



ЕВРОПА

Каковы наиболее эффективные стратегии диагностики и лечения депрессии на уровне специализированной медицинской помощи?

Май 2005 г.

АННОТАЦИЯ

Данный сводный доклад Сети фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) посвящен вопросам наиболее эффективных стратегий диагностики и лечения при ведении депрессии. Существует ряд хорошо документированных методов лечения депрессии, включая медикаментозное лечение и психотерапию.

Сотрудничество между учреждениями первичной и специализированной помощи, включая клиническое обучение и ведение пациентов медсестрами, имеет важнейшее значение для эффективного лечения депрессии, способствуя улучшению показателей выявления, распознавания, диагностики и лечения. Конечные результаты лечения улучшаются при соблюдении методических рекомендаций, основанных на фактических данных. Учитывая тот факт, что пожилые люди, страдающие депрессией, наименее охвачены услугами лечебно-профилактических служб, важное значение приобретает поддержка практики самолечения, что подтверждается документально.

Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ), работа которой была инициирована и координируется Европейским региональным бюро ВОЗ, представляет собой информационную службу для лиц, принимающих решения в области общественного здравоохранения и медицинской помощи в Европейском регионе ВОЗ. СФДЗ может также быть полезна и другим заинтересованным сторонам.

Настоящий доклад СФДЗ составлен приглашенными для этой цели экспертами, и на них лежит ответственность за его содержание, которое не обязательно отражает официальную политику ЕРБ/ВОЗ. Доклад был подвергнут международному рецензированию, организованному сотрудниками СФДЗ.

При цитировании данного доклада просьба приводить следующее описание:

Möller H J, Henkel V. (2005) Каковы наиболее эффективные стратегии диагностики и лечения депрессии на уровне специализированной медицинской помощи? What are the most effective diagnostic and therapeutic strategies for the management of depression in specialist care? Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (Health Evidence Network report; <http://www.euro.who.int/Document/E86602.pdf>, accessed 24 May 2005).

Ключевые слова

ДЕПРЕССИЯ –
диагностика-лечение
ДЕПРЕССИЯ -
лекарственное лечение
ПСИХОТЕРАПИЯ
КАЧЕСТВО МЕДИКО-
САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ
МЕТА-АНАЛИЗ
МЕТОДЫ В ПОДДЕРЖКУ
ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ
ЕВРОПА

Запросы по поводу публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ просьба направлять по следующим адресам:

По электронной почте по поводу разрешения на перепечатку публикаций – по адресу: permissions@euro.who.int;
по поводу получения копий публикаций - по адресу: publicationrequests@euro.who.int;
по поводу разрешения на перевод публикаций – по адресу: pubrights@euro.who.int.

По обычной почте Publications
WHO Regional Office for Europe
Scherfigsvej 8
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

©Всемирная организация здравоохранения, 2005 г.

Все права сохранены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет обращения с просьбой разрешить перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы ни в коем случае не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Там, где в заголовках таблиц используется обозначение “страна или район”, оно охватывает страны, территории, города или районы. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых пока что еще может не быть полного согласия.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения не гарантирует, что информация, содержащаяся в настоящей публикации, является полной и правильной, и не несет ответственности за какой-либо ущерб, нанесенный в результате ее использования. Мнения, выраженные авторами или редакторами данной публикации, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

СОДЕРЖАНИЕ

Резюме	5
Существо вопроса	5
Фактические данные	5
Рекомендации в отношении политики	5
Введение	6
Что такое депрессия?	7
Источники для данного обзора	8
Фактические данные из научных исследований и другие	9
Распознавание депрессии	9
Скрининг	9
Лечение	10
Фармакологическое лечение	11
Психотерапевтическое лечение	17
Литература	20

Резюме

Существо вопроса

Депрессия является серьезным заболеванием, последствия которого для здоровья и общества сопоставимы с последствиями таких хронических заболеваний, как гипертензия, застойная сердечная недостаточность или диабет. Согласно данным программы ВОЗ по глобальному бремени болезней, депрессивные расстройства относятся к числу важнейших причин смертности и инвалидности как в развивающихся, так и промышленно развитых странах. В то же время отмечаются большие различия в показателях распространенности и частоте случаев депрессии между разными странами, что, возможно, частично связано с различиями в определениях, методах диагностики и пороговых величинах. В странах Западной Европы тяжелой депрессией страдают от 5% до 10% населения.

Фактические данные

Существует несколько хорошо документированных методов лечения депрессии, включая медикаментозное лечение и психотерапию. Имеются также фактические данные в отношении эффективных стратегий, способствующих улучшению результатов лечения, касающихся, в основном, организационных и образовательных аспектов первичной медико-санитарной помощи. К ним относятся проведение клинического обучения, ведение пациентов медсестрами и большая степень интеграции между первичной и специализированной медицинской помощью. Оценка эффективности некоторых из этих стратегий проводилась в Соединенных Штатах Америки, и их применение в Европе может вызывать сомнения. Потенциальное преимущество проведения скрининга на предмет депрессии остается спорным.

Рекомендации в отношении политики

- Существуют хорошо документированные методы лечения депрессии, в основном с помощью фармацевтических препаратов и психотерапии.
- Сотрудничество между учреждениями первичной и специализированной помощи, включая клиническое обучение и ведение пациентов медсестрами, имеет важнейшее значение для эффективного лечения депрессии, способствуя улучшению показателей выявления, распознавания, диагностики и лечения.
- Конечные результаты лечения улучшаются при соблюдении методических рекомендаций, основанных на фактических данных. Использование принципов доказательной медицины поставило под сомнение некоторые общепринятые методики и распространенные представления. При разработке методических рекомендаций и в целях повышения квалификации клиницистов следует использовать результаты многих систематических обзоров и исследований, проведенных за последнее время, ссылки на которые приводятся в данном документе.
- Учитывая тот факт, что пожилые люди, страдающие депрессией, наименее охвачены услугами лечебно-профилактических служб, важное значение приобретает поддержка практики самолечения, что подтверждается документально.

Авторы данного сводного доклада:

Профессор Hans-Jürgen Möller
MD, Медицинский и научный директор
Факультет психиатрии
Ludwig-Maximilians-University, Munich
Nussbaumstr. 7
D-80336 Munich
Germany
Телефон: 0049/ (0)89/5160-5501
Факс: 0049/ (0)89/5160-5502
Эл. почта: Hans-juergen.moeller@psy.med.uni-muenchen.de

Доктор. Verena Henkel
MD, Психиатр и научный сотрудник
Факультет психиатрии
Ludwig-Maximilians-University, Munich
Nussbaumstr. 7
D-80336 Munich
Germany
Телефон: 0049/ (0)89/5160-5535 (are these correct)
Факс: 0049/ (0)89/5160-5502
Эл. почта: verena.henkel@psy.med.uni-muenchen.de

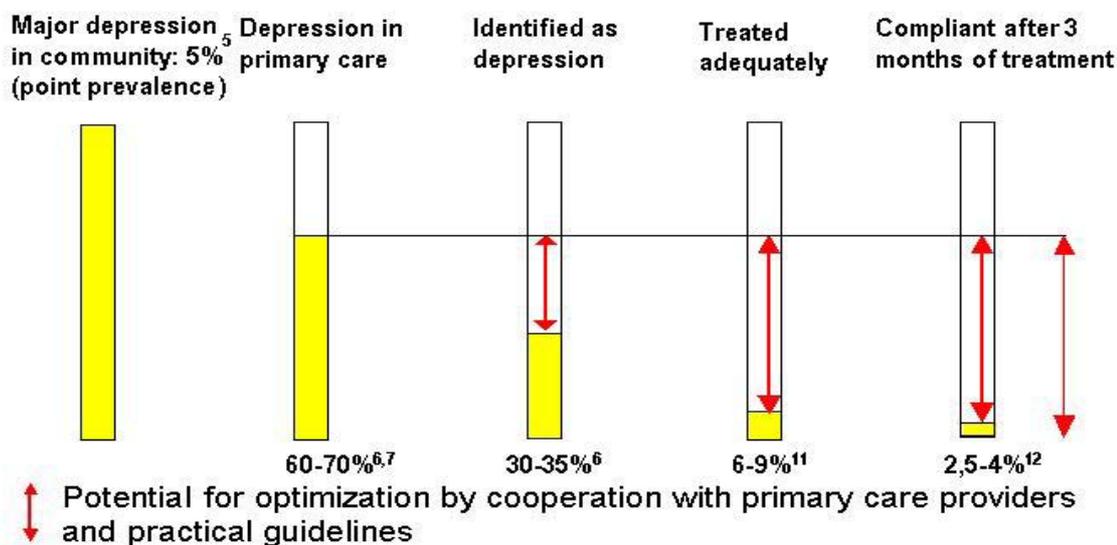
Введение

В странах Западной Европы большой депрессией страдают от пяти до десяти процентов населения(1). Большинство пациентов с депрессией обращаются к врачу первичного звена медико-санитарной помощи с неспецифическими жалобами (2,3). Широко распространены недостаточное распознавание и недостаточное лечение этого заболевания, несмотря на относительно высокую распространенность - около 10% - большой депрессии (в соответствии с критериями МКБ-10) (4) в первичном звене (5,6). Результаты ряда исследований позволяют предположить, что депрессия не распознается примерно у 50% лиц, обращающихся к врачам первичного звена (2), при этом недостаточное распознавание сопровождается неадекватным лечением (7,8) (см. рисунок 1). Депрессия является основным фактором риска в отношении совершения самоубийств (9,10). Существуют фактические данные, свидетельствующие о том, что почти у половины пациентов с текущей большой депрессией в какой-то момент разовьются суицидальные намерения (11), часто в период между посещениями врачей первичной медико-санитарной помощи. Медицинские работники первичного звена могут испытывать нежелание задавать вопросы относительно суицидальных мыслей пациентов, исходя из убеждения (не подтвержденного научными данными), что такие вопросы могут усугубить склонность к совершению самоубийства (12).

Ситуация в Соединенных Штатах достаточно сходна с ситуацией в Европе. Kessler и др. (13) сообщили в своем репрезентативном в масштабах страны обзоре, что в Соединенных Штатах распространенность большой депрессии в течение всего жизненного цикла составляла 16,2%, тогда как распространенность ее в предшествующий год составляла

6,6%. Лишь 21,7% из всех респондентов, имевших большую депрессию в предшествующий год, сообщили о том, что получают адекватное лечение (13). Кроме того, в Соединенных Штатах 9,2% лиц с большой депрессией ищут помощь в различных секторах (например, у священнослужителей, и работников социальной службы), а 15,3% обращаются за помощью к представителям альтернативной медицины (14). Но, по сведениям из многих стран (21,22,23), даже при диагностированной депрессии у пациентов отмечаются высокие уровни неадекватного лечения и последующего наблюдения, будь то в первичном звене медицинской помощи или у психиатров (15,16,17,18,19,20).

Депрессия не только представляет собой наиболее распространенную проблему психического здоровья (24,25,26), но также и серьезную болезнь, которая является причиной большинства самоубийств (27). Кроме того, она все более рассматривается как хроническое заболевание (28,29,30,31). Неудивительно поэтому, что проблема депрессии сопряжена со значительным финансовым бременем для национальной экономики (32,33,34); по оценкам, косвенные издержки для общества в семь раз превышают прямые затраты (35). Например, в 1987 г. в результате депрессии и тревожных состояний было потеряно 57,5 млн. рабочих дней, а 2,5% работающего населения сообщили о том, что имели депрессию, которая ограничивала их способность к работе (36). Таким образом, депрессия является таким состоянием, которое оказывает значительное отрицательное влияние на качество жизни, повседневное функционирование и производительность. В то же время следует отметить низкую степень использования известных действенных методов лечения.



© German Research Network on Depression (www.kompetenznetz-depression.de)

Рисунок 1. Недостаточный уровень распознавания и недостаточное лечение пациентов с депрессивными расстройствами на уровне первичной медико-санитарной помощи

Что такое депрессия?

Депрессию часто рассматривают как единичное психическое расстройство, которое может характеризоваться различной степенью тяжести. И хотя вопросы классификации не являются основным предметом рассмотрения в настоящем обзоре, необходимо разъяснить, что существуют различные типы депрессии. Используются стандартизированные диагностические критерии для разделения «нормального» депрессивного настроения (вызванного, например, разочарованием) и депрессивных расстройств, которые также называют «аффективными расстройствами» и «расстройствами настроения». Эти критерии находятся в состоянии постоянного развития; в настоящее время для всеобщего использования приводится их описание в Международной классификации болезней (МКБ – 10) (4) и в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) – руководстве, разработанном в Соединенных Штатах, которое используется в подавляющем большинстве психиатрических исследований (37). Аффективные расстройства - это, по сути дела, синдромы лишь с одним симптомом, который состоит в аномальности настроения (снижение настроения: депрессия, повышение настроения: мания). В дополнение к этому клиницисты должны провести оценку, например, по следующим параметрам: сон; концентрация внимания или память; интерес; мотивация и соматические симптомы, такие как головные боли и мышечное напряжение. Если депрессивные эпизоды сопровождаются маниакальными эпизодами, то болезнь называют биполярным аффективным расстройством в противоположность униполярному аффективному расстройству, для которого характерны только депрессивные эпизоды).

Источники для данного обзора

Внимание в настоящем обзоре сосредоточено на униполярной непсихотической депрессии. Стратегия поиска предусматривала использование (а) электронных библиографических баз данных (Cochrane Library, PsycInfo и Medline, 1980-2003; использовались следующие основные термины: depression, unipolar and bipolar affective disorder, primary and secondary care, screening, antidepressant treatment, relapse prevention, randomized controlled trials, ECT, psychotherapy) (депрессия, униполярное и биполярное аффективное расстройство, первичная медико-санитарная помощь и медицинская помощь второго уровня, скрининг, лечение антидепрессантами (профилактика рецидива, рандомизированные контролируемые испытания, ЭКТ, психотерапия) и (б) ряд дополнительных исследований, выявленных из списка литературы. Найденные исследования или обзоры были прочитаны авторами независимо друг от друга. Рассматривались только рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), опубликованные в коллегиально рецензируемых журналах. Авторами изучалась только литература, опубликованная на английском языке. Кроме того, были рассмотрены основанные на доказательных данных методические указания по депрессии.

Литература, в которой проводится сравнение экономических оценок полного спектра вариантов лечения депрессии, весьма ограничена. Поэтому имеется лишь очень немного ответов на вопросы, связанные с эффективностью различных методов лечения по отношению к затратам. И, кроме того, можно говорить не только о том, что экономические исследования отвечают далеко не на все вопросы, но также и о том, что ряд вопросов касательно методологии проведения экономической оценки остается нерешенным. Важно еще и то, что в разных исследованиях по-разному трактуется единица эффективности по отношению к затратам (например, расходы на успешно пролеченного пациента, издержки в пересчете на госпитализацию, которой удалось избежать, или в

отношении пациента, соблюдающего назначенное лечение), что весьма затрудняет сравнение экономической эффективности вмешательств или процесс принятия решения относительно направления ресурсов.

Фактические данные из научных исследований и другие данные

Распознавание депрессии

В ряде стран сообщается о том, что до 50% случаев депрессии не выявляется в условиях первичной медико-санитарной помощи (2), что происходит по многим причинам, включая тот факт, что депрессия часто встречается у лиц, обращающихся к врачам первичной медико-санитарной помощи с жалобами или симптомами в отношении своего физического состояния (38), а также из-за боязни предвзятого отношения к психиатрическим болезням, а также ограниченное время, которое выделяется врачам первичного звена для приема пациентов, и большой нагрузки, которая ложится на них (39). В качестве возможных путей решения этой проблемы можно предложить врачам первичного звена задавать в плановом порядке заблаговременно подготовленные целенаправленные вопросы или использовать инструменты скрининга с ранее продемонстрированной высокой прогностической способностью (40), хотя их полезность не доказана.

Скрининг

Помимо высокой распространенности депрессии у пациентов на уровне первичного звена медицинской помощи существуют и другие аргументы в пользу проведения скрининга с целью выявления депрессии, а именно:

- Имеются хорошо документированные данные ухудшения здоровья в связи с нелеченной депрессией (3, 41).
- На уровне первичного звена у пациентов депрессия часто соседствует с соматическими заболеваниями и болью, которые затрудняют распознавание депрессии (42).
- Существуют действенные методы лечения, которые используются в недостаточной мере. (3,41).
- На уровне пациентов первичного звена медицинской помощи, а также среди населения в целом многие лица с депрессией остаются без лечения, что отрицательно сказывается на производительности и экономических затратах (41).
- Депрессия у пожилых людей часто не распознается, но в случае ее распознавания и лечения прогноз хороший (43).
- Скрининг может проводить практикующий медицинский работник, просто задавая ряд вопросов (44, 45).

Тем не менее, проблему ложно-положительных результатов скрининга, возможно, нельзя будет значительно уменьшить без увеличения числа упущенных случаев. Ряд авторов

пришли к выводу о том, что в первую очередь следует уделить внимание улучшению оказания помощи пациентам в отношении депрессии в первичном звене еще до введения обязательных программ скрининга. Для этого потребуются лучше понять причины, по которым пациенты неохотно идут на диагностику, прием лекарств и лечение, и приложить усилия для исправления ситуации (46,47).

Тогда как данные, полученные Valenstein и др. (48) на основе долгосрочного моделирования, касающиеся пользы по отношению к затратам, свидетельствуют в поддержку проведения обязательных программ скрининга, рандомизированные исследования позволяют предположить, что затраты на проведение всеобщего скрининга превосходят пользу, помимо тех случаев, когда пациенты с выявленной в результате скрининга депрессией незамедлительно получают интенсивное лечение и тщательное последующее наблюдение (47). Кроме того, существуют и другие нерешенные вопросы (49); так, например, не определено идеальное время для проведения скрининга (50,51). В связи с большой загруженностью врача первичной медико-санитарной помощи инструмент проведения скрининга должен быть кратким и простым, как например, разработанный ВОЗ Показатель благополучия 5 (40,52,53).

Лечение

Депрессию можно лечить с использованием различных фармацевтических или психотерапевтических вмешательств либо путем их комбинирования. Существует много методических указаний по лечению, которые широко различаются по степени строгости и обоснованности, а также рекомендациями по их качеству (54,55). Методические рекомендации, относящиеся к первичной медико-санитарной помощи, отчасти отличаются от соответствующих рекомендаций по лечению депрессии на уровне специализированной помощи (56), при этом выбор методов лечения зависит от ситуации. Пациентам, первичное обращение которых происходит в специализированном звене, как оказывается, назначают более чем двойной объем психотерапии и чуть больший объем фармакотерапии по сравнению с пациентами, которые обращаются к другим медицинским работникам (56). Кроме того, вероятность у пациентов, наблюдающихся у психиатра, не соблюдать назначенное лечение, оказалась в два раза меньше по сравнению с пациентами, обращающимися к врачу первичного звена (независимо от каких-либо специфических особенностей психотерапии или назначения) (56). В свете этих результатов представляется чрезвычайно важным установление тесных связей между первичной и специализированной медицинской помощью в сфере охраны психического здоровья, поскольку большинство пациентов с депрессией обращаются за помощью сначала к врачу первичного звена. При лечении депрессии в первичном звене рекомендуется использовать специалистов в области охраны психического здоровья в качестве консультантов (57,58), правда, следует отметить, что эти результаты основаны на американских исследованиях, и возможность их экстраполяции на страны Европы не ясна.

Кроме того, ряд исследований позволяет предположить, что вмешательства, направленные на улучшение качества лечения депрессии в первичном звене медико-санитарной помощи, приводят к лучшим краткосрочным клиническим результатам в сравнении с обычной помощью, но при более высоких расходах (7,8,58,59). Изучение пациентов, активно лечущихся в первичном звене медицинской помощи, приводит к

выводу о том, что программа улучшения качества была более эффективна по отношению к затратам в сравнении с обычной помощью, при этом наблюдались длительные улучшения, включая физическое функционирование (19). Менее интенсивные вмешательства, такие как телефонные звонки пациентам со стороны медсестры, также, как представляется, улучшают клинические результаты (60). В одном из последних систематических обзоров была отмечена высокая значимость таких аспектов, как повышение квалификации врачей, ведение пациентов медсестрой и более активное сотрудничество между врачами первичной медико-санитарной помощи и врачами второго уровня помощи (61). Одно клиническое исследование изучало вопросы экономической эффективности «вмешательств по улучшению качества» (осуществляемых на местном уровне программ, направленных на оказание помощи пациентам с депрессией в соответствии с методическими указаниями), целью которых является улучшение лечения депрессии в первичном звене с социальной точки зрения. Предлагается вывод, который состоит в том, что инициированные в практическом здравоохранении вмешательства, направленные на улучшение качества помощи, могут значительно повысить уровень благополучия пациентов и общества в целом, даже в том случае, когда они осуществляются в отдельных конкретных условиях, и основываются на предпочтениях пациентов и клиницистов в отношении лечения. Авторы отмечают, что хотя осуществление этих вмешательств и налагает дополнительные расходы на клиницистов и страховые компании, был отмечен выигрыш в отношении обеспечения больших возможностей трудоустройства пациентов, продолжительность которого, к примеру, в среднем возросло на один дополнительный месяц занятости за двухлетний период, что делает эти вмешательства потенциально интересными для работодателей и других заинтересованных участников. Другие авторы обнаружили, что в большинстве систем первичной медико-санитарной помощи в Европе, как представляется, медицинским работникам предлагаются неадекватные стимулы для внесения изменений в свою практику (31). Аргументом в пользу изменений могут явиться результаты исследования, проведенного Schoenbaum и др. (62), в том случае, если эти результаты будут воспроизведены и другими исследованиями.

Фармакологическое лечение

В большом количестве исследований было показано, что использование антидепрессантов эффективно при лечении острых эпизодов депрессии у взрослых. Целью лечения острого состояния всегда должно являться достижение полной ремиссии эпизода, а не лишь частичное улучшение. Этой цели можно достичь у большинства пациентов в том случае, если имеющиеся фармакологические средства используются надлежащим образом. Вне зависимости от того, какое именно было первое назначение, примерно у трети пациентов либо не проявится ответной реакции на него, либо они не смогут его переносить. После наступления ремиссии лечение следует продолжать, по меньшей мере, в течение шести месяцев, поскольку очень высок риск рецидива в случае более короткого периода лечения. Имеются также фактические данные, свидетельствующие о необходимости использования в период продолжения лечения той же дозы, которая эффективно использовалась при лечении острого состояния.

В течение многих лет лекарственными средствами, которые следует назначать, являлись трициклические антидепрессанты (ТЦА, например, амитриптилин или амирапин). Но рынок предлагает также гетероциклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), а также новые классы антидепрессантов, такие как норадренергические ингибиторы повторного

захвата и препараты с двойным действием – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН, например венлафаксин) (63,64). Таким образом, не всегда легко определить, какое лекарственное средство наиболее эффективно, поскольку для каждого пациента характерны свои параметры действенности и переносимости.

В одном из последних Кокрановских обзоров, изучавших эффективность и переносимость амитриптилина в сравнении с другими трициклическими/гетероциклическими антидепрессантами и СИОЗС, был сделан вывод о том, что амитриптилин является по меньшей мере в той же степени эффективным, что и трициклические антидепрессанты или более новые лекарственные средства, но переносимость его пациентами хуже (65). В результате этого мета-анализа было показано преимущество СИОЗС в отношении переносимости в сравнении с референсным трициклическим антидепрессантом, что не идет в разрез с клиническим опытом, который показал связь СИОЗС с низкими уровнями фатального отравления в сравнении с трициклическими антидепрессантами. Тем не менее, ТЦА все еще активно назначают в ряде Европейских стран, в противоположность Соединенным Штатам. Интересно отметить, что стоимость СИОЗС почти в 30 раз превышает стоимость ТЦА, хотя проведенный в последнее время фармако-экономический анализ указывает на то, что эти категории антидепрессантов имеют сходную эффективность по отношению к затратам (66). Однако с окончанием срока действия патента ряд СИОЗС, например циталопрам сейчас сравнивается по цене с ТЦА.

Трициклические антидепрессанты различаются по своим побочным действиям, и в большинстве рандомизированных контролируемых испытаний проводилось сравнение СИОЗС с референсными лекарственными средствами, такими как имипрамин и амитриптилин, которые, по сообщениям, имеют самые тяжелые побочные эффекты. Natorf и др. (67) разграничили старые трициклические антидепрессанты (имипрамин и амитриптилин), более новые трициклические антидепрессанты (нортриптилин, дезипрамин, кломипрамин) и гетеро-циклические антидепрессанты (миансерин, мапротилин). При сравнении обнаружилось значительное различие между СИОЗС и старыми трициклическими антидепрессантами, а между СИОЗС и более новыми трициклическими или гетероциклическими антидепрессантами никакой разницы не было обнаружено (67). В более позднем систематическом обзоре (68), проводящем оценку сравнительной переносимости СИОЗС и три- и гетероциклических антидепрессантов было сделано несколько иное заключение, в котором указывалось статистически значимое различие между СИОЗС и старыми, равно как и более новыми, трициклическими антидепрессантами, но снова не между СИОЗС и гетероциклическими антидепрессантами (68).

Депрессивные расстройства часто затрудняют выздоровление от соматических заболеваний. Например, депрессия является фактором риска смертности в результате острого инфаркта миокарда (69). Была показана связь между лечением СИОЗС цертралином и клинически значимым улучшением множественных показателей качества жизни у пациентов с острым коронарным синдромом и депрессией (70). Пациентам с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертензия или заболевание коронарной артерии, следует использовать СИОЗС (или гетероциклические антидепрессанты) из-за их меньшего побочного действия. В то же время, врачи должны тщательно рассмотреть вопрос о потенциальном фармакокинетическом взаимодействии антидепрессантов. Пациентам со склонностью к самоубийству следует назначать менее токсичное

лекарственное средство на случай передозировки. Текущие методические указания по лечению, такие как методические рекомендации WFSBP (71), предлагают использование разработанных позднее антидепрессантов, таких как СИОЗС в качестве лекарственных средств первого выбора, особенно при амбулаторном лечении в условиях первичной медико-санитарной помощи, в связи с их лучшей переносимостью и безопасностью (71,72). С другой стороны, было показано, что кломипрамин и еще в большей степени амитриптилин оказались более эффективными при лечении стационарных больных с тяжелой депрессией.

На более поздних этапах жизни депрессия часто сопутствует соматическим болезням. Поскольку в промышленно развитых странах пожилые люди представляют собой наиболее быстро растущий сегмент населения, их потребности в медико-санитарном обслуживании представляют особый интерес. Депрессивное расстройство иногда рассматривается как естественное следствие старения, что может являться одной из причин недостаточно полного распознавания депрессии среди пожилых людей. Пожилые люди с депрессией особенно подвержены риску функционального угасания, госпитализации, а также смертности от сопутствующих состояний и совершения самоубийства. В ряде исследований отчетливо была показана эффективность и переносимость таких антидепрессантов, как СИОЗС (равно как и эффективность психотерапевтических вмешательств у пожилых людей) (73). Некоторое удивление вызывает тот факт, что один из ТЦА – нортриптилин - успешно применялся во многих исследованиях, при этом он показал несколько худшую переносимость по сравнению с СИОЗС, но никаких тяжелых побочных эффектов.

Депрессия и тревожные расстройства часто соседствуют. Поэтому распространено назначение бензодиазепинов дополнительно к антидепрессантам (74). В обзоре девяти исследований, в которых участвовало 679 пациентов, в группе, получавшей комбинированное лечение, вероятность выбывания из исследования была меньше (75), а вероятность развития улучшений в отношении депрессивных симптомов была выше. Однако по прошествии 6-8 недель это различие уже не было значимым (75). Авторы предупреждают о том, что следует тщательно взвешивать потенциальную пользу от назначения таких комбинаций лекарственных средств и возможный вред, включая возникновение зависимости, с одной стороны, и продолжающееся страдание пациента в отсутствие ответа на лечение – с другой. Более новые антидепрессанты – ряд СИОЗС и лекарственные средства двойного действия, как например, ИОЗСН венлафаксин, как было показано, были эффективными при лечении большого депрессивного расстройства и различных тревожных расстройств (76). Эффективность венлафаксина лучше всего документально отражена в отношении генерализованного тревожного расстройства, тогда как СИОЗС лучше всего изучены и представлены в исследованиях в отношении панических расстройств, посттравматического стресса, социальной тревожности и обсессивно-компульсивных расстройств. Миртазапин также оказывается полезным для пациентов с депрессией, у которых доминируют симптомы тревожности (77).

Дистимия является заболеванием со слабовыраженными симптомами, но представляет собой хроническую форму депрессии, которая длится более двух лет и часто отмечается у пациентов с депрессией в условиях первичной медико-санитарной помощи. В одном из последних Кокрановских обзоров (78) был сделан вывод о том, что фактические данные относительно эффективности ТЦА и СИОЗС в отношении лечения дистимии являются наиболее обоснованными. Эти сведения очень важны, поскольку во многих высших

инстанциях в области психиатрии, что отражено и во многих учебниках, все еще ошибочно принято рассматривать дистимию как вид расстройства личности, которое в основном следует лечить с помощью длительного курса психотерапии.

Несмотря на значительную распространенность малой депрессии (когда заболевание не отвечает формальным критериям большой депрессии или дистимии) в условиях первичной медико-санитарной помощи, явно не достаточно проведено исследований по изучению лечения этого заболевания. Пять отдельных исследований, проводящих сравнение лечения пациентов с малой депрессией антидепрессантами или психологическими методами - с одной стороны и плацебо - с другой, позволяют предположить краткосрочные улучшения в выраженности симптомов при использовании СИОЗС парокситина, равно как и при использовании психотерапевтических подходов (79). В ряде исследований не было обнаружено никакого эффекта от лечения, а в тех исследованиях, где эффект отмечался, он присутствовал лишь у пациентов женского пола с более тяжелыми симптомами. В настоящее время категория малой депрессии не в достаточной степени определена, а степень обоснованности фактических данных в отношении эффективности лечения так низка, что на данном этапе невозможно разработать обоснованных методических указаний по лечению.

С середины 1980-х годов ЦТА кломипрамин признается в качестве эффективного средства для лечения обсессивно-компульсивного расстройства, и он также является эффективным для лечения пациентов с депрессией, характеризующейся обсессиями и/или компульсиями. В соответствии со стандартными определениями в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), обсессии – это навязчивые, ненадлежащие мысли, импульсы или образы, вызывающие выраженную тревожность и стресс. Компульсии, с другой стороны, это повторяющиеся формы поведения и/или намеренные ментальные акты. Пациенты часто побуждаемы совершать компульсивные действия в ответ на навязчивое состояние. При непосредственном сравнении лечения кломапрамином с лечением СИОЗС в случае с обсессивно-компульсивным нарушением, сопровождающимся депрессией или без нее, не было отмечено значимых различий в эффективности этих препаратов, а переносимость первого лекарственного средства - хуже.

Послеродовая депрессия является распространенным нарушением, которое может серьезно повлиять на материнскую заболеваемость, состояние ребенка и всей семьи. В одном из последних Кокрановских обзоров было обнаружено лишь одно исследование, которое отвечало критериям отбора/исключения при составлении обзора в отношении методологии анализа. СИОЗС флуоксетин был значительно более эффективен в сравнении с плацебо (80,81). По прошествии четырех недель лечения улучшение наступило среди женщин, принимавших флуоксетин после предварительного сеанса консультирования, но также и после шести сеансов когнитивной поведенческой терапии (см. «Психотерапевтические методы лечения»).

Получает все большее распространение тенденция к использованию средств, альтернативных традиционным антидепрессантам, включая такие вещества, как *hypericum perforatum* L. (зверобой продырявленный), аминокислотный триптофан и 5-гидрокси-L-триптофан (5-НТФ; 5-НТФ синтезируется из триптофана). Экстракты зверобоя оказались более эффективными по сравнению с плацебо при краткосрочном лечении пациентов при слабо и умеренно выраженной депрессии. Однако имеющихся данных

недостаточно для установления того факта, является ли для этих пациентов зверобой столь же эффективным, как и другие антидепрессанты (82). Зверобой также в значительной степени взаимодействует со многими часто используемыми лекарственными средствами, сводя на нет их эффективность, и поэтому он не должен назначаться пациентам, которые принимают другие лекарства (83). Эффективность и безопасность триптофана и 5-гидрокси-L-триптофана требуют проверки в последующих исследованиях, до того как можно будет их рекомендовать к широкому использованию (84).

В ряде исследований отмечаются высокие уровни рецидива (возвращения симптомов) при депрессивных нарушениях (28,29,30). Поэтому важно обратить внимание на необходимость поддерживающего лечения для предотвращения как рецидива, так и повторного возникновения (нового эпизода депрессии). Было высказано предположение о том, что симптоматическое улучшение наступает до разрешения лежащих в основе патофизиологических процессов (20, 28,30,85), а оставшиеся симптомы говорят о высоком риске рецидива или повторного эпизода. Наличие двух или трех депрессивных эпизодов указывает на необходимость длительного поддерживающего лечения (41). Несмотря на четкие рекомендации, содержащиеся в методических рекомендациях (86,87,88,89), на практике методы лечения все еще значительно разнятся, что позволяет предположить, что многие пациенты с униполярной депрессией не получают оптимального длительного лечения антидепрессантами (90). В одном из последних систематических обзоров было показано, что продленное лечение антидепрессантами примерно в половину снизило абсолютный риск рецидива депрессии, при среднем показателе рецидива 18% в сравнении с 41% в случае использования плацебо (91). Терапевтический эффект, как представляется, сохранялся в течение 36 месяцев, хотя длительность большинства испытаний составляла 12 месяцев. Требуется подтверждение в дальнейших исследованиях данных о результатах длительного лечения пациентов, включая оптимальную продолжительность поддерживающего лечения (91).

Как уже было указано выше, не все случаи депрессии распознаются, особенно у пожилых людей; отмечается связь между депрессией и высокими уровнями обращаемости за медико-санитарной помощью и самоубийств. Исследования также указывают на то, что использование СИОЗС столь же эффективно в долгосрочной профилактике рецидивов заболевания у пожилых людей (92). Хотя в течение ряда лет в качестве основного средства в ходе поддерживающего лечения биполярных аффективных расстройств использовался литий, фактические данные относительно его эффективности в случае униполярного депрессивного нарушения менее обосновано (93).

Депрессия, устойчивая к лечению

Примерно у 30% пациентов с униполярной большой депрессией отмечается лишь частичный ответ или вообще не отмечается клинического ответа на первичное лечение антидепрессантом (94). До 60–75% пациентов, имевших депрессию, страдали от остаточных или возвратных симптомов (94). В такой ситуации существуют различные тактики ведения – повышение дозы, переход на лекарственное средство другого класса, усиление или комбинирование антидепрессантов –некоторые из которых имеют глубоко обоснованные данные клинических испытаний, тогда как использование других основывается скорее на клиническом опыте (95,96). Усиление действия антидепрессантов путем назначения лития представляется достаточно хорошо документированным методом лечения пациентов с большой депрессией, которые не отвечают адекватно только на

прием антидепрессантов (97,98). Так называемые стратегии алгоритма лечения считаются полезными для преодоления проблемы устойчивости к лечению (99).

Иногда для лечения тяжелой депрессии у пациентов, не отвечающих на лекарственное лечение, используется электросудорожная терапия (ЭСТ). В недавно опубликованном обзоре и мета-анализе содержится вывод о том, что ЭСТ, возможно, является более эффективным методом лечения, чем лекарственная терапия, хотя лежащий в основе механизм неизвестен. Авторы утверждают, что «возможно, любые различия между ЭСТ и лекарственным лечением не объясняются лишь воздействием импульса или шока, но могут быть следствием других компонентов процедур ЭСТ (включая анестезию и медсестринский уход)» (100). Лишь в одном испытании, которое использовалось при проведении мета-анализа, имелись данные по когнитивной функции: у пациентов, лечившихся с использованием ЭСТ, отмечалось больше ошибок в распознавании слов после лечения в сравнении с пациентами, получавшими имитацию ЭСТ. По прошествии шести месяцев это различие более не наблюдалось. Авторам следует получить больше фактических данных по эффективности ЭСТ в подгруппах пациентов, которые в настоящее время имеют большую вероятность ее назначения: то есть лица, у которых наблюдается устойчивость к лечению депрессии, и пациенты пожилого возраста.

Биполярные аффективные расстройства

Для пациентов с биполярными аффективными расстройствами сочетание семейной терапии с фармакотерапией может уменьшить выраженность симптомов и способствовать более тщательному соблюдению пациентами предписаний (101). Настоящий обзор акцентирует свое внимание на униполярной непсихотической депрессии. Однако у 8 – 20% пациентов, у которых когда-либо возникали депрессивные эпизоды, впоследствии могут проявляться биполярные аффективные расстройства (102,103). Для таких пациентов, наряду с профилактикой, необходимо эффективное лечение как депрессивных, так и маниакальных состояний. Более чем у 90% людей возникшие однажды маниакальные эпизоды повторяются. Основным фармакологическим лечением является длительное назначение стабилизаторов настроения (препаратов лития в первую очередь), что предупреждает депрессивные эпизоды или уменьшает их интенсивность. Профилактическая действенность лития наблюдалась во многих исследованиях (104,105). Многими исследованиями было подтверждено, что противосудорожные препараты, такие как вальпроат, типичные и атипичные нейролептики, как например оланзапин, эффективны при лечении острой мании. В одном из рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) была выявлена одинаковая эффективность вальпроата и оланзапина, тогда как в другом оланзапин привел к лучшим результатам.(106,107). Противосудорожные препараты, такие как вальпроат и карбамазепин, а также разработанный позднее ламотригин, обычно применяются в качестве дополнительных и альтернативных лекарственных средств для стабилизации настроения при биполярных аффективных расстройствах. Из трех перечисленных препаратов документально подтверждена наибольшая эффективность ламотригина, хотя его основное действие направлено на предупреждение депрессивных эпизодов. Так как препараты лития уже зарекомендовали себя как средство профилактики маниакальных эпизодов, в настоящее время планируется изучение этих двух препаратов в комбинации. Несмотря на профилактическое поддерживающее лечение, у многих пациентов с биполярными расстройствами все же проявляются депрессивные эпизоды. Во избежание возникновения маниакальных симптомов при применении антидепрессантов и в целях снижения циклической частоты приступов, биполярное лечение обычно начинают с какого-либо

стабилизатора настроения. Если пациент уже принимает такой препарат, некоторые авторы рекомендуют увеличить, насколько возможно, его дозу и добавить еще один стабилизатор. Антидепрессант рекомендуется в том случае, когда лечение стабилизаторами безрезультатно. Таким образом, методы лечения униполярной и биполярной депрессий существенно различаются (108).

Фактические данные по фармакологическому лечению: нерешенные проблемы

В течение последних десятилетий большое число рандомизированных контролируемых испытаний антидепрессантов с использованием плацебо проводились преимущественно фармацевтическими компаниями. Было признано, что 50% испытаний, давших отрицательные результаты, остались неопубликованными (109,110), поэтому нужно с осторожностью рассматривать результаты мета-анализа.

В фазе III большинства фармакологических клинических испытаний исключались соматические больные и пациенты со старческой депрессией, что усложняет подбор оптимального лечения для таких пациентов. Однако в методических рекомендациях Комитета по патентованным медицинским продуктам (СРМР) отмечается важность именно фазы III в исследовании возрастной депрессии (111). Кроме того, нуждаются в исследовании следующие моменты:

- стратегии ведения депрессии, устойчивой к лечению;
- регуляция оптимальной продолжительности начального курса лечения первым лекарственным средством;
- корреляция с нейробиологическими параметрами;
- замена, усиление и комбинирование антидепрессантов;
- систематизация данных по эффективности различных видов лечения для конкретных пациентов.

Для всех известных антидепрессантов период от начала лечения до начала действия лекарственного средства составляет от двух до четырех недель. Существует необходимость в специальном исследовании по уточнению продолжительности этого периода для антидепрессантов. Как уже упоминалось, было проведено недостаточное количество клинических испытаний в отношении малых депрессивных синдромов (к которым нельзя применить формальные критерии большой депрессии или дистимии), хотя эти синдромы часто встречаются на уровне первичного звена медицинской помощи и сопряжены с инвалидизацией, ухудшением состояния и высокими расходами (112).

Психотерапевтическое лечение

Для лечения депрессии существует множество разнообразных моделей психотерапевтического вмешательства с различными составляющими. Так как для пациентов важны краткая продолжительность(113) и стоимость вмешательства (114), значимой характеристикой психотерапевтических вмешательств является их ограниченная длительность. Существует довольно большое количество разнообразных психотерапевтических теоретических разработок и методик. Основные краткосрочные психотерапевтические вмешательства в зависимости от их теоретической основы могут быть поделены на четыре группы:

- психодинамическая терапия (основанная на принципах психоанализа);

- межличностная терапия (МЛТ);
- поддерживающее консультирование (Роджерсианская терапия, ориентированная на личность (Rogerian));
- когнитивная поведенческая терапия (КПТ).

Было проведено пять независимых исследований на сравнение действия антидепрессивных препаратов (или психотерапии) с лечением плацебо. В ходе испытаний у пациентов с малой депрессией наблюдалось кратковременное снижение выраженности депрессивных симптомов в результате проведения психотерапии путем решения проблем и когнитивной поведенческой терапии (80). Более того, психотерапия может играть решающую роль применительно к специальным психологическим контекстам и распространенным сопутствующим заболеваниям, таким как тревожное состояние (115).

КПТ является наиболее широко исследованным методом амбулаторного психотерапевтического лечения непсихотических униполярных депрессивных расстройств (115, 116). Этот метод получил свое развитие на основе когнитивной терапии, которая была ориентирована на лечение негативных убеждений, а затем был дополнен компонентами поведенческой психотерапии. Его целью является исправление основанных на неправильных убеждениях отрицательных искаженных ощущений, которые подпитывают депрессивные симптомы (117).

В большинстве исследований отмечается, что антидепрессанты и КПТ одинаково эффективны при неотложном краткосрочном амбулаторном лечении острых депрессивных состояний (118). Однако Национальный институт психического здоровья в Совместной программе лечения депрессии (119) делает вывод, что применение только КПТ неэффективно при лечении амбулаторных больных с тяжелой формой депрессии (120). Противоположное заключение было сделано на основе мета-анализа четырех рандомизированных сравнительных испытаний, а именно: может быть рассмотрен вопрос о применении КПТ в качестве единственного метода при лечении тяжелых острых случаев непсихотической депрессии в амбулаторных условиях (118). В то же время, в некоторых других работах предлагается сочетать фармакотерапию с психотерапией при более тяжелых формах хронической депрессии (121). Основываясь на систематическом обзоре исследований, Hubers и др. на основе убедительных данных (122) сделали вывод о том, что во многих случаях проводимое врачами общей практики психотерапевтическое лечение путем решения проблем было эффективно для пациентов, страдающих слабоумеренными формами больших депрессивных расстройств. В обзор включены КПТ, психотерапия путем решения проблем и консультирование в качестве «более широкого недирективного подхода» (123). Имеются также доказательства эффективности КПТ при особых показаниях, таких как послеродовая депрессия (82) или малая депрессия (80).

Было засвидетельствовано, что когнитивная поведенческая терапия снижает вероятность рецидивов у пациентов, страдающих большими депрессивными расстройствами, особенно у пациентов с остаточной депрессией, у которых наблюдалась лишь частичная ответная реакция на лечение антидепрессантами (124). Хотя психотерапевтическое лечение может оказаться более дорогостоящим, чем медикаментозное лечение и помощь по время острого приступа в совокупности (125), было отмечено, что эта стоимость может быть оправдана, если психотерапия имеет продолжительный эффект. В одном из последних рандомизированных контролируемых испытаний изучалось использование когнитивной терапии в целях предотвращения рецидивов. Было обследовано 158 пациентов, у которых

несмотря на адекватное клиническое лечение наблюдалась лишь частичная ремиссия большой депрессии (126). Совокупная частота рецидивов в группе КПТ была значительно ниже, чем в контрольной группе (29% по сравнению с 47%). КПТ продолжалась в течение 17 месяцев, и, поскольку стоимость каждого последующего сеанса была ниже стоимости предыдущего, затраты оказывались значительно ниже, чем обычные затраты на КПТ в среднем (126). Однако на основе ограниченных статистических данных, представленных в исследовании, можно сделать вывод, что стоимость КПТ, несомненно, превышает стоимость лечения антидепрессантами в острый период (125,126). В настоящее время готовится Кокрановский обзор имеющихся исследований по изучению эффективности краткосрочных психологических курсов лечения по отношению к затратам (127, 128).

Фактические данные по психотерапевтическому лечению: нерешенные задачи

РКИ в области психотерапевтического лечения всегда подвергались критике за неприменение слепого метода: и пациенты, и клиницисты знали, к какой группе относился тот или иной пациент, а также за то, что в этих исследованиях ощущалось влияние предвзятых убеждений исследователей и терапевтов (127). В одном из последних обзоров Parker и др.(110) отмечают, что «действенность когнитивно-поведенческой терапии при лечении депрессии, возможно, преувеличена». Они не согласны «с классификацией когнитивно-поведенческой терапии как универсальной, а не адресной стратегии». В этой работе также аргументируется, что «если изучать эффективность когнитивно-поведенческой психотерапии в разнородных группах, а не в специально подобранных подгруппах, это может обеспечить результаты, аналогичные результатам в контрольных группах».

Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что для пациентов с тяжелой формой большой депрессии одного лишь психотерапевтического лечения не достаточно. Мета-анализ шести контролируемых испытаний выявил, что одной психотерапии было достаточно при более умеренной депрессии, тогда как при лечении пациентов с более тяжелой рецидивирующей депрессией очень хороших результатов удавалось добиться путем сочетания фармакологического и психотерапевтического лечения (129).

Литература

1. Wittchen HU, Knauper B, Kessler RC. Lifetime risk of depression. *British Journal of Psychiatry*, 1994(26):16–22.
2. Gilbody S, et al. Improving the recognition and management of depression in primary care. *Effective Health Care*, 2002, 7(5):1–12.
3. Wittchen HU, et al. Erscheinungsformen, Häufigkeit und Versorgung von Depressionen. *MMW Fortschritte der Medizin*, 2000, 118 (Sonderheft I):4–10.
4. World Health Organization. *ICD-10: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. London: Gaskell (Royal College of Psychiatrists), 1992.
5. Cassano P, Fava M. Depression and public health: an overview. *Journal of Psychosomatic Research*, 2002, 53(4):849–857.
6. Wittchen HU, Pittrow D. Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Human Psychopharmacology*, 2002, 17(Suppl 1):S1–11.
7. Lepine J, et al. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *International Clinical Psychopharmacology*, 1997, 12(1):19–29.
8. Katon W, et al. A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Archives of General Psychiatry*, 1996, 53(10):924–932.
9. Möller H-J. Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Suppl 2003, 108(418):73–80.
10. Rutz W. Preventing suicide and premature death by education and treatment. *Journal of Affective Disorders*, 2001, 62(1-2):123–129.
11. Rost K, et al. Persistently poor outcomes of undetected major depression in primary care. *General Hospital Psychiatry*, 1998, 20(1):12–20.
12. Zimmerman M, et al. Suicidal ideation among urban medical outpatients. *Journal of General Internal Medicine*, 1995, 10(10):573–576.
13. Kessler RC, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2003, 289(23):3095–3105.
14. Kessler RC, et al. Treatment of depression by mental health specialists and primary care physicians. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2003, 290(15):1991–1992.
15. Dawson R, et al. Course of treatment received by depressed patients. *Journal of Psychiatric Research*, 1999, 33(3):233–242.
16. Keller MB. Long-term treatment of recurrent and chronic depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2001, 62(Suppl 24):3–5.

17. Salzman C, et al. Pharmacologic treatment of anxiety disorders in 1989 versus 1996: results from the Harvard/Brown anxiety disorders research program. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2001, 62(3):149–152.
18. Simon G. Evidence review: efficacy and effectiveness of antidepressant treatment in primary care. *General Hospital Psychiatry*, 2002, 24(4):213–224.
19. Simon GE, et al. Cost-effectiveness of systematic depression treatment for high utilizers of general medical care. *Archives of General Psychiatry*, 2001, 58(2):181–187.
20. Keller M, et al. Optimizing outcomes in depression: focus on antidepressant compliance. *International Clinical Psychopharmacology*, 2002, 17(6):265–271.
21. Unutzer J, et al. Care for depression in HMO patients aged 65 and older. *Journal of the American Geriatric Society*, 2002, 48(8):871–878.
22. Parikh S, et al. Depression in Ontario: undertreatment and factors related to antidepressant use. *Journal of Affective Disorders*, 1999, 52(1-3):67–76.
23. Ohayon M, Lader MH. Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002, 63(9):817–825.
24. Murray CJL, Lopez AD. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990*. Boston, Harvard School of Public Health for the World Bank, 1996.
25. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *The Lancet*, 1997, 349(9063):1436–1442.
26. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 1997, 349(9064):1498–1504
27. Gilbert P. *Depression: The Evolution of Powerlessness*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates, 1992.
28. Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? *BMJ*, 2001, 322(7283):419–421.
29. Rost K, et al. Managing depression as a chronic disease: a randomized trial of ongoing treatment in primary care. *BMJ*, 2002, 325(7370):934.
30. Möller HJ, et al. Improving the chance of recovery from the short- and long-term consequences of depression. *International Clinical Psychopharmacology*, 2003, 18(4):219–225.
31. Wagner EH, et al. Improving chronic illness care: translating evidence into action. *Health Affairs*, 2001, 20(6):64–78.
32. West R. *Depression*. London, Office of Health Economics (OHE), 1987.
33. Kind P, Sorensen J. The costs of depression. *International Clinical Psychopharmacology*, 1993, 7(3-4):191–195.
34. Thomas C, Morris S. Cost of depression among adults in England in 2000. *British Journal of Psychiatry*, 2003, 183:514–519.

35. Stoudemire A, et al. The economic burden of depression. *General Hospital Psychiatry*, 1986, 8(6):387–394.
36. Jenkins R, Coney N, eds. *Promoting Mental Health Policies in the Workplace*. London, HMSO, 1993.
37. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. 4th ed. Washington, 1994.
38. Williams JW Jr, et al. Is this patient clinically depressed? *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2002, 287(9):1160–1170.
39. Klinkman M. Competing demands in psychosocial care. A model for the identification and treatment of depressive disorders in primary care. *General Hospital Psychiatry*, 1997, 19(2):98–111.
40. Henkel V, et al. Identifying depression in primary care: A comparison of different methods in a prospective cohort study. *BMJ*, 2003, 326(7382):200–201.
41. Paykel ES, Priest RG. Recognition and management of depression in general practice: Consensus statement. *BMJ*, 1992, 305(6863):1198–1202.
42. Bair MJ, et al. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of Internal Medicine*, 2003, 163(20):2433–2445.
43. Coyne J, Katz IR. Improving the primary care treatment of late life depression: progress and opportunities. *Medical Care*, 2001, 39(8):756–759.
44. Brody DS, et al. Identifying patients with depression in the primary care setting: A more efficient method. *Archives of Internal Medicine*, 1998, 158(22):2469–2475.
45. Henkel V, et al. Screening for depression in primary care: Will one or two items suffice? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2004, 254:215–223.
46. Coyne JC, Palmer SC, Sullivan PA. Screening for depression in adults. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 138(9):767.
47. Palmer SC, Coyne JC. Screening for depression in medical care: pitfalls, alternatives, and revised priorities. *Journal of Psychosomatic Research*, 2003, 54(4):279–87.
48. Valenstein M, et al. The cost-utility of screening for depression in primary care. *Annals of Internal Medicine*, 2001, 134(5):345–360.
49. Nease DE Jr, Malouin JM. Depression screening: A practical strategy. *Journal of Family Practice*, 2003, 52(2):118–126.
50. Berg AO, et al. Screening for depression: Recommendations and rationale. *Annals of Internal Medicine*, 2002, 136(10):760–764.
51. Pignone M, et al. Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 2002, 136(10):765–776.
52. Bech P. Quality of life instruments in depression. *European Psychiatry*, 1997, 12(4):194–198.
53. Bech P. *Quality of Life in the Psychiatric Patient*. London, Mosby-Wolfe, 1998.

54. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Quality and Safety in Health Care*, 2003, 12(1):18–23.
55. Shiffman R, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 139(6):493–498.
56. Powers RH, Kniesner TJ, Croghan TW. Psychotherapy and pharmacotherapy in depression. *Journal of Mental Health Policy and Economics*, 2002, 5(4):153–161.
57. Oxman TE, Dietrich AJ, Schulberg HC. The depression care manager and mental health specialist as collaborators within primary care. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2003, 11(5):507–516.
58. Von Korff M, et al. Treatment costs, cost offset, and cost-effectiveness of collaborative management of depression. *Psychosomatic Medicine*, 1998, 60(2):143–149.
59. Katon W, et al. Collaborative management to achieve treatment guidelines: Impact on depression in primary care. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*. 1995, 273(13):1026–1031.
60. Hunkeler EM, et al. Efficacy of nurse telehealth care and peer support in augmenting treatment of depression in primary care. *Archives of Family Medicine*, 2000, 9(8):700–708.
61. Gilbody S, et al. Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care: a systematic review. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2003, 289(23):3145–3151.
62. Schoenbaum M, et al. Cost-effectiveness of practice-initiated quality improvement for depression: Results of a randomized controlled trial. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2001, 286(11):1325–1330.
63. Möller H-J, Volz HP. Drug treatment of depression in the 1990s. An overview of achievements and future possibilities. *Drugs*, 1996, 52(5):625–638.
64. Möller H-J, Müller WE, Volz HP. *Psychopharmakotherapie. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. 2 ed. Stuttgart Berlin Köln: Kohlhammer, 2000.
65. Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003, (2):Cd004186.
66. Barbui C, Percudani M, Hotopf M. Economic evaluation of antidepressive agents: a systematic critique of experimental and observational studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2003, 23(2):145–154.
67. Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: A meta-analysis and investigation of heterogeneity. *British Journal of Psychiatry*, 1997, 170:120–127.
68. Barbui C, et al. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIS) versus tricyclic antidepressants (TCAS). *Cochrane Library*, 2003(4).
69. Carney RM, et al. Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 2003, 92(11):1277–1281.

70. Swenson JR, et al. Influence of depression and effect of treatment with sertraline on quality of life after hospitalization for acute coronary syndrome. *American Journal of Cardiology*, 2003, 92(11):1271–1276.
71. Bauer M, 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 Journal of Biological Psychiatry*, 2002, 3(1):5–43.
72. Karon BP, Teixeira MA. "Guidelines for the treatment of depression in primary care" and the APA response. *The American Psychologist*, 1995, 50(6):453–455.
73. Charney DS, et al. Depression and Bipolar Support Alliance consensus statement on the unmet needs in diagnosis and treatment of mood disorders in late life. *Archives of General Psychiatry*, 2003, 60(7):664–672.
74. Möller H-J. Anxiety associated with comorbid depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002, 63(Suppl 14):22–26.
75. Furukawa T, Streiner DL, Young LT. Antidepressant plus benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003(4):Cd001026.
76. Gutierrez MA, Stimmel GL, Aiso JY. Venlafaxine: A 2003 update. *Clinical Therapeutics*, 2003, 25(8):2138–2154.
77. Holm KJ, Markham A. Mirtazapine: A review of its use in major depression. *Drugs*, 1999, 57(4):607–631.
78. Silva de Lima M, Hotopf M. A comparison of active drugs for the treatment of dysthymia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003(3):Cd004047.
79. Ackermann RT, Williams JW Jr. Rational treatment choices for non-major depressions in primary care: an evidence-based review. *Journal of General Internal Medicine*, 2002, 17(4):293–301.
80. Appleby L, et al. A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression. *BMJ*, 1997, 314(7085):932–936.
81. Hoffbrand S, Howard L, Crawley H. Antidepressant drug treatment for postnatal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003(4):Cd002018.
82. Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003(4):Cd000448.
83. Markowitz J, et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2003, 290(11):1500–1504.
84. Shaw K, Turner J, Del Mar C. Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003(4):Cd003198.
85. Frank E, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of General Psychiatry*, 1991, 48(9):851–855.
86. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *American Journal of Psychiatry*, 2000, 157(Suppl 4):1–45.

87. Anderson I, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 2000, 14(1):3–20.
88. Beutler L, Clarkin JF, Bongar B. *Guidelines for the Systematic Treatment of the Depressed Patient*. New York: Oxford University Press, 2000.
89. Kennedy S, Lam RW, Morris, B. CANMAT Depression Work Group. Clinical guidelines for depressive disorders. Summary of recommendations relevant to family physicians. *Canadian Family Physician / Medecin de famille canadien*, 2003, 49:489–491.
90. Hirschfeld RM, et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the under-treatment of depression. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 1997, 277(4):333–340.
91. Geddes JR, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *The Lancet*, 2003, 361(9358):653–661.
92. Reynolds CF III. Paroxetine treatment of depression in late life. *Psychopharmacology Bulletin*, 2003, 37(Suppl 1):123–134.
93. Burgess S, et al. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003(4):Cd003013.
94. Ballas C, Staab JP, Evans DL. Strategies for treatment-resistant depression. *Psychopharmacology Bulletin*, 2002, 36(4 Suppl 3):39–62.
95. Nelson JC. Managing treatment-resistant major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003, 64(Suppl 1):5–12.
96. Hirschfeld RM, et al. Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002, 63(9):826–837.
97. Bauer M, et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2003, 48(7):440–448.
98. Bauer M, et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression-update 2002. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2003, 253(3):132–139.
99. Adli M, et al. Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time. *Pharmacopsychiatry*, 2003, 36(Suppl 3): S222–229.
100. Geddes J, et al. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2003, 361(9360):799–808.
101. Miklowitz DJ, et al. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2003, 60(9):904–912.
102. Akiskal HS, et al. Switching from "unipolar" to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Archives of General Psychiatry*, 1995, 52(2):114–123.

103. Henkel V, et al. The gamma amino butyric acid (GABA) receptor alpha-3 subunit gene polymorphism in unipolar depressive disorder: A genetic association study. *American Journal of Medical Genetics*, 2004, 126B:82–87.
104. Grunze H, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2002, 3(3):115–124.
105. Grunze H, 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 Journal of Biological Psychiatry*, 2003, 4(1):5–13.
106. Zajecka J, et al. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002, 63(12):1148–1155.
107. Tohen M, et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159(6):1011–1017.
108. Gijssman HJ, et al. Antidepressants for bipolar depression (Protocol for a *Cochrane Review*). Chichester, John Wiley & Sons, Ltd., 2000.
109. Thase ME. How should efficacy be evaluated in randomized clinical trials of treatments for depression? *Journal of Clinical Psychiatry*, 1999, 60(Suppl 4):23–31, discussion 32.
110. Parker G, Roy K, Eyers K. Cognitive behavior therapy for depression? Choose horses for courses. *American Journal of Psychiatry*, 2003, 160(5):825–834.
111. EMEA. Committee for Proprietary Medicinal Products. In: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA); 2003. (<http://www.emea.eu.int>)
112. Maier W. Unterschwellige psychische Störungen. Das Problem der Spezifität unspezifizierter Diagnosen. *Nervenarzt*, 2001, 72(3):167–168.
113. Hudson-Allez G. *Time-Limited Therapy in a General Practice Setting*. London, Sage, 1997.
114. Feltham C. *Time-limited counselling*. London, Sage, 1997.
115. Grote NK, Frank E. Difficult-to-treat depression: the role of contexts and comorbidities. *Biological Psychiatry*, 2003, 53(8):660–670.
116. Scott J. Cognitive therapy of affective disorders: A review. *Journal of Affective Disorders*, 1996, 37(1):1–11.
117. Beck AT, et al. *Cognitive Therapy of Depression*. New York, Guilford, 1979.
118. DeRubeis RJ, et al. Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: Meta-analysis of four randomized comparisons. *American Journal of Psychiatry*, 1999, 156(7):1007–1013.
119. Elkin I, et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Archives of General Psychiatry*, 1989, 46(11):971–982.

120. Klein DF. Preventing hung juries about therapy studies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1996, 64(1):81–87.
121. Hegerl U, Plattner A, Möller H-J. Should combined pharmaco- and psychotherapy be offered to depressed patients? A qualitative review of randomized clinical trials from the 1990s. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2004, 254:99–107.
122. Huibers MJ, et al. The effectiveness of psychosocial interventions delivered by general practitioners. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003(2):Cd003494.
123. Rowland N, et al. Counselling for depression in primary care: a systematic review of the research evidence. *British Journal of Guidance and Counselling*, 2000, 28(2):215–231.
124. Paykel ES, et al. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. A controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 1999, 56(9):829–835.
125. Gabbard GO, et al. The economic impact of psychotherapy: A review. *American Journal of Psychiatry*, 1997, 154(2):147–155.
126. Scott J, et al. Use of cognitive therapy for relapse prevention in chronic depression: Cost-effectiveness study. *British Journal of Psychiatry*, 2003, 182(Mar.):221–227.
127. Churchill R, Wessely S, Lewis G. Antidepressants alone versus psychotherapy alone for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2000(1).
128. Churchill R, et al. Brief cognitive-behavioural therapies versus other brief psychological therapies for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003(2).
129. Thase ME, et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Archives of General Psychiatry*, 1997, 54(11):1009–1015.
-

TO FIG.1 on PAGE 6

ШАПКА ГРАФИКА

Большая депрессия среди населения: 5% (точечная распространенность)	Депрессия в первичном звене медико-санитарной помощи	Поставлен диагноз депрессии	Адекватное лечение	Соблюдаются предписанные назначения по прошествии 3 месяцев лечения
---	--	-----------------------------	--------------------	---

ПОДПИСЬ ПОД ОСЬЮ АБСЦИСС: Оптимизация возможна путем сотрудничества с работниками первичной медико-санитарной помощи и использования практических руководств.