Созданиепсихотропных препаратов открьшо революционный этап в развитии психиатрии. Входе фундаментальных исследований, посвященных всестороннему изучениюпсихотропных средств, была основана психофармакология. Внедрение в клиническуюпрактику принципиально новых медикаментов впервые обеспечило возможностьэффективного лечения психических заболеваний.
Прогресс в области терапии депрессий, которой посвящено этосообщение, наметился с открытием первых антидепрессантов (тимоаналептиков).
В 1957 и 1958 гг. почти одновременно было обнаруженоантидепрессивное действие двух препаратов: производного гидразида изоникотиновойкислоты, ингибитора моноаминооксидазы - МАО (фермента, обеспечивающегометаболизм серото-нина и норадреналина в синаптической щели) -ипрониазида исоединения трициклической структуры - тофранила (имипрамина). При этомантидепрессивная активность ни одного из этих препаратов не была предсказаназаранее. Ипрониазид был синтезирован как аналог противотуберкулезного препаратаизониазида и первоначально предназначался для применения во фтизиатрии.Американским психиатрам (Натан Кляйн и соавт., 1958) удалось доказать, что"эйфоризирующее" действие этого препарата не является его побочнымэффектом, а представляет собой одно из свойств эффективного антидепрессанта.Имипрамин синтезирован как соединение, имеющее структурное сходство с нейролептикамипромазином и хлорпромази-ном, и швейцарский психиатр Роланд Кун (1957) впервыеобнаружил, что новый препарат, не обладая нейролептическим эффектом, улучшаетсостояние больных депрессиями (рис. [1]).
Следует подчеркнуть, что элементы случайности, сопровождавшиепоявление первых антидепрессантов, не противоречат представлению о закономерномразвитии психофармакологии благодаря достижениям биологической, медицинской ихимической наук, определивших к началу 50-х годов возможность появления этойновой отрасли научных знаний. Одним из таких закономерных итогов в ее развитииявляется создание через 30 лет антидепрессантов современных генераций.
Заслуга экспериментального изучения фармакологических свойствпервых зарубежных антидепрессантов и синтеза оригинальных отечественных средствэтого класса в России принадлежит коллективу ВНИХФИ. Основоположником этогонаправления является проф. МДМашковский (рис. [2]). В том же научном центре приего непосредственном участии синтезирован первый обратимый ингибитор МАО типа А- пиразидол и ряд других оригинальных отечественных препаратов.
Большой вклад в исследование проблемы психо-фармакотерапиидепрессивных расстройств внесли отечественные психиатры. Разработкатеоретических подходов к анализу психопатологии и лечению депрессий, внедрениеантидепрессантов в клиническую практику связаны с деятельностью такоговыдающегося клинициста, как акад. АВ.Снежневский, а также с именами проф.Г.Я.Авруцкого и других исследователей.
На рис. [3] представлена систематика антидепрессантов, используемых для лечения не толькоаффективных, но также тревожно-фобических и других психических расстройств. Препараты этого класса расположены по генерациям: I поколение -традиционные,"классические" антидепрессанты, до сих пор являющиеся эталоном при проведении сравнительных исследований; второй ряд образуют современныеантидепрессанты, относящиеся ко II и следующим поколениям.
В отличие от антидепрессантов I поколения, ти-моаналептикивторого и последующих поколений разрабатываются с учетом современных нейроби-ологических гипотез, согласно которым в основе депрессий лежатнарушения синаптической передачи. Поскольку в свете этих гипотез ключевые патогенетические механизмы депрессий связывают с функциональным дефицитомсеротонинергичес-кой и сложной дисрегуляцией норадренергичес-кой систем, синтезированы антидепрессанты, избирательно и эффективно воздействующие на этисистемы. К ним соответственно принадлежат: селективные ингибиторы и селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (СИОЗС и ССОЗС), селективные блокаторыобратного захвата норадреналина (СБОЗН). К тимоаналептикам, оказывающим свое терапевтическое действие путем потенцирования синаптической передачи в обеихэтих нейротрансмиттерных системах, к препаратам "двойного действия", как их сейчас называют, относятся селективные ингибиторы МАО типа А - ОИМАО-А,а также СИОЗСиН и НаССА.

Рис. [4] не нуждается в комментариях - на нем представлены средние суточные дозы антидепрессантов.
Переходя к обсуждению рис. [5], важно напомнить, что созданная еще в 1965 г. П.Кильхольцем клиническая классификацияантидепрессантов, в которой средства этого класса ранжируются в зависимости от выраженности стимулирующих или се-дативных свойств в порядке их нарастания илиубывания, не утратила своего значения и сегодня.
Если обратиться к более поздним систематизаци-ямантидепрессантов, в частности, к одной из них, представленной автором статьи в "Руководстве по психиатрии" под ред. АВ.Снежневского ивоспроизведенной на рисунке с учетом клинического действия тимоаналептков современных генераций, то легко убедиться в следующем. По сравнению сконтинуумом П.Кильхольца, предполагающим распределение клинических свойств антидепрессантов между двумя полюсами: стимулирующий - седатив-ный эффект, вего центре выделяются препараты со сбалансированным действием.
Легко убедиться, что в большинстве других руководств, выполненных за последние два десятилетия,сохранились сходные подходы к систематике антидепрессантов. Тем не менее, как показывает клинический опыт, накопленный нами в последние годы и совпадающий сданными международных исследований, при выборе антидепрессантов необходимо учитывать не только свойства препарата (спектр психотропной активности), но иособенности психопатологической структуры депрессий.
С этой[ точки зрения традиционные систематизацииантидепрессантов нуждаются в уточнении. Чтобы в этом убедиться, обратимся к рис. [6].

На нем представлены данные метаанализа сравнительнойэффективности антидепрессантов различных групп при типичных (витальных) депрессиях. Можно видеть, что линия тренда, объединяющая доли респондеров вкаждой из тестируемых групп антидепрессантов - как традиционных, ТТ ТА, так и современных - СИОЗН, СИОЗС, ССОЗС, находится примерно на одном уровне и необнаруживает статистически достоверных различий в этих случаях. Это значит, что при типичных депрессиях эффективно большинство антидепрессантов. Выборпрепаратов зависит в первую очередь от тяжести состояния.
Рис. [7] демонстрирует, что критерии выбора антидепрессантов при типичной депрессии во многомопределяются ее тяжестью. При тяжелых, острых состояниях, когда необходимо мощное психо-тропное воздействие, показаны ТЦА (амитрипти-лин, анафранил,мелипрамин). Такая предпочтительность определяется возможностью проведения уже на первых этапах лечения интенсивной терапии путем парентерального(внутримышечного, внутривенного капельного) введения психотроп-ных средств.
Иная стратегия используется при лечении депрессий среднейтяжести и легких. Препаратами выбора в подобных случаях являются антидепрессанты II и следующих поколений, тогда как ТЦА назначаются только припоявлении признаков резис-тентности.
Итак, чем ближе структура депрессии к типичной, тем большевероятность, что эффективным окажется любой антидепрессант при условии его применения в адекватных дозах и выбора пути введения с учетом степени тяжести,индивидуальной переносимости, побочных эффектов и др. Эти дополнительные критерии, которые при терапии умеренно выраженных и легких депрессий особенноважно учитывать, представлены на рис. [8].
Эффективность терапии во многом зависит от того, насколькопри назначении того или иного препарата врач осведомлен о таких его общих свойствах, как, например, влияние на массу тела. Если одному больному, которыйв депрессии резко похудел, показана терапия антидепрессантами, способствующими повышению массы тела (например, ТЦА), то другому, у которого увеличение массытела может поддерживать депрессивные опасения физической несостоятельности, следует назначить препараты, не влияющие на аппетит (например, ССОЗС).
Известно, что прием СИОЗС может сопровождаться сексуальными дисфункциями - они выявляются почти у 45% больных, в то время как СИОЗСиН илиНаССА такими побочными эффектами не обладают.
Имеют значение и такие индивидуальные критерии, как возрастпациента, его толерантность к пси-хотропным средствам.
На рис. [9] изображена типологическая схема, на ней типичная(витальная) депрессия выглядит центром, вокруг которого располагаются остальные варианты, образующие множество атипичных депрессий. И это не случайно, потомучто в картине типичной депрессии присутствуют признаки как позитивной (тоска, тревога, психомоторное торможение, идеи малоценности), так и негативной(ангедония, депрессивная девитализация) аффек-тивности. При этом собственно аффективное расстройство первично, а все остальные составляющие, например,навязчивые или бредовые идеи, являются производным депрессии, вытекают из нее и по мере ее редукции подвергаются обратному развитию. Именно поэтому помогаютвсе антидепрессанты.
Иначе обстоит дело с атипичными депрессиями. На рис. [9] образующее их кольцо разделено пунктиром на две части. Сверху на светлом полепомещены те депрессии (А), которые формируются путем видоизменения собственно депрессивных расстройств. В картине таких состояний преобладают явлениянегативной аффективности: апатия, адинамия, психическая анестезия.
На темном поле (Б) выделяются: Б1 - депрессии, формирующиесяпутем акцентуации одной из об-лигатных составляющих аффективного синдрома: тревожная, ипохондрическая, самоистязающая депрессия; Б2 - депрессии, прикоторых наблюдается присоединение к гипотимии психопатологических проявлений неаффективных регистров: депрессии с навязчивостями, с бредом, с истерическимирасстройствами.
Понятно, что при лечении атипичных депрессий ситуация с выбором применяемых препаратов существенно усложняется - именно в этих случаяхнеобходимо использование антидепрессантов, обладающих селективной психотропной активностью.
Представленное на рис. [10] распределение антидепрессантов в соответствии с типологией депрессии отражает принципы выбора терапии: притипичной депрессии показаны все антидепрессанты; при атипичных необходим дифференцированный подход с учетом селективности используемых средств.
При депрессиях с преобладанием негативной аф-фективности предпочтительны препараты, обладающие селективным активирующим действием: изСИОЗС - флуоксетин и циталопрам; ОИМАО-А -пиразидол, моклобемид; СИОЗСиН - милнаципран.
При аффективных расстройствах, протекающих с тревогой, навязчивостями, истерическими, ипохондрическими и другими расстройствамипоказаны антидепрессанты с селективным седативным эффектом: из СИОЗС - флувоксамин, пароксетин, сертралин; ССОЗС - тианептин; СБОЗН - миансе-рин;НаССА - миртазапин.
При выборе методики терапии важно учитывать и следующее обстоятельство. Депрессивные состояния, особенно атипичные, стертые формы,могут образовывать коморбидные связи с другими психопатологическими расстройствами.
Обсуждение этих связей предваряет рис. [11].
Коморбидные соотношения в этих случаях подразделяются на три типа: поглощающий, синергич-ный и автономный.
При первом типе расстройства других психопатологических рядов (тревога, навязчивости, бредовые идеи самоуничижения и самообвинения и др.)являются составной частью гипотимии (типичная депрессия). Поскольку, как уже говорилось, такого рода коморбидные расстройства редуцируются -по мереобратного развития аффективных расстройств отпадает и необходимость в применении психотропных средств, действие которых выходит за пределывозможностей тимоаналептиков. Лечение проводится в режиме монотерапии антидепрессантами.
Синергичный тип коморбидности отражает присоединение к депрессии относительно независимых, но обнаруживающих аффинитет к аффективнымрасстройствам психопатологических образований (ипохондрические фобии, бредовые идеи виновности и др.). Лечение проводится либо антидепрессантами с элективнымпротивотревожным действием, либо антидепрессантами в сочетании с транквилизаторами или атипичными нейролепти-ками (сульпирид, рисперидон,оланзапин и др.).
При коморбидности автономного типа реализуется взаимодействие депрессивных и полностью независимых от них расстройств аффективных регистров(мизофобия, фобия экстракорпоральной угрозы, бредовые идеи, неконтруэнтные аффекту). В картине таких депрессий коморбидные расстройства так жесамостоятельны, как и аффективная составляющая синдрома. В этих случаях показана стратегия комбинированной терапии, предусматривающая сочетаниеантидепрессантов с транквилизаторами и антипсихотическими средствами.
Однако каждому врачу, имеющему минимальный опыт работы вклинике депрессий, очевидно, что даже при правильном выборе схемы лечения мы далеко не всегда получаем положительный эффект.
Представленные на рис. [12] данные основаны на оценке эффективности терапии различными антидепрессантами по результатамплацебо-контроли-руемых исследований. Лечение проводилось в условиях общемедицинской сети, где, естественно, чаще наблюдаются наиболее легкие формыдепрессий. Тем не менее, только 50-63% больных можно отнести к респондерам, а у остальных достичь положительного эффекта не удается. Причем применение современныхантидепрессантов не очень существенно оптимизирует результаты лечения.
В этой связи возникают два взаимосвязанных вопроса: с какимифакторами связана резистентность к терапии антидепрессантами и каким образом ее преодолеть? В заключение обратимся к ответам на эти вопросы [13].
Два наиболее существенных фактора терапевтической резистентности связаны с неблагоприятными тенденциями, заложенными в течениисамой депрессии, точнее депрессивной болезни, как ее обозначают некоторые современные исследователи. Речь идет, во-первых, о тенденции к хронифи-кации -чем длительнее депрессия, тем меньше шансов добиться положительного ответа на терапию. Вторая тенденция связана с рекуррентностью течения аффективногорасстройства - чем больше депрессивных эпизодов переносит больной, тем выше для него риск оказаться нон-респондером к проводимой терапии.
Следующий фактор терапевтической резистентности - клиническая атипия депрессии. В том случае, еслирасстройство протекает с преобладаниемнегативной аффективности, можно предсказать ее резистентность к психотропным средствам.
И, наконец, терапевтический прогноз ухудшается при сочетании депрессии с соматическим или другим (неаффективным) психическим заболеванием.
Преодоление резистентности проводится "шаг за шагом" и предполагает целый ряд последовательных мероприятий, имеющих своюсистему, алгоритм (рис. [14]).
На первом этапе ремиссии возможно добиться путем использования различий в механизме действия антидепрессантов.
На втором этапе предполагается комбинированное использование совместимых между собой антидепрессантов современных генераций; на третьемэтапе к одному из них присоединяются ТЦА или СБОЗН; на четвертом - психотропные средства других классов (анксиолитики, антипсихотики).
Если ни на одном из этих этапов ремиссия все же не наступает, то необходимо усилить эффект комбинированной терапии с помощью внутривенногокапельного введения психотропных средств (пятый этап).
В том случае, если перечисленные терапевтические стратегии непривели к успеху, есть шанс его добиться, используя наиболее мощное из всех применяемых сегодня биологических воздействий -электросудорожную терапию.