970–973. DOI:10.1016/j.pnpb.2011.01.016
- Stotz G. Psychostimulants in the therapy of treatment-resistant depression. Review of the literature and findings from a retrospective study in 65 depressed patients / G. Stotz, B. Woggon, J. Angst // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 1999. – Vol. 1, No. 3. – P. 165–174.
- Anderson I. M. Efficacy, safety and tolerability of quetiapine augmentation in treatment resistant depression: an open-label, pilot study // I. M. Anderson, A. Sarsfield, P. M. Haddad // *Journal of Affective Disorders*. – 2009. – Vol. 117, Issues 1–2. – P. 116–119. DOI:10.1016/j.jad.2008.12.016
- Nelson J. C. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials / J. C. Nelson, G. I. Papakostas // *The American Journal of Psychiatry*. – 2009. – Vol. 166, Issue 9. – P. 980–991. DOI:10.1176/appi.ajp.2009.09030312
- Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes / G. I. Spielmanns, M. I. Berman, E. Linardatos [et al.] // *PLOS Medicine*. – 2013. – Vol. 10, No. 3. – P. e1001403. DOI:10.1371/journal.pmed.1001403
- Cha D. S. Treatment-emergent adverse events associated with atypical antipsychotics / D. S. Cha, R. S. McIntyre // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2012. – Vol. 13, Issue 11. – P. 1587–1598. DOI:10.1517/14656566.2012.656590
- 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) / M. Fava, D. Mischoulon, D. Iosifescu [et al.] // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2012. – Vol. 81, No. 2. – P. 87–97. DOI:10.1159/000332050
- Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach / R. S. McIntyre, M. J. Filteau, L. Martin [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 156. – P. 1–7. DOI:10.1016/j.jad.2013.10.043
- Parker G. Are atypical antipsychotic drugs also atypical antidepressants? / G. Parker, G. Malhi // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 35, Issue 5. – P. 631–638. DOI:10.1080/0004867010060512
- Early weight gain as a predictor of substantial weight gain with olanzapine/fluoxetine combination: an analysis of 2 adult studies in treatment-resistant depression / E. K. Degenhardt, H. H. Jamal, S. Tormey, M. Case // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2011. – Vol. 31, Issue 3. – P. 337–340. DOI:10.1097/JCP.0b013e3182196e64
- Stahl S. M. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1: "Goldilocks" actions at dopamine receptors / S. M. Stahl // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62, Issue 11. – P. 841–842.
- Aripiprazole augmentation strategy in clomipramine-resistant depressive patients: an open preliminary study / M. Fabrizio, F. Perris, P. Monteleone [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 22, Issue 2. – P. 132–136. DOI:10.1016/j.euroneuro.2011.06.006
- Stahl S. M. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole / S. M. Stahl // *CNS spectrums*. – 2016. – Vol. 21, Issue 1. – P. 1–6. DOI:10.1017/S1092852915000954
- Morrisette D. A. Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder / D. A. Morrisette, S. M. Stahl // *CNS spectrums*. – 2014. – Vol. 19, Issue 51. – P. 54–68. DOI:10.1017/S1092852914000613
- Frankel J. S. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole / J. S. Frankel, T. L. Schwartz // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 7, Issue 1. – P. 29–41. DOI:10.1177/2045125316672136
- Barbee J. G. Aripiprazole augmentation in treatment-resistant depression / J. G. Barbee, E. J. Conrad, N. J. Jamhour // *Annals of Clinical Psychiatry*. – 2004. – Vol. 16, Issue 4. – P. 189–194.
- Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients / J. J. Worthington 3rd, G. Kinrys, L. E. Wygant, M. H. Pollack // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2005. – Vol. 20, Issue 1. – P. 9–11.
- Simon J. S. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder / J. S. Simon, C. B. Nemeroff // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66, No. 10. – P. 1216–1220.
- The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study / R. N. Marcus, R. D. McQuade, W. H. Carson [et al.] // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2008. – Vol. 28, Issue 2. – P. 156–165. DOI:10.1097/JCP.0b013e31816774f9
- The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled study / R. M. Berman, R. N. Marcus, R. Swanink [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68, No. 6. – P. 843–853.

42. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomized placebo-controlled trial / E. J. Lenze, B. H. Mulsant, D. M. Blumberger [et al.] // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386, No. 10011. – P. 2404–2412. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00308-6
43. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis / X. Zhou, A. V. Ravindran, B. Qin [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76, No. 4. – P. e487–e498. DOI:10.4088/JCP.14r09204
44. A retrospective study of predictive factors for effective aripiprazole augmentation of antidepressant therapy in treatment-resistant depression / H. Sugawara, K. Sakamoto, T. Harada [et al.] // *Neuropsychiatric disease and treatment*. – 2016. – Vol. 12. – P. 1151–1156. DOI:10.2147/NDT.S104115
45. Cusin C. Somatic therapies for treatment-resistant depression: ECT, TMS, VNS, DBS / C. Cusin, D. D. Dougherty // *Biology of mood & anxiety disorders*. – 2012. – Vol. 2. – P. 14. DOI:10.1186/2045-5380-2-14
46. The effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a naturalistic study / N. Khalid, M. Atkins, J. Tredget [et al.] // *The Journal of ECT*. – 2008. – Vol. 24, Issue 2. – P. 141–145. DOI:10.1097/YCT.0b013e318157ac58
47. Ghaziuddin N. Use of continuation or maintenance electroconvulsive therapy in adolescents with severe treatment resistant depression / N. Ghaziuddin, S. Dumas, E. Hodges // *The Journal of ECT*. – 2011. – Vol. 27, Issue 2. P. 168–174. DOI:10.1097/YCT.0b013e3181f665e4
48. The hidden third: improving outcome in treatment-resistant depression / T. E. Schlaepfer, H. Agren, P. Monteleone [et al.] // *Journal of Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 26, Issue 5. – P. 587–602. DOI:10.1177/0269881111431748
49. Newman B. M. Treatment-Resistant Depression in the Elderly: Diagnostic and Treatment Approaches / B. M. Newman // *Current Geriatrics Reports*. – 2016. – Vol. 5, Issue 4. – P. 241–247. DOI:10.1007/s13670-016-0186-5
50. Hetrick S. E. Treatment-resistant depression in adolescents: is the addition of cognitive behavioral therapy of benefit? / S. E. Hetrick, G. R. Cox, S. N. Merry // *Psychology Research and Behavior Management*. – 2011. – Vol. 4. – P. 97–112. DOI:10.2147/PRBM.S13780
51. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication / S. V. Parikh, Z. V. Segal, S. Grigoriadis [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2009. – Vol. 117, Suppl. 1. – P. S15–S25. DOI:10.1016/j.jad.2009.06.042
52. Moderate physical exercise and quality of life in patients with treatment-resistant major depressive disorder / J. Mota-Pereira, S. Carvalho, J. Silverio [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2011. – Vol. 45, Issue 12. P. 1657–1659. DOI:10.1016/j.jpsychires.2011.08.008
13. Rush, A. J., Warden, D., Wisniewski, S. R., Fava, M., Trivedi, M. H., Gaynes, B. N., & Nierenberg, A. A. (2009). STAR\*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs*, vol. 23, issue 8, pp. 627–647. DOI: 10.2165/00023210-200923080-00001
14. Thase, M. E. (2011). Treatment-resistant depression: prevalence, risk factors, and treatment strategies. *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 72, no. 5, e18. DOI:10.4088/JCP.8133tx4c
15. Gotto, J., & Rapaport, M. H. (2005). Treatment options in treatment-resistant depression. *Primary Psychiatry*, vol. 12, pp. 42–50.
16. Philip, N. S., Carpenter, L. L., Tyrka, A. R., & Price, L. H. (2010). Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: a re-examination for the modern era. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 11, issue 5, pp. 709–722. DOI:10.1517/14656561003614781
17. Connolly, K. R., & Thase, M. E. (2011). If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs*, vol. 71, issue 1, pp. 43–64. DOI:10.2165/11587620-000000000-00000
18. Fang, Y., Yuan, C., Xu, Y., Chen, J., Wu, Z., Cao, L., ... Gao, K., & OPERATION Study Team (2011). 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. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 31, issue 5, pp. 638–642. DOI:10.1097/JCP.0b013e31822bb1d9
19. Malhi, G. S., Ng, F., & Berk, M. (2008). Dual-dual action? Combining venlafaxine and mirtazapine in the treatment of depression. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, vol. 42, issue 4, pp. 346–349. DOI:10.1080/00048670701881587
20. Wan, D. D., Kundhur, D., Solomons, K., Yatham, L. N., & Lam, R. W. (2003). Mirtazapine for treatment-resistant depression: a preliminary report. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, vol. 28, issue 1, pp. 55–59.
21. Barbee, J. G., Thompson, T. R., Jamhour, N. J., Stewart, J. W., Conrad, E. J., Reimherr, F. W., ... Shelton, R. C. (2011). A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 72, no. 10, pp. 1405–1412. DOI:10.4088/JCP.09m05355gre
22. Mowla, A., & Kardeh, E. (2011). Topiramate augmentation in patients with resistant major depressive disorder: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, vol. 35, issue 4, pp. 970–973. DOI:10.1016/j.pnpb.2011.01.016
23. Stoltz, G., Woggon, B., & Angst, J. (1999). Psychostimulants in the therapy of treatment-resistant depression. Review of the literature and findings from a retrospective study in 65 depressed patients. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, vol. 1, no. 3, pp. 165–174.
24. Anderson, I. M., Sarsfield, A., & Haddad, P. M. (2009). Efficacy, safety and tolerability of quetiapine augmentation in treatment resistant depression: an open-label, pilot study. *Journal of Affective Disorders*, vol. 117, issues 1-2, pp. 116–119. DOI:10.1016/j.jad.2008.12.016
25. Nelson, J. C., & Papakostas, G. I. (2009). Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *The American Journal of Psychiatry*, vol. 166, issue 9, pp. 980–991. DOI:10.1176/appi.ajp.2009.09030312
26. Spielmans, G. I., Berman, M. I., Linardatos, E., Rosenlicht, N. Z., Perry, A., & Tsai, A. C. (2013). Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLOS Medicine*, vol. 10, no. 3, pp. e1001403. DOI:10.1371/journal.pmed.1001403
27. Cha, D. S., & McIntyre, R. S. (2012). Treatment-emergent adverse events associated with atypical antipsychotics. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 13, issue 11, pp. 1587–1598. DOI:10.1517/14656566.2012.656590
28. Fava, M., Mischoulon, D., Iosifescu, D., Witte, J., Pencina, M., Flynn, M., ... Pollack, M. (2012). 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*, vol. 81, no. 2, pp. 87–97. DOI:10.1159/000332050
29. McIntyre, R. S., Filteau, M. J., Martin, L., Patry, S., Carvalho, A., Cha, D. S., ... Miguez, M. (2014). Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *Journal of Affective Disorders*, vol. 156, pp. 1–7. DOI:10.1016/j.jad.2013.10.043
30. Parker, G., & Malhi, G. (2001). Are atypical antipsychotic drugs also atypical antidepressants? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, vol. 35, issue 5, pp. 631–638. DOI:10.1080/0004867010060512
31. Degenhardt, E. K., Jamal, H. H., Tormey, S., & Case, M. (2011). Early weight gain as a predictor of substantial weight gain with olanzapine/fluoxetine combination: an analysis of 2 adult studies in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 31, issue 3, pp. 337–340. DOI:10.1097/JCP.0b013e3182196e64
32. Stahl, S. M. (2001). Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1: "Goldilocks" actions at dopamine receptors. *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 62, issue 11, pp. 841–842.
33. Fabrizio, M., Perris, F., Monteleone, P., Esposito, G., Catapano, F., & Maj, M. (2012). Aripiprazole augmentation strategy in clomipramine-resistant depressive patients: an open preliminary study. *European Neuropsychopharmacology*, vol. 22, issue 2, pp. 132–136. DOI:10.1016/j.euroneuro.2011.06.006

## References

1. American Psychiatric Association. (2010). Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depression. 152 p. Retrieved from: [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/mdd.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf) (accessed 12.02.2017).
2. Cadieux, R. J. (1998). Practical management of treatment-resistant depression. *American Family Physician*, vol. 58, no. 9, pp. 2059–2062.
3. Sackeim, H. A. (2001). The definition and meaning of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 62, suppl. 16, pp. 10–17.
4. Thase, M. E., & Rush, J. A. (1995). Treatment-resistant depression. In F. E. Bloom & D. J. Kupfer (Eds.), *Psychopharmacology: Fourth Generation of Progress* (1081-1097). New York, NY: Raven Press.
5. Keller, M. B. (2005). Issues in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 66, suppl. 8, pp. 5–12.
6. National Institute of Mental Health. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) Study. Available from: <http://www.nimh.nih.gov/trials/practical/stard/index.shtml> (accessed 12.02.2017).
7. Kennedy, S. H., & Giacobbe, P. (2007). Treatment resistant depression – advances in somatic therapies. *Annals of Clinical Psychiatry*, vol. 19, issue 4, pp. 279–287.
8. Huynh, N. N., & McIntyre, R. S. (2008). What are the implications of the STAR\*D trial for primary care? A review and synthesis. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 10, no. 2, pp. 91–96.
9. Cain, R. A. (2007). Navigating the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) study: practical outcomes and implications for depression treatment in primary care. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, vol. 34, issue 3, pp. 505–519. DOI:10.1016/j.pop.2007.05.006
10. Al-Harbi, K. S. (2012). Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient preference and adherence*, vol. 6, pp. 369–388. DOI:10.2147/PPA.S29716
11. Dew, R. E., Kramer, S. I., & McCall, W. V. (2005). Adequacy of antidepressant treatment by psychiatric residents: the antidepressant treatment history form as a possible assessment tool. *Academic Psychiatry*, vol. 29, issue 3, pp. 283–288. DOI:10.1176/appi.ap.29.3.283
12. Fekadu, A., Wooderson, S. C., Rane, L. J., Markopoulou, K., Poon, L., & Cleare, A. J. (2011). Long-term impact of residual symptoms in treatment-resistant depression. *The Canadian Journal of Psychiatry*, vol. 56, issue 9, pp. 549–557. DOI:10.1177/070674371105600906

34. Stahl, S. M. (2016). Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *CNS spectrums*, vol. 21, issue 1, pp. 1–6. DOI:10.1017/S1092852915000954
35. Morrissette, D. A., & Stahl, S. M. (2014). Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder. *CNS spectrums*, vol. 19, issue S1, pp. 54–68. DOI:10.1017/S1092852914000613
36. Frankel, J. S., & Schwartz, T. L. (2016). Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, vol. 7, issue 1, pp. 29–41. DOI:10.1177/2045125316672136
37. Barbee, J. G., Conrad, E. J., & Jamhour, N. J. (2004). Aripiprazole augmentation in treatment-resistant depression. *Annals of Clinical Psychiatry*, vol. 16, issue 4, pp. 189–194.
38. Worthington, J. J. 3rd, Kinrys, G., Wygant, L. E., & Pollack, M. H. (2005). Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. *International Clinical Psychopharmacology*, vol. 20, issue 1, pp. 9–11.
39. Simon, J. S., & Nemeroff, C. B. (2005). Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 66, no. 10, pp. 1216–1220.
40. Marcus, R. N., McQuade, R. D., Carson, W. H., Hennicken, D., Fava, M., Simon, J. S., & Berman, R. M. (2008). The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 28, issue 2, pp. 156–165. DOI:10.1097/JCP.0b013e31816774f9
41. Berman, R. M., Marcus, R. N., Swanink, R., McQuade, R. D., Carson, W. H., Corey-Lisle, P. K., & Khan, A. (2007). The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 68, no. 6, pp. 843–853.
42. Lenze, E. J., Mulsant, B. H., Blumberger, D. M., Karp, J. F., Newcomer, J. W., Anderson, S. J., ... Reynolds, C. F. (2015). Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomized placebo-controlled trial. *The Lancet*, vol. 386, no. 10011, pp. 2404–2412. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00308-6
43. Zhou, X., Ravindran, A. V., Qin, B., Del Giovane, C., Li, Q., Bauer, M., ... Xie, P. (2015). Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 76, no. 4, pp. e487–e498. DOI:10.4088/JCP.14r09204
44. Sugawara, H., Sakamoto, K., Harada, T., Shimizu, S., & Ishigooka, J. (2016). A retrospective study of predictive factors for effective aripiprazole augmentation of antidepressant therapy in treatment-resistant depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*, vol. 12, pp. 1151–1156. DOI:10.2147/NDT.S104115
45. Cusin, C., & Dougherty, D. D. (2012). Somatic therapies for treatment-resistant depression: ECT, TMS, VNS. *Biology of mood & anxiety disorders*, vol. 2, pp. 14. DOI:10.1186/2045-5380-2-14
46. Khalid, N., Atkins, M., Tredget, J., Giles, M., Champney-Smith, K., & Kirov, G. (2008). The effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *The Journal of ECT*, vol. 24, issue 2, pp. 141–145. DOI:10.1097/YCT.0b013e318157ac58
47. Ghaziuddin, N., Dumas, S., & Hodges, E. (2011). Use of continuation or maintenance electroconvulsive therapy in adolescents with severe treatment resistant depression. *The Journal of ECT*, vol. 27, issue 2, pp. 168–174. DOI:10.1097/YCT.0b013e3181f665e4
48. Schlaepfer, T. E., Agren, H., Monteleone, P., Gasto, C., Pitchot, W., Rouillon, F., ... Kasper, S. (2012). The hidden third: improving outcome in treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*, vol. 26, issue 5, pp. 587–602. DOI:10.1177/0269881111431748
49. Newman, B. M. (2016). Treatment-Resistant Depression in the Elderly: Diagnostic and Treatment Approaches. *Current Geriatrics Reports*, vol. 5, issue 4, pp. 241–247. DOI:10.1007/s13670-016-0186-5
50. Hetrick, S. E., Cox, G. R., & Merry, S. N. (2011). Treatment-resistant depression in adolescents: is the addition of cognitive behavioral therapy of benefit? *Psychology Research and Behavior Management*, vol. 4, pp. 97–112. DOI:10.2147/PRBM.S13780
51. Parikh, S. V., Segal, Z. V., Grigoriadis, S., Ravindran, A. V., Kennedy, S. H., Lam, R. W., & Patten, S. B. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *Journal of Affective Disorders*, vol. 117, suppl. 1, pp. S15–S25. DOI:10.1016/j.jad.2009.06.042
52. Mota-Pereira, J., Carvalho, S., Silverio, J., Fonte, D., Pizarro, A., Teixeira, J., ... Ramos, J. (2011). Moderate physical exercise and quality of life in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, vol. 45, issue 12, pp. 1657–1659. DOI:10.1016/j.jpsychires.2011.08.008

#### ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ Е. А. Хаустова

**Актуальность.** Терапия резистентной депрессии является настоящим вызовом профессиональной компетентности специалистов по охране психического здоровья, поднимает ряд диагностических и терапевтических проблем, требует решения ряда методологических вопросов. Продолжается научная дискуссия вокруг определения резистентности депрессии, оценки степени редукции депрессивной симптоматики, уровня социального и ролевого функционирования пациентов; продолжается усовершенствование моделей определения степени резистентности к различным видам терапии депрессии; разрабатываются новые методы терапии и новые алгоритмы комбинированной терапии. Конечной целью всех этих усилий должны стать практические рекомендации по определению терапевтических возможностей лечения пациентов с резистентной депрессией, которые помогут врачам принимать обоснованные решения по стратегии вмешательства.

**Целью** данной работы является анализ терапевтических возможностей лечения депрессивных расстройств, резистентных к терапии.

**Методы и материалы.** Были проанализированы публикации из баз данных Pubmed, MEDLINE, the Cochrane Library, Web of Science, Google Scholar по ключевым словам: депрессия, лечение, резистентность, псевдорезистентность, терапевтический ответ, стратегии терапии резистентной депрессии.

**Результаты.** Определена терминология, относящаяся к резистентной депрессии: отсутствие терапевтического ответа, адекватная доза, адекватная продолжительность лечения, непереносимость антидепрессанта, псевдорезистентность, абсолютное сопротивление лечению, абсолютное сопротивление лечению, лечение резистентной депрессии, ремиссия, выздоровление. Были описаны модели определения резистентности депрессии: модель Thase & Rush; Европейская ступенчатая модель; ступенчатая модель Массачусетской больницы; ступенчатая модель Модсли; форма истории лечения антидепрессантами. Были выделены факторы риска для лечения резистентной депрессии, а также описаны основные терапевтические стратегии: оптимизация, переключение, сочетание, комбинированная и немедикаментозная терапия. Особое внимание уделено применению атипичных нейролептиков, в частности арипипразола, в рамках стратегии аугментации. Описан комплексный подход, который включает в себя различные комбинации вышеперечисленных стратегий.

**Выводы.** Каждый случай резистентной к терапии депрессии имеет свои уникальные черты и требует тщательной оценки для определения верного диагноза и качества терапевтического ответа. Не менее важной для выстраивания адекватного плана терапии является оценка факторов риска для лечения резистентной депрессии. Существует большое разнообразие вариантов для лечения резистентной депрессии, поэтому при оказании помощи пациентам, которые от нее страдают, должна быть использована каждая терапевтическая стратегия. Сочетание терапии антидепрессантами и атипичными антипсихотиками с антидепрессивными качествами (например, арипипразола) в сочетании с психотерапевтическим вмешательством и наблюдением адекватных доз и длительности лечения должно стать стратегией выбора для пациентов с резистентной к терапии депрессией.

**Ключевые слова:** депрессия, лечение, резистентность, псевдорезистентность, терапевтический ответ, стратегии терапии резистентной депрессии.

#### TREATMENT OF RESISTANT DEPRESSION: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND PROSPECTIVE THERAPEUTIC TRENDS O. O. Khaustova

**Objective.** Therapy of resistant depression pose a real challenge to the professional competence of mental health professionals, 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.

The aim of this work is to analyze the therapeutic possibilities of treating depressive disorders that are resistant to therapy.

**Materials and 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 aripiprazole, as the augmentation strategy. A complex approach is described, which includes various combinations of the above strategies.

**Conclusions.** 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 (eg aripiprazole) in combination with psychotherapeutic intervention and adherence to adequate doses and duration of treatment should be a choice strategy for patients with treatment-resistant depression.

**Keywords:** depression, treatment, resistance, pseudoresistance, therapeutic response, strategies for treatment of resistant depression.

*Стаття надійшла до редакції 20.02.2017 р.*

**ХАУСТОВА Олена Олександрівна**, д.мед.н., професор, професор кафедри психосоматичної медицини і психотерапії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: 7974247@gmail.com

**ХАУСТОВА Елена Александровна**, д.мед.н., профессор, профессор кафедры психосоматической медицины и психотерапии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина; e-mail: 7974247@gmail.com

**KHAUSTOVA Olena Oleksandrivna**, MD, Sc.D., Professor, Professor of the Psychosomatic Medicine and Psychotherapy Department of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: 7974247@gmail.com