

Redakcijos žodis

Savo skaitytojams šį kartą siūlome Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos unipolinių depresinių sutrikimų gydymo rekomendacijas, išspausdintas 2007 m., kurias federacija leido išversti ir spausdinti mūsų leidinyje. Jau seniai lietuviškuose leidiniuose nebuvo tokio pobūdžio informacijos depresijos diagnostikos ir gydymo tema. Norėtume atkreipti dėmesį, kad tai pagal naujausius mokslo įrodymus žymiausių pasaulio ekspertų parengtos rekomendacijos. Ekspertai jas adresuoja pirminei sveikatos priežiūrai, kuri psichikos sveikatos srityje Lietuvoje kol kas daugiausia yra psichiatrų rankose. Manome, kad naujausiais mokslo įrodymais paremtos rekomendacijos tikrai bus naudingos tiek psichiatrams, tiek besigilinantiems į psichiatriją bendrosios praktikos gydytojams kasdieniame darbe ir padės ieškoti optimaliausių sprendimų gydant depresija sergančius ligonius. Sėkmės Jūsų nelengvame darbe!

Su pagarba – Redakcija

Spausdinama WFSBP ir Taylor & Francis leidimu.

Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2007, 8(2), p. 67–104.

Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (WFSBP) biologinio unipolinių depresinių sutrikimų gydymo rekomendacijos pirminėje sveikatos priežiūros grandyje

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care

Michael BAUER^{1,2}, Tom BSCHOR³, Andrea PFENNIG⁴, Peter C. WHYBROW², Jules ANGST⁵, Marcio VERSIANI⁶, Hans-Jürgen MÖLLER⁷ ir Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, WFSBP) unipolinių depresinių sutrikimų darbo grupė⁸

¹ Carl Gustav Carus universiteto klinika, Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Drezdeno Technikos universitetas, Drezdenas, Vokietija

² Los Andželo Semel Neuromokslų ir žmogaus elgsenos institutas, Psichiatrijos ir bioelgsenos mokslų departamentas, Los Andželo Kalifornijos universitetas (UCLA), Los Andželas, Kalifornija, JAV

³ Berlyno žodžių ligoninė, Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Berlynas, Vokietija

⁴ Berlyno medicinos universitetas – Charité, Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Campus Mitte, Berlynas, Vokietija

⁵ Ciuricho universitetas, Psichiatrijos departamentas, Ciurichas, Šveicarija

⁶ Federalinis Rio de Žaneiro universitetas, Psichiatrijos departamentas, Rio de Žaneiras, Brazilija

⁷ Miuncheno universitetas, Psichiatrijos departamentas, Miunchenas, Vokietija

⁸ WFSBP unipolinių depresinių sutrikimų darbo grupė: Michael Bauer, Vokietija (pirmininkas); Jules Angst, Šveicarija (pirmininko pavaduotojas); Marcio Versiani, Brazilija (pirmininko pavaduotojas); Andrea Pfennig, Vokietija (sekretorius), Hans-Jürgen Möller, Vokietija (buvęs WFSBP prezidentas), Siegfried Kasper, Austrija (WFSBP prezidentas)

Herve Allain (Prancūzija), Ian Anderson (Jungtinė Karalystė), José L. Ayuso-Gutierrez (Ispanija), David Baldwin (Jungtinė Karalystė), Per Bech (Danija), Otto Benkert (Vokietija), Michael Berk (Australija), Istvan Bitter (Vengrija), Marc L. Bourgeois (Prancūzija), Graham Burrows (Australija), Giovanni Cassano (Italija), Marcelo Cetkovich-Bakmas (Argentina), John C. Cookson (Jungtinė Karalystė), Delcir da Costa (Brazilija), Mihai D. Gheorghe (Rumunija), Gerardo Heinze (Meksika), Teruhiko Higuchi (Japonija), Robert M.A. Hirschfeld (JAV), Cyril Höschl (Čekijos respublika), Edith Holsboer-Trachsler (Šveicarija), Rhee-Hun Kang (Korėja), Cornelius Katona (Jungtinė Karalystė), Martin B. Keller (JAV), E. Kostukova (Rusija), Parmanand Kulhara (Jungtiniai Arabų Emyratai), David J. Kupfer (JAV), Yves Lecrubier (Prancūzija), Brian Leonard (Airija), Rasmus W. Licht (Danija), Se-Won Lim (Korėja), Odd Lingjaerde (Norvegija), Henrik Lublin (Danija), Julien Mendlewicz (Belgija), Philip Mitchell (Australija), Jong-Woo Paik (Korėja), Yong Chon Park (Korėja), Eugene S. Paykel (Jungtinė Karalystė), Stanislaw Puzynski (Lenkija), A. John Rush (JAV), Janusz K. Rybakowski (Lenkija), Isaac Schweitzer (Australija), Andre Tylee (Jungtinė Karalystė), Jürgen Unützer (JAV), Per Vestergaard (Danija), Eduard Vieta (Ispanija), Peter C. Whybrow (JAV), Kazuo Yamada (Japonija)

Adresas korespondencijai: Prof. Michael Bauer, Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Carl Gustav Carus universiteto klinika, Drezdeno Technikos universitetas, Fetscherstr. 74, D-01307 Drezdenas, Vokietija. El. paštas michael.bauer@uniklinikum-dresden.de, telefonas +49 (0351) 458-2772, faksas +49 (0351) 458-4324.

SANTRAUKA

Šias praktines unipolinių depresinių sutrikimų gydymo rekomendacijas pirminėje sveikatos priežiūros grandyje parengė Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (WFSBP) tarptautinė darbo grupė. Rekomendacijos jungia visų prieinamų klinikinių ir mokslinių duomenų sisteminių apžvalgų rezultatus, susijusius su unipolinių depresinių sutrikimų gydymu, ir pateikia praktinius siūlymus bendrosios praktikos gydytojams, susiduriantiems su šiomis ligomis. Šios rekomendacijos apima ligos apibrėžimą, klasifikaciją, unipolinių depresinių sutrikimų eigą ir epidemiologiją bei pateikia ūminės, tęstinės ir palaikomosios fazės gydymo principus. Daugiausia nagrinėjamas biologinis gydymas (taip pat ir antidepresantai, kitais psichofarmakologiniais ir hormoniniais preparatais, elektrokonvulsine terapija (EKT), šviesos terapija).

Raktiniai žodžiai: didysis depresinis sutrikimas, ūminis gydymas, tęstinis gydymas, palaikomasis gydymas, įrodymais pagrįstos rekomendacijos, biologinis gydymas, farmakoterapija, antidepresantai.

ABSTRACT

These practical guidelines for the biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care settings were developed by an international Task Force of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). They embody the results of a systematic review of all available clinical and scientific evidence pertaining to the treatment of unipolar depressive disorders and offer practical recommendations for the use of general practitioners encountering patients with these conditions. The guidelines cover disease definition, classification, epidemiology and course of unipolar depressive disorders, and the principles of management in the acute, continuation and maintenance phase. They deal primarily with biological treatment (including antidepressants, other psychopharmacological and hormonal medications, electroconvulsive therapy, light therapy).

Key words: major depressive disorder, acute treatment, continuation treatment, maintenance treatment, evidence-based guidelines, biological treatment, pharmacotherapy, antidepressants.

TURINYS

Rekomendacijų santrauka	55
Bendrosios rekomendacijos	55
Biologinio gydymo rekomendacijos	55
1. Unipoliniai depresiniai sutrikimai	55
1.1. Įvadas	55
1.2. WFSBP rekomendacijų tikslai ir tikslinė auditorija	56
1.3. Literatūros tyrimo metodai ir duomenų gavimas	56
1.4. Įrodymais pagrįstų rekomendacijų klasifikacija	56
1.5. Didžiojo depresinio sutrikimo epidemiologija ir eiga	57
1.6. Didžiojo depresinio sutrikimo gydymo indikacijos ir tikslai	58
2. Ūminės fazės gydymas esant didžiajam depresiniam sutrikimui	59
2.1. Antidepresantai	59
2.2. Gydymas vaistažolėmis	66
2.3. Elektrokonvulsinė terapija	66
2.4. Psichoterapija	66
2.5. Šviesos terapija	67
2.6. Papildomoji terapija	67
2.7. Kitos gydymo galimybės	68
3. Tęstinė didžiojo depresinio sutrikimo gydymo fazė	68
4. Didžiojo depresinio sutrikimo palaikomojo gydymo fazė	68
4.1. Pagrindiniai palaikomojo gydymo principai	68
4.2. Palaikomojo gydymo fazės farmakoterapija	69
4.3. Palaikomojo gydymo trukmė ir nutraukimas	72
4.4. Unipolinės depresijos pasikeitimas bipoliniu sutrikimu	72
4.5. Psichoterapija	72
5. Lėtinių depresinių sutrikimų gydymas	72
5.1. Distimija	72
5.2. Distimijos gydymas	73
6. Depresijos gydymas ypatingais atvejais	73
6.1. Depresija, pasireiškianti kartu su kitais psichikos sutrikimais	73
6.2. Depresijos, pasireiškiančios vyresnio amžiaus žmonėms, gydymas	73
6.3. Rezistentiška gydymui depresija	74
6.4. Depresijos, pasireiškiančios vaikams ir paaugliams, gydymas	74
6.5. Depresijos gydymas nėštumo ir maitinimo krūtimi laikotarpiais	75
7. Rekomendacijų atnaujinimas	75

REKOMENDACIJŲ SANTRAUKA

Bendrosios rekomendacijos

Apskritai biologinis gydymas (farmakologinis ir nefarmakologinis) turėtų būti skiriamas pacientams, kurių simptomai atitinka diagnostikos kriterijus depresijos epizodui (TLK-10) ar didžiajam depresiniam sutrikimui (DSM-IV). Prieš pradėdant gydyti turi būti parengtas išsamus gydymo planas, pagrįstas anamneze, ankstesnio gydymo patirtimi, dabartine klinicine būkle, ištyrimo duomenimis, ligos sunkumu ir įvertinta suicido rizika. Reikia kruopščiai įvertinti gretutinius psichikos ir somatinius sutrikimus, nepsichiatrinis vaistus ar psichosocialinio streso veiksnius, nes jie gali daryti įtaką depresiniam sindromui ar gydymui. Šeimyninė nuotaikos sutrikimų anamnezė taip pat turi būti įvertinta. Nepriklausomai nuo pasirinkto biologinio gydymo būdo, turi būti pradėtas klinikinis ir psichiatrinis stebėjimas, kuris yra tęsiamas visą gydymo laikotarpį. Tai apima gydymo plano ir vietos pasirinkimą, terapinės sąjungos sudarymą ir palaikymą, psichikos būklės stebėjimą ir pakartotinį jos įvertinimą (taip pat ir suicido rizikos atžvilgiu), diagnozės patikslinimą, paciento atsako į gydymą, šalutinių poveikių ir bendros sveikatos būsenos stebėjimą, pacientų ir jų šeimų švietimą bendradarbiavimo svarbos klausimu. Galutinis ūminės fazės gydymo tikslas – pasiekti remisiją. Praėjus nuo dviejų iki keturių gydymo antidepresantais savaitių, turi būti įvertintas atsakas į gydymą ir, jei jis nepakankamas, turėtų būti pasirenkamos optimalesnės strategijos. Visų simptomų sumažėjimui gali prireikti nuo 8 iki 10 savaitių gydymo antidepresantais. Tai turi būti pasiekta prieš pradėdant tęstinį gydymą. Kuo sunkesnė depresija, tuo didesnė potenciali nauda, kurią suteikia tinkamas gydymas. Tęstinio gydymo tikslas yra atkryčio prevencija, bet kokių rezidualinių simptomų pašalinimas, prieš susirgimą buvusio psichosocialinio ir darbinio lygio sugražinimas. Palaikomasis (profilaktinis) gydymas reikalingas apsaugoti pacientus nuo naujų depresijos epizodų ir savijudybės, jis būtina reikalingas, kai yra didelė atkryčio rizika, pvz., pacientams, kuriems pasitaikė trys ar daugiau didžiosios depresijos epizodų, bei pacientams, kuriems dažni atkryčiai (pvz., du epizodai per 5 metus). Palaikomasis gydymas gali tęstis trejus metus ir visą gyvenimą. Apskritai kuo blogesnė prognozė, tuo ilgesnis palaikomasis gydymas. Depresija sergančių ligonių gydymo antidepresantais sėkmė priklauso ir nuo paciento, ir jo šeimos turimų žinių apie gydymo metodų pasirinkimo galimybes, apie pirmo pastebimo atsako į gydymą momentą, apie šalutinius vaisto poveikius ir kaip elgtis jiems esant, taip pat laukiamą gydymo eigą.

Biologinio gydymo rekomendacijos

Antidepresantai yra pirmos eilės vaistai didžiosios depresijos epizodui (nuo vidutinio sunkumo iki sunkaus depresijos epizodo) gydyti. Atsižvelgiant į individualius požymius ir/ar paciento pageidavimus, antidepresantų gali būti skiriama ir sergant lengvos depresijos epizodu, nors tokiais atvejais gali pakakti vien tik psicho- ir socioterapijos.

Pasirenkant antidepresantą reikia atsižvelgti į tokius veiksnius: ankstesnę gydymo patirtį (atsakas, toleravimas, šalutiniai poveikiai), gretutines ligas ir nepsichiatrinis vaistų vartojimą, trumpalaikius ir ilgalaikius šalutinius preparato poveikius, asmeninę gydytojo patirtį gydant konkrečiu vaistu, ar pacientas laikėsi gydymosi režimo, kaip reagavo į vaistą pirmos eilės gi-

minės, paciento pasirinkimą, konkrečių antidepresantų kainą ir prieinamumą.

Nėra įrodymų, kad bent viena antidepresantų klasė būtų efektyvesnė ar veiktų greičiau nei kita, tačiau kai kurie tricikliai antidepresantai (TCA) (amitriptilinas ir klomipraminas) ir venlafaksinas truputį veiksmingesni nei SSRI (selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai) gydant sunkia depresija sergančius ligonius stacionaro sąlygomis. Antidepresantai labai skiriasi pagal savo šalutinius poveikius, sąveiką su kitais vaistais ir pagal perdozavimo keliamą pavojų. Antros (pvz., bupropionas, maprotilinas, mianserinas, trazodonas) ir trečios (pvz., SSRI, SNRI (serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai), mirtazapinas ir reboksetinas) kartos („jaunesnieji“) antidepresantai toleruojami geriau nei pirmos kartos („senesnieji“) TCA, o pacientai mažiau linkę nutraukti gydymą su jais.

Mažiausiai 30 proc. depresijos epizodų atvejų pacientų atsakas į pirmos eilės gydymą bet kokių pasirinktu vaistu yra nepakankamas. Tokiose situacijose kaip galimos strategijos gali būti (1) paskirti kitos farmakologinės klasės antidepresanto, (2) pasirinkti kitą tos pačios klasės antidepresantą, (3) derinti du skirtingų klasių antidepresantus, (4) gydymą papildyti kitais preparatais (ličiu, skydliaukės hormonais, pindololiu, estrogenais, buspironu, atipiniais antipsichotikais), siekiant sustiprinti antidepresanto poveikį ir (5) gydymą antidepresantu derinti su psichoterapinėmis procedūromis. Iš pasiūlytų strategijų geriausiai ištyrinėtas gydymo papildymas ličiu.

Elektrokonvulsinė terapija (EKT) kaip pirmos eilės gydymo būdas gali būti taikoma tik išskirtiniais atvejais, kai reikalinga neatidėliotina pagalba (pvz., labai sunki depresija; sunki depresija su psichomotoriniu sulėtėjimu, „tikroji“ gydymui atspari depresija, atkaklus maisto atsisakymas, sunkūs savižudiški polinkiai) bei pacientams, kuriems anksčiau gydymas EKT buvo veiksmingas. Tokiems pacientams reiktų specialisto konsultacijos.

Didžiojo depresinio sutrikimo palaikomajam gydymui pasirenkamas vaistas gali būti tokia pati to paties antidepresanto dozė, kurią vartojant pasiekta remisija ūminės ar tęstinio gydymo fazės metu, arba litis. Pastaruoju atveju rekomenduojama ličio koncentracija kraujo serume (praėjus 12 val. nuo ličio suvartojimo) paprastai nuo 0,5 iki 0,8 mmol/L (mEq/L), ir ji turėtų būti reguliariai tikrinama. Nė vienas iš kitų nuotaikos stabilizatorių, vartojamų bipoliniam sutrikimui gydyti (pvz., valproatas (divalproeksas), lamotriginas ar gabapentinas), nebuvo tiriamas atsitiktinės atrankos kontroliuojamų tyrimų metu, siekiant nustatyti, ar gali būti tinkami palaikomajam gydymui sergant didžiuoju depresiniu sutrikimu. Nors kontroliuojamų tyrimų pateikiami duomenys nėra pakankami, rezultatai patvirtina daugelio antidepresantų (TCA, SSRI, SNRI ir kitų „naujesnių“ antidepresantų) veiksmingumą distimijai gydyti.

1. UNIPOLINIAI DEPRESINIAI SUTRIKIMAI

1.1. Įvadas

Unipoliniai depresiniai sutrikimai pasireiškia vien tik depresiniais simptomais be jokių manijos požymių ar jos anamnezės. Tai juos atskiria nuo bipolinių afektinių sutrikimų. Unipoliniai depresiniai sutrikimai skiriami į tris diagnostines grupes (TLK-10 diagnozės, Pasaulinė sveikatos organizacija, 1992);

jas atitinkančios DSM-IV diagnozės (Amerikos psichiatrų asociacija, 1994a) pateiktos skliaustuose:

- Depresijos epizodas ar pasikartojantis depresinis sutrikimas (DSM-IV: didysis depresinis sutrikimas (DDS) – pavienis epizodas ar pasikartojantis)
- Distimija (DSM-IV: distiminis sutrikimas ir kiti lėtiniai depresiniai sutrikimai (DDS nepilna remisija ir lėtinis DDS), ir
- Depresijos epizodas, neapibrėžtas, greitai besikartojančios depresijos (DSM-IV „ikislenkstinė depresija“).

Iš jų didysis depresinis sutrikimas (DDS) – plačiausiai ištyrinėtas. Pateikiamose rekomendacijose pagrindinis dėmesys skiriamas būtent DDS gydyti: ūminei, tęsinei ir palaikomajai fazėms.

1.2. WFSBP rekomendacijų tikslai ir tikslinė auditorija

Šios rekomendacijos pateikia atnaujintas dabarties žinias apie unipolinius depresinius sutrikimus ir įrodymais pagrįstas gydymo gaires. Jas parengė autoriai, o WFSBP unipolinių depresinių sutrikimų darbo grupė, sudaryta iš 48 tarptautinių mokslininkų ir klinicistų, patvirtino. Rekomendacijos pagrįstos visų prieinamų duomenų apie unipolinių depresinių sutrikimų gydymą sisteminė analize ir remiasi svarbiais klinikiniais bei moksliniais pasiekimais. Taip pat pateikiamas mokslininkų ekspertų ir tarptautinių aukščiausios kvalifikacijos gydytojų nuomonės apie naujausius šių sutrikimų gydymo metodus. Autoriai buvo įpareigoti priimti galutinį sprendimą tais klausimais, kuriais konsensuso nebuvo pasiekta.

Rekomendacijos pirmą kartą paskelbtos 2002 metais, turėjo dvi dalis (Bauer ir kt., 2002a; Bauer ir kt., 2002b) ir buvo skirtos visiems gydytojams, ypač psichiatrams. Čia pateikiamos rekomendacijos buvo iš esmės peržiūrėtos ir yra skirtos bendrosios praktikos gydytojams, susiduriantiems su psichikos sutrikimais. Todėl skirtos tiems klausimams, kurie yra svarbiausi pirminėje sveikatos priežiūros grandyje, ir gydymo metodams, kurie gali būti taikomi bendrojoje praktikoje. Į šias rekomendacijas reikia žiūrėti tik kaip į gaires, nes galutinį sprendimą apie bet kokio gydymo būdo taikymą atlieka gydantis gydytojas, atsižvelgdamas į klinikinius duomenis ir prieinamus gydymo metodus.

Šios rekomendacijos pirmiausia nagrinėja biologinį (somaticinį) gydymą (pvz., antidepresantais). Psichoterapijos priemonės aptariamos trumpai. Šios gairės neapima bipolinio sutrikimo depresijos fazės (tai pateikiama atskirose WFSBP gairėse, Grunze ir kt., 2002, 2003, 2004). Kadangi gydyti skiriami medikamentai, gydymo ir diagnostikos metodai skiriasi įvairiose šalyse, šiose gairėse pateikiama keletas galimų gydymo būdų.

1.3. Literatūros tyrimo metodai ir duomenų gavimas

Duomenys, kuriais remiantis buvo rengiamos šios rekomendacijos, buvo paimti iš šių šaltinių: Sveikatos priežiūros politikos ir tyrimų agentūros (angl. *Agency for Health Care Policy and Research*, AHCPR) rekomendacijų depresijai grupės (1993); AHCPR depresijos gydymo įrodymų pranešimų; Naujausios farmakoterapijos (1999); Amerikos psichiatrų asociacijos (APA) peržiūrėtos praktikos rekomendacijos gydyti pacientus, sergančius didžiąja depresija (2000); peržiūrėtos Britų psichofarmakologijos asociacijos gairės depresiniams su-

trikimams gydyti (Anderson ir kt., 2000); Kanados psichiatrų asociacijos ir Kanados nuotaikos ir nerimo gydymo sistemos (angl. *Canadian Psychiatric Association and the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*, CANMAT), klinikinės depresinių sutrikimų gydymo rekomendacijos (2000); Kanados Konsensuso sezoninių afektinių sutrikimų gydymo rekomendacijos (Lam ir Levitt, 1999); *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde*, DGPPN, *Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Affektive Erkrankungen* (2000); Cochrane biblioteka; Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (WFSBP) biologinio unipolinių depresinių sutrikimų gydymo gairės (2002); MEDLINE duomenų bazėje esamų duomenų apie antidepresantų veiksmingumą metaanalizė (iki 2005 vasario 1 d.); pagrindiniai susiję apžvalginiai straipsniai, rasti MEDLINE duomenų bazėje ir monografijose; WFSBP unipolinių depresinių sutrikimų darbo grupės narių ir autorių individuali klinikinė patirtis. Visi cituojami originalūs duomenys paimti iš apžvalginių anglų kalba išspausdintų žurnalų iki 2005 m. vasario 1 d. Vėliau gauti svarbūs duomenys pateikiami išnašose.

1.4. Įrodymais pagrįstų rekomendacijų klasifikacija

Kiekviena gydymo rekomendacija buvo vertinama pagal jo veiksmingumą, saugumą ir įvykdomumą¹. Atsižvelgiant į gydymo kaštų skirtumus pasaulyje, kasdienės gydymo išlaidos nebuvo imamos domėn. Buvo naudojamos keturios įrodymų kategorijos:

A lygis: rekomendacija pagrįsta gerais, tyrimais paremtais įrodymais. Šis lygis pasiekiamas, jei tyrimais paremti veiksmingumo įrodymai buvo gauti atlikus mažiausiai tris vidutinio dydžio, atsitiktinės atrankos kontroliuojamus (dvigubai aklius) tyrimus, parodžiusius, kad vaistas veiksmingas. Mažiausiai vienas iš trijų turėjo būti gerai atliktas placebo kontroliuojamas tyrimas.

B lygis: rekomendacija pagrįsta pakankamais, tyrimais paremtais įrodymais. Veiksmingumo įrodymai turi būti gauti mažiausiai iš dviejų vidutinio dydžio atsitiktinės atrankos dvigubai aklių tyrimų, parodžiusių, kad vaistas veiksmingas (gali būti: arba ≥ 2 tyrimai su lyginamuoju vaistu, arba vienas lyginamuoju vaistu, o kitas – placebo kontroliuojamas tyrimas) arba iš vieno vidutinio dydžio atsitiktinės atrankos, dvigubai aklo (placebu ar lyginamuoju vaistu kontroliuojamo) ir \geq vieno perspektyviojo vidutinio dydžio (imties dydis ≥ 50 dalyvių) atviro natūralistinio tyrimo.

C lygis: rekomendacija pagrįsta minimaliais tyrimais paremtais įrodymais. Šis lygis pasiekiamas, jei vienas atsitiktinės atrankos dvigubai aklaus tyrimas su lyginamuoju vaistu ir vienas perspektyvusis atvirų tyrimų/atvejų serija (imties dydis ≥ 10 dalyvių) nustatė veiksmingumą; arba mažiausiai 2 perspektyviųjų atvirų tyrimų/atvejų analizės metu (imties dydis ≥ 10 dalyvių) nustatytas veiksmingumas.

D lygis: rekomendacija pagrįsta ekspertų nuomone (autorių ir WFSBP unipolinės depresijos darbo grupės narių), kurią paremia bent vienas perspektyvusis atviras tyrimas/atvejų analizė (imties dydis ≥ 10 dalyvių).

Neklasifikuojamas įrodymų lygis: ekspertų nuomonė apie bendras gydymo procedūras ir principus.

¹ Pastaba: pabrėžiama, kad veiksmingumo suskirstymas lygiais turi trūkumų. Rekomendacijų stiprumas atspindi mokslo įrodymus, bet nebūtinai jų svarbą. Rekomendacijų lygiai taikomi tik gydymui ir neliečia jokių kitų aspektų.

1 lentelė. Didžiojo depresinio sutrikimo (DSM-IV) ir depresijos epizodo (TLK-10) klasifikacija ir kriterijai

TLK-10 ^a (kodas)	DSM-IV ^b (kodas)
A. Depresijos epizodas: <ul style="list-style-type: none">• lengvos depresijos (F32.0): mažiausiai 2 tipiniai simptomai, plius mažiausiai 2 kiti įprasti simptomai; nė vienas iš jų nėra sunkus• vidutinio sunkumo (F32.1): mažiausiai 2 tipiniai simptomai, plius mažiausiai 3 kiti įprasti simptomai; kai kurie simptomai sunkūs• sunkios depresijos (F32.2): visi 3 tipiniai simptomai, plius mažiausiai 4 kiti įprasti simptomai; kai kurie simptomai sunkūs	Didysis depresinis sutrikimas A. Vienkartinis epizodas (296.2x) B. Pasikartojantis (296.3x)
B. Pasikartojantis depresinis sutrikimas (F33): pasikartojantys depresijos epizodai	
Depresijos epizodo kriterijų santrumpa: Minimali epizodo trukmė: apie 2 savaites Tipiniai simptomai: 1. Pablogėjusi nuotaika 2. Sumažėję interesai ir pasitenkinimas 3. Sumažėjusi energija, padidėjęs nuovargis Kiti įprasti simptomai: 1. Pablogėjusi koncentracija ir dėmesys 2. Sumažėjusi savivertė ir pasitikėjimas savimi 3. Kaltės ir bevertiškumo idėjos 4. Ažitacija ar sulėtėjimas 5. Savęs žalojimo ar savižudybės mintys ar veiksmai 6. Sutrikęs miegas 7. Pablogėjęs apetitas	Didžiosios depresijos epizodo kriterijų santrumpa: A. Per paskutiniąsias 2 savaites 5 iš nurodytų požymių turi trukti didžiąją dienos dalį ar beveik visą dieną (privalomi 1 ar 2): 1. Pablogėjusi nuotaika 2. Sumažėję interesai ir pasitenkinimas beveik visose srityse 3. Reikšmingas svorio sumažėjimas ar priaugis (pokytis sudaro daugiau nei 5 proc. per 1 mėn.) arba padidėjęs ar sumažėjęs apetitas beveik visą dieną 4. Nemiga ar mieguistumas 5. Psichomotorinė ažitacija ar sulėtėjimas (pastebimi kitų) 6. Nuovargis ar energijos praradimas 7. Bevertiškumo jausmas arba didžiulės neadekvačios kaltės jausmas (ne vien savęs kaltinimas dėl ligos) 8. Sumažėjęs gebėjimas mąstyti ar koncentruotis, ar neryžtingumas (vertinama arba subjektyviai, arba yra pastebima kitų) 9. Pasikartojančios mintys apie mirtį (ne vien mirties baimė) ar pasikartojanti suicidinė ideacija, ar suicidinis bandymas, ar specifinis savižudybės planas B. Simptomai sukelia kliniškai pasireiškiantį distresą ar socialinio, darbinio gyvenimo ar kitų svarbių sferų funkcionavimo pablogėjimą C. Simptomai yra ne dėl fizinio/organinio veiksnio ar ligos (pvz., piktnaudžiavimas narkotikais, vaistais ar tiesiog bendros sveikatos būklės) D. Simptomai nėra paaiškinami kaip gedėjimas (nors jis gali būti apsunkintas didžiosios depresijos)

^a Amerikos psichiatrijų asociacijos Diagnostinio ir statistinio vadovo 4-as pataisymas (Amerikos psichiatrijų asociacija, 1994)

^b Tarptautinės ligų klasifikacijos 10-as pataisymas (Pasaulinė sveikatos organizacija, 1992)

1.5. Didžiojo depresinio sutrikimo epidemiologija ir eiga

Didysis depresinis sutrikimas (DDS) – tai sunkus nuotai-
kos sutrikimas, susijęs su dideliu sergamumu ir mirtingumu
bei paveikiantis bet kokio amžiaus ar rasės asmenis. Neseniai
atliktas Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) Pasaulinis
ligos naštos tyrimas (angl. *Global Burden of Disease*, GBD)
atskleidė skirtumus tarp šalių ir regionų, tačiau pasauliniu
mastu depresinių sutrikimų eiga ir tendencijos nepaprastai pa-
našūs (Murray ir Lopez, 1997a, 1997b). DDS charakterizuoja
pavienis ar pasikartojantis didysis depresinis epizodas (DDE).
Esminis DDE bruožas yra depresinės nuotaiikos trukmė (ma-
žiausiai dvi savaitės), kartu pasireiškiant neurovegetacinės
funkcijos pokyčiams (apetito, svorio netekimas, miego sutri-

kimai), psichomotorinio aktyvumo (pvz., energijos ir interesų
praradimas, ažitacija ar sulėtėjimas), pažinimo funkcijų (ne-
visavertiškumo, beviltiškumo ar kaltės jausmas) sutrikimams
bei pasireiškiant nerimui ir suicidinėms mintims (1 lentelė).
DDS paplitimas per gyvenimą sudaro 16,1 proc. (diapazonas
4,4–18) (Wittchen, 2000; Waraich ir kt., 2004). Juo suserga
nuo 5 iki 10 proc. suaugusiųjų bet kuriuo vienerių metų laiko-
tarpiu, moterims juo sirgti rizika didesnė nei vyrams (santykis
maždaug 2:1) (Regier ir kt., 1993; Kessler ir kt., 1994; Picinelli
ir Gomez-Homen, 1997; Ialongo ir kt., 2004).

Mažiausiai 10 proc. pirminės sveikatos priežiūros įstaigo-
se gydomų pacientų serga depresija (Üstün ir Sartorius, 1995;
Backenstrass ir kt., 2006), iš jų apie 50 proc. daugiausia (ar
vien tik) skundžiasi somatiniais simptomais (Fisch, 1987).

Tarp visų pirminės sveikatos priežiūros grandies depresiniais simptomais besiskundžiančių pacientų apie 25 proc. klasifikuojami kaip sergantys DDS, 30 proc. – lengva depresija ir 45 proc. pasireiškia nespecifiniai depresijos simptomai. Abi pasutiniosios grupės drauge gali sudaryti sergančiuosius subklinicine depresija (Backenstrass ir kt., 2006). Net sunkia depresija sergantys pacientai paprastai gydomi pirminėje sveikatos priežiūros grandyje, dažnai manant, kad simptomų sunkumą lemia somatinė liga.

DDS gali prasidėti bet kokiame amžiuje, net vaikystėje ir paauglystėje, tačiau ligos pikai pasiekiami dvidešimtaisiais ir keturiasdešimtaisiais amžiaus metais (Angst ir Preisig, 1995; APA, 2000). Vidutinis amžius, kai pasireiškia DDS, yra maždaug 30 metų (Wittchen, 2000).

Negydamas tipinis DDS epizodas trunka apie 6 ar daugiau mėnesių (Angst ir Preisig, 1995; Solomon ir kt., 1994; APA, 2000; Wang, 2004). Moderni farmakoterapija gali palengvinti kančias ūminių epizodų metu. Placebu kontroliuojami tyrimai rodo, kad atsakas ir remisija greičiau pasiekiami aktyviai gydomose grupėse. DDS yra besikartojantis sutrikimas, ir nuo 50 iki 80 proc. pacientų, patyrusių bent vieną epizodą, neišvengiamai patirs kitą (Keller ir kt., 1986; Mueller ir kt., 1999).

Depresijos epizodo prognozė yra gera, ir, jam praėjus, dauguma pacientų grįžta į normalų gyvenimą. Tačiau nuo 20 iki 30 proc. atvejų remisija nėra visiška, dalis depresijos simptomų tampa lėtiniai (Keller ir kt., 1986; Angst, 1986; Scott, 1988; Paykel, 1994; Judd ir kt., 1998; Bauer ir kt., 2002b). DDS lemia didelį sergamumą ir mirtingumą, ir didelei daliai asmenų pirmas depresijos epizodas pasikartoja, ligai tampant besikartojančia ir sekinančia lėtine, sukeliančia plačios apimties psichosocialinio funkcionavimo negalią (Klerman ir Weissman, 1992; Mintz ir kt., 1992; Judd ir kt., 2000; Hirschfeld ir kt., 2000; Papakostas, 2004; Bromberger, 2004; Melartin ir kt., 2004). Tyrimų duomenimis, depresijos poveikis su sveikata susijusiai pacientų gyvenimo kokybei panašus ar net didesnis nei išeminės širdies ligos ar cukrinio diabeto sukeliamas poveikis (Wells ir kt., 1989b; AHCPR, 1999; Unützer ir kt., 2000a). Gretutinėmis ligomis ir depresija sergančiųjų simptomai nyksta lėčiau, šie pacientai patiria daugiau atkryčių gydymo metu (Iosifescu ir kt., 2004).

Sunkiausia DDS pasekmė – savižudybė. Neseniai atlikta metaanalizė parodė, kad, nors bendroje populiacijoje savižudybių paplitimas sudaro mažiau nei 0,5 proc., tarp pacientų, sergančių afektiniais sutrikimais ir besigydančių poliklinikoje/stacionare, savižudybių paplitimas – nuo 2,2 proc. iki 8,6 proc. (tarp hospitalizuotų dėl suicidinių ketinimų) (Bostwick ir Pankratz, 2000). Depresija taip pat labai padidina mirties riziką sergantiesiems širdies ir kraujagyslių ligomis (Wulsin ir kt., 1999).

Pasaulinis ligos naštos tyrimas nustatė, kad unipolinė didžioji depresija yra ketvirta pagal reikšmę liga, patenkanti tarp sunkiausių pasaulio ligų (priešlaikinis mirtingumas ir neįgalumas). Įvertinus savižudybes, unipolinio DDS sunkumas išauga beveik 40 proc. (Murray ir Lopez, 1997a). Prognozuojama, kad iki 2020 metų unipolinis DDS užims antrąją vietą pasaulyje pagal ligų sunkumą po širdies ligų (Murray ir Lopez, 1997b).

Depresija ne tik sukelia kančią sergantiesiems ir jų šeimos nariams, bet ir reikšmingai didina valstybės išlaidas (Brunello ir kt., 1995; Thase, 2001; Fava ir kt., 2003a; Greenberg ir kt., 2003; McIntyre ir O'Donovan, 2004). Jos dar labiau išauga, kai liga netinkamai diagnozuojama ar gydoma (Wells ir kt.,

1989a; Üstün ir Sartorius, 1995; Unützer ir kt., 2000b; Young ir kt., 2001).

1.6. Didžiojo depresinio sutrikimo gydymo indikacijos ir tikslai

Pacientams, kurių liga atitinka depresijos epizodo (TLK-10) ar didžiojo depresinio sutrikimo (DSM-IV) diagnostinius kriterijus (1 lentelė), vertėtų skirti antidepresantų. Gydymo antidepresantais gaires aprašančios rekomendacijos skiriasi gydamas įvairaus sunkumo depresijos epizodus pirminėje sveikatos priežiūros grandyje (Depresija: depresijos gydymas pirminėje ir antrinėje sveikatos priežiūros grandyse – NICE Rekomendacijos, 2004; Didžiąja depresija sergančių pacientų gydymo praktinės rekomendacijos, APA, 2000). Atsižvelgiant į individualias savybes ir/ar pacientų pageidavimus, galėtų būti indikuotinas gydymas antidepresantais, kitais atvejais gali pakakti vien tik psicho- ir socioterapijos.

Dabartiniai abiejų klasifikacinių sistemų diagnostiniai kriterijai atspindi klinikinį ir istorinį konsensumą, pasiektą įvertinus ryškiausias ir svarbiausias depresijos simptomus ir požymius (1 lentelė).

Prieš pradėdamas gydyti bendrosios praktikos gydytojas turi įvertinti paciento pasirinkimus ir ankstesnę gydymo patirtį. Esant psichozės požymiams (pvz., kliesiems) ar polinkiui į savižudybę arba jei depresija pasireiškia jau išsivysčius bipoliniam sutrikimui, gydyti turėtų specialistas arba indikuotinas gydymas stacionare (žr. 1 pav. apie pakopinį sveikatos priežiūros modelį). Ankstyva bipolinio sutrikimo diagnostika ypač svarbi, nes jo gydymo taktika iš esmės skiriasi nuo unipolinio, o laiku pradėtas tinkamas gydymas daro teigiamą įtaką ilgalaikėms pasekmėms. Pernelyg daug bipoliniu sutrikimu sergančių asmenų atsiduria tarp atsparių gydymui pacientų, kuriems neteisingai diagnozuotas unipolinis depresinis sutrikimas, o gydymas vien antidepresantais, atrodo, daro destabilizuojamą į poveikį ligos eigai (Ghaemi, 2002). Tokias ligas galima identifikuoti ne tik apklausiant pacientus ir jų šeimos narius, bet ir taikant kitokius tyrimo būdus (pvz., Nuotaikos sutrikimų klausimyną (angl. *Mood disorders questionnaire*, MDQ), Hirschfeld, 2000; Hipomaniakinį katalogą (angl. *Hypomanic Checklist*), Angst ir kt., 2003, 2005).

Didžiosios depresijos gydymas reikalauja aiškaus trumpalaikių, vidutinės trukmės ir ilgalaikių tikslų nusistatymo. Kupfer su kolegomis (Kupfer, 1993) išvystė tipinės DDS eigos modelį, kuriame įvertinta atkryčio rizika ir atitinkamas struktūrizuotas gydymas. Šiame modelyje trys gydymo fazės atitinka tris ligos stadijas: (1) ūminė terapija, (2) tęstinė terapija ir (3) palaikomoji terapija (žr. 2 pav.).

Ūminė terapijos fazė apima periodą nuo gydymo pradžios iki remisijos, kuri ir yra pagrindinis gydymo tikslas (Frank ir kt., 1991; Kupfer, 1993). Tęstinio gydymo fazė eina po ūminės, ir jos tikslas išsaugoti ir stabilizuoti remisiją. Šios fazės gydymas trunka ilgai, siekiant apsaugoti nuo depresijos atkryčio. Jei tęstinės terapijos metu pasireiškia depresija, sakoma, kad išsivysto ligos atkrytis. Jei ligos simptomų nepasireiškia maždaug 6 mėn., laikoma, kad ligonis pasveiko. Pasveikimas patvirtinamas, kai, nutraukus gydymą medikamentais, ilgai nepasireiškia depresijos simptomų. Pasveikimas taikomas tik atskiriems ligos epizodams, tai nereiškia, kad pacientas yra apsaugotas nuo ligos pasikartojimo (Bauer ir Helmchen, 2000; Möller ir

Sunkumas ↑	Gydytas stacionare, krizių komanda	Sunki disfunkcija, pavojus gyvybei	Vaistai, gydymo būdų derinys, EKT
	Psichikos sveikatos specialistas, įskaitant krizių komandą	Gydymui atspari, pasikartojanti, atipinė ir depresija su psichoze, pacientai, kuriems yra ypatinga rizika	Vaistai, kompleksinis psichoterapinis gydymas, gydymo būdų derinys
	Psichikos sveikatos specialistas	Vidutinio sunkumo – vidutiniškai sunki depresija	Vaistai ir/ar psichoterapinis gydymas, psichosocialinės intervencijos
	Bendrosios praktikos gydytojas/Pirminės sveikatos priežiūros grandies komanda	Lengva depresija	Stebėjimas, psichoedukacija, psichosocialinės intervencijos, psichoterapija ir/ar biologiniai gydymo metodai (jei tinka)
	Bendrosios praktikos gydytojas, bendrosios praktikos slaugytoja	Atpažinimas	Įvertinimas
	Atsakomybė	Dėmesio centre	Intervencijos

Adaptuota versija, originali mintis NICE (angl. *National Institute for Clinical Excellence*) rekomendacijose, 2004

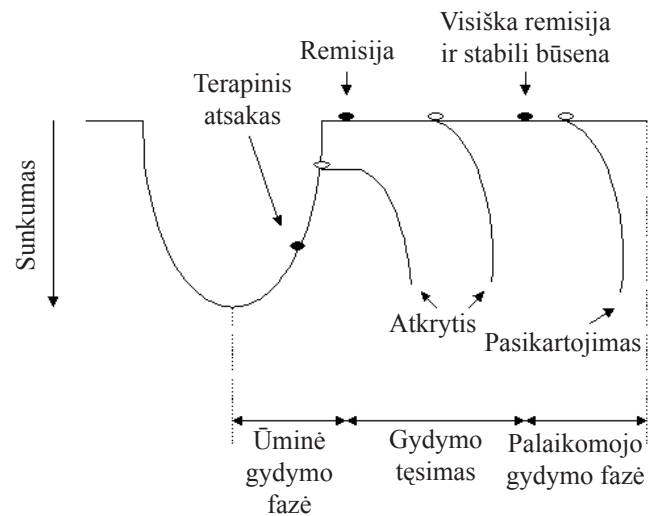
1 pav. Pakopinis sveikatos priežiūros modelis

kt., 2003). Palaikomasis (profilaktinis) gydymas skirtas apsaugoti nuo naujų depresijos epizodų ir nuo savižudybės.

2. ŪMINĖS FAZĖS GYDYMAS ESANT DIDŽIAJAM DEPRESINIAM SUTRIKIMUI

Šios rekomendacijos taikytinos, kai 1) gydytojas didžiosios depresijos epizodo diagnozę nustato pagal vieną iš patvirtintų klasifikavimo sistemų: tarptautinę ligų klasifikaciją (TLK-10, Pasaulinė sveikatos organizacija, 1992) ar DSM-IV (Amerikos psichiatrų asociacija, 1994a) (1 lentelė) ir kai gydytojas rūpestingai įvertina: 2) gretutinius psichikos sutrikimus (manija, schizofaefktinius sutrikimus, priklausomybę nuo alkoholio ar kitų medžiagų, nerimo sutrikimus, mitybos sutrikimus, asmenybės sutrikimus) ir somatinius sutrikimus (pvz., endokrinines, neurologines, autoimunines, infekcines ligas, karcinomas), ir 3) kitus veiksnius (pvz., nepsichiatrinių vaistų vartojimą ar psichosocialinį stresą), kurie gali daryti įtaką depresijos pasireiškimui ar trukdyti gydyti. Gydytojo uždavinys – tinkamas pirminis depresijos įvertinimas, drauge su kruopščiu paciento somatinės būsenos ištyrimu.

Dauguma įprastinių gydymo metodų bus apžvelgta žemiau, atkreipiant dėmesį į somatinį gydymą. Psichiatrinio gydymo priemonės ir bendra „psichoterapinė parama“ (Amerikos psichiatrų asociacija, 2000) turi būti pradėtos taikyti nuo pat pradžių ir tęsiamos viso gydymo metu. Šios priemonės – tai: gydymo plano ir vietos pasirinkimas; terapinio aljanso sukūrimas ir palaikymas; psichikos būsenos stebėjimas ir pakartotinis įvertinimas (taip pat ir savižudybės rizikos įvertinimas); pakartotinis diagnozės patikslinimas; paciento atsako į gydymą, šalutinių poveikių ir bendros sveikatos būklės stebėjimas/ir registravimas bei gydomojo poveikio stiprinimas, šviečiant pacientus ir šeimos narius (Amerikos psichiatrų asociacija, 2000). Ūminės gydymo fazės metu, jei įmanoma, rekomenduojami



Kupfer, 1991 (adaptuota versija)

2 pav. Ligos ir gydymo fazės

kassavaitiniai vizitai ar kas dvi savaites. Tęstinės fazės metu vizitų dažnumas gali skirtis, tačiau rekomenduojamas bent vienas apsilankymas kas 1–2 mėn.

2.1. Antidepresantai

Vienas svarbiausių pasiekimų gydant didžiąją depresiją – tai antidepresantų sukūrimas. Farmakoterapijai yra siūloma daug įvairių antidepresantų. Pasulyje yra vartojami mažiausiai 38 skirtingi antidepresantai, tačiau jų pasirinkimo galimybės labai svyruoja, priklauso nuo šalies (2 lentelė).

„Naujesni“ antidepresantai buvo sukurti siekiant sumažinti šalutinius poveikius; šiuo metu prieinami antidepresantai ne daug skiriasi pagal savo veiksmingumą, visus vartojant gaunamas atsakas nuo 50 iki 75 proc.

Gydymo rekomendacijos

2 lentelė. Antidepresantai: veikimo būdas ir dažniausiai skiriamos dozės

Generinis pavadinimas ^a (abėcėlės tvarka)	Tradicinė klasifikacija pagal struktūrą ^b	Klasifikacija pagal neurocheminį poveikį ^b	Pradinė dozė ^c (mg/p.)	Įprastinė dozė ^d (mg/p.)	Koncentracija plazmoje ^e (terapinis intervalas) (ng/ml)
<i>Agomelatine</i>		MT agonistas	25	25–50	
<i>Amineptine</i>			100	200–300	
<i>Amitriptyline</i> ^f	TCA		25–50	100–300	80–200*
<i>Amoxapine</i>	TetraCA		50	100–400	
<i>Bupropion</i> ^g		NDRI	150	150–450	
<i>Citalopram</i> ⁱ		SSRI	20	20–40 (60)	
<i>Clomipramine</i> ^{h,i}	TCA		25–50	100–250	175–450*
<i>Desipramine</i>	TCA		25–50	100–300	100–300
<i>Dibenzepine</i>	TCA		120–180	240–720	
<i>Doslepine</i>	TCA		75	75–150	
<i>Dothiepin</i>	TCA		25–50	100–300	
<i>Doxepine</i> ⁱ	TCA		25–50	100–300	
<i>Duloxetine</i> ^k		SNRI	30–60	60–120	
<i>Escitalopram</i> ⁱ		SSRI	10	10–20	
<i>Fluoxetine</i> ^h		SSRI	20	20–60	
<i>Fluvoxamine</i> ^h		SSRI	50	100–200	
<i>Imipramine</i>	TCA		25–50	100–300	175–300*
<i>Isocarboxazid</i> ⁱ			20	20–60	
<i>Lofepramine</i>	TCA		70	140–210	
<i>Maprotiline</i>	TetraCA		25–50	150–225	
<i>Mianserin</i>	TetraCA	§	30	60–120	
<i>Milnacipran</i>		SNRI	50–100	100–200	
<i>Mirtazapine</i>		Kitas §	15	15–45	
<i>Moclobemide</i>		RIMA	150	300–600	
<i>Nefazodone</i>			100	300–600	
<i>Nortriptyline</i>	TCA		25–50	75–200	70–170
<i>Paroxetine</i> ^{h,i,j}		SSRI	20	20–40 (60)	
<i>Phenelzine</i> ⁱ		MAOI	15	30–90	
<i>Protriptyline</i>	TCA		10	20–60	
<i>Reboxetine</i>		NARI	4–8	8–12	
<i>Sertraline</i> ^{h,i,j}		SSRI	50	50–150	
<i>Setiptiline</i>	TetraCA		3	3–6	
<i>Tianeptine</i>		Kitas #	37,5	37,5	
<i>Tranlycypromine</i> ⁱ		MAOI	10	20–60	
<i>Trazodone</i>			50–100	200–600	
<i>Trimipramine</i> ^{f,i}	TCA		25–50	100–300	
<i>Venlafaxine</i> ^j		SNRI	37,5–75	75–375	195–400*
<i>Viloxazine</i>			100	200–500	

Paiškinimai:

^a vaistų prieinamumas rinkoje įvairiose šalyse gali būti labai skirtingas;

^b santrumpų reikšmės nurodytos žemiau;

^c vyresnio amžiaus (>60 m.) pacientams arba sergantiems gretutinėmis ligomis (ypač kardiovaskulinėmis; žiūrėti tekstą) gali reikėti mažesnių pradinė dozių;

^d Japonijoje įprastinės dozės visumoje mažesnės;

^e tik šiems antidepresantams terapinis intervalas tiksliai nustatytas (Perry ir kt., 1994).

* rekomenduojamas terapinis intervalas apima vaisto ir aktyviųjų jo metabolitų koncentraciją.

Kitos indikacijos nei depresija (patvirtintos kai kuriose šalyse) ar dažnai vartojami: ^f lėtinis skausmas; ^g metimas rūkyti; ^h obsesinis–kompulsinis sutrikimas (OKS); ⁱ nerimo sutrikimas (panikos sutrikimas, potrauminio streso sutrikimas, socialinė fobija); ^j generalizuoto nerimo sutrikimas; ^k diabetinis ir periferinis neuropatinis skausmas, su stresu susijęs šlapimo nelaikymas.

Santrumpos:

MAOI = monoaminooksidazės inhibitoriai; MT agonistai = melatonino receptorių agonistai (MT₁ ir MT₂); NARI = noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai; NDRI = noradrenalino ir dopamino reabsorbcijos inhibitoriai; kitas = kito tipo receptorių ar transmieterių profilis; RIMA = grįžtama monoaminooksidazės A inhibicija A (MAO–A); SNRI = selektyvieji serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai; SSRI = selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai; TCA = tricikliai antidepresantai; TetraCA = tetracikliai antidepresantai.

§ = noradrenalino reabsorbcijos inhibicija plus presinapsinė α₂ blokada; \$ = α₂ antagonistai; # = 5-HT receptorių stimuliuojantys.

Todėl konkretaus vaisto parinkimas pacientui priklauso nuo daugelio veiksnių (adaptuota iš AHCP, 1993): ankstesnės paciento patirties gydantis vaistu (teigiamas/neigiamas atsakas), gretutinių ligų, kurių eiga gali pablogėti dėl pasirinktų antidepresantų (pvz., metabolinis sindromas), drauge vartojami nepsichiatriniai medikamentai, kurie gali sukelti nepageidaujamą vaistų sąveiką (4 lentelė), trumpalaikiai ir ilgalaikiai vaisto šalutiniai poveikiai (šalutiniai poveikiai, darantys įtaką paciento gyvenimo kokybei, paciento savijautai ir bendradarbiavimui); gydytojo patirties gydant tuo vaistu; paciento gydymosi režimo laikymosi anamnezės; pirmos eilės paciento giminių reakcijos į gydymą šiuo vaistu anamnezės; paciento pasirinkimo bei specifinių antidepresantų kainos ir prieinamumo.

2.1.1. Klasifikacija ir efektyvumas

Deja, antidepresantų klasifikacija, taikoma klinikinėje praktikoje, ne visuomet atspindi sisteminį požiūrį. Tradiciškai antidepresantai grupuojami į tokias pagrindines kategorijas: tricikliai antidepresantai (TCA), tetracikliai antidepresantai (abi klasės yra neselektyvieji serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai), selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), selektyvieji noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (NARI), selektyvieji serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI), monoaminooksidazės inhibitoriai (MAOI) (tarp jų ir negrįžtami MAOI, ir grįžtami monoaminooksidazės A inhibitoriai) ir „kiti“ antidepresantai².

Daugelio placebo kontroliuojamų tyrimų metu įrodyta, kad „senesnieji“ antidepresantai veiksmingai gydo didžiąją depresiją. Tai tricikliai, tetracikliai ir negrįžtami MAO inhibitoriai (visi priklauso A lygiui) (Khan ir kt., 2000; Storosum ir kt., 2001; Fiedorowich ir Swarts, 2004). Panašiai keletas dvigubai aklų kontroliuojamų tyrimų parodė SSRI pranašumą, palyginti su placebo (A lygis) (Bech ir kt., 2000; Khan ir kt., 2000; Mace ir Taylor, 2000; AHCP, 1999). Taip pat ir SNRI efektyvumas, palyginti su placebo, įrodytas daugelio dvigubai aklų kontroliuojamų tyrimų (A lygis) (Entsuaah ir kt., 2001; Hirschfeld ir Vornik, 2004). Gerai dokumentuotas ir mirtazapino veiksmingumas, palyginti su placebo (A lygis) (Bech, 2001).

„Senesnieji“ (negrįžtami) MAO inhibitoriai (pvz., tranilciprominas ir fenelzinas) paprastai nelaukiami pirmiausia pasirenkamais vaistais. Nors jų veiksmingumas prilygsta TCA, jie sukelia potencialiai letalios hipertenzinės krizės ar serotonino sindromo (žr. žemiau) riziką pacientams, kurie vartoja tiramino turinčių produktų (pvz., išlaikytą sūrį, išlaikytą ar konservuotą mėsą, sojos padažą ir sojos pupelių prieskonius, sūdytą žuvį ir raudoną vyną; žiūrėti gamintojo užrašus etiketėse) ar gydosi tam tikrais vaistais (B lygis) (Amerikos psichiatrų asociacija, 2000).

2.1.2. Palyginamasis efektyvumas ir toleravimas

Dauguma TCA nesiskiria pagal efektyvumą, tačiau turi skirtingus šalutinių poveikių profilius (A lygis) (3 lentelė) (Hotopf ir kt., 1997). Vertinant SSRI, metaanalizė nerodo didesnių efektyvumo skirtumų tarp atskirų preparatų (A lygis) (Edwards ir Anderson, 1999).

Apskritai kliniškai reikšmingesnių skirtumų tarp TCA ir SSRI nėra (A lygis) (Möller ir kt., 1994; Anderson, 2000; Amerikos psichiatrų asociacija, 2000; Bech ir kt., 2000; Geddes ir

kt., 2001). Viena 102-jų atsitiktinės atrankos kontroliuojamų tyrimų metaanalizė pateikė įrodymų, kad TCA gali būti šiek tiek veiksmingesni už SSRI gydant hospitalizuotus ir sunkiai sergančius ligonius (A lygis) (Anderson, 2000; Amerikos psichiatrų asociacija, 2000; taip pat žiūrėti Danijos universiteto antidepresantų 1986 grupę, 1990). Tačiau kita metaanalizė, apėmusi mažesnių tyrimų skaičių ir atlikta pagal kitokią metodologiją, nurodė, jog TCA pranašumas, palyginti su SSRI, nepasiekė statistiškai patikimo skirtumo (Geddes ir kt., 2001).

Apskritai SSRI yra toleruojami geriau nei TCA bei pasižymi mažesniu vaistų vartojimo nutraukimo dažniu (A lygis) (Simon ir kt., 1996; AHCP, 1999; Anderson, 2000; Bech ir kt., 2000; Peretti ir kt., 2000; taip pat žr. Vaswani ir kt. Apžvalga, 2003). SSRI yra saugesni ir geriau toleruojami nei tricikliai ir tetracikliai antidepresantai, sukelia mažiau anticholinerginių šalutinių poveikių ir pasižymi mažesniu toksiskumu širdžiai ir kraujagyslėms (A lygis) (Mace ir Taylor, 2000; Peretti ir kt., 2000; Ray ir kt., 2004). Dėl to SSRI ir kiti „naujesnieji“ antidepresantai yra pirmos eilės vaistai lengvai (kai reikia) ir vidutinio sunkumo depresijai gydyti, ypač poliklinikoje ir pirminėje sveikatos priežiūros grandyje bei sergantiesiems širdies ligomis (Kasper, 199; Shores ir kt., 1998; Sauer ir kt., 2001; Alvarez ir Pickworth, 2003).

2.1.3. Polinkis į savižudybę

Pavojingiausia didžiosios depresijos komplikacija – savižudybė. Jos rizika turi būti įvertinta iš pat pradžių ir gydymo metu nuolat peržiūrima. Bendrosios praktikos gydytojui įtarimų apie galimą savižudybę turi kilti, esant tokiems veiksniams: nuotaikos sutrikimas; prasta impulsų kontrolė; amžius ir lytis (20 ir 30 metų amžiaus vyrai, vyresni nei 50 metų amžiaus ir ypač labai seni vyrai; 40 ir 60 metų amžiaus moterys); buvęs mėginimas žudyti (vienas patikimiausių veiksnių); duomenys iš šeimos anamnezės apie: suicidinių elgesį, anksti pasireiškusį afektinį sutrikimą, priklausomybes (ypač priklausomybė nuo alkoholio); šeimyninė padėtis (vienišas, išsiskyres ar našlys); staigus socialinės padėties visuomenėje pasikeitimas (darbo netekimas, finansinės problemos, netikėtas išėjimas į pensiją); paramos stoka (Blumenthal, 1990; Appleby, 1992; Nordstrom ir kt., 1995a, 1995b; Angst, 1999b; Bostwick ir Pankratz, 2000; Möller, 2003). Jei pacientui kyla suicidinių minčių ar ketinimų, reikalingas rūpestingas stebėjimas ir gydymas, rekomenduojama siūsti į psichiatrijos skyrių ligoninėje (1 pav.). Gali tekti hospitalizuoti pacientą be jo sutikimo. Nedelsiant turi būti pradėta intensyviai gydyti, skiriant intensyvią farmakoterapiją ir psichoterapiją, sutelktą į psichosocialinius veiksnius. Nėra jokio specifinio „antisuicidinio“ medikamento.

Daugelis gydytojų gydymo režimą sėkmingai papildo antipsichotikais ar benzodiazepiniais (Furukawa ir kt., 2001). (Informacija apie depresijos su psichozės simptomais gydymo rekomendacijas pateikiama 2.6.1 [Antipsichotikai] skyriuje.)

Jei kyla įtarimų, kad pacientai gali perdozuoti vaistų, potencialiai letalinių medikamentų rekomenduojama išrašyti vienai savaitei (pvz., TCA ar negrįžtamus MAO inhibitorius), o pasirinktas antidepresantas turėtų būti reliatyviai saugus perdozavus (3 lentelė; AHCP, 1993).

Epidemiologiniai tyrimai parodė, kad pastarųjų dekadų lai-

² Santrumpos, vartojamos antidepresantų grupėms pažymėti, literatūroje skiriasi. Pvz., selektyvieji noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai yra trumpinami kaip NARI, NRI ar SNRI, selektyvieji serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai – SNRI arba SSNRI.

Gydymo rekomendacijos

3 lentelė. Antidepresantų šalutinių poveikių profiliai^a

Generinis pavadinimas (abėcėlės tvarka)	Anticholinerginis ^b	Pykinimas/gastrointestinaliniai	Sedacija	Nemiga/ažitacija	Seksualinės disfunkcijos	Ortostatinė hipotenzija	Svorio priaugis	Specifiniai šalutiniai poveikiai	Letališkumas perdozavus
<i>Agomelatine</i>	–	+	–	–	–	–	–		Žemas
<i>Amineptine</i>	–	+	–	++	+	+	+	Pripratimo pavojus (amfetaminui panašus poveikis)	Žemas
<i>Amitriptyline</i>	+++	–	+++	–	+	+++	+++	EKG pokyčiai ^c ; gali mažinti traukulių slenksčių	Aukštas
<i>Amoxapine</i>	+++	–	+	++	+	+	+	Hiperprolaktinemia	Aukštas
<i>Bupropion</i>	+	+	–	+	–	–	–		Žemas
<i>Citalopram</i>	–	++	–	++	++	–	–		Žemas
<i>Clomipramine</i>	+++	+	+	+	++	++	++	EKG pokyčiai ^c ; gali mažinti traukulių slenksčių	Vidutinis
<i>Desipramine</i>	+	–	–	++	+	+	+		Aukštas
<i>Dibenzepine</i>	+	–	+	–	+	+	+		Vidutinis
<i>Doslepine</i>	++	–	++	–	+	+	+		Aukštas
<i>Dothiepin</i>	+++	–	+++	–	+	+++	+++		Aukštas
<i>Doxepine</i>	+++	–	+++	–	++	+++	++		Aukštas
<i>Duloxetine</i>	–	++	–	++	+	–	–		Žemas
<i>Escitalopram</i>	–	++	–	++	++	–	–		Žemas
<i>Fluoxetine</i>		++		+					Žemas
<i>Fluvoxamine</i>	+	+++		+	+				Žemas
<i>Imipramine</i>	++	–	+	++	+	++	++	EKG pokyčiai ^c ; gali mažinti traukulių slenksčių	Aukštas
<i>Isocarboxazid</i>	+	+	–	++	+	++	+	Hipertenzinė krizė ^e ; serotonino sindromo rizika ^f	Aukštas
<i>Lofepramine</i>	+	–	+	++	+	+	+	EKG pokyčiai ^c ; gali mažinti traukulių slenksčių	Žemas
<i>Maprotiline</i>	++	–	++	–	+	++	++	Padidėjusi traukulių rizika	Aukštas
<i>Mianserin</i>	+	–	++	–	–	+	+	Kraujo diskrazija (retai)	Žemas
<i>Milnacipran</i>	–	++	–	++	++	–	–		Žemas
<i>Mirtazapine</i>	–	–	++	–	–	+	++		Žemas
<i>Moclobemide</i>	+	+	–	+	–	–	–		Žemas
<i>Nefazodone</i>	+	+	++	–	–	+	+	CYP3A4 ^d inhibicija	Žemas
<i>Nortriptyline</i>	+	–	+	+	+	+	+	EKG pokyčiai ^c ; gali mažinti traukulių slenksčių	Aukštas
<i>Paroxetine</i>	+	++	–	++	++	–	+	CYP3A6 ^d inhibicija	Žemas
<i>Phenelzine</i>	+	+	+	++	++	++	+	Hipertenzinė krizė ^e ; serotonino sindromo rizika ^f	Aukštas
<i>Protriptyline</i>	+++	–	+	++	+	++	+	EKG pokyčiai ^c ; gali mažinti traukulių slenksčių	Aukštas

3 lentelės tęsinys. Antidepressantų šalutinių poveikių profiliai^a

Generinis pavadinimas (abėcėlės tvarka)	Anticholinerginis ^b	Pykinimas/gastrointestinaliniai	Sedacija	Nemiga/ažitacija	Seksualinės disfunkcijos	Ortostatinė hipotenzija	Svorio priaugis	Specifiniai šalutiniai poveikiai	Letališkumas perdozavus
<i>Reboxetine</i>	–	+	–	++	+	++	–		Žemas
<i>Sertraline</i>	–	++	–	++	++	–	–		Žemas
<i>Setiptiline</i>	+	–	++	–	+	+	+		Vidutinis
<i>Tianeptine</i>	+	+	–	+	–	–	–	EKG pokyčiai ^c ;	Žemas
<i>Tranlycypromine</i>	–	+	–	++	+	++	–	gali mažinti traukulių slenksčių	
<i>Trazodone</i>	–	+	++	–	++	+	+	Hipertenzinė krizė ^e ; serotonino sindromo rizika ^f	Aukštas
<i>Trimipramine</i>	++	–	+++	–	+	++	++	Priapizmas (retai)	Žemas
<i>Venlafaxine</i>	–	++	–	++	++	–	–	EKG pokyčiai ^c ;	Aukštas
<i>Viloxazine</i>	–	+	–	++	–	–	–	gali mažinti traukulių slenksčių	
								Hipertenzija	Žemas
									Žemas

Paaškinimai:

Šalutinių poveikių stiprumas: +++ (aukštas/stiprus), ++ (vidutinis), + (žemas/lengvas), – (labai žemas/nėra).

^a šių antidepressantų šalutinių poveikių profilis nėra pilnas ir pateikiamas tik bendram palyginimui. Išsamius duomenis apie vaistų vartojimą ir potencialius šalutinius poveikius bei tarpusavio sąveiką galima rasti vadovėliuose, apžvalgose (pvz., Bezchlibnyk-Butler ir Jeffries, 1996; Benkert ir Hippus, 2005; Kent, 2000), pirminiuose literatūros šaltiniuose ar vaistų anotacijose, kurios pateikiamos prie vaisto jį parduodant;

^b čia minimi simptomai, kuriuos sukelia muskarininių receptorių blokada: burnos džiūvimas, prakaitavimas, neaiškus matymas, vidurių užkietėjimas ir šlapimo susilaikymas;

^c poveikis uždelstas;

^d tik šie inhibicijos efektai kepenų enzymui CYP450 yra kliniškai reikšmingi; daugiau žiūrėti Brosen, 1998 ir Kent, 2000;

^e rizika padidėja vartojant kartu su maistu, turinčiu didelį tiramino kiekį, ar su simpatomimetiniais vaistais;

^f kombinacijoje su serotoninerginiais vaistais.

kotarpiai savižudybių skaičius sumažėjo, o išrašomų receptų antidepressantams padaugėjo. Ir priešingai, vyksta debatai, ar konkretūs antidepressantai, ar antidepressantai apskritai potencialiai didina suicidinio elgesio riziką. Vis dėlto tokiam kontekste, kalbant apie savižudybių riziką, turėtų būti įvertinta, ar nepasireiškia tokios klinikinės būklės, kaip gretutiniai asmenybės sutrikimai ir netinkamas bipolinės depresijos gydymas, kurios taip pat susijusios su padidėjusia savižudybių rizika.

Yra kai kurių duomenų, kad gydymas SSRI, potencialiai ir kitomis antidepressantų klasėmis, kai kuriems pacientams gali padidinti polinkio į savižudybę riziką (ypač bandymų nusižudyti) (Möller, 2006*). Ši rizika gali išsryškėti jau pradinėje gydymo fazėje (Jick ir kt., 2004). Simon ir kolegos nurodo, kad suicido rizika didžiausia, kai lieka mėnuo iki gydymo antidepressantu pradžios, daug mažesnė pirmąją gydymo savaitę, vėliau krinta dar žemiau iki stabilaus lygio (duomenys iš kompiuterinių 65 000 depresija sergančių pacientų sveikatos bylų, Simon ir kt., 2006*). Khan ir kt. palygino savižudybių atvejus ir suicidinius bandymus gydant keletu „naujesniųjų“ antidepressantų ir placebo, ir nenustatė statistiškai patikimo skirtumo (Khan ir kt., 2000).

Tačiau aukščiau minėtos problemos paskatino oficialias įstaigas išplatinti oficialius išpėjimus (pvz., JAV Maisto ir vaistų administracija, 2005), ypač susijusius su vaikų ir paauglių psichiatrija, nes šioje grupėje daugelio antidepressantų

efektyvumas mažiausiai pastebimas. Priimant medicininius sprendimus, galima rizika turi būti rūpestingai įvertinta, drauge atsižvelgiant į gydymo antidepressantais privalumus. Prieš pradėdant gydyti antidepressantais, rekomenduojama surinkti kruopščią anamnezę, atkreipiant dėmesį į suicidinio elgesio rizikos veiksnius, ir numatyti artimą ligonio stebėjimą (pvz., kiekvieną savaitę pirmųjų gydymo savaičių laikotarpiu).

2.1.4. Pradinio gydymo efektyvumo įvertinimas

Bendrosios praktikos gydytojas gali įvertinti pradinio gydymo efektyvumą naudodamas įvairias vertinimo skales, pvz., tokias, kurias pildo pats pacientas, t.y. Beck depresijos skalę (angl. *Beck Depression Inventory*, BDI; Beck, 1961) ar 9-ių simptomų paciento sveikatos klausimyną (angl. *Patient Health Questionnaire*, PHQ-9; Spitzer ir kt., 1999). Galima naudotis skalėmis, kurias pildo sveikatos priežiūros specialistas, pvz., Hamilton depresijos skalę (angl. *Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D-17; Hamilton, 1960) ar Montgomery-Asberg depresijos vertinimo skalę (angl. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MADRS; Montgomery ir Asberg, 1979) (Rush ir Kupfer, 2001).

Atsakui į gydymą įvertinti rekomenduojami tokie kriterijai:

- Atsako nėra: simptomų sunkumas sumažėja ≤ 25 proc., palyginti su pradiniais duomenimis.
- Dalinis atsakas: simptomų sunkumas sumažėja 26–49 proc., palyginti su pradiniais duomenimis.

* Paskelbta vėliau, praėjus sisteminės literatūrinės paieškos terminui.

- Atsakas: simptomų sunkumas sumažėja ≥ 50 proc., palyginti su pradiniais duomenimis.
- Atsakas su liekamaisiais simptomais: atsakas su daline remisija.
- Remisija: pagal skalės duomenis depresijos simptomų nėra (kartais vadinama visišku atsaku ar visiška remisija; pvz., pagal HAM-D-17 rezultatas ≤ 7).

Praėjus maždaug 2–4 savaitėms, turi būti įvertinamas atsakas į gydymą ir, jei jis nepakankamas, reikia taikyti optimizuojančias strategijas. Gali prireikti iki 8–10 gydymo savaičių, kol pastebimas (įvertinamas) depresijos simptomų sumažėjimas (Rush ir Kupfer, 2001). Jei pradėtas gydymas turi būti nutrauktas dėl šalutinių poveikių, pereinama prie kitokio gydymo (gydymo galimybės pateiktos žemiau).

2.1.5. Kaip nustatoma, kad pradėtas gydymas buvo nesėkmingas

Kada nutraukti gydymą antidepresantu, turi nuspręsti gydytojas drauge su pacientu, nes tinkamo momento pasirinkimas gydymo plano keitimui yra nepaprastai svarbus. Per ankstyvas gydymo strategijos pakeitimas gali nulemti neteisingas išvadas, pvz., kad medikamentas buvo netinkamas, o tai savo ruožtu prislegia pacientą. Ir priešingai, pernelyg ilgai laukiant teigiamo atsako, pacientas verčiamas be reikalo kentėti, o liga užsitęsia.

Apskritai laikoma, kad, jei paciento būklė niekaip negerėja gydant nuo 2 iki 4 savaičių ir skiriant didžiausią leistiną antidepresanto dozę (2 lentelė), nepanašiu, kad, tebegydant tuo pačiu vaistu, vėliau bus gautas teigiamas atsakas. Jei paciento būklė pirmųjų dviejų–keturių savaičių laikotarpiu nors kiek gerėja, galima tikėtis, kad po 8–12 gydymo savaičių bus gautas pakankamas atsakas (Stasse ir kt., 1996; Szegedi ir kt., 2003). Esama įrodymų, kad vyresniems pacientams atsiranda atsakas į gydymą „senesniais“ antidepresantais vėliau (iki 12 savaičių, Katona, 1994). Tačiau nauji SSRI tyrimai rodo, jog nėra taisyklė, kad vyresniems pacientams reikia daugiau laiko, kol pasireiškia vaisto poveikis (Sackeim ir kt., 2005*).

2.1.6. Diagnostikos peržiūrėjimas ir gydymo antidepresantais optimizavimas

Prieš pakeičiant gydymo strategiją, pirmiausia reikia patikrinti diagnozę ir ar laikomasi paskirto gydymosi režimo. Gali turėti reikšmės farmakokinetiniai veiksniai, kurie veikia antidepresanto koncentraciją serume. Jei įmanoma nustatyti TCA koncentraciją plazmoje, tai gali padėti įvertinti dozės tinkamumą ir dozės pakeitimo būtinybę (žr. žemiau ir 2 lentelę). Fizinio ištyrimo ir laboratorinių tyrimo duomenų analizė gali padėti nustatyti kartu pasireiškiančias ligas, blogą skausmo kontrolę, nepsichiatrinių medikamentų vartojimą ar slaptą priklausomybę, nes tai gali sietis su depresijos epizodu. Nuolatiniai psichosocialiniai stresoriai taip pat gali būti blogo atsako į gydymą priežastis. Patartina ir peržiūrėti skiriamo vaisto dozę. Dažnai gydymo kokybę galima pagerinti padidinus antidepresanto dozę (3 pav.). Tokia strategija ypač naudinga pacientams, gydomiems TCA, mažiau jos tinkamumo įrodymų pacientus gydant SSRI (Baker ir kt., 2003). Licht ir Qvitzau net pastebėjo, jog, padidinus sertralino dozę, gaunamas blogesnis atsakas nei tuomet, kai gydoma ta pačia (vidutine) doze kitas penkias savaites (Licht ir Qvitzau, 2002). (Dėl apžvalgos žiūrėti Adli ir kt., 2005*.)

2.1.7. Terapinis vaistų koncentracijos stebėjimas

Terapinis vaisto koncentracijos stebėjimas (TVKS) – tai vaisto koncentracijos plazmoje matavimas, norint nustatyti, ar vaisto koncentracija didelė, maža, ar optimali terapinė. Kitos TVKS indikacijos – tai absorbcijos ir bendradarbiavimo įvertinimas. Kitaip nei daliai TCA, aiškaus ryšio tarp SSRI koncentracijos plazmoje ir klinikinio efektyvumo nėra, kaip nėra ir aiškios ribos, kurią viršijus, susidarytų toksinė koncentracija; todėl nuolatinis SSRI koncentracijos plazmoje stebėjimas negali būti rekomenduojamas (žr. Adli ir kt., 2005*). Antidepresantų koncentracija skirtingų pacientų plazmoje smarkiai skiriasi, nors gydoma panašiomis dozėmis (Hiemke ir Härter, 2000; Kent, 2000).

2.1.8. Gydymo parinkimas, kai pacientų atsakas į jį dalinis ar jo nėra

Nesvarbu, koks pasirinktas antidepresantas, mažiausiai 30 proc. depresijos atvejų pakankamo atsako į gydymą nebus (Thase ir Rush, 1995; Tranter ir kt., 2002; Nelson, 2003). Šiems atvejams pasiūlyta keletas gydymo strategijų (Amsterdam, 1991; Nolen ir kt., 1994; Marangell, 2001; Shelton, 2003; Pridmore ir Turnier-Shea, 2004). Pagrindinės strategijos yra: 1) perėjimas prie gydymo kitu, kitos klasės antidepresantu (pvz., SSRI pakeičiamas TCA); 2) perėjimas prie gydymo kitu tos pačios klasės antidepresantu (pvz., SSRI pakeičiamas kitu SSRI); 3) dviejų skirtingų klasių antidepresantų derinys (pvz., TCA ir SSRI); 4) gydymas antidepresantu papildomas kitu preparatu (pvz., ličiu ar skydliaukės hormonu), siekiant sustiprinti antidepresanto poveikį; 5) gydymas antidepresantu derinamas su psichoterapija. Šios strategijos buvo tiriamos su įvairiais preparatais ir jų deriniais, tačiau daugelis tyrimų nebuvo kruopščiai moksliskai išnagrinėti ar buvo dirbama su mažomis tiriamųjų grupėmis.

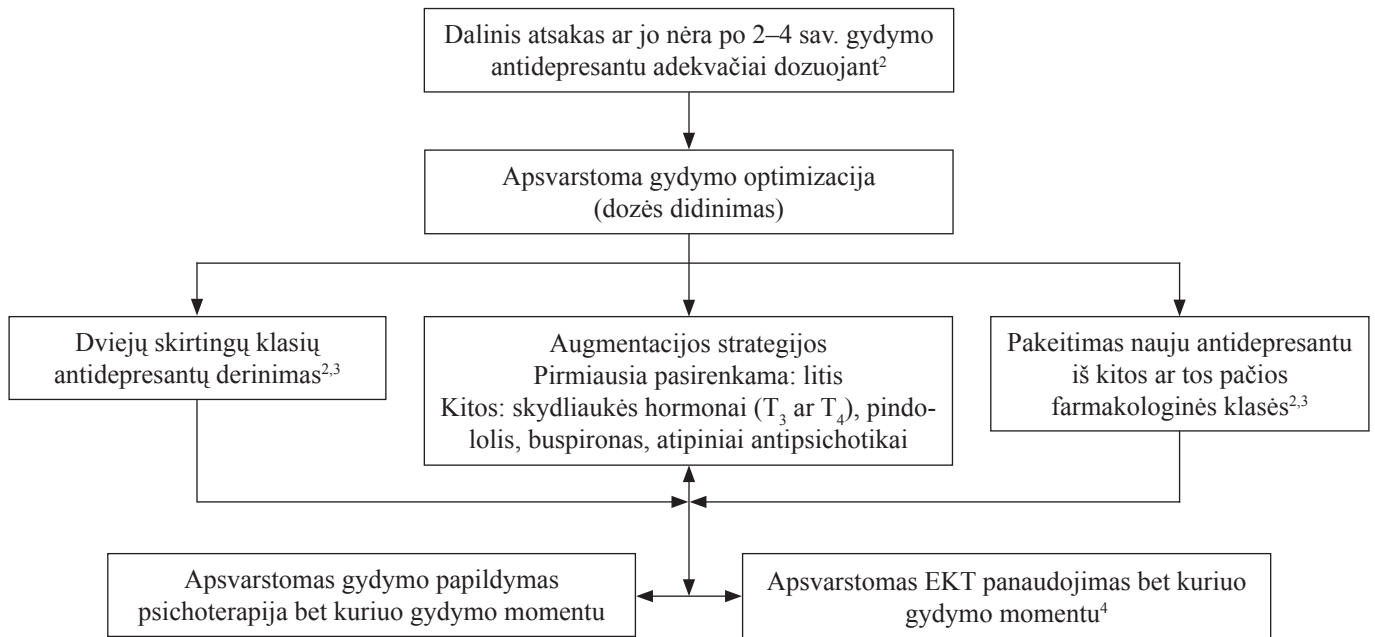
Šiuo metu nėra tvirtos vieningos nuomonės, kuriai iš strategijų teikti pirmenybę, kai nėra atsako į gydymą, nes iki šiol nėra atlikta jokio tikslaus atsitiktinės atrankos dvigubai aklo tyrimo, kuris padėtų rasti teisingą atsakymą (Crismon ir kt., 1999; Lam ir kt., 2004). Galų gale dalis autorių remia papildomas gydymo strategijas, pvz., ličiu, nes jos plačiau ištyrinėtos placebo kontroliuotų tyrimų metu.

2.1.8.1. 1 strategija: perėjimas prie gydymo kitu, kitos klasės antidepresantu

Šio būdo privalumai tie, kad iki minimumo sumažėja polifarmakoterapija, tai padeda išvengti toksinio veikimo ir negatyvios vaistų tarpusavio sąveikos, tai gali sukelti mažiau šalutinių poveikių ar vaistai bus geriau toleruojami, ir taip bus galima pagerinti paciento bendradarbiavimą (Reynaert-Dupuis ir kt., 2002; Thase ir kt., 2002; Fava ir kt., 2003b).

Strategijos trūkumai: iš dalies prarandamas pirminio antidepresanto poveikis ir sąlyginai ilgas laikotarpis, kol antrasis preparatas sukels antidepresinį poveikį (uždelstas poveikio pasireiškimas, palyginti su gydymo papildymu ar kelių vaistų derinimu). Dėl ilgesnės daugelio antidepresantų vartojimo trukmės nutraukimo procesą rekomenduojama ištęsti nuo 1 iki 2 savaičių, nes, staigiai nustojus vartoti, gali kilti nutraukimo reakcijų. Pereinant nuo gydymo negrįžtamais MAO inhibitoriais ar prieš pradėdant jais gydyti, reikia laikytis atsargumo ir

* Paskelbta vėliau, praėjus sisteminės literatūrinės paieškos terminui.



¹ dalinis atsakas: 26–49 proc. sumažėja simptomų sunkumas nuo gydymo pradžios; nėra atsako: ≤25 proc. sumažėja simptomų sunkumas nuo gydymo pradžios

² žr. 2 lentelę

³ atsargiai derinti su grįžtamo poveikio MAO inhibitoriais (žr. 2.1.8.2)

⁴ indikacijos žr. 2.3 skyriuje

3 pav. Pradinis gydymo parinkimas pacientams, sergantiems didžiuoju depresiniu sutrikimu, kuriems pasireiškia dalinis atsakas į gydymą arba kai jo nėra¹

dviejų savaitių išsivalymo laikotarpio (penkių savaitių, pereinant nuo gydymo fluoksetinu) (B lygis).

2.1.8.2. 2 strategija: perėjimas prie gydymo kitu tos pačios klasės antidepresantu

Serija atvirų tyrimų parodė, kad, nepasiekus atsako į gydymą vienu SSRI, lieka nuo 40 iki 70 proc. tikimybė, kad atsakas bus gydant kitu SSRI (C lygis) (Thase ir Rush, 1997). Kitas tyrimas parodė, kad, perėjus prie kito SSRI, atsakas pasiekiamas nuo 50 iki 60 proc. atvejų (Howland ir Thase, 1999).

2.1.8.3. 3 strategija: dviejų skirtingų klasių antidepresantų derinimas

Ši strategija leidžia neprarasti monoterapijos sukeliama dalinio atsako ir mažiau baiminamasi dėl depresijos eigos pablogėjimo, kai nutraukiamas gydymas tik iš dalies veiksmingu medikamentu. Jos trūkumams priskiriama padidėjusi vaistų tarpusavio sąveikos rizika, šalutinių poveikių stiprėjimas ir vaistų kaina. Nors klinikinėje praktikoje ši strategija dažnai taikoma, šios srities kontroliuojamų tyrimų yra mažai (C lygis, taikomas visiems deriniams, De Batista ir kt., 2003; Licht ir Qvitzau, 2002). Negrįžtamo veikimo MAO inhibitorių derinimo su SSRI ir kitais antidepresantais, kurie veikia serotonerginę sistemą (pvz., klomipraminas, venlafaksinas), reikia griežtai vengti dėl potencialios fatalinės sąveikos (serotonino sindromo). Panašiai reikia vengti ir SSRI derinių su L-triptofanu. (Žr. sisteminę derinių apžvalgą Dodd ir kt., 2005*.)

STAR*D (Nuoseklaus gydymo alternatyvos depresijos palengvinimui, angl. *The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) tyrimo metu pacientams, kuriems nebuvo

gautas patenkinamas atsakas gydant vien tik citalopramu, prie SSRI citalopramo pridėjus antros kartos antidepresantą bupropioną ar anksiolitiką bupironą, pasiekta apie 30 proc. remisija abiejose grupėse (Trivedi ir kt., 2006*, apie šio daugiaprofilinio perspektyviojo atsitiktinės atrankos depresija sergančių ambulatoriškai gydomų pacientų tyrimo metodikos klausimus žr. Rush ir kt., 2004).

2.1.8.4. 4 strategija: gydymo antidepresantu papildymas

Taikant šią strategiją, kai negaunama jokio ar pasiekiamas tik dalinis atsakas, papildomai paskiriama kito vaisto – ne antidepresanto. Tikslas – pagerinti gydymo kokybę. Vienas strategijos privalumų – kad nėra eliminavimo periodo, kai pereinama nuo vieno antidepresanto prie kito, ir išlieka pasiektas dalinis atsakas. Jei veiksminga, ši strategija gali sukelti greitą poveikį. Antra vertus, papildomas vaistas gali netikti pacientams, kuriuos gydant buvo pasiektas tam tikras pagerėjimas, ir jie gali atsisakyti rizikuoti, bijodami netekti jau pasiektų rezultatų.

Gydymui atsparios depresijos terapijai yra pateikta daugybė papildomųjų strategijų. Iš jų geriausiai dokumentuota (atlikta daugiau nei 27 atviri tyrimai ir 10 placebo kontroliuojamų unipolinės ir bipolinės depresijos ūminio gydymo fazės tyrimų) ir svarbiausia yra ličio terapija (A lygis, apžvalga: Fawcett, 2003; Bauer ir kt., 2006*). Taikant šią strategiją, litis yra pirmos eilės preparatas, skirtas gydymui antidepresantais papildyti (Bauer ir Döpfner, 1999). Nustatyta, kad litis sukelia papildomus poveikius derinant su plačiu spektru antidepresantų, tarp jų ir su TCA (Joffe ir kt., 1993; Katona ir kt., 1995) ir SSRI (Katona ir kt., 1995; Baumann ir kt., 1996; Zullino ir Baumann, 2001).

* Paskelbta vėliau, praėjus sisteminės literatūrinės paieškos terminui.

Dešimties perspektyviųjų tyrimų metaanalizė pateikė tvirtų įrodymų, kad, gydant unipolinę didžiąją depresiją, papildomas ličio skyrimas pranašesnis už placebo, ličio grupėje atsako lygis vidutiniškai siekė 41,2 proc., o placebo grupėje – 14,1 proc. (Crossley ir Bauer, spaudoje). Norint įvertinti paciento reakciją, ličio turi būti skiriama nuo dviejų iki keturių savaitių. Rekomenduojamos ličio dozės (apie 20–30 mmol/p.) paprastai pasiekia nuo 0,6 iki 0,8 mmol/l koncentraciją serume* (Bschor ir kt., 2003). Esant atsakui, papildomoji terapija ličiu turi tęstis mažiausiai 12 mėn. (Bauer ir kt., 2000; Bschor ir kt., 2002).

Skydliaukės hormonų poveikio gydymui atsparios depresijos atveju tyrimai telkė dėmesį į T_3 kaip į papildantį skydliaukės hormoną. Daugybė atvejų serijų ir mažiausiai 13 perspektyviųjų tyrimų (9 atviri ir 4 kontroliuojami dvigubai akli) įvertino T_3 vartojimą; daugumos tyrimų metu buvo skiriama nuo 25 iki 37,5 mg/p., kad sustiprėtų TCA poveikis tais atvejais, kai atsako nebuvo (B lygis) (Joffe ir kt., 1993; Bauer ir Whybrow, 2001; Altshuler ir kt., 2001). Tačiau ne visų kontroliuojamų dvigubai aklių tyrimų metu vartojant T_3 rezultatai parodė tokį jo veiksmingumą. Po to atlikta metaanalizė nerado patikimų T_3 palankių duomenų (Aronson ir kt., 1996). Keliolikos atvirų tyrimų metu pranešta apie 50 proc. atsako į gydymą dažnį, kai gydymui atspariais atvejais buvo skiriamos didelės suprafiziologinės L-tiroksino (T_4) dozės (D lygis) (Bauer ir kt., 1998; Bauer ir kt., 2002c). Dėl galimų šalutinių poveikių skydliaukės hormonų turi būti skiriama atsargiai.

Viena iš naujesnių strategijų yra antidepresantų derinimas su atipiniu antipsichotiku. Atvirų tyrimų ir atvejų serijų duomenys palankūs tokiems deriniams ir gydymo papildymui (Ostroff ir Nelson, 1999; Barbee ir kt., 2004; Worthington ir kt., 2005). Tik vienas 8 savaitių dvigubai aklaus kontroliuojamas tyrimas užregistravo daug didesnį pacientų būklės pagerėjimą gydant deriniu su olanzapinu ir fluoksetinu nei gydant vien tik vienu iš minėtų vaistų ((Shelton ir kt., 2001b). Žr. Shelton ir kt., 2005 ir Corya ir kt., 2006 apie tolimesnius dvigubai aklaus atsitiktinės atrankos kontroliuojamus tyrimus)**.

2.2. Gydymas vaistažolėmis

Pacientams, kurie atsisako vartoti antidepresantų, kaip alternatyvą galima pasiūlyti vaistažolių preparatų. Nemažai kontroliuojamų tyrimų pateikia duomenų apie lot. *Hypericum perforatum* (jonažolės) augalinio ekstrakto didesnį nei placebo veiksmingumą trumpai gydant lengvus ir vidutinio sunkumo depresinius sutrikimus (A lygis) (Cochrane apžvalga, Linde ir Mulrow, 2001; atnaujinta Linde ir kt., 2005**). Atsaką į gydymą palyginus su TCA ir SSRI, atrodo, jog statistiškai patikimo skirtumo nėra (Linde ir kt., 2005). Tačiau neseniai atliktas multicentrinis placebo kontroliuojamas tyrimas nenustatė jonažolės pranašumo, palyginti su placebo, gydant sergančiuosius lengva ir vidutinio sunkumo depresija (Shelton ir kt., 2001a). Taigi, remiantis šiandien prieinamais duomenimis, negalima rekomenduoti jonažolės sunkiai depresijai gydyti (Wernecke ir kt., 2004).

Standartinė *hypericum* dozė yra 600–900 mg/p. Palygin-ti su TCA, šalutinis poveikis pasireiškia rečiau (Kim ir kt.,

1999). Taip pat nepakanka duomenų vidutinės ir ilgos trukmės gydymo efektyvumui ir šalutiniams poveikiams įvertinti (AHCPR, 1999; Linde ir Mulrow, 2001). Gydytojai praktikai turi atsiminti, kad *hypericum* gali sąveikauti su daugeliu skiriamų vaistų (pvz., ji gali sumažinti TCA bei ŽIV infekcijai gydyti skiriamų antiretrovirusinių preparatų koncentraciją kraujyje (Izzo, 2004)). Be to, esama abejonių dėl vaistažolių preparatų grynumo bei jų permainingo veiksmingumo.

2.3. Elektrokonvulsinė terapija

Indikacijos elektrokonvulsinei terapijai (EKT), kaip pirmos eilės gydymo priemonei, yra sunki didžioji depresija su psichozės požymiais, sunki DD su psichomotoriniu sulėtėjimu, „tikroji“ gydymui atspari DD (žr. 6.3), maisto atsisakymas ar kitos neįprastos situacijos, kai būtina skubi pagalba (pvz., sunkus sūcidiskumas, nėštumas) (Amerikos psichiatrų asociacija, 2000). Tokiais atvejais reikalinga specialisto konsultacija ir dažniausiai gydymas stacionare. Atsitiktinės atrankos gydymui atsparios depresijos tyrimas parodė, kad EKT daug labiau pagerino skalių, vertinusių nuotaikos sutrikimą, rezultatus nei paroksetinas (Folkerts ir kt., 1997). Metaanalizės rodo, kad EKT daug veiksmingesnė nei gydymas antidepresantais (buvo lyginama su TCA ir MAOI) (Pagnin ir kt., 2004). Apskritai palaikomasis gydymas reikalingas tiek gydant medikamentais, tiek EKT.

2.4. Psichoterapija

Nors psichoterapija ir nėra šių rekomendacijų dėmesio centre, jai tenka svarbus vaidmuo gydant depresija sergančius pacientus pirminėje sveikatos priežiūros grandyje. Lengvos depresijos atvejais, ji turėtų būti taikoma kaip pradinis gydymo metodas. Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia depresija, drauge su gydymu antidepresantais rekomenduotina taikyti ir psichoterapiją. Taip pat ir tokiems ligoniams, kuriems, gydant antidepresantais, pasiekiamas tik dalinis atsakas ar kuriems kyla problemų dėl gydymo jais režimo (Rush ir Thase, 1999).

Sergantiesiems didžioji depresija psichoterapijos priemonės pasirodė veiksmingos ūminės gydymo fazės metu ir apsaugant nuo atkryčio tęstinės gydymo fazės metu (Jarrett ir kt., 2001). Geriausiai ištirti psichoterapijos metodai depresijai gydyti: kognityvinė elgesio terapija (KET) (Rush ir kt., 1977; Beck ir kt., 1979; Glogauen ir kt., 1998; Dobson, 1989; Gaffan ir kt., 1995; Blackburn ir Moore, 1997; DeRubeis ir kt., 1999; Hollon ir kt., 1992; Petersen ir kt., 2004), elgesio terapija (Rehm, 1979; Bellack ir Hersen, 1983; Lewinsohn ir Clarke, 1984; Nezu, 1986; AHCPR, 1993; Jarrett ir kt., 1994), tarpasmeninė terapija (Klerman ir kt., 1984; Elkin ir kt., 1989; Schulberg ir kt., 1996; Markowitz, 2003) ir psichoterapinė kognityvinės elgsenos analizės sistema (CBASP) (McCullough, 2000; McCullough, 2003). Kai kurios iš šių psichoterapijos formų taip pat atrodo veiksmingos gydant vyresnio amžiaus žmonių depresiją (Hautzinger ir Welz, 2004; sisteminė apžvalga Hollon ir kt., 2005**). Empirinių duomenų apie kitokių psichoterapijos formų (pvz., psichodinaminės psichoterapijos) efektyvumą yra mažiau, tačiau tai nereiškia, jog jos neveiksmingos.

* Redakcijos pastaba: klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad išgėrus 300 mg ličio karbonato, ličio koncentracija serume gali pasiekti nuo 0,2 iki 0,4 mmol/l, o išgėrus 600 mg ličio karbonato – nuo 0,3 iki 0,6 mmol/l koncentraciją serume (<http://www.mentalhealth.com/drug/p30-102.html>). Vis dėlto ličio dozavimas visada turėtų būti individualus, stebint jo koncentraciją serume.

** Paskelbta vėliau, praėjus sisteminės literatūrinės paieškos terminui.

Antidepresantų ir psichoterapijos derinys yra daug efektyvesnis už vien tik farmakoterapiją (Burnand ir kt., 2002; de Jonghe, 2001; Jindal ir Thase, 2003; Keller ir kt., 2000). Tačiau vienas tyrimas nenustatė jokių antidepresantų ir psichoterapijos derinimo privalumų (de Jonghe ir kt., 2004).

Problemų sprendimo terapija (PST), kaip parodė vienas atsitiktinės atrankos kontroliuojamas tyrimas, gali būti efektyvi gydant depresinius sutrikimus pirminėje sveikatos priežiūros grandyje (Mynors-Wallis ir kt., 2000). PST taip pat veiksmingai mažina depresijos simptomus vyresniems asmenims (Alexopoulos, 2003). Kadangi PST galima užsiimti nebūnant specialistu, o vien tik po specialaus pasirengimo, taupant lėšas, tai gali būti nebloga formaliosios psichoterapijos alternatyva. Tačiau daugelyje šalių jos paprasčiausiai nėra arba jos nepakanka pirminės sveikatos priežiūros grandies įstaigose.

2.5. Šviesos terapija

Sezoninis afektinis sutrikimas (SAS) yra atskiras pasikartojančios didžiosios depresijos subtipas, pasireiškiantis atskirais metų laikais (Rosenthal ir kt., 1984; Amerikos psichiatrijos asociacija, 1994a). Laikoma, kad nuo 5 iki 10 proc. gyventojų, dažniausiai moterys, serga SAS (Kasper ir kt., 1989; Rosen ir kt., 1990). „Žiemos“ depresija yra dažniausiai pasitaikantis SAS tipas, kurio metu pacientai patiria klinikinius depresijos simptomus rudenį ir žiemą, tuo tarpu pavasarį ir vasarą būna visiškai remisija.

Pirmiausia pasirenkamas SAS gydymo būdas yra šviesos terapija, jei yra galimybių ją skirti ir jei pacientas sutinka (Alygis). SSRI, atrodo, yra nemažiau veiksmingi, tačiau simptomų pagerėjimo tenka laukti ilgiau bei kyla daugiau šalutinių poveikių (Lam ir kt., 1995; Ruhrmann ir kt., 1998; Lee ir Chan, 1999; Thompson, 2002). Išsamesnių apžvalgų ieškoti Golden ir kt., 2005* ir Pjerk ir kt., 2005*.

Šviesos terapijoje pirmenybė teikiama fluorescencinei lempai (kuri šviečia balta fluorescencine šviesa, o ultravioletinės bangos filtruojamos), kurios šviesos intensyvumas didesnis nei 2500 liuksų. Startinė „dozė“ yra 10000 liuksų 30–40 min. per dieną, procedūras skiriant rytais, kasdien, 2–4 savaites. Jei lempa spinduliuoja 2500 liuksų, tuomet procedūrai reikia dviejų valandų (Lam ir Levitt, 1999). Svarbu sėdėti tinkamoje padėtyje (pakankamai arti šviesos šaltinio, ne toliau kaip 50–80 cm, akys atmerktos). Paprastai per savaitę būklė pagerėja, tačiau visiškam atsakui pasiekti gali prireikti iki 4 savaitių. Neturint tinkamo šviesos šaltinio, galima skirti „natūralų šviesos gydymą“, t.y. kasdien rytais po 1 val. pasivaikščiojimo lauke, 2 ar daugiau savaitių (Wirz-Justice ir kt., 1996; Levitt ir kt., 2002).

Absoliučių kontraindikacijų šviesos terapijai nėra, kaip nėra ir duomenų, kad būtų pažeista akis ar tinklainė. Tačiau asmenys, kuriems yra regėjimo sutrikimo rizikos veiksnių, prieš pradėdami gydyti turi pasikonsultuoti su oftalmologu. Dažniausi šalutiniai poveikiai, apie kuriuos pranešė pacientai klinikinių tyrimų metu, – tai akių įtampa ar regėjimo sutrikimai, galvos skausmas, ažitacija, pykinimas, sedacija ir, labai retai, hipomanija ar manija. Šie šalutiniai poveikiai paprastai yra lengvi ir, laikui bėgant ar sumažinus šviesos dozę, praeinantys (Lam ir Levitt, 1999).

Tyrimų, vertinusių šviesos terapijos efektyvumą nesezoninei depresijai gydyti, metaanalizė nenustatė kokio nors sta-

tistiškai patikimo veiksmingumo skirtumo, palyginti su kontroline gydymu. Tačiau aukštos kokybės tyrimai bei tyrimai, nagrinėję gydymą, kai šviesos terapija skirta ryte, nustatė ryškios šviesos terapijos pranašumą (Cochrane apžvalga, Tuunai ir kt., 2004).

2.6. Papildomoji terapija

Intervencijos, kuriomis siekiama sukelti papildomus poveikius, vadinamos papildomąja terapija (Thase ir kt., 1998). Didžiąjai depresijai gydyti yra pasiūlyta papildomųjų farmakologinių ir nefarmakologinių gydymo metodų (Marangell, 2000). Žemiau pateikiama jų apžvalga: antipsichotikai, trankvilantai/anksiolitikai, miego deprivacija (priverstinė nemiga) ir fiziniai pratimai. Daugelis šių gydymo metodų gali padėti sumažinti nerimo/nemigos ir psichozės simptomus, kol pasiekiamas visiškas pasveikimas.

2.6.1. Antipsichotikai

Didžioji depresija gali sukelti kliesdesius ir haliucinacijas (Amerikos psichiatrijos asociacija, 2000). Pacientams, sergantiems depresija su psichoze, geriau tinka gydymas antidepresanto ir antipsichotiko deriniu nei tik vienu iš jų (Alygis) (Spiker ir kt., 1985; Rothschild ir kt., 1993; Thase, 2002; Shelton, 2003; Rothschild, 2003; Klein ir kt., 2004). Pradedant gydyti tokius pacientus, jau gydymo pradžioje rekomenduojama antidepresantą derinti su antipsichotiku (Alygis). Neseniai atlikta dviejų tyrimų (Spiker ir kt., 1985; Mulsant ir kt., 2001) metaanalizė teigia, kad triciklio antidepresanto derinys su tipiniu antipsichotiku buvo veiksmingesnis nei gydymas vien tik TCA, tačiau skirtumas nepasiekė statistiškai reikšmingo dydžio (Wijkstra ir kt., 2006*). Naujesnieji „atipiniai“ antipsichotikai (pvz., amisulpridas, aripiprazolis, olanzapinas, kvetiapinas, risperidonas, ziprazidonas) gali būti tinkamesni už tipinius (pvz., chlorpromazinas, flufenazinas, haloperidolis) ar klozapiną dėl mažesnės ekstrapiramidinių simptomų rizikos (Ostroff ir Nelson, 1999; Corya ir kt., 2003; Barbee ir kt., 2004; Masand, 2004). Tačiau reikia nepamiršti, kad atipiniai antipsichotikai didina metabolinio sindromo riziką.

Nėra patikimų palyginamųjų naujesniųjų (atipinių) ir senesniųjų (tipinių) antipsichotikų efektyvumo gydant depresiją su psichoze duomenų. Paprastai, gydant depresiją, skiriamos mažesnės antipsichotiko dozės nei gydant schizofreniją.

2.6.2. Trankvilantai/anksiolitikai

Nors pasaulyje trankvilantai (ypač benzodiazepinai), kaip papildomieji medikamentai, vartojami dažnai, daugelis ekspertų mano, kad apskritai benzodiazepinai reikšmingiau nuotaikos nepaveikia. Tačiau pagal neseniai paskelbtą apžvalgą daugelyje šalių depresija sergančius pacientus gydant antidepresantu, trankvilianto papildomai skiriama nuo 30 iki 60 proc. atvejų (Furukawa ir kt., 2001; Valenstein ir kt., 2004). Tokio populiarumo priežastis, matyt, ta, kad taip gydant pacientus pavyksta greitai sumažinti nerimą, ažitaciją ir nemigą, taip pat tai, kad didelė dalis (nuo 33 iki 85 proc. pagal tyrimus) pacientų, be didžiosios depresijos, dar serga ir nerimo sutrikimais. Sistemine apžvalgoje Furukawa ir kt. parodė, kad, gydant antidepresanto ir anksiolitiko deriniu, atsakas dažnai pasiekiamas greičiau, per 1–4 savaites, nei vien tik antidepresantais (nors skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas, praėjus 6–8 sa-

* Paskelbta vėliau, praėjus sisteminės literatūrinės paieškos terminui.

vaitėms, Furukawa ir kt., 2001). Vertinant anksiolitikų naudą reikia nepamiršti priklausomybės rizikos.

Kiekvienu individualiu atveju vertinant papildomosios terapijos benzodiazepiniais privalumus būtina nepamiršti galimos žalos (sedacijos, psichomotorinių ir kognityvinių sutrikimų, atminties sutrikimų, kitų centrinę nervų sistemą slopinančių preparatų poveikio sustiprinimo, gydymo sukeltos depresijos, priklausomybės vystymosi ir nutraukimo sindromo). Turintiems į tai polinkį asmenims priklausomybė ir tolerancija gali išsivystyti greičiau; todėl nereikėtų skirti benzodiazepinų pacientams, kuriems anksčiau būta piktnaudžiavimo/priklausomybės nuo alkoholio ar kitų medžiagų. Taip pat rekomenduojama, kad depresija sergantiems asmenims benzodiazepinų nebūtų skiriama ilgiau nei apie keturias savaites.

2.6.3. Miego deprivacija

Visiška ar dalinė miego deprivacija, ko gero, yra vienintelė antidepresinė intervencija, kuri teigiamai suveikia tą pačią dieną, sukeldama laikiną depresijos palengvėjimą maždaug 60 proc. pacientų (A lygis) (Kuhs ir Tölle, 1991; Wirz-Justice ir Van den Hoofdakker, 1999; Giedke ir kt., 2003). Tai patrauklus papildomasis didžiosios depresijos gydymo metodas, nes veikia greitai, neinvazinis, nebrangus ir daugumos pacientų gerai toleruojamas. Tačiau reikia nepamiršti, kad dauguma pacientų, kuriems būklė pagerėja, patiria atkrytį po vienos miego nakties (Wu ir Bunney, 1990; Giedke ir Schwarzler, 2002). Paprastai antidepresinis poveikis gali būti atkurtas, pakartojus visišką miego deprivaciją (B lygis) (Wiegand ir kt., 2001) ar atitinkamai derinant gydymą miego deprivacija ir miegojimo periodą (D lygis) (Riemann ir kt., 1999). Esama duomenų, kad ryškios šviesos terapija stabilizuoja antidepresinį dalinės miego deprivacijos poveikį (Neumeister ir kt., 1996).

2.6.4. Fiziniai pratimai

Jaunų sveikų žmonių tyrimai rodo, kad fizinis aktyvumas teigiamai veikia nuotaiką. Atviri didžiąja depresija sergančių pacientų tyrimai pateikė duomenų, kad papildoma kasdienė aerobikos pratimų programa sąlyginai greitai (po 14 dienų) pagerino jų būklę (Dimeo ir kt., 2001). Kritinė šio gydymo metodo apžvalga aptaria potencialų pratimų veikimo mechanizmą (Brosse ir kt., 2002). Nesant pakankamai geros kokybės tyrimų, šios gydymo strategijos efektyvumas negalėjo būti išanalizuotas atliekant metaanalizę (Lawler ir Hopker, 2001). Neseniai, atlikus atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 38 depresija sergantys pacientai, pastebėtas reikšmingas antidepresinis vaikščiojimo poveikis (Knubben ir kt., 2006*).

2.7. Kitos gydymo galimybės

Kartotinė transkranialinė magnetinė stimuliacija (angl. *repetitive transcranial magnetic stimulation* – rTMS) tiesiogiai stimuliuoja smegenų sritis per elektromagnetinę viją, padėta netoli galvos. Tyrimai, kuriais siekiama įvertinti rTMS, yra nevienalyčiai pagal taikytą dažnį ir stimuliacijos vietą, gauti rezultatai prieštaringi. Neseniai atlikta metaanalizė parodė, kad, palyginti su imitaciniu gydymu, vertinant tuoj po 2 savaičių gydymo kurso, šis metodas ne ką geresnis (Martin ir kt., 2003).

N.vagus stimuliacija (NVS) stimuliuoja smegenis netiesiogiai, per *n.vagus* (X galvinis nervas). Maždaug kišeninio

laikrodžio dydžio generatorius implantuojamas po oda kairėje krūtinės ląstos pusėje ir sujungiamas su bipoliniais elektrodais, kurie prijungti prie kairiojo *n.vagus* kakle. Teoriškai *n.vagus* aktyvinimas per kylančias skaidulas į *amygdala* ir kitas limbines struktūras gali pagerinti nuotaiką, nes jos, kaip žinoma, daro įtaką emocijoms ir nuotakai (George ir kt., 2000). Yra atlikti du nedideli atviri tyrimai, kurie parodė, jog atsako dažnis siekė apie 30 proc. (Sackeim ir kt., 2001; Marangell ir kt., 2002). Tyrimas, kontrolei taikant imitacinį stimuliavimą, pateikė duomenų (paskelbti jau pabaigus rinkti literatūroje paskelbtus duomenis šioms rekomendacijoms parengti), kurie iš esmės nerodė jokio skirtumo tarp atsako po 10 savaičių, bet rodė padidėjusį atsako lygį, gydant NVS, praėjus metams (Rush ir kt., 2005; George ir kt., 2005).

3. TĘSTINĖ DIDŽIOJO DEPRESINIO SUTRIKIMO GYDYMO FAZĖ

Tęstinio depresijos gydymo tikslas yra sumažinti atkryčio tikimybę šiuo pažeidžiamu laikotarpiu, kai jau depresijos simptomų nebėra (t.y. dabartinio depresijos epizodo sugrįžimo prevencija) (AHCPR, 1993). Tęstinio gydymo faze paprastai laikomas 6 mėnesių periodas, kuris pradedamas iš karto pasiekus visišką remisiją. Tačiau kai kurie autoriai tęstinį depresijos gydymą rekomenduoja taikyti 9 mėnesius (Reimherr ir kt., 1998; Hirschfeld, 2001; Rush ir Kupfer, 2001). Pacientams, kuriems anksčiau yra buvę ilgų depresijos epizodų, tęstinį gydymą rekomenduojama taikyti ilgiau negu 9 mėnesius (Rush ir Kupfer, 2001). Kadangi rezidualiniai depresijos simptomai (dalinė remisija) yra svarbūs ankstyvą atkrytį prognozuojantys požymiai, gydyti rekomenduojama tol, kol šie simptomai išnyks (Paykel ir kt., 1995).

Placebu kontroliuojamų tęstinio gydymo klinikinių tyrimų metu atkryčių dažnis placebo vartojusiųjų grupėje svyravo nuo 31 iki 80 proc., palyginti su daug retesniu atkryčių dažniu nuo 0 iki 31 proc. aktyvaus medikamentinio gydymo grupėje (Prien ir Kupfer, 1986; Prien, 1990; Geddes ir kt., 2003). Rekomenduojama, kad tęstinės fazės metu būtų skiriama to paties vaisto, kuris buvo veiksmingas ūminės fazės gydymo metu, ir ta pati dozė (*įrodymų lygis A*) (Thase, 1999; Rush ir Kupfer, 2001). Jei tęstinio gydymo fazės metu nepasireiškia atkrytis, rekomenduojama palaipsniui nutraukti antidepresantų vartojimą (Rosenbaum ir kt., 1998). Siekiant įsitikinti remisijos stabilumu, pacientas turi būti kruopščiai stebimas nutraukiant gydymą ir kurį laiką jį nutraukus (APA, 2000). Jei pastebima, kad grįžta depresijos simptomai, vaistas ta pačia doze turi būti skiriamas dar mažiausiai kitus 6 mėnesius ir tik po to bandoma vėl jo vartojimą nutraukti. Jei ūminėje fazėje buvo sėkmingai taikyta augmentacija ličiu, tęstinėje fazėje yra veiksmingiau taikyti antidepresanto ir ličio derinį negu antidepresantą ir placebo (Bauer ir kt., 2000; Bschor ir kt., 2002).

4. DIDŽIOJO DEPRESINIO SUTRIKIMO PALAIKOMOJO GYDYMO FAZĖ

4.1. Pagrindiniai palaikomojo gydymo principai

4.1.1. Tikslai ir indikacijos

Ilgalaikio palaikomojo (profilaktinio) gydymo tikslas yra

* Paskelbta vėliau, praėjus sisteminės literatūrinės paieškos terminui.

depresijos pasikartojimo, suicido ir lėtinės ligos eigos išsivystymo prevencija. Pasikartojimu laikomas depresijos epizodas, pasireiškiantis po visiškai asimptominio periodo (remisijos), kuris tęsiasi ne trumpiau kaip 6 mėnesius (pasveikimo) (Frank ir kt., 1991; Kupfer, 1993; Keller, 2002). Skiriant palaikomąjį gydymą, reikia atsižvelgti į paciento ligos eigą ir jo gydymo istoriją. Nors nėra tikslių rekomendacijų, kada reikia pradėti profilaktinį gydymą, aišku, kad jis yra indikuotinas esant didelei pasikartojimo rizikai (Brunello ir kt., 1995; Angst, 1999a; Dawson ir kt., 1998; Paykel, 2001; Hirschfeld, 2001) (4 lentelė). Paciento nusiteikimas, funkcionavimo sutrikimo laipsnis ir šalutiniai poveikiai tęstinės depresijos gydymo fazės metu taip pat yra svarbūs veiksniai, nulemiantys, ar bus skiriamas palaikomasis gydymas (AHCPR, 1993; APA, 2000).

4.1.2. Gydymas

Pagrindinis pasikartojančio depresinio sutrikimo ilgalaikio gydymo sudėtinės dalys yra šios: 1) psichoedukacija, 2) farmakoterapija, 3) kruopštus paciento stebėjimas. Palaikomojo gydymo metu yra svarbus bendradarbiavimas (angl. *compliance*), mokymas ir geras terapinis aljansas su pacientu ir jo šeima (Kupfer, 1993). Paciento ir jo šeimos paruošimas palaikomajam gydymui turi apimti šiuos esminius elementus: ligos eigos aptarimas, gydymo galimybės, vaistų veiksmingumas ir šalutiniai poveikiai, (kasdien) savęs vertinimo instrumentų naudojimas siekiant įvertinti nuotaikos pasikeitimus bei ankstyvus depresijos atkryčio ar pasikartojimo išpėjamuosius požymius, ilgalaikės perspektyvos ir numatoma gydymo pabaiga. Taip pat yra svarbu perspėti pacientą, kad, siekiant parinkti tinkamiausią gydymo metodą, gali būti išbandyti keli gydymo variantai.

Vizitų dažnis gali svyruoti nuo kasmėnesinių vizitų iki vizitų kas 3–6 mėn., jei paciento būklė stabilu. Vizitų metu atliekamas (trumpas) psichiatrinis įvertinimas ir bendros būklės stebėjimas (pvz., šalutinių poveikių, vaistų koncentracijos kraujyje). Jei paciento būklė nėra stabilu, reikia dažnesnių vizitų. Jei palaikomojo gydymo metu susergama kitomis ligomis, skirdamas gydymą gydytojas turi atsižvelgti į galimą vaistų tarpusavio sąveiką (5 lentelė). Pacientai ir/ar jų šeimos turi būti išmokyti, kad reikia informuoti gydantį gydytoją, jei vėl pasireikštų depresijos simptomai.

4.2. Palaikomojo gydymo fazės farmakoterapija

4.2.1. Veiksmingumo įrodymai

Farmakoterapijos, ypač antidepresantų ir ličio, veiksmingumas gydant pasikartojančią unipolinę depresiją yra labiausiai ištirtas. Šie vaistai daugelyje kontroliuojamų klinikinių tyrimų palaikomosios fazės metu yra veiksmingi atkryčių prevencijai (Solomon ir Bauer, 1993; AHCPR, 1993; AHCPR, 1999; Davis ir kt., 1999; Hirschfeld, 2001).

Pirmiausia pasirenkamas unipolinės depresijos gydymo būdas yra arba antidepresantas, kurio vartojant buvo pasiekta remisija ūminėje/tęstinėje fazėje, arba litis (NIMH *Consensus Development Conference*, 1985; AHCPR, 1993; Prien ir Kocsis, 1995; APA, 2000; Paykel, 2001). Tikėtinos priežastys, dėl ko antidepresantai dažniau pasirenkami už litį, yra tai, kad pacientai paprastai antidepresantais buvo gydomi ūminės ir tęstinės fazių metu ir teikia pirmenybę vaistams, kurių vartojant nereikia reguliaraus kraujo tyrimo. Pasirinkimui svarbiausią reikšmę turi paciento individualus atsakas ir antidepresantų

4 lentelė. Veiksniai, susiję su padidėjusia didžiosios depresijos pasikartojimo rizika

- trys ar daugiau didžiosios depresijos epizodų
- didelis pasikartojimų dažnis (pvz., du epizodai per 5 m.)
- paskutinis epizodas prieš metus
- liekamieji simptomai tęstinės gydymo fazės metu
- liekamieji subsindrominiai simptomai remisijos metu
- gretutinė distimija („dviguba depresija“)
- epizodų sunkumas (polinkis į savizudybę ir psichozės simptomai)
- ankstesnis epizodas ilgesnis
- atkrytis po vaistų vartojimo nutraukimo
- kartu pasireiškianti priklausomybė
- kartu pasireiškiantis nerimo sutrikimas
- šeimininėje anamnezėje – sunki depresija pirmos eilės giminaičiams
- ligos pradžia iki 30 metų amžiaus
- amžius – 60–65 metai ir daugiau

ar ličio toleravimas (Schou, 1997). Pasirenkant palaikomąjį gydymą, taip pat turi būti atsižvelgiama į paciento teikiamą pirmenybę ir palaikomojo gydymo patirtį.

4.2.1.1. Antidepresantai

Dauguma pacientų antidepresantų vartoja ūminės ir tęstinės fazių metu. Siekiant išvengti depresijos pasikartojimo, rekomenduojama tęsti antidepresanto, kuris buvo veiksmingas ūminėje ir tęstinėje fazėje, vartojimą ta pačia doze ir palaikomojo gydymo fazės metu (*irodymų lygis B*) (Frank ir kt., 1993; Franchini et al., 1998; Geddes ir kt. sisteminė metaanalizė apžvalga, 2003).

Net lengvi ar vidutinio sunkumo šalutiniai poveikiai palaikomosios fazės metu gali pabloginti bendradarbiavimą su pacientu, taigi ir pasunkinti simptomus bei padidinti depresijos pasikartojimo tikimybę. Vaistų su silpnais šalutiniais poveikiais negu TCA vartojimas gali pagerinti pacientų bendradarbiavimą. „Nauji“ antidepresantai sukelia mažiau ilgalaikių šalutinių poveikių negu senesni tricikliai ar keturcikliai (Peretti ir kt., 2000; AHCPR, 1993, 1999; APA, 2000; Masand ir Gupta, 2002).

4.2.1.2. Litis

Ličio vartojimas pasikartojančios unipolinės depresijos palaikomajam gydymui yra plačiai pripažintas (*irodymų lygis A*) (Goodwin ir Jamison, 1990; Schou, 1997; Dunner, 1998; Coppen, 2000; Paykel, 2001; Fawcett, 2003). Dvi metaanalizės įrodė, kad litis yra veiksmingesnis už placebą unipolinės depresijos pasikartojimo profilaktikai (Souza ir Goodwin, 1991; Burgess ir kt., 2003), bet tik vienoje iš jų rezultatai buvo statistiškai reikšmingi (Souza ir Goodwin, 1991). Kaip rodo per paskutinį dešimtmetį sukaupti retrospektyviųjų ir perspektyviųjų tyrimų duomenys, ilgalaikė profilaktika ličiu gali sumažinti suicidų riziką ir net normalizuoti padidėjusį mirtinumą (*irodymų lygis C*) (Coppen ir kt., 1990; Müller-Oerlinghausen, 1992, 1994; Tondo ir kt., 1997; Schou, 2000; Tondo ir kt., 2001; Coryell ir kt., 2001; Goodwin ir kt., 2003).

Paprastai palaikomojo gydymo fazėje rekomenduojama palaikyti ličio koncentraciją serume nuo 0,5 iki 0,8 mmol/L (mEq/L), matuojant 12 val. po paskutinės ličio dozės (Schou, 1989). Pacientams iki 60 metų amžiaus ši rekomenduojama koncentracija serume pasiekama vartojant vaisto 12–30 mmol

Gydymo rekomendacijos

5 lentelė. Sąveika su kartu vartojamais vaistais

Vaistai	Sąveika
TCA	
α_1 adrenoreceptorių antagonistai (<i>prazosine</i>)	Padidėjusi AKS sumažėjimo rizika
Anestetikai/raumenų relaksantai (<i>halothane, pancuronium, gallamine</i>)	Padidėjusi aritmijų rizika
Antacidai, adsorbentai	Galbūt mažina antidepresantų kiekį kraujyje
Antiaritminiai (<i>chinine, lidocaine, disopyramide, procainamide, propafenone</i>)	Pailgėja intrakardialinio laidumo laikas, sumažėja miokardo kontrakcija iki nepakankamumo
Antikoagulantai (<i>warfarin</i> , galbūt <i>phenprocoumon</i>)	Padidėjęs antikoaguliacinis poveikis su ilgesniu kraujavimo laiku
Kontraceptikai	Daugiau TCA šalutinių poveikių, pastebėtas mažesnis TCA kiekis kraujo plazmoje ir dėl to gali būti mažesnis antidepresantų veiksmingumas
Geriamieji vaistai nuo diabeto	Padidėjęs vaistų kiekis kraujo plazmoje ir dėl to ryškesnis cukraus kiekį mažinantis poveikis
Vaistai nuo grybelio (<i>fluconazole, ketoconazole</i>)	Didėja TCA kiekis kraujo plazmoje ir dėl to daugiau šalutinių poveikių
β blokatoriai	Didesnis AKS mažėjimas, padidėjęs propranololio ir TCA kiekis kraujo plazmoje, todėl ryškesni jų šalutiniai poveikiai; propranololis gali pasunkinti ar indukuoti depresiją
Kalcio antagonistai (<i>diltiazem, verapamil</i>)	Didina, pvz., imipramino kiekį kraujo plazmoje, dėl to daugiau šalutinių poveikių
<i>Carbamazepine</i>	TCA kiekio sumažėjimo rizika plazmoje dėl enzymų (CYP) indukcijos
<i>Cimetidine</i>	Didėja TCA kiekis kraujo plazmoje ir dėl to daugiau šalutinių poveikių
<i>Cisapride</i>	Didėja antidepresantų kiekis kraujo plazmoje ir dėl to daugiau šalutinių poveikių
Diuretikai	Padidėjusi AKS sumažėjimo rizika
Insulinas	Galbūt padidėja insulino poveikis
Nikotinas, rūkymas	Galimas TCA kiekio sumažėjimas plazmoje
<i>Omeprazole</i>	Galimas TCA kiekio padidėjimas plazmoje su daugiau šalutinių poveikių
<i>Rifampicine</i>	Mažėja TCA kiekis plazmoje, todėl galimas antidepresinio poveikio sumažėjimas
SSRI	TCA kiekio padidėjimo rizika plazmoje dėl enzymų (CYP) slopinimo
SSRI	
Antiaritminiai (<i>propafenone, flecainide</i>)	Slopina metabolizmą, potencialiai didindami antiaritmikų kiekį kraujo plazmoje
Antikoagulantai (<i>phenprocoumon, warfarin</i>)	<i>Fluvoxamine</i> gali padidinti varfarino kiekį. Gali padidinti kraujavimą
Geriamieji vaistai nuo diabeto	Gali padidinti vaistų nuo diabeto cukraus kiekį mažinantį poveikį kraujyje
Antihistaminikai (<i>terfenadine, astemizole</i>)	Ilgina intrakardialinio laidumo laiką ir aritmijas
β blokatoriai	Slopina paroksetino metabolizmą, todėl gali padidėti jo kiekis kraujo plazmoje, o kartu ir šalutiniai poveikiai
<i>Carbamazepine</i>	<i>Carbamazepine</i> kiekio padidėjimo kraujo plazmoje rizika
<i>Cimetidine</i>	Slopina paroksetino metabolizmą, todėl gali padidėti jo kiekis kraujo plazmoje, o kartu ir šalutiniai poveikiai
<i>Cisapride</i>	Didėja antidepresantų kiekis kraujo plazmoje ir dėl to daugiau šalutinių poveikių
<i>Digitoxine</i>	Gali mažėti digitoksino kiekis plazmoje, o kartu ir jo poveikis
Imunosupresantai	<i>Fluvoxamine</i> ir <i>fluoxetine</i> didina imunosupresantų kiekį kraujo plazmoje
<i>Theophyllin, coffein</i>	<i>Fluvoxamine</i> slopina teofilino metabolizmą, todėl didėja teofilino šalutiniai poveikiai
<i>Tramadole</i>	Centrinio serotonino sindromo rizika
Venlafaxine	
β blokatoriai	Slopinamas β blokatorių metabolizmas, todėl potencialiai didėja šių vaistų kiekis kraujo plazmoje, o kartu ir jų šalutiniai poveikiai
<i>Carbamazepine</i>	<i>Venlafaxine</i> kiekio sumažėjimo kraujo plazmoje rizika dėl enzymų (CYP) indukcijos
SSRI	Dėl sumažėjusio metabolizmo gali padidėti venlafaksino kiekis kraujo plazmoje
<i>Tramadole</i>	Centrinio serotonino sindromo rizika
MAO inhibitoriai	
Serotoninerginiai vaistai (ypač SSRI)	Poveikių potenciacija ir centrinio serotonino sindromo rizika
Simpatomimetiniai vaistai (adrenalinas ir kiti katecholaminai, efedrinas)	Hipertenzinės krizės rizika

per parą (azijiečiams – apie 10–20 mmol), o vyresniems pacientams – nuo 6 iki 12 mmol/p. (taip pat žr. Birch ir kt., 1993). Nėra jokio veiksmingumo skirtumo, ar litis vartojamas viena, ar du kartus per parą. Kai kurie pacientai vienkartinį ličio vartojimą ilgalaikio gydymo metu pripažįsta kaip patogesnę ir sukelti mažiau šalutinių poveikių. Geriau yra toleruojamos lėtai atsipalaiduojančios ličio formos.

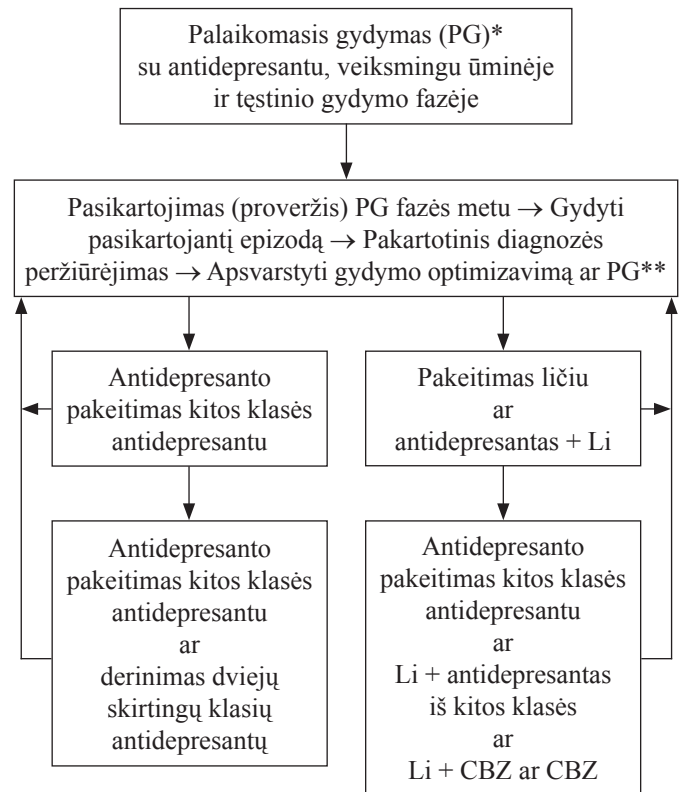
Palaikomojo gydymo ličiu pranašumas yra ilgalaikė visame pasaulyje sukaupta gydymo šiuo medikamentu patirtis. Dauge-lyje šalių ilgiau kaip 30 metų veikia ir yra pripažintos specializuotos ličio klinikos, kuriose gydomi afektiniais sutrikimais sergantys pacientai ir ilgą laiką vertinami gydymo ličiu šalutiniai poveikiai (Schou, 1997). Šalutiniai ličio poveikiai papras-tai priklauso nuo dozės ir dažnai jų gali būti išvengta arba jie gali būti susilpninti kiek sumažinus dozę (APA, 1994b). Galimi šie šalutiniai poveikiai: rankų tremoras (sumažinamas skiriant β blokatorių), struma ir hipotiroidizmas (jam neutralizuoti ir pasiekti eutirozinę būklę papildomai skiriamas L-tiroksinas (L-T₄)), sumažėjęs inkstų sugebėjimas koncentruoti šlapimą ir dėl to atsirandanti poliurija ir/ar polidipsija (atkreipti dėmesį į dehidrataciją, galima sumažinti dozę), svorio augimas (tam reikia saikingos dietos ir fizinių pratimų), virškinamojo trakto sutrikimų, tokių kaip pykinimas, dispepsija, laisvi viduriai (problemos išsprendžiamos vartojant ličio valgio metu, keičiant ličio preparatą ar mažinant dozę) ir kai kuriais atvejais atminties pablogėjimas bei mąstymo sulėtėjimas (išsprendžia-ma mažinant dozę) (Birch ir kt., 1993; APA, 1994b). Mažam procentui ilgiau negu metus ličiu gydytų pacientų gali padidėti kreatinino koncentracija. Tačiau, jei pacientai gydomi ličiu 15 ar daugiau metų, labiau tikėtinas tiek glomerulų, tiek inkstų kanalėlių funkcijos sutrikimas (Bendz ir kt., 1994).

Ilgą laiką gydant ličiu, rekomenduojama reguliariai tirti li-čio kiekį serume (nuo 3 iki 5 kartų per metus ir dažniau, jei to reikia dėl klinikinės būklės, pvz., ankstyvose gydymo stadijo-se, vyresniems pacientams arba pasikeitus klinikinei būklei), skydliaukės funkciją (pvz., skydliaukę stimuliuojančio hormo-no (TSH) lygį) ir inkstų funkciją (kreatinina) (vieną ar du kar-tus per metus) (Birch ir kt., 1993; APA, 1994b; Schou, 1997; Kleiner ir kt., 1999). Ličio koncentracijos matavimo tikslas yra įsitikinti, kad nustatoma arba pakankamai didelė ličio koncen-tracija, arba ji yra sumažėjusi ir reikia laiku imtis priemonių ličio koncentracijai normalizuoti. Taip pat yra svarbu pacientus ir jų šeimas išmokyti atpažinti išpėjamuosius intoksikacijos li-čiu požymius.

Santykiškai mažai tyrimų lygina skirtingus vaistus, skiria-mus pasikartojančios unipolinės depresijos palaikomajam gy-dymui (Solomon ir Bauer, 1993). Litį su kitais antidepresantais lyginusių tyrimų metaanalizė neparodė įtikinamo ličio prana-šumo unipolinės ligos profilaktikai (Souza ir Goodwin, 1991). Tačiau karbamazepino veiksmingumo unipolinės depresijos profilaktikai įrodymai yra riboti, rezultatai rekomenduoja skirti karbamazepiną kaip alternatyvų gydymą pacientams, kurie ne-toleruoja ar kuriems neveiksmingas gydymas ličiu ar antidep-resantais (įrodymų lygis C) (4 pav.).

4.2.2. Simptominių pablogėjimo ir pasikartojimo gydymas

Trumpi, lengvi depresijos simptomai dažnai pasireiškia palaikomojo gydymo metu. Šie simptomai, priešingai negu pasikartojimas, nereikalauja specialių intervencijų ar pakeis-



Santrumpos: CBZ = karbamazepinas, PG = palaikomasis gydymas, Li = litis

* Palaikomoji elektrokonvulsinė terapija (EKT) pasirinktina pacien-tams, kuriems buvo atsakas į gydymą EKT ūminėje gydymo fazėje ar kuriems nebuvo veiksmingas gydymas skiriant dviejų ar daugiau vaistų palaikomojo gydymo metu

** Galima apsvarstyti papildomo psichoterapijos kurso paskyrimą

4 pav. Terapijos parinkimo schema didžiojo depresinio sutrikimo palaikomojo gydymo metu

ti palaikomojo gydymo planą. Gali būti naudingas psichiatro skiriamas dozės pakeitimas, nuraminimas ir trumpalaikis nerimo ir/ar nemigos gydymas benzodiazepiniais ar hipnotikais arba papildomas psichoterapijos kursas, padedantis susidoroti su specifiniais psichosocialiniais stresoriais (Rush, 1999).

Per ligos pasikartojimo prodrominę fazę daugeliui pacientų pasireiškia tam tikras iš anksto numatomas simptomų šablonas. Kai depresijos epizodas pasikartoja nepaisant palaiko-mojo gydymo („proveržio“ epizodas), gydytojas susiduria su dideliu iššūkiu. Ankstyva intervencija gali sutrumpinti epizodą (Kupfer ir kt., 1989). Pasikartojimo „diferencinė diagnostika“ reikalinga įvertinant slaptą piktnaudžiavimą psichoaktyviomis medžiagomis, slaptas somatinės ligas (pvz., skydliaukės dis-funkcija), vaistų nevartojimą ar nereguliarų vartojimą ir nepa-gaidaujamus gyvenimo įvykius (Rush, 1999). Jei depresijos epizodas pasikartoja vartojant nuotaikos stabilizatorių ar an-tidepresanto, gali padėti gydymo optimizavimas (pvz., gydant ličiu padidinti vaisto koncentraciją serume iki viršutinės tera-pinio lygio ribos, jei sumažėjusi skydliaukės funkcija, – pridėti skydliaukės hormonų bei skirti papildomų psichoterapinių intervencijų ir konsultacijų). Jei paciento būklė nepagerėja op-timizavus gydymą, po tęstinio gydymo reikia skirti adekvatų ūminės fazės gydymą (žr. aukščiau).

4.2.3. Palaikomojo gydymo pasirinkimas gydant profilaktikai atsparią depresiją

Vis stiprėja supratimas, kad didelei daliai afektiniais sutrikimais sergančių pacientų profilaktinis gydymas vykdomas netinkamai. Pacientų, kuriems profilaktinio gydymo standartiniais preparatais (ličiu ar antidepresantais) metu liga pasikartojė, gydymas yra viena iš didžiausių svarstomų problemų gydant šiuos sutrikimus. Tačiau iš klinikinių tyrimų yra gauta maža duomenų, kurie galėtų būti nuorodos gydytojams, gydantiems nuo šių sutrikimų kenčiančius pacientus (Bauer ir Helmchen, 2000). 4 pav. algoritme pateikti kai kurie didžiaja depresija sergančių pacientų palaikomojo gydymo pasirinkimo variantai. Galimi gydymo pasirinkimai apima antidepresantų ir ličio derinimą, ličio ir karbamazepino derinimą, dviejų antidepresantų ir EKT derinimą (*įrodymų lygis D*).

4.3. Palaikomojo gydymo trukmė ir nutraukimas

Yra sunku numatyti optimalų ilgalaikio gydymo nutraukimo laiką. Atlikus 5 metus trukusį kontroliuojamą klinikinį tyrimą, gauti svarūs įrodymai, kad didžiausią naudą iš ilgalaikio profilaktinio gydymo gauna tie pacientai, kurie vartojo visą vaisto dozę bent 5 metus (*įrodymų lygis B*) (Kupfer ir kt., 1992). Kai kuriems pacientams palaikomojo gydymo reikia ilgą laiką (pvz., dešimtmečio), o kai kuriems – neribotą laiką (Rush ir Kupfer, 2001). 3 metų profilaktinis gydymas paprastai skiriamas pacientams, kuriems ligos pasikartojimas įvyko nepraėjus 5 metams nuo ankstesnio ar kuriems buvo sunku pasiekti remisiją. Ilgesnis negu 5 metų ar neterminuotas palaikomasis gydymas rekomenduojamas pacientams, kuriems yra didesnė rizika, taip pat tiems, kuriems po 2 ar 3 bandymų nutraukti vaistų vartojimą per 1 metus išsivystė kitas depresijos epizodas. Klinikinėje praktikoje antidepresantų vartojimas po palaikomojo gydymo visada turi būti mažinamas lėtai, per 4–6 mėn., tai leidžia anksti atpažinti įspėjamuosius pasikartojimo simptomus ir sumažinti nutraukimo sindromo riziką. Yra gauta pranešimų apie nutraukimo simptomus po bet kurios antidepresantų grupės vaistų vartojimo nutraukimo. Jie paprastai yra lengvi ir trunka trumpai, bet vis dėlto pacientui gali sukelti diskomfortą. Nutraukus SSRI ir SNRI nutraukimo simptomų pasireiškimo rizika yra didelė ir jie pasireiškia anksti, tai: galvos svaigimas, ataksija, virškinamojo trakto sutrikimai ir panašūs į gripą simptomai, taip pat miego sutrikimai (Viguera ir kt., 1998). Nutraukus ličio vartojimą, padidėja depresijos pasikartojimo rizika. Iš karto po ličio vartojimo nutraukimo yra didelė manijos ar depresijos epizodo rizika (Cavanagh ir kt., 2004), be to, tęsiasi debatai, ar unipoline depresija sergantiems pacientams vaistų vartojimo nutraukimas nesumažina jų veiksmingumo (žr. taip pat MacQueen ir Joffe, 2004). Specifinis nutraukimo sindromas iki šiol nėra tiksliai aprašytas (Schou, 1998).

Per nutraukimo periodą pacientas turi būti atidžiai stebimas. Siekiant išsiaiškinti, kuriems pacientams tikėtinas pasikartojimas nutraukus vaistų vartojimą, reikia stebėti bent 6 mėnesius (ir dar 6 mėnesius tuos, kam atrodo esanti didelė pasikartojimo rizika; Rush ir Kupfer, 2001). Nepaisant, kiek ilgai buvo tęstas palaikomasis gydymas, jį nutraukus, pacientui turi būti išaiškinta pasikartojimo rizika ir ankstyvi įspėjamieji požymiai.

4.4. Unipolinės depresijos pasikeitimas bipoliniu sutrikimu

Diagnozės pakeitimas bėgant laikui iš unipolinės depresijos

į bipolinį sutrikimą yra aprašomas 10–20 proc. pacientų (Angst ir kt., 1978; Akiskal ir kt., 1995; Solomon ir kt., 1997). Antidepresantai, ypač tricikliai, gali pagreitinti manijos išsivystymą kai kuriems pacientams, kurių depresija atrodo kaip unipolinė (Altshuler ir kt., 1995; Parker ir Parker, 2003). Jei perėjimas į maniją pastebimas unipolinės depresijos palaikomojo gydymo fazėje, reikia greitai mažinti antidepresantų vartojimą ir skirti reikalingą manijos epizodui gydymą (daugiau apie manijos gydymą žr. WFSBP bipolinio sutrikimo gydymo rekomendacijas).

4.5. Psichoterapija

Šios rekomendacijos fokusuojasi į biologinį (somaticinį) gydymą; taigi apie psichoterapiją vieną ar kartu su farmakoterapiją bus minima trumpai ir nėra pateikiama įrodymų patikimumo lygio. Vietoj to yra pateikiami literatūros šaltiniai, kuriais galima naudotis gilinantis šiais gydymo klausimais.

Palaikomoji psichoterapija, kaip vienintelis gydymo metodas išvengti depresijos pasikartojimo, kai nėra pakankamai tyrimų duomenų, nėra rekomenduojamas kaip pirmiausia pasirenkamas gydymo metodas, išskyrus atvejus, kai pacientai nenori ar negali vartoti medikamentų dėl tam tikrų priežasčių (pvz., nėštumo) (AHCPR, 1993). Tačiau kai kuriems pacientams tai yra pasirinktinis gydymas. Yra preliminarių duomenų, kad pasikartojimui išvengti gali būti veiksminga kognityvinė elgesio terapija (KET) (Teasdale ir kt., 2000; Jarrett ir kt., 2001; Vos ir kt., 2004), įskaitant pacientus, kurie buvo sėkmingai gydyti antidepresantais (Fava ir kt., 1998). Yra įrodymų, kad KET gali būti naudinga sergantiems pasikartojančia depresija pacientams (Fava ir kt., 1998; Paykel ir kt., 1999). Taip pat gali būti siūloma palaikomoji tarpasmeninė terapija (angl. *Maintenance interpersonal psychotherapy*, IPT-M) (Frank ir kt., 2000; Browne ir kt., 2002). Be to, alternatyvų lėtinės depresijos palaikomąjį gydymą gali pasiūlyti psichoterapinė sisteminė kognityvinė–elgesio analizė (angl. *cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy*, CBASP) (Klein ir kt., 2004).

5. LĒTINIŲ DEPRESINIŲ SUTRIKIMŲ GYDYMAS

Sergantieji lėtiniais depresiniais sutrikimais dažniausiai gydomi nepakankamai, blogėja jų socialinis funkcionavimas. Daugelis sergančiųjų lėtine depresija negydomi/ar gydomi nepakankamai (Keller M.B. ir kt., 1995).

5.1. Distimija

Pagal TLK-10, distimija – tai nuolatinė bloga nuotaika, kurios atskirų epizodų sunkumas ir trukmė neatitinka pasikartojančio depresinio sutrikimo (WHO, 1991). Pagal DSM-IV, distimija – tai lėtinis, mažiausiai dvejus metus trunkantis lengvos depresijos sindromas (APA, 1994). Daugeliui sergančiųjų distimija nustatoma ir didysis depresinis sutrikimas („dvejojpa“ depresija). Šiems pacientams, palyginti su sergančiais tik didžiaja depresija, tikimybė visiškai pasveikti yra mažesnė (APA, 2000). Tačiau, gydant „dvejojpa“ depresiją didžiosios depresijos laikotarpiu, pastebimas ir distimijos simptomų susilpnėjimas (Akiskal, 1994; Kocsis, 2003).

Distimija yra palyginti paplitęs sutrikimas – pasaulinių tyrimų duomenimis, paplitimas – 2,1 proc. (Wittchen, 2000; Waraich ir kt., 2004), o tikimybė susirgti gyvenimo laikotarpiu nuo 3,1 proc. (Weissman ir kt., 1988) iki 6,4 proc. (Kessler ir kt., 1994). Epidemiologinių tyrimų duomenimis, distimija dažnai

pasireiškia kartu (75 proc.) su kitais psichikos sutrikimais, pvz., didžiąja depresija, nerimo, priklausomybių sutrikimais (Klein ir Santiago, 2003). Distimija, subklinikinė ir mažąja depresija dažnai serga vyresnio amžiaus žmonės (Murphy ir kt., 2002).

5.2. Distimijos gydymas

Trūksta kontroliuojamų tyrimų, įvertinančių distimijos gydymą antidepresantais. Išsamios apžvalgos duomenimis, veiksmingi įvairūs antidepresantai (A lygis) (*World Psychiatric Association Dysthymia Working Group*, 1995). Nauja 15-os atsitiktinės atrankos kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenų metaanalizė nustatė, kad įvairūs vaistai (daugiausia antidepresantai, pvz., TCA, SSRI ir MAOI, yra veiksmingesni, palyginti su placebo. Atskirų vaistų grupių veiksmingumas nesiskyrė (De Lima ir Moncrieff, 2000; De Lima ir Hotopf, 2003). Tyrimų metu nenustatyta tinkamiausia distimijos gydymo trukmė, tačiau rekomenduojama gydyti antidepresantais mažiausiai 2–3 m. (kaip ir didžiąją depresiją). SSRI ir kiti naujesni antidepresantai, palyginti su senesniais, pvz., TCA, yra geriau toleruojami bei sukelia mažiau šalutinių poveikių. Jie yra pirmos eilės vaistai distimiją gydant ilgą laiką (A lygis). Antipsichozinio vaisto amisulprido veiksmingumas panašus į paroksetino (SSRI) (Rocca ir kt., 2002) ir didesnis, palyginti su sertralinu (SSRI) (Montgomery, 2002). Distimijai gydyti skiriamos panašios antidepresantų dozės, kaip ir gydant ūminį didžiosios depresijos epizodą.

Mažiau duomenų apie antidepresantų veiksmingumą gydant vyresnio amžiaus distimiją sergančius pacientus. Vieno naujausių tyrimų duomenimis, fluoksetinas nepasižymi ypatingu veiksmingumu, palyginti su placebo. Būtinai tolesni tyrimai (Devanand ir kt., 2005). 12 sav. trukmės, atviro tyrimo metu nustatytas didelis atsako rodiklis gydant venlafaksinu, nors tik 18-a iš 23-jų tiriamųjų tyrime dalyvavo iki galo (Devanand ir kt., 2004).

6. DEPRESIJOS GYDYMAS YPATINGAIS ATVEJAIS

Būtina atkreipti dėmesį į ypatingus atvejus. Tai:

- depresija, pasireiškianti kartu su kitais psichikos sutrikimais, pvz., nerimo sutrikimais, priklausomybėmis (ar piktnaudžiavimu) nuo įvairių medžiagų;
- vaikų ir paauglių depresija;
- depresija, pasireiškianti vyresnio amžiaus žmonėms;
- depresija, pasireiškianti dėl somatinių ir/ar neurologinių sutrikimų;
- depresija, pasireiškianti nėštumo ir maitinimo krūtimi laikotarpiu.

Parentant gydymą reikia konsultuotis su psichiatru (žr. WFSBP rekomendacijas, Bauer ir kt., 2002).

6.1. Depresija, pasireiškianti kartu su kitais psichikos sutrikimais

6.1.1. Depresija, pasireiškianti kartu su nerimo sutrikimais

Apie 30 proc. sergančiųjų unipoline depresija papildomai nustatomi nerimo sutrikimai, pvz., panikos ar potrauminio streso sutrikimas (Wittchen ir kt., 1999). Šie pacientai veiksmingai gydomi SSRI, dvejopo poveikio antidepresantais (Fawcett ir Barkin, 1998; Rudolph ir kt., 1998), TCA ir MAO inhibitoriais. Rekomenduojama: skirti mažą pradinę dozę, pvz., fluok-

setino – 5 mg/p., paroksetino – 10 mg/p.; dozę didinti palaipsniui iki reikiamos terapinės ar šalutinių poveikių išsivystymo. Gydant nerimo sutrikimus, pasireiškiančius kartu su depresija, veiksminga kognityvinė elgesio terapija. Anksiolitikų skiriama tik kelių pirmų dienų laikotarpiu, kai nerimas yra stiprus.

6.1.2. Depresija, pasireiškianti kartu su piktnaudžiavimu ar priklausomybe nuo įvairių medžiagų

Labai dažnai depresija pasireiškia kartu su piktnaudžiavimu ar priklausomybe nuo įvairių priklausomybes sukeliančių medžiagų. Maždaug 30–60 proc. pacientų, sergančių „piktnaudžiavimu ar priklausomybe“, pastebimi nuotaikos ir nerimo sutrikimai. Maždaug trečdaliui pacientų, sergančių nuotaikos sutrikimais, nustatomi „piktnaudžiavimo ar priklausomybės“ epizodai (Regier ir kt., 1993; Scott ir kt., 1998). Jei pirminiai yra nuotaikos sutrikimai, ypač svarbu gydyti abu sutrikimus, nes „piktnaudžiavimas“ pablogina paciento bendradarbiavimą ir gydymo veiksmingumą. Kai kada „piktnaudžiavimo“ gydymas gali susilpninti depresijos simptomus. Būtina žinoti apie galimą antidepresantų ir priklausomybę sukeliančių medžiagų, pvz., metadono, sąveiką, nes gali išsivystyti kvėpavimo nepakankamumas, sedacija.

Jei pirminis yra piktnaudžiavimas įvairiomis priklausomybę sukeliančiomis medžiagomis, nuotaikos sutrikimai išsivysto tik intoksikacijos ir nutraukimo laikotarpiais. Jei pirminė yra depresija, jos simptomai pasireiškia prieš pradedant „piktnaudžiavimu“ ir gali išlikti neįvykdyti priklausomybę sukeliančių medžiagų (APA, 1994). Šiems pacientams antidepresantų reikia skirti atsargiai, nes didesnė nepageidaujama poveikių tikimybė. Veiksminga kognityvinė psichoterapija (Scott ir kt., 1998).

6.2. Depresijos, pasireiškiančios vyresnio amžiaus žmonėms, gydymas

Tarp vyresnio amžiaus žmonių didžioji depresija paplitusi daugiau nei buvo manyta. Jei šis sutrikimas neatpažintas ir negdomas, jo prognozė bloga (Cole ir kt., 1999; Katona, 2000; Steffens ir kt., 2000; Whyte ir kt., 2004). Vyresnio amžiaus pacientus, sergančius didžiąja depresija, sunku veiksmingai ir saugiai gydyti, nes:

- amžiaus sukelti fiziologiniai pokyčiai sukelia kliniškai reikšmingus vaistų metabolizmo ir farmakokinetikos pokyčius (Rabheru, 2004);
- dažniau tenka gydyti kartu pasireiškiančias ligas, o tai didina farmakodinaminės ir farmakokinetinės vaistų sąveikų tikimybę (Preskorn, 1993; Dunner, 2003).

Stokojama duomenų apie vyresnių pacientų gydymą antidepresantais, ypač labai senų (>75 m. amžiaus) ir tų, kuriems kartu pasireiškia reikšmingi somatiniai ir/ar neurologiniai sutrikimai ir/ar demencija (Flint, 1998; Roose ir Suthers, 1998; Roose ir kt., 2004). Sistemines apžvalgos duomenimis, TCA, SSRI ir mirtazapinas yra veiksmingesni, palyginti su placebo, gydant vyresnius nei 55 m. amžiaus pacientus (Taylor ir Doraiswamy, 2004). Trijų metaanalizių duomenimis, skirtingų antidepresantų grupių veiksmingumas ir toleravimas, gydant vyresnius (pacientų amžius >55 m. ar >60 m.) depresiuojamus pacientus, reikšmingai nesiskiria (Mittmann ir kt., 1997; McCusker ir kt., 1998; Gerson ir kt., 1999). Sistemingiausiai ištirtas antidepresantas, gydant pagyvenusius pacientus, yra norriptilinas (TCA) (A lygis) (Flint, 1998; Roose ir Suthers, 1998; Reynolds ir kt., 2001).

Klinikinių tyrimų metu įvertintas SSRI, pvz., sertralino, paroksetino ir fluoksetino, veiksmingumas ir saugumas gydant vyresnius depresiškus pacientus (A lygis) (Dunner ir kt., 1992; Tollefson ir kt., 1995; Roose ir Suthers, 1998; Mulsant ir kt., 1998; Bondareff ir kt., 2000; Muijsers ir kt., 2002). Lyginamųjų dvigubai aklų klinikinių tyrimų duomenimis, veiksmingi yra venlafaksinas ir reboksetinas (Katona ir kt., 1999; Staab ir Evans, 2000) (B lygis). Metaanalizės duomenimis, gydant geriatrinius pacientus veiksmingas moklobemidas (A lygis) (Angst ir Stabl, 1992).

Vyresnio amžiaus pacientų atsakas į gydymą antidepresantais gali būti lėtesnis. Tačiau tai tinka tik „senesniems“ antidepresantams (Katona, 1994), o skiriant SSRI atsako laikas nesiskiria (Sackeim ir kt., 2005).

Manoma, kad vyresniems pacientams tęstinio gydymo laikotarpiu būdingas didesnis atkryčio rodiklis (Reynolds ir kt., 1996). Yra įrodymų, kad šiems pacientams gali būti veiksminga aktyvi tęstinio gydymo fazė. Placebu kontroliuoto tyrimo metu vartotas SSRI citalopramas (Klysner ir kt., 2002) (D lygmuo).

Užkertant kelią pasikartojimams, palaikomajam gydymui veiksmingesni, palyginti su placebo: dotiepinas (*Old age depression interest group*, 1993), fenelzinas (Georgotas ir kt., 1989), citalopramas (Klysner ir kt., 2002), litis (skiriant papildomai prie antidepresantų) (Wilkinson ir kt., 2003) (B lygmuo).

Vyresniems pacientams ypač pavojingi vaistų sukelti šalutiniai poveikiai, susiję su širdies ir kraujagyslių sistema. Gydant depresiškus pacientus, sergančius išemine širdies liga (daugelis buvo >60 m. amžiaus), nustatytas vienodas paroksetino ir nortriptilino veiksmingumas, tačiau nortriptilino grupėje pastebėta reikšmingai daugiau sunkių šalutinių poveikių, susijusių su širdies veikla (Roose ir kt., 1998). Vyresnio amžiaus žmonėms svarbūs ir anticholinerginiai šalutiniai poveikiai, pvz., kognityvinių procesų pablogėjimas, vidurių užkietėjimas, šlapimo susilaikymas (3 lentelė). Skirtingų antidepresantų veiksmingumas vienodas, todėl jų pasirinkimą nulemia jiems būdingi šalutiniai poveikiai. Kadangi vyresni žmonės jautresni vaistų šalutiniams poveikiams, pvz., širdies ir kraujagyslių sistemos, anticholinerginiams, jiems dažniau išsivysto ortostatinė hipotenzija, todėl pirmenybė suteikiama SSRI ir kitiems/naujesniems antidepresantams, o ne TCA (A lygmuo) (Katona, 2000; Wilson ir Mottram, 2004). Rekomenduojama vyresnio amžiaus pacientus pradėti gydyti mažesnėmis dozėmis ir jas titruoti. Vyresnių pacientų kraujo plazmoje susidaro didesnė vaisto koncentracija (Anderson ir kt., 2000; APA, 2000). Skiriamo vaisto dozės reikia parinkti atsargiai, ypač jei sutrikusi inkstų ar kepenų veikla. Vėlyvo amžiaus depresijų gydymo rekomendacijos (pirminėje sveikatos priežiūroje) nurodytos Baldwin ir kt., 2003.

Vyresnio amžiaus distimija sergančių pacientų gydymas aprašytas 5.2.

6.3. Rezistentiška gydymui depresija

Nėra visuotinai priimto „rezistentiškumo gydymui“ apibrėžimo. Labiausiai tikėtinas rezistentiškumas gydymui, jeigu įvertinimui naudojant patvirtintas psichometrinės skales, yra nesėkmingi bent du bandymai (trukmė nuo 4 iki 6 sav.) gydyti skirtingomis vaistų grupėmis (dozės turi atitikti 150 mg TCA). Ši būklė ypač sunki, todėl rekomenduojama pacientą nusiųsti pas specialistą tinkamiausiam gydymui parinkti (žr. 2.1.8.; papildomai skiriama psichoterapija/ar sunkiais atvejais – elektro-

konvulsinė terapija, EKT).

6.3.1. Rezistentiška gydymui depresija, pasireiškianti vyresnio amžiaus pacientams

Net trečdaliui vyresnio amžiaus depresiškų pacientų nustatoma rezistentiška gydymui didžioji depresija. Rezistentiškumo gydymui išsivystymui dažnai daro įtaką: nenustatyti kartu pasireiškiantys somatiniai ir/ar neurologiniai bei psichikos sutrikimai; klaidinga diagnozė. Tikslų atsako į antidepresantus įvertinimą šio amžiaus grupėje sunkina atipiniai depresijos simptomai, pvz., somatiniai ir kognityviniai; kartu pasireiškiantys somatiniai ir/ar neurologiniai sutrikimai (galintys būti depresijos simptomų priežastimi) (Mulsant ir Pollock, 1998; Katona, 2000). Pradedant gydyti reikia peržiūrėti diagnozę ir parinkti tinkamiausią gydymą, pvz., vieną vaistą pakeisti kitu, skirti vaistų derinius ar EKT.

Manoma, kad gydant depresiją vyresnio amžiaus pacientams, veiksminga papildomai paskirti ličio, nors duomenų apie tai mažai (C lygmuo) (Kushnir, 1986; Katona ir Finch, 1991; Zimmer ir kt., 1991; Uehlinger ir kt., 1995). Abejojama dėl ličio skyrimo vyresniems pacientams dėl mažesnio klirenso ir galimos sąveikos su kitais vaistais (Sproule ir kt., 2000). Būtina reguliariai tirti pacientą, nustatyti ličio kiekį serume (rekomenduojama nuo 0,4 iki 0,8 mmol/L (mEq/L)). Tai padidina saugaus gydymo tikimybę daugeliui vyresnio amžiaus pacientų (Katona ir Finch, 1991).

6.4. Depresijos, pasireiškiančios vaikams ir paaugliams, gydymas

Daugelis pacientų išgyveno pirmą didžiosios depresijos epizodą ankstyvoje vaikystėje, iki lytinio subrendimo ar paauglystėje (Birmaher ir kt., 1998). Ankstyva didžioji depresija panaši į suaugusiųjų, tačiau jai būdingas didelis atkryčių rodiklis. Rekomenduojama pacientus nusiųsti pas psichiatrą.

Kai kuriais atvejais gali būti veiksmingas gydymas antidepresantais. Ypač patariama jais gydyti sunkią depresiją ir psichozę (Birmaher ir kt., 1998). Beveik nė vieno dvigubai aklo kontroliuojamo tyrimo metu nenustatyta reikšmingo skirtumo tarp TCA ir placebo veiksmingumo. Be to, netikslinga gydyti vaikus ir paauglius TCA (ypač dezipraminu ir imipraminu) dėl didelio mirtingumo perdozavus; staigios ir nepaaiškinamos mirties (galbūt susijusios su širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimais; Wilens ir kt., 1996) tikimybės; galimybės gydyti saugesniais vaistais (Geller ir kt., 1999). SSRI yra veiksmingesni, palyginti su placebo, gydant vaikus ir paauglius (B lygmuo) (fluoksetinas, Emslie ir kt., 1997; paroksetinas, Keller ir kt., 2001). Nėra atsitiktinės atrankos kontroliuojamų „naujesnių“ antidepresantų veiksmingumo tyrimų. Teikia vilčių mažų atvirų tyrimų duomenys apie venlafaksiną (Mandoki ir kt., 1997) ir nefazodoną (Goodnick ir kt., 2000) (D lygmuo). Galima pagalvoti apie EKT skyrimą gydant ūmines suicidines būkles, depresiją su psichozės simptomais ar rezistentišką gydymui depresiją (Thorpe ir kt., 2001).

Dalis autorių, remdamiesi oficialiais JAV Maisto ir vaistų administracijos (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) (2005 m.) ir Europos vaistų agentūros (angl. *European Medicines Agency*, EMEA) (2005 m.) pranešimais, teigia, kad gydant vaikus SSRI (ypač paroksetinu; duomenys apie citalopramą ir sertralina – prieštaringi) ir naujesniais antidepresantais, pvz., venlafaksinu, padidėja suicidinio elgesio (suicidinių minčių ir

bandymų) tikimybė. Būtina apie tai išsamiai informuoti pacientus, jų tėvus/ar teisėtus globėjus. Jei gydymas SSRI veiksmingas, reikėtų atsargiai tęsti gydymą; jei dalinai veiksmingas ar neveiksmingas, reikia, atidžiai stebint, laipsniškai mažinti dozę. Staigiai vaisto vartojimo nutraukti nerekomenduojama.

Kadangi depresijos atkryčio rodiklis didelis, tikslinga visiems vaikams ir paaugliams tęstinį gydymą antidepresantais tęsti mažiausiai 6 mėn. Palikti tas dozes, kokiomis buvo pasiekta simptomų remisija (kaip ir suaugusiems). Jei nereikia palai- komojo gydymo, tęstinės gydymo fazės pabaigoje vaisto vartojimas laipsniškai (mažiausiai 6 sav. laikotarpiu) nutraukiamas.

6.5. Depresijos gydymas nėštumo ir maitinimo krūtimi laikotarpiais

Ypač sunku gydyti, jei didžiosios depresijos sutrikimas pasireiškia nėštumo laikotarpiu (APA, 2000). Nuotaiškos stabilizatoriams, pvz., ličiui, karbamazepinui ir valproinės rūgšties dariniams būdingas teratogeninis poveikis. Manoma, kad antidepresantai, pvz., TCA, SSRI, nepadidina organų disgenozės (Altshuler ir kt., 1996, 2001), vaisiaus mirties ir sunkių apsigimimų tikimybės (Wisner ir kt., 1999). Nėštumo laikotarpiu vartojusių TCA ar fluoksetino motinų vaikų (neuro-)vystymasis nesiskyrė nuo kontrolinės grupės (Nulman ir Koren, 1996; Nulman ir kt., 1997). Kai kuriems vaikams, kurių motinos prieš gimdymą vartojo antidepresantų, pastebėtas tiesioginis vaistų poveikis ir praeinantys nutraukimo simptomai, pvz., nervingumas, tachipnėja (Wisner ir kt., 1999). Stokojama informacijos apie nėščiąjų gydymą naujesniais antidepresantais. Nėštumas yra kontraindikacija gydyti MAO inhibitoriais (dėl hipertenzinės krizės išsivystymo tikimybės). Gydymas antidepresantais reikalingas daugeliui nėščiąjų, todėl reikia pagalvoti, ar pavojingesnis yra antidepresantų poveikis vaisiui, ar atkryčio išsivystymas motinai, jei nustos jų vartoti. Gali būti veiksminga psichoterapija ir EKT. Nustačius pavojaus veiksnius, pvz., menką pacientės svorio didėjimą, patariama rūpestingai stebėti

ir imtis priemonių (Wisner ir kt., 1999).

Dažnai po gimdymo padidėja nuotaiškos sutrikimų ar atkryčių išsivystymo tikimybė. Depresijos simptomai, praeinantys 7–10 d. laikotarpiu, vadinami pogimdyvine melancholija. Jie dažniausiai neatitinka didžiosios depresijos kriterijų ir vaistais negydomi (APA, 2000). 4 sav. laikotarpiu po gimdymo gali išsivystyti pogimdyminė depresija, priskiriama didžiajai depresijai. Pirmosiomis savaitėmis po gimdymo depresija išsivysto 10–15 proc. moterų (Hoffbrand ir kt., 2001). Pogimdyminės depresijos išsivystymo tikimybė jau sirgusioms didžiaja depresija yra 25–50 proc.

Daugelis besigydančių antidepresantais motinų nori žindyti savo kūdikius. Kelių naujų tyrimų metu nustatyti antidepresantai, kuriuos galima saugiai vartoti maitinimo krūtimi laikotarpiu (C lygmuo) (Wisner ir kt., 1996; Hoffbrand ir kt., 2001; Burt ir kt., 2001). Kruopščiausiai ištirti: paroksetinas, sertralinas, fluoksetinas, klomipraminas ir nortriptilinas (Stowe ir kt., 2000; Hendrick ir kt., 2001). Vartojanti psichotropinius vaistus motina kasdien turi stebėti vaiką, pvz., miegą, mitybą, elgesį. Pastebėjusi pokyčius, išpėti apie juos gydytoją.

7. REKOMENDACIJŲ ATNAUJINIMAS

Numatyta atnaujinti rekomendacijas 2009 metais, peržiūrint jas ir papildant naujų tyrimų duomenimis.

PADEKA

Šių rekomendacijų juodraštinis variantas buvo nusiųstas visiems nacionalinių biologinės psichiatrijos organizacijų prezidentams, esantiems ir WFSBP nariais; dėkojame atsiuntusiems savo komentarus apie rekomendacijas.

Vertė gyd. Zita Alseikienė,
Medicinos centras „Neuromeda“,
gyd. Vilija Šurkutė,
gyd. Algirdas Pilkauskas

LITERATŪRA:

- Adli M., Baethge C., Heinz A. et al. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2005, 255(6), p. 387–400.
- AHCP (Agency for Health Care Policy and Research) Depression Guidelines Panel. Depression in Primary Care: Clinical Practice Guideline No. 5. AHCPR pub. No. 93–0550. Rockville, MD, 1993.
- AHCP (Agency for Health Care Policy and Research) Evidence Report on Treatment of Depression: Newer Pharmacotherapies. San Antonio Evidence-Based Practice Center. Washington, DC, AHCPR, Evidence-Based Practice Centers. AHCPR pub. No. 99–E014, 1999.
- Akiskal H.S. Dysthymic and cyclothymic depressions: therapeutic considerations // *J. Clin. Psychiatry.* – 1994, 55 (suppl. 4), p. 46–52.
- Akiskal H.S., Maser J.D., Zeller P.J. et al. Switching from ‘unipolar’ to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1995, 52, p. 114–123.
- Akiskal H.S., Benazzi F. Psychopathologic correlates of suicidal ideation in major depressive outpatients: is it all due to unrecognized (bipolar) depressive mixed states? // *Psychopathology.* – 2005, 38(5), p. 273–80.
- Alexopoulos G.S., Raue P., Arcan P. Problem-solving therapy versus supportive therapy in geriatric major depression with executive dysfunction // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2003, 11, p. 46–52.
- Altshuler L.L., Post R.M., Leverich G.S. et al. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited // *Am. J. Psychiatry.* – 1995, 152, p. 1130–1138.
- Altshuler L.L., Cohen L., Szuba M.P. et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines // *Am. J. Psychiatry.* – 1996, 153(5), p. 592–606.
- Altshuler L.L., Bauer M., Frye M.A. et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158, p. 1617–1622.
- Alvarez W., Pickworth K.K. Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: a review of the literature // *Pharmacotherapy.* – 2003, 23, p. 754–771.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th revision (DSM-IV). – American Psychiatric Press, Washington DC, 1994a.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 1994b, 151 (suppl. 12), p. 1–36.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision) // *Am. J. Psychiatry.* – 2000, 157 (April 2000 suppl.), p. 1–45.
- Amsterdam J.D. (ed.). Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol. 2: Refractory Depression. – Raven Press, New York, 1991.
- Anderson I.M., Nutt D.J., Deakin J.F. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. British Association for Psychopharmacology // *J. Psychopharmacol.* – 2000, 14, p. 3–20.
- Anderson I.M. Meta-analytical studies on new antidepressants // *Br. Med. Bull.* – 2001, 57, p. 161–178.
- Angst J., Felder W., Frey R., Stassen H.H. The course of affective disorders. I. Change of diagnosis of monopolar, unipolar, and bipolar illness // *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* – 1978, 226, p. 57–64.
- Angst J. The course of affective disorders // *Psychopathology.* – 1986, 19 (suppl. 2), p. 47–52.
- Angst J., Stahl M. Efficacy of moclobemide in different patient groups: a meta-analysis of studies // *Psychopharmacology.* – 1992, (Berl.), 106 (Suppl.), p. S109–S113.
- Angst J., Stassen H.H. Methodische Aspekte von Studien zur antidepressiven Wirksamkeit // *Spezielle Aspekte der antidepressiven Therapie. Neuere Ergebnisse zu Moclobemid.* – MMV Medizin Verlag GmbH, München, 1994, S147–166.
- Angst J., Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985 // *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.* – 1995, 146, p. 5–16.
- Angst J. Major depression in 1998: are we providing optimal therapy? // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999a, 60 (suppl. 6), p. 5–9.
- Angst J. Suicide risk in patients with major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999b, 60 (suppl. 2), p. 57–62.
- Angst J., Gamma A., Benazzi F. et al. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania // *J. Affect. Disord.* – 2003, 73(1–2), p. 133–146.
- Angst J., Adolfsson R., Benazzi F. et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients // *J. Affect. Disord.* – 2005, 88(2), p. 217–233.
- Appleby L. Suicide in psychiatric patients: risk and prevention // *Br. J. Psychiatry.* – 1992, 161, p. 749–758.
- Aronson R., Offman H.J., Joffe R.T., Naylor C.D. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1996, 53(9), p. 842–848.
- Backenstrass M., Frank A., Joest K. et al. A comparative study of nonspecific depressive symptoms and minor depression regarding functional impairment and associated characteristics in primary care // *Compr. Psychiatry.* – 2006, 47(1), p. 35–41.
- Baker C.B., Tweedie R., Duval S., Woods S.W. Evidence that the SSRI dose response in treating major depression should be reassessed: a meta-analysis // *Depress. Anxiety.* – 2003, 17, p. 1–9.
- Baldessarini R.J., Tondo L., Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003, 64 (suppl. 5), p. 44–52.
- Baldwin R.C., Anderson D., Black S. et al., Faculty of Old Age Psychiatry Working Group, Royal College of Psychiatrists Guideline for the management of late-life depression in primary care // *Int.*

- J. Geriatr. Psychiatry. – 2003, 18, p. 829–838.
33. Barbee J.G., Conrad E.J., Jamhour N.J. The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 975–981.
 34. Bauer M., Hellweg R., Graf K.J., Baumgartner A. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine // *Neuropsychopharmacology.* – 1998, 18, p. 444–455.
 35. Bauer M., Döpfner S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression – A meta-analysis of placebo-controlled studies // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1999, 19, p. 427–434.
 36. Bauer M., Bschor T., Kunz D. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression // *Am. J. Psychiatry.* – 2000, 157, p. 1429–1435.
 37. Bauer M., Helmchen H. General principles of the treatment of depressive and manic disorders // Helmchen H., Henn F., Lauter H., Sartorius N. (eds.). *Contemporary Psychiatry. Vol. 3.* – Springer, Heidelberg, 2000, p. 305–316.
 38. Bauer M., Whybrow P.C. Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2001, 2, p. 57–67.
 39. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2002a, 3, p. 5–43.
 40. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 2: maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2002b, 3, p. 69–86.
 41. Bauer M., Baur H., Berghöfer A. et al. Effects of supraphysiological thyroxine administration in healthy controls and patients with depressive disorders // *J. Affect. Disord.* – 2002c, 68, p. 285–294.
 42. Bauer M., Forsthoef A., Baethge C. et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression – update 2002 // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2003, 253, p. 132–139.
 43. Bauer M., Crossley N.A., Gerber S., Bschor T. The acute antidepressive effects of lithium: from monotherapy to augmentation // Bauer M., Grof P., Müller-Oerlinghausen (eds.). *Lithium i Neuropsychiatrie – The Comprehensive Guide.* – Informa Healthcare, Abingdon, 2006, p. 109–128.
 44. Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors // *Clin. Pharmacokinet.* – 1996, 31, p. 444–469.
 45. Beasley C.M. Jr., Dornseif B.E., Bosomworth J.C. et al. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression // *BMJ.* – 1991, 303(6804), p. 685–692.
 46. Bech P., Cialdella P., Haugh M.C. et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression // *Br. J. Psychiatry.* – 2000, 176, p. 421–428.
 47. Bech P. Meta-analysis of placebo-controlled trials with mirtazapine using the core items of the Hamilton Depression scale as evidence of a pure antidepressive effect in the short-term treatment of major depression // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2001, 4, p. 337–345.
 48. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1961, 4, p. 561–571.
 49. Beck A.T., Rush A.J., Shaw B.F., Emery G. *Cognitive therapy of depression.* – New York, Guilford, 1979.
 50. Bellack A.S., Hersen M. A comparison of social-skills training, pharmacotherapy, and psychotherapy for depression // *Behav. Res. Ther.* – 1983, 21, p. 101–107.
 51. Bendz H., Aurell M., Ballidin J. et al. Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1994, 9, p. 1250–1254.
 52. Bentkert O., Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 5. überarbeitete Auflage.* – Springer, Berlin Heidelberg, 2005.
 53. Bezchliabnyk-Butler K.Z., Jeffries J.J. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs.* – Hogrefe & Huber Publishers, Seattle, 1996.
 54. Birch N.J., Grof P., Hullin R.P. et al. Lithium prophylaxis: proposed guidelines for good clinical practice // *Lithium.* – 1993, 4, p. 225–230.
 55. Birmaher B., Brent D.A., Benson R.S. Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 1998, 37, p. 1234–1238.
 56. Blackburn I.M., Moore R.G. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression // *Br. J. Psychiatry.* – 1997, 171, p. 328–334.
 57. Blumenthal S.J. Youth suicide: risk factors, assessment, and treatment of adolescent and young adult suicidal patients // *Psychiatr. Clin. North Am.* – 1990, 13, p. 511–556.
 58. Bocchetta A., Ardu R., Burrai C. et al. Suicidal behavior on and off lithium prophylaxis in a group of patients with prior suicide attempts // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998, 18, p. 384–389.
 59. Bondareff W., Alpert M., Friedhoff A.J. et al. Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life // *Am. J. Psychiatry.* – 2000, 157, p. 729–736.
 60. Bostwick J.M., Pankratz V.S. Affective disorders and suicide risk: a reexamination // *Am. J. Psychiatry.* – 2000, 157, p. 1925–1932.
 61. Bromberger T. A psychosocial understanding of depression in women: for the primary care physician // *J. Am. Med. Womens Assoc.* – 2004, 59, p. 198–206.
 62. Broten K. Differences in interactions of SSRIs // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1998, 13 (suppl. 5), p. S45–S47.
 63. Brosse A.L., Sheets E.S., Lett H.S., Blumenthal J.A. Exercise and the treatment of clinical depression in adults: recent findings and future directions // *Sports Med.* – 2002, 32, p. 741–760.
 64. Browne G., Steiner M., Roberts J. et al. Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs // *J. Affect. Disord.* – 2002, 68, p. 317–330.
 65. Brunello N., Burrows G.D., Jönsson C.P.B. et al. Critical issues in the treatment of affective disorders // *Depression.* – 1995, 3, p. 187–198.
 66. Bschor T., Berghöfer A., Ströhle A. et al. How long should the lithium augmentation strategy be maintained? A 1-year follow up of a placebo-controlled study in unipolar refractory major depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2002, 22, p. 427–430.
 67. Bschor T., Lewitzka U., Sasse J. et al. Lithium augmentation in treatment resistant depression: clinical evidence, serotonergic and endocrine mechanisms // *Pharmacopsychiatry.* – 2003, 36 (suppl. 3), p. S230–S234.
 68. Burgess S., Geddes J., Hawton K. et al. Lithium for maintenance treatment of mood disorders (Cochrane Review) // *The Cochrane Library.* Issue 3. – Oxford: Update Software, 2003.
 69. Burnand Y., Andreoli A., Kolatte E. et al. Psychodynamic psychotherapy and clomipramine in the treatment of major depression // *Psychiatr. Serv.* – 2002, 53, p. 585–590.
 70. Burt V.K., Suri R., Altshuler L.L. et al. The use of psychotropic medications during breast-feeding // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158, p. 1001–1009.
 71. Canadian Psychiatric Association and the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). *Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders* // *Can. J. Psychiatry.* – 2000, 46 (suppl. 1), p. 1S–90S.
 72. Cavanagh J., Smyth R., Goodwin G.M. Relapse into mania or depression following lithium discontinuation: a 7-year follow-up // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2004, 109(2), p. 91–95.
 73. Cipriani A., Brambilla P., Furukawa T. et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. – *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Issue 4, 2005.
 74. Cole M.G., Bellavance F., Asma M. Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 1182–1189.
 75. Coppen A., Standish-Barry H., Bailey J. et al. Long-term lithium and mortality // *Lancet.* – 1990, 335, p. 1347.
 76. Coppen A. Lithium in unipolar depression and the prevention of suicide // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000, 61 (suppl. 9), p. 52–56.
 77. Corya S.A., Andersen S.W., Detke H.C. et al. Long-term antidepressant efficacy of olanzapine/fluoxetine combination: a 76-week open-label study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003, 64, p. 1349–1356.
 78. Corya S.A., Williamson D., Sanger T.M. et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression // *Depress. Anxiety.* – 2006, Vol. 23, Issue 6, p. 364–372.
 79. Coryell W., Arndt S., Turvey C. et al. Lithium and suicidal behavior in major affective disorder: a case-controlled study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2001, 104, p. 193–197.
 80. Crismon M.L., Trivedi M., Pigott T.A. et al. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999, 60, p. 142–156.
 81. Crossley N.A., Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses from randomized controlled trials // *J. Clin. Psychiatry.* in press.
 82. Damsa C., Bumb A., Bianchi-Demicheli F. et al. “Dopamine-dependent” side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical review // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 1064–1068.
 83. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study // *Psychopharmacology.* – 1986, (Berl.), 90, p. 131–138.
 84. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study // *J. Affect. Disord.* – 1990, 18(4), p. 289–299.
 85. Davis J.M., Janicak P.G., Hogan D.M. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1999, 100, p. 406–417.
 86. Dawson R., Lavori P.W., Coryell W.H. et al. Maintenance strategies for unipolar depression: an observational study of levels of treatment and recurrence // *J. Affect. Disord.* – 1998, 49, p. 31–44.
 87. De Battista C., Solvason H.B., Poirier J. et al. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003, 23, p. 27–30.
 88. De Lima M.S., Moncrieff J. Drugs versus placebo for dysthymia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000, 4:CD001130.
 89. De Lima M.S., Hotopf M. A comparison of active drugs for the treatment of dysthymia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003, 3:CD00404.
 90. De Jonghe F., Kool S., van Aalst G. et al. Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression // *J. Affect. Disord.* – 2001, 64, p. 217–229.
 91. De Jonghe F., Hendricksen M., van Aalst G. et al. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression // *Br. J. Psychiatry.* – 2004, 185, p. 37–45.
 92. DeRubeis R.J., Gelfand L.A., Tang T.Z., Simons A.D. Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 1007–1013.
 93. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, DGPPN. *Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie* (Gaebel W., Falkai P., Redaktion) Band 5. *Behandlungsleitlinien Affektive Erkrankungen.* – Steinkopff, Darmstadt, 2000.
 94. Devanand D.P., Juszczak N., Nobler M.S. et al. An open treatment trial of venlafaxine for elderly patients with dysthymic disorder // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* – 2004, 17(4), p. 219–224.
 95. Devanand D.P., Nobler M.S., Cheng J. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine treatment for elderly patients with dysthymic disorder // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2005, 13(1), p. 59–68.
 96. Dimeo F., Bauer M., Varahram I. et al. Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study // *Brit. J. Sports. Med.* – 2001, 35, p. 114–117.
 97. Dobson K.S. A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1989, 57, p. 414–419.
 98. Dodd S., Horgan D., Malhi G.S., Berk M. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy // *J. Affect. Disord.* – 2005, 89(1–3), p. 1–11.
 99. Dunner D.L., Cohn J.B., Walshe T. 3rd et al. Two combined, multicenter double-blind studies of paroxetine and doxepin in geriatric patients with major depression // *J. Clin. Psychiatry.* – 1992, 53 (Suppl.), p. 57–60.
 100. Dunner D.L. Lithium carbonate: maintenance studies and consequences of withdrawal // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998, 59 (suppl. 6), p. 48–55.
 101. Dunner D.L. Treatment considerations for depression in the elderly // *CNS Spectr.* – 2003, 12 (suppl. 3), p. 14–19.
 102. Edwards J.G., Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors // *Drugs.* – 1999, 57, p. 507–533.
 103. Einarson T.R., Arikian S.R., Casciano J., Doyle J.J. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Ther.* – 1999, 21, p. 296–308.
 104. Elkin I., Shea M.T., Watkins J.T. et al. NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program: general effectiveness of treatments // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1989, 46, p. 971–982.
 105. European Medicines Agency (EMA). – 2005, <http://www.emea.eu.int>
 106. Emslie G.J., Rush A.J., Weinberg W.A. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1997, 54, p. 1031–1037.
 107. Entsuah A.R., Huang H., Thase M.E. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001, 62, p. 869–877.
 108. Ernst C.L., Goldberg J.F. Antisucide properties of psychotropic drugs: a critical review // *Harv. Rev. Psychiatry.* – 2004, 12, p. 14–41.
 109. Fava G.A., Rafanelli C., Grandi S. et al. Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: preliminary findings // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998, 55, p. 816–820.
 110. Fava M., Rush A.J., Trivedi M.H. et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study // *Psychiatr. Clin. North Am.* – 2003a, 26, p. 457–494.
 111. Fava M., McGrath P.J., Sheu W.P., Reboxetine Study Group. Switching to reboxetine: an efficacy and safety study in patients with major depressive disorder unresponsive to fluoxetine // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003b, 23, p. 365–369.
 112. Fawcett J., Barkin R.L. A meta-analysis of eight randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998, 59, p. 123–127.
 113. Fawcett J.A. Lithium combinations in acute and maintenance treatment of unipolar and bipolar depression // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003, 64 (suppl. 5), p. 32–37.
 114. Fergusson J.M. The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001, 62 (suppl. 3), p. 22–34.
 115. Fiedorowicz J.G., Swartz K.L. The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice // *J. Psychiatr. Pract.* – 2004, 10, p. 239–248.
 116. Fingeld D.L. Serotonin syndrome and the use of SSRIs // *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* – 2004, 42, p. 16–20.
 117. Fisch R.Z. Masked depression: its interrelations with somatization, hypochondriasis and conversion // *Int. J. Psychiatry Med.* – 1987, 17, p. 367–379.
 118. Flint A.J. Choosing appropriate antidepressant therapy in the elderly. A risk-benefit assessment of available agents // *Drugs Aging.* – 1998, 13, p. 269–280.

119. Folkerts H.W., Michael N., Tolle R. et al. Electroconvulsive therapy vs. paroxetine in treatment-resistant depression – a randomized study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1997, 96(5), p. 334–342.
120. Franchini L., Gasperini M., Perez J. et al. Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998, 59, p. 229–232.
121. Frank E., Prien R.F., Jarrett R.B. et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1991, 48, p. 851–855.
122. Frank E., Kupfer D.J., Perel J.M. et al. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression // *J. Affect. Disord.* – 1993, 27, p. 139–145.
123. Frank E., Thase M.E., Spanier C. et al. Psychotherapy of affective disorders // Helmchen H., Henn F., Lauter H., Sartorius N. (eds.). *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. – Springer, Heidelberg, 2000, p. 348–363.
124. Furukawa T., Streiner D.L., Young L.T. Antidepressant and benzodiazepine for major depression (Cochrane Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000, CD001026.
125. Gaffan E.A., Tsaousis I., Kemp-Wheeler S.M. Researcher allegiance and meta-analysis: the case of cognitive therapy for depression // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1995, 63, p. 966–980.
126. Geddes J.R., Freemantle N., Mason J. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depression (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*; Issue 3. – Oxford: Update Software, 2001.
127. Geddes J.R., Carney S.M., Davis C. et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorder: a systematic review // *Lancet.* – 2003, 361, p. 653–661.
128. Geller B., Reising D., Leonard H.L. et al. Critical review of tricyclic antidepressant use in children and adolescents // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 1999, 38, p. 513–516.
129. George M.S., Sackeim H.A., Rush A.J. et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy // *Biol. Psychiatry.* – 2000, 47, p. 287–295.
130. George M.S., Rush A.J., Marangell L.B. et al. One-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression // *Biol. Psychiatry.* – 2005, 58(5), p. 364–373.
131. Georgotas A., McCue R.E., Cooper T.B. A placebo-controlled comparison of nortriptyline and phenelzine in maintenance therapy of elderly depressed patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1989, 46(9), p. 783–786.
132. Gerson S., Belin T.R., Kaufman A. et al. Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings // *Harv. Rev. Psychiatry.* – 1999, 7, p. 1–28.
133. Ghaemi S.N., Ko J.Y., Goodwin F.K. “Cade’s disease” and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder // *Can. J. Psychiatry.* – 2002, 47(2), p. 125–134.
134. Giedke H., Schwarzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression // *Sleep. Med. Rev.* – 2002, 6, p. 361–377.
135. Giedke H., Klingberg S., Schwarzler F., Schweinsberg M. Direct comparison of total sleep deprivation and late partial sleep deprivation in the treatment of major depression // *J. Affect. Disord.* – 2003, 76, p. 85–93.
136. Glogau V., Cottraux J., Cucherat M., Blackburn I.M. A metaanalysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients // *J. Affect. Disord.* – 1998, 49, p. 59–72.
137. Golden R.N., Gaynes B.N., Ekstrom R.D. et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence // *Am. J. Psychiatry.* – 2005, 162(4), p. 656–662.
138. Goodnick P.J., Jorge C.A., Hunter T., Kumar A.M. Nefazodone treatment of adolescent depression: an open-label study of response and biochemistry // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 2000, 12, p. 97–100.
139. Goodwin F.K., Jamison K.R. *Manic-depressive illness.* – New York: Oxford University Press, 1990.
140. Goodwin F.K., Fireman B., Simon G.E. et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex // *JAMA.* – 2003, 290, p. 1467–1473.
141. Greenberg P.E., Kessler R.C., Birnbaum H.G. et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003, 64, p. 1465–1475.
142. Grunze H., Kasper S., Goodwin G. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2002, 3(3), p. 115–124.
143. Grunze H., Kasper S., Goodwin G. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of Mania // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2003, 4(1), p. 5–13.
144. Grunze H., Kasper S., Goodwin G. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2004, 5(3), p. 120–135.
145. Healy D., Whitaker C. Antidepressants and suicide: risk-benefit conundrums // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2003, 28, p. 331–337.
146. Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1960, 23, p. 56–62.
147. Hautzinger M., Welz S. [Cognitive behavioral therapy for depressed older outpatients – a controlled, randomized trial] // *Z. Gerontol. Geriatr.* – 2004, 37(6), p. 427–435.
148. Hendrick V., Fukuchi A., Alshuler L.L. et al. Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women // *Br. J. Psychiatry.* – 2001, 179, p. 163–166.
149. Hiemke C., Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors // *Pharmacol. Ther.* – 2000, 85, p. 11–28.
150. Hirschfeld R.M., Montgomery S.A., Keller M.B. et al. Social functioning in depression: a review // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000, 61, p. 268–275.
151. Hirschfeld R.M., Williams J.B., Spitzer R.L. et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire // *Am. J. Psychiatry.* – 2000, 157(11), p. 1873–1875.
152. Hirschfeld R.M. Clinical importance of long-term antidepressant treatment // *Br. J. Psychiatry.* – 2001, 42 (suppl.), p. S4–S8.
153. Hirschfeld R.M., Vornik L.A. Newer antidepressants: review of efficacy and safety of escitalopram and duloxetine // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65 (suppl. 4), p. 46–52.
154. Hoffbrand S., Howard L., Crawley H. Antidepressant treatment for post-natal depression (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 3. – Oxford: Update Software, 2001.
155. Hollon S.D., DeRubeis R.J., Evans M.D. et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1992, 49, p. 774–781.
156. Hollon S.D., Jarrett R.B., Nierenberg A.A. et al. Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005, 66(4), p. 455–468.
157. Hotopf M., Hardy R., Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity // *Br. J. Psychiatry.* – 1997, 170, p. 120–127.
158. Howland R.H., Thase M.E. What to do with SSRI nonresponders? // *J. Psych. Pract.* – 1999, 5, p. 216–223.
159. Ialongo N., McCreary B.K., Pearson J.L. et al. Major depressive disorder in a population of urban, African-American young adults: prevalence, correlates, comorbidity and unmet mental health service need // *J. Affect. Disord.* – 2004, 79, p. 127–136.
160. Iosifescu D.V., Bankier B., Fava M. Impact of medical comorbid disease on antidepressant treatment of major depressive disorder // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2004, 6, p. 193–201.
161. Izzo A.A. Drug interactions with St John’s wort (Hypericum perforatum): a review of clinical evidence // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2004, 42, p. 139–148.
162. Jarrett R.B., Rush A.J. Short term psychotherapy of depressive disorders: current status and future directions // *Psychiatry.* – 1994, 57, p. 115–132.
163. Jarrett R.B., Kraft D., Doyle J. et al. Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase: a randomized clinical trial // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001, 58, p. 381–388.
164. Jick H., Kaye J.A., Jick S.S. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors // *JAMA.* – 2004, 292(3), p. 338–343.
165. Jindal R.D., Thase M.E. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy to improve outcomes among patients with mood disorders // *Psychiatr. Serv.* – 2003, 54, p. 1484–1490.
166. Joffe R.T., Singer W., Levitt A.J., MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1993, 50, p. 387–393.
167. Judd L.L., Akiskal H.S., Maser J.D. et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998, 55(8), p. 694–700.
168. Judd L.L., Akiskal H.S., Zeller P.J. et al. Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2000, 57, p. 375–380.
169. Kasper S., Wehr T.A., Bartko J.J. et al. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1989, 46, p. 823–833.
170. Kasper S. Efficacy of antidepressants in the treatment of severe depression: the place of mirtazapine // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1997, 17 (suppl. 1), p. 19S–28S.
171. Katona C.L., Finch E.J.L. Lithium augmentation for refractory depression in old age // Amsterdam J.D. (ed.). *Advances in Neuro-psychiatry and Psychopharmacology*, Vol. 2: Refractory Depression. – Raven Press, New York, 1991, p. 177–184.
172. Katona C.L. Approaches to the management of depression in old age // *Gerontology.* – 1994, 40 Suppl. 1, p. 5–9.
173. Katona C.L., Abou-Saleh M.T., Harrison D.A. et al. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine // *Br. J. Psychiatry.* – 1995, 166, p. 80–86.
174. Katona C.L., Bercoff E., Chiu E. et al. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial // *J. Affect. Disord.* – 1999, 55, p. 203–213.
175. Katona C.L. Managing depression and anxiety in the elderly patient // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2000, 10 (Suppl. 4), p. S427–S432.
176. Keller M.B., Lavori P.W., Rice J. et al. The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of nonbipolar major depressive disorder: a prospective follow-up // *Am. J. Psychiatry.* – 1986, 143, p. 24–28.
177. Keller M.B., Harrison W., Fawcett J.A. et al. Treatment of chronic depression with sertraline or imipramine: preliminary blinded response rates and high rates of undertreatment in the community // *Psychopharmacol. Bull.* – 1995, 31, p. 205–212.
178. Keller M.B., McCullough J.P., Klein D.N. et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression // *N. Engl. J. Med.* – 2000, 342(20), p. 1462–1470.
179. Keller M.B., Ryan N.D., Strober M. et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 2001, 40, p. 762–772.
180. Keller M.B. Rationale and options for the long-term treatment of depression // *Hum. Psychopharmacol.* – 2002, 17 (suppl. 1), p. S43–S46.
181. Kent J.M. SNARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression // *Lancet.* – 2000, 355, p. 911–918.
182. Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1994, 51, p. 8–19.
183. Khan A., Warner H.A., Brown W.A. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2000, 57, p. 311–317.
184. Kim H.L., Streltzer J., Goebert D. St. John’s wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1999, 187, p. 532–538.
185. Klein D.N., Santiago N.J. Dysthymia and chronic depression: introduction, classification, risk factors and course // *J. Clin. Psychol.* – 2003, 59, p. 807–816.
186. Klein D.N., Santiago N.J., Vivian D. et al. Cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy as a maintenance treatment for chronic depression // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2004, 72, p. 681–688.
187. Kleiner J., Alshuler L., Hendrick V., Hershman J.M. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999, 60, p. 249–255.
188. Klerman G.L., Weissmann M.M., Rounsaville B.J., Chevron E.S. *Interpersonal psychotherapy of depression.* – New York, Basic Books, 1984.
189. Klerman G.L., Weissmann M.M. The course, morbidity, and costs of depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1992, 49, p. 831–834.
190. Klynsner R., Bent-Hansen J., Hansen H.L. et al. Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy // *Br. J. Psychiatry.* – 2002, 181, p. 29–35.
191. Knubben K., Reischies F., Adli M. et al. A randomized, controlled study on the effects of a short-term endurance training programme in patients with major depression // *Br. J. Sports. Med.* – 2006, Oct. 24.
192. Kocsis J.H. Pharmacotherapy for chronic depression // *J. Clin. Psychol.* – 2003, 59, p. 885–892.
193. Kuhs H., Tolle R. Sleep deprivation therapy // *Biol. Psychiatry.* – 1991, 29, p. 1129–1148.
194. Kupfer D.J., Frank E., Perel J.M. The advantage of early treatment intervention in recurrent depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1989, 46, p. 771–775.
195. Kupfer D.J. Long-term treatment of depression // *J. Clin. Psychiatry.* – 1991, 52 Suppl., p. 28–34.
196. Kupfer D.J., Frank E., Perel J.M. et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1992, 49, p. 769–773.
197. Kupfer D.J. Management of recurrent depression // *J. Clin. Psychiatry.* – 1993, 54 (suppl. 2), p. 29–33.
198. Kushnir S.L. Lithium-antidepressant combinations in the treatment of depressed, physically ill geriatric patients // *Am. J. Psychiatry.* – 1986, 143, p. 378–379.
199. Lam R.W., Gorman C.P., Michalon M. et al. Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 1995, 152, p. 1765–1770.
200. Lam R.W., Levitt A.J. (eds.). *Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder.* – Clinical & Academic Publishing, Vancouver, BC, Canada, 1999.
201. Lam R.W., Hossie H., Solomons K., Yatham L.N. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment resistant depression // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 337–340.
202. Langworth S., Bodlund O., Agren H. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with citalopram: a double-blind study in patients with major depressive disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2006, 26(2), p. 121–127.
203. Lawler D.A., Hopker S.W. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials // *BMJ.* – 2001, 322, p. 1–8.
204. Lee T.M., Chan C.C. Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1999, 99, p. 315–323.
205. Lewinsohn P.M., Clarke G. Group treatment of depressed individuals. The coping with depression course // *Advances in Behavioral Research and Therapy.* – 1984, 6, p. 99–114.
206. Lewitt A.J., Lam R.W., Levitan R. A comparison of open treatment of seasonal major and minor

- depression with light therapy // *J. Affect. Disord.* – 2002, 71, p. 243–248.
207. Licht R.W., Quitza S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomized study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation // *Psychopharmacology*. – 2002, 161, p. 143–151.
 208. Linde K., Mulrow C.D. St. John's wort for depression (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, 1. – Oxford: Update Software, 2001.
 209. Linde K., Mulrow C.D., Berner M., Egger M. St John's wort for depression // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005, (2):CD000448.
 210. Lotufo-Neto F., Trivedi M., Thase M.E. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression // *Neuropsychopharmacology*. – 1999, 20, p. 226–247.
 211. Mace S., Taylor D. Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2000, 1, p. 917–933.
 212. MacQueen G., Joffe R.T. The clinical effects of lithium discontinuation: the debate continues // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2004, 109(2), p. 81–82.
 213. Mandoki M.W., Tapia M.R., Tapia M.A. et al. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression // *Psychopharmacol. Bull.* – 1997, 33, p. 149–154.
 214. Maragnell L.B. Augmentation of standard depression therapy // *Clin. Ther.* – 2000, 22 (suppl. A), p. A25–A38.
 215. Marangell L.B. Switching antidepressants for treatment-resistant major depression // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001, 62 (suppl. 18), p. 12–17.
 216. Marangell L.B., Rush A.J., George M.S. et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes // *Biol. Psychiatry*. – 2002, 51(4), p. 280–287.
 217. Markowitz J.C. Interpersonal psychotherapy for chronic depression // *J. Clin. Psychol.* – 2003, 59, p. 847–858.
 218. Martin J.L., Barbanjo M.J., Schlaepfer T.E. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. – 2003, 182, p. 480–491.
 219. Masand P.S., Gupta S. Long-term side effects of newer generation antidepressants: SSRIs, venlafaxine, nefazodone, bupropion, and mirtazapine // *Ann. Clin. Psychiatry*. – 2002, 14, p. 175–182.
 220. Masand P.S. Atypical antipsychotics in the treatment of affective symptoms: a review // *Ann. Clin. Psychiatry*. – 2004, 16, p. 3–13.
 221. McCullough J.P. Treatment for Chronic Depression: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy. – New York, Guilford Press, 2000.
 222. McCullough J.P. Jr. Treatment for chronic depression using cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy (CBASP) // *J. Clin. Psychol.* – 2003, 59, p. 833–846.
 223. McCusker J., Cole M., Keller E. et al. Effectiveness of treatments of depression in older ambulatory patients // *Arch. Intern. Med.* – 1998, 158, p. 705–712.
 224. McIntyre R.S., O'Donovan C. The human cost of not achieving full remission in depression // *Can. J. Psychiatry*. – 2004, 49 (suppl. 1), p. 10S–16S.
 225. Melartin T.K., Rytala H.J., Leskela U.S. et al. Severity and comorbidity predict episode duration and recurrence of DSM-IV major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry*. – 2004, 65, p. 810–819.
 226. Mintz J., Mintz L.I., Arruda M.J., Hwang S.S. Treatments of depression and functional capacity to work // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1992, 49, p. 761–768.
 227. Mittmann N., Herrmann N., Einarson T.R. et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis // *J. Affect. Disord.* – 1997, 46, p. 191–217.
 228. Möller H.J., Fuger J., Kasper S. Efficacy of new generation antidepressants: meta-analysis of imipramine-controlled studies // *Pharmacopsychiatry*. – 1994, 27, p. 215–223.
 229. Möller H.J., Demyttenaere K., Sacchetti E. et al. Improving the chance of recovery from the short- and long-term consequences of depression // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2003, 18, p. 219–225.
 230. Möller H.J. Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2003, 418 (suppl.), p. 73–80.
 231. Möller H.J. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 2006, in press.
 232. Montejó A.L., Llorca G., Izquierdo J.A., Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001, 62 (suppl. 3), p. 10–21.
 233. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br. J. Psychiatry*. – 1979, 134, p. 382–389.
 234. Montgomery S.A. Dopaminergic deficit and the role of amisulpride in the treatment of mood disorders // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2002, 17, Suppl. 4, p. S9–15.
 235. Montgomery S.A., Baldwin D.S., Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction // *J. Affect. Disord.* – 2002, 69, p. 119–140.
 236. Mueller T.I., Leon A.C., Keller M.B. et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up // *Am. J. Psychiatry*. – 1999, 156, p. 1000–1006.
 237. Müller-Oerlinghausen B., Ahrens B., Grof E. et al. The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizoaffective illness // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1992, 86, p. 218–222.
 238. Müller-Oerlinghausen B., Wolf T., Ahrens B. et al. Mortality during initial and during later lithium treatment: A collaborative study by the International Group for the Study of Lithium-treated Patients (IGSLI) // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1994, 90, p. 295–297.
 239. Müller-Oerlinghausen B., Berghöfer A., Ahrens B. The antisuicidal and mortality-reducing effect of lithium prophylaxis: consequences for guidelines in clinical psychiatry // *Can. J. Psychiatry*. – 2003, 48, p. 433–439.
 240. Müjters R.B., Plosker G.L., Noble S. Spotlight on sertraline in the management of major depressive disorder in elderly patients // *CNS Drugs*. – 2002, 16, p. 789–794.
 241. Mulsant B.H., Pollock B.G. Treatment-resistant depression in late life // *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.* – 1998, 11, p. 186–193.
 242. Murray C.J.L., Lopez A.D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study // *Lancet*. – 1997a, 349, p. 1436–1434.
 243. Murray C.J.L., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study // *Lancet*. – 1997b, 349, p. 1498–1504.
 244. Mynors-Wallis L.M., Gath D.H., Day A., Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care // *BMJ*. – 2000, 320, p. 26–30.
 245. Murphy J.M., Nierenberg A.A., Laird N.M. et al. Incidence of major depression: prediction from subthreshold categories in the Stirling County Study // *J. Affect. Disord.* – 2002, 68(2–3), p. 251–259.
 246. Nelson J.C. Managing treatment-resistant depression // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003, 64 (suppl. 1), p. 5–12.
 247. Neumeister A., Goessler R., Lucht M. et al. Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation // *Biol. Psychiatry*. – 1996, 39(1), p. 16–21.
 248. Nezu A.M. Efficacy of social problem solving therapy for unipolar depression // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1986, 54, p. 196–202.
 249. NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care – NICE guidance 2004.
 250. NIMH Consensus Development Conference. Consensus Development Conference Statement. Mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences // *Am. J. Psychiatry*. – 1985, 142, p. 469–476.
 251. Nolen W.A., Zohar J., Roose S.P., Amsterdam J.D. (eds.). Refractory Depression: Current Strategies and Future Directions. – J.Wiley & Sons, Chichester, 1994.
 252. Nordstrom P., Asberg M., Aberg-Wistedt A., Nordin C. Attempted suicide predicts suicide risk in mood disorders // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1995a, 92, p. 345–350.
 253. Nordstrom P., Samuelsson M., Asberg M. Survival analysis of suicide risk after attempted suicide // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1995b, 91, p. 336–340.
 254. Nulman I., Koren G. The safety of fluoxetine during pregnancy and lactation // *Teratology*. – 1996, 53, p. 304–308.
 255. Nulman I., Rovet J., Stewart D.E. et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs // *N. Engl. J. Med.* – 1997, 336, p. 258–262.
 256. Old Age Depression Interest Group. How long should the elderly take antidepressants? A double-blind placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin // *Br. J. Psychiatry*. – 1993, 162, p. 175–182.
 257. Ostroff R., Nelson J.C. Risperidone augmentation of SSRIs in major depression // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999, 60, p. 256–259.
 258. Pagnin D., de Queiroz V., Pini S., Cassano G.B. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review // *J. ECT*. – 2004, 20(1), p. 13–20.
 259. Papakostas G.I., Petersen T., Mahal Y. et al. Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the literature // *Gen. Hosp. Psychiatry*. – 2004, 26, p. 13–17.
 260. Parker G., Parker K. Which antidepressants flick the switch? // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. – 2003, 37, p. 464–468.
 261. Paykel E.S. Epidemiology of refractory depression // Nolen W.A., Zohar J., Roose S.P., Amsterdam J.D. (eds.). Refractory Depression: Current Strategies and Future Directions. – J.Wiley & Sons, Chichester, 1994, p. 3–17.
 262. Paykel E.S., Ramana R., Cooper Z. et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression // *Psychol. Med.* – 1995, 25, p. 1171–1180.
 263. Paykel E.S., Scott J., Teasdale J.D. et al. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. A controlled trial // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1999, 56, p. 829–835.
 264. Paykel E.S. Continuation and maintenance therapy in depression // *Br. Med. Bull.* – 2001, 57, p. 145–159.
 265. Peretti S., Judge R., Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000, 403 (suppl. 2000), p. 17–25.
 266. Petersen T., Harley R., Papakostas G.I. et al. Continuation cognitive-behavioral therapy maintains attributional style improvement in depressed patients responding acutely to fluoxetine // *Psychol. Med.* – 2004, 34, p. 555–561.
 267. Picinelli M., Gomez Homen F. Gender differences in the epidemiology of affective disorders and schizophrenia. – World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1997.
 268. Pjrek E., Winkler D., Kasper S. Pharmacotherapy of seasonal affective disorder // *CNS Spectr.* – 2005, 10(8), p. 664–669.
 269. Preskorn S.H. Recent pharmacologic advances in antidepressant therapy for the elderly // *Am. J. Med.* – 1993, 94 (Suppl. 5A), p. 2S–12S.
 270. Pridmore S., Turnier-Shea Y. Medication options in the treatment of treatment-resistant depression // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. – 2004, 38, p. 219–225.
 271. Prien R.F., Kupfer D.J. Continuation drug therapy for major depressive episodes: How long should it be maintained? // *Am. J. Psychiatry*. – 1986, 143, p. 18–23.
 272. Prien R.F. Efficacy of continuation drug therapy of depression and anxiety: issues and methodologies // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1990, 10, p. 86S–90S.
 273. Prien R.F., Kocsis J.H. Long-term treatment of mood disorders // Floyd E.B., Kupfer D.J. (eds.). Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. – Raven, New York, 1995, p. 1067–1079.
 274. Rabheru K. Special issues in the management of depression in older patients // *Can. J. Psychiatry*. – 2004, 49 (suppl. 1), p. 41S–50S.
 275. Ray W.A., Meredith S., Thapa P.B. et al. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2004, 75, p. 234–241.
 276. Regier D.A., Narrow W.E., Rae D.S. et al. The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1993, 50, p. 85–94.
 277. Rehm L.P. Behavior Therapy for Depression. – New York, Academic Press, 1979.
 278. Reimherr F.W., Amsterdam J.D., Quitkin F.M. et al. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment // *Am. J. Psychiatry*. – 1998, 155(9), p. 1247–1253.
 279. Rudolph R.L., Entsuah R., Chitra R. A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998, 18, p. 136–144.
 280. Reynaert-Dupuis C., Zdanowicz N. for 600A-GAP-BE Study Group, Leyman S., Mignon A., Seghers S. Efficacy and tolerance of venlafaxine in depressed patients switched from prior antidepressant treatment // *Primary Care Psychiatry*. – 2002, 8, p. 63–68.
 281. Reynolds C.F. 3rd, Frank E., Kupfer D.J. et al. Treatment outcome in recurrent major depression: a post hoc comparison of elderly (“young old”) and midlife patients // *Am. J. Psychiatry*. – 1996, 153(10), p. 1288–1292.
 282. Reynolds C.F. 3rd, Alexopoulos G.S., Katz I.R., Lebowitz B.D. Chronic depression in the elderly: approaches for prevention // *Drugs Aging*. – 2001, 18, p. 507–514.
 283. Riemann D., König A., Hoheneg F. et al. How to preserve the antidepressive effect of sleep deprivation: A comparison of sleep phase advance and sleep phase delay // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 1999, 249, p. 231–237.
 284. Rocca P., Fonzo V., Ravizza L. et al. A comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder // *J. Affect. Disord.* – 2002, 70(3), p. 313–317.
 285. Roose S.P., Suthers K.M. Antidepressant response in late-life depression // *J. Clin. Psychiatry*. – 1998, 59 (Suppl. 10), p. 4–8.
 286. Roose S.P., Laghrissi-Thode F., Kennedy J.S. et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease // *JAMA*. – 1998, 279, p. 287–291.
 287. Roose S.P., Sackeim H.A., Krishnan K.R. et al. Old-Old Depression Study Group. Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial // *Am. J. Psychiatry*. – 2004, 161, p. 2050–2059.
 288. Rosen L.N., Targum S.D., Terman M. et al. Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes // *Psychiatry Res.* – 1990, 31, p. 131–144.
 289. Rosenbaum J.F., Fava M., Hoog S.L. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial // *Biol. Psychiatry*. – 1998, 44, p. 77–87.
 290. Rosenthal N.E., Sack D.A., Gillin J.C. et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1984, 41, p. 72–80.
 291. Rothschild A.J., Samson J.A., Bessette M.P., Carter-Campbell J.T. Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression // *J. Clin. Psychiatry*. – 1993, 54, p. 338–342.
 292. Rothschild A.J. Challenges in the treatment of depression with psychotic features // *Biol. Psychiatry*. – 2003, 53, p. 680–690.
 293. Ruhmann S., Kasper S., Hawellek B. et al. Effects of fluoxetine versus bright light in the treatment of seasonal affective disorder // *Psychol. Med.* – 1998, 28, p. 923–933.
 294. Rush A.J., Beck A.T., Kovacs M., Hollon S.D. Comparative efficacy of cognitive therapy and pharmacotherapy in the treatment of depressed outpatients // *Cognit. Ther. Res.* – 1977, 1, p. 17–37.
 295. Rush A.J., Thase M.E. Psychotherapies for depressive disorders // Maj M., Sartorius N. (eds.). WPA Series. Evidence and Experience in Psychiatry. Volume 1 – Depressive Disorders. – John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, 1999, p. 161–206.

296. Rush A.J. Strategies and tactics in the management of maintenance treatment for depressed patients // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999, 60 (suppl. 14), p. 21–26.
297. Rush A.J., Kupfer D.J. Strategies and tactics in the treatment of depression // Gabbard G.O. (ed.). *Treatment of Psychiatric Disorders*. Third Edition. – American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC, 2001, p. 1417–1439.
298. Rush A.J., Fava M., Wisniewski S.R. et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design // *Control. Clin. Trials*. – 2004, 25(1), p. 119–142.
299. Rush A.J., Marangell L.B., Sackeim H.A. et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial // *Biol. Psychiatry*. – 2005, 58(5), p. 347–354.
300. Sackeim H.A., Haskett R.F., Mulsant B.H. et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2001, 285, p. 1299–1307.
301. Sackeim H.A., Roose S.P., Burt T. Optimal length of antidepressant trials in late-life depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2005, 25 (4 Suppl. 1), p. S34–37.
302. Sauer W.H., Berlin J.A., Kimmel S.E. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction // *Circulation*. – 2001, 104(16), p. 1894–1898.
303. Schou M. Lithium prophylaxis: myths and realities // *Am. J. Psychiatry*. – 1989, 146, p. 573–576.
304. Schou M. Forty years of lithium treatment // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1997, 54, p. 9–13.
305. Schou M. Has the time come to abandon prophylactic lithium treatment? A review for clinicians // *Pharmacopsychiatry*. – 1998, 31(6), p. 210–215.
306. Schou M. Suicidal behavior and prophylactic lithium treatment of major mood disorders: a review of reviews // *Suicide Life Threat. Behav.* – 2000, 30, p. 289–293.
307. Schulberg H.C., Block M.R., Madonia M.J. et al. Treating major depression in primary care practice: eight month clinical outcomes // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1996, 53, p. 913–919.
308. Scott J. Chronic depression // *Br. J. Psychiatry*. – 1988, 153, p. 287–297.
309. Scott J., Gilvary E., Farrell M. Managing anxiety and depression in alcohol and drug dependence // *Addict. Behav.* – 1998, 23, p. 919–931.
310. Shelton R.C., Keller M.B., Gelenberg A. et al. Effectiveness of St. John's Wort in major depression. A randomized controlled trial // *JAMA*. – 2001a, 285, p. 1978–1986.
311. Shelton R.C., Tollefson G.D., Tohen M. et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression // *Am. J. Psychiatry*. – 2001b, 158, p. 131–134.
312. Shelton R.C. The use of antidepressants in novel combination therapies // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003, 64 (suppl. 2), p. 14–18.
313. Shelton R.C., Williamson D.J., Corya S.A. et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance // *J. Clin. Psychiatry*. – 2005, 66(10), p. 1289–1297.
314. Shores M.M., Pascauly M., Veith R.C. Depression and Heart Disease: Treatment Trials // *Semin. Clin. Neuropsychiatry*. – 1998, 3, p. 87–101.
315. Simon G.E., VonKorff M., Heiligenstein J.H. et al. Initial antidepressant choice in primary care. Effectiveness and cost of fluoxetine versus tricyclic antidepressants // *JAMA*. – 1996, p. 1897–1902.
316. Simon G.E., Savarino J., Operskalski B., Wang P.S. Suicide risk during antidepressant treatment // *Am. J. Psychiatry*. – 2006, 163(1), p. 41–47.
317. Smith D., Dempster C., Glanville J. et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. – 2002, 180, p. 396–404.
318. Solomon D.A., Bauer M.S. Continuation and maintenance pharmacotherapy for unipolar and bipolar mood disorders // *Psychiatr. Clin. North Am.* – 1993, 16, p. 515–540.
319. Solomon D.A., Keller M.B., Leon A.C. et al. Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1997, 54, p. 1001–1006.
320. Souza F.G.M., Goodwin G.M. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. – 1991, 158, p. 666–675.
321. Spiker D.G., Weiss J.C., Dealy R.S. et al. The pharmacological treatment of delusional depression // *Am. J. Psychiatry*. – 1985, 142, p. 430–436.
322. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire // *JAMA*. – 1999, 282(18), p. 1737–1744.
323. Sproule B.A., Hardy B.G., Shulman K.I. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients // *Drugs Aging*. – 2000, 16, p. 165–177.
324. Staab J.P., Evans D.L. Efficacy of venlafaxine in geriatric depression // *Depress. Anxiety*. – 2000, 12 (Suppl. 1), p. 63–68.
325. Stahl S.M., Entsuah R., Rudolph R.L. Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression // *Biol. Psychiatry*. – 2002, 52, p. 1166–1174.
326. Stassen H.H., Angst J., Delini-Stula A. Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of results of Zurich meta-analyses // *Pharmacopsychiatry*. – 1996, v. 29, p. 87–96.
327. Steffens D.C., Skoog I., Norton M.C. et al. Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2000, 57, p. 601–607.
328. Sternbach H. The serotonin syndrome // *Am. J. Psychiatry*. – 1995, 148, p. 705–713.
329. Storosum J.G., Ellerink A.J., van Zwieten B.J. et al. Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: a meta-analytic study // *Eur. Neuropharmacol.* – 2001, 11, p. 173–180.
330. Stowe Z.N., Cohen L.S., Hostetter A. et al. Paroxetine in human breast milk and nursing infants // *Am. J. Psychiatry*. – 2000, 157, p. 185–189.
331. Szegeedi A., Muller M.J., Angheluescu I. et al. Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003, v. 64, p. 413–420.
332. Taylor W.D., Doraiswamy P.M. A systematic review of antidepressant placebo-controlled trials for geriatric depression: limitations of current data and directions for the future // *Neuropsychopharmacology*. – 2004, 29(12), p. 2285–2299.
333. Teasdale J.D., Segal Z.V., Williams J.M. et al. Prevention of relapse / recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2000, 68, p. 615–623.
334. Thase M.E., Howland R.H. Refractory depression: relevance of psychosocial factors and therapies // *Psychiatr. Ann.* – 1994, 24, p. 232–240.
335. Thase M.E., Rush A.J. Treatment-resistant depression // Bloom F.E., Kupfer D.J., eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. – New York: Raven Press, 1995, p. 1081–1097.
336. Thase M.E., Rush A.J. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders // *J. Clin. Psychiatry*. – 1997, 58 (suppl. 13), p. 23–29.
337. Thase M.E., Howland R.H., Friedman E.S. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview // *J. Clin. Psychiatry*. – 1998, 59 (suppl. 5), p. 5–12.
338. Thase M.E. Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999, 60 (suppl. 6), p. 15–19.
339. Thase M.E. The clinical, psychosocial, and pharmacoeconomic ramifications of remission // *Am. J. Manag. Care*. – 2001, 11 (suppl.), p. S377–S385.
340. Thase M.E., Entsuah A., Rudolph R. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors // *Br. J. Psychiatry*. – 2001, 178, p. 234–241.
341. Thase M.E. What role do atypical antipsychotic drug have in treatment-resistant depression? // *J. Clin. Psychiatry*. – 2002, 63, p. 95–103.
342. Thase M.E., Rush A.J., Howland R.H. et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2002, 59, p. 233–239.
343. Thompson C. Light therapy in the treatment of seasonal and non-seasonal affective disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Affect. Disord.* – 2002, 68 (abstract number S4.4), p. 89.
344. Thorpe L., Whitney D.K., Kutcher S.P., Kennedy S.H.; CANMAT Depression Work Group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. VI. Special populations // *Can. J. Psychiatry*. – 2001, 46 (suppl. 1), p. 635–765.
345. Tollefson G.D., Bosomworth J.C., Heiligenstein J.H. et al. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The Fluoxetine Collaborative Study Group // *Int. Psychogeriatr.* – 1995, 7, p. 89–104.
346. Tondo L., Jamison K.R., Baldessarini R.J. Effect of lithium maintenance on suicidal behavior in major mood disorders // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1997, 836, p. 339–351.
347. Tondo L., Hennen J., Baldessarini R.J. Lower suicide risk with long-term treatment in major affective illness: a meta-analysis // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2001, 104, p. 163–172.
348. Tranter R., O'Donovan C., Chandarana P., Kennedy S. Prevalence and outcome of partial remission in depression // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2002, 27, p. 241–247.
349. Trivedi M.H., Fava M., Wisniewski S.R. et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression // *N. Engl. J. Med.* – 2006, 354(12), p. 1243–1252.
350. Tuunainen A., Kripke D.F., Endo T. Light therapy for nonseasonal depression // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004, CD 004050.
351. Uehlinger C., Nil R., Amey B. et al. Citalopram-lithium combination treatment of elderly depressed patients: a pilot study // *Int. J. Ger. Psychiatry*. – 1995, 10, p. 281–287.
352. Unützer J., Patrick D.L., Diehr P. et al. Quality adjusted life years in older adults with depressive symptoms and chronic medical disorders // *Int. Psychogeriatr.* – 2000a, 12, p. 15–33.
353. Unützer J., Simon G., Belin T.R. et al. Care for depression in HMO patients aged 65 and older // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2000b, 48, p. 871–878.
354. U.S. Food and Drug Administration (FDA) // www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/default.htm. – 2005.
355. Üstün T.B., Sartorius N. *Mental Illness in general health care: an international study*. – Wiley, Chichester, 1995.
356. Valenstein M., Taylor K.K., Austin K. et al. Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings // *Am. J. Psychiatry*. – 2004, 161, p. 654–661.
357. Vaswani M., Linda F.K., Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review // *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2003, 27, p. 85–102.
358. Viguera A.C., Baldessarini R.J., Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression // *Harv. Rev. Psychiatry*. – 1998, 5(6), p. 293–306.
359. Vos T., Haby M.M., Barendregt J.J. et al. The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2004, 61, p. 1097–1103.
360. Wang J. A longitudinal population-based study of treated and untreated major depression // *Med. Care*. – 2004, 42, p. 543–550.
361. Warach P., Goldner E.M., Somers J.M., Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of literature // *Can. J. Psychiatry*. – 2004, 49, p. 124–138.
362. Weissman M.M., Leaf P.J., Bruce M.L., Florio L. The epidemiology of dysthymia in five communities: rates, risks, comorbidity, and treatment // *Am. J. Psychiatry*. – 1988, 145, p. 815–819.
363. Wells K.B., Hays R.D., Burnam M.A. et al. Detection of depressive disorder for patients receiving prepaid or fee-for service care. Results from the Medical Outcomes Study // *JAMA*. – 1989a, 262, p. 3298–3302.
364. Wells K.B., Stewart A., Hays R.D. et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study // *JAMA*. – 1989b, 262, p. 914–919.
365. Wernecke U., Horn O., Taylor D.M. How effective is St John's wort? The evidence revisited // *J. Clin. Psychiatry*. – 2004, 65, p. 611–617.
366. Wernecke U., Northey S., Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2006, 114(6), p. 384–397.
367. Whyte E.M., Dew M.A., Gildengers A. et al. Time course of response to antidepressants in late-life major depression: therapeutic implications // *Drugs Aging*. – 2004, 21, p. 531–554.
368. Wiegand M.H., Lauer C.J., Schreiber W. Patterns of response to repeated total sleep deprivations in depression // *J. Affect. Disord.* – 2001, 64, p. 257–260.
369. Wijkstra J., Lijmer J., Balk F.J. et al. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. – 2006, 188, p. 410–415.
370. Wilens T.E., Biederman J., Baldessarini R.J. et al. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. – 1996, 35, p. 1491–1501.
371. Wilkinson D., Holmes C., Woolford J. et al. Prophylactic therapy with lithium in elderly patients with unipolar major depression // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2003, 18(4), p. 353–354.
372. Wilson K., Mottram P. A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2004, 19, p. 754–762.
373. Wirz-Justice A., Graw P., Krauchi K. et al. 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder // *J. Affect. Disord.* – 1996, 37, p. 109–120.
374. Wirz-Justice A., Van den Hoofdakker R.H. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? // *Biol. Psychiatry*. – 1999, 46, p. 445–453.
375. Wisner K.L., Perel J.M., Findling R.L. Antidepressant treatment during breast-feeding // *Am. J. Psychiatry*. – 1996, 153, p. 1132–1137.
376. Wisner K.L., Gelenberg A.J., Leonard H. et al. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy // *JAMA*. – 1999, 282, p. 1264–1269.
377. Wittchen H.U., Lieb R., Wunderlich U., Schuster P. Comorbidity in primary care: presentation and consequences // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999, 60 (suppl. 7), p. 29–36.
378. Wittchen H.U. Epidemiology of affective disorders // Helmchen H., Henn F., Sartorius N. (eds.). *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. – Springer, Heidelberg, 2000, p. 231–241.
379. World Health Organization. Tenth revision of the international classification of diseases, Chapter V (F): Mental and behavioural disorders. – World Health Organization, 1991.
380. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders – Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. – Geneva, 1992.
381. World Psychiatric Association Dysthymia Working Group. Dysthymia in clinical practice // *Br. J. Psychiatry*. – 1995, 166, p. 174–183.
382. Worthington J.J. 3rd, Peters P.M. Treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction // *Drugs Today (Barc.)*. – 2003, 39, p. 887–896.
383. Worthington J.J. 3rd, Kinyrs G., Wygant L.E., Pollack M.H. Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2005, 20(1), p. 9–11.
384. Wu J.C., Bunney W.E. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis // *Am. J. Psychiatry*. – 1990, 147, p. 14–21.
385. Wulsin L.R., Vaillant G.E., Wells V.E. A systematic review of the mortality of depression // *Psychosom. Med.* – 1999, 61, p. 6–17.
386. Young A.S., Klap R., Sherbourne C.D., Wells K.B. The quality of care for depressive and anxiety disorders in the United States // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2001, 58, p. 55–61.
387. Zajecka J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001, 62 (suppl. 3), p. 35–43.
388. Zimmer B., Rosen J., Thornton J.E. et al. Adjunctive lithium carbonate in nortriptyline-resistant elderly depressed patients // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1991, 11, p. 254–256.
389. Zullino D., Baumann P. Lithium augmentation in depressive patients not responding to selective serotonin reuptake inhibitors // *Pharmacopsychiatry*. – 2001, 34, p. 119–127.