

СТАДИЯ РАЗВИТИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Ядгарова Н.Ф., Ашуров З.Ш.

ТЕРАПЕВТИК ЧИДАМЛИЛИК ҲОЛАТЛАРИ БОСҚИЧИ

Ядгарова Н.Ф., Ашуров З.Ш.

STAGE OF DEVELOPMENT OF THERAPEUTICAL RESISTANCE

Yadgarova N.F., Ashurov Z.Sh.

Ташкентская медицинская академия

Шифокорлик амалиётида резистентлик депрессия клиник тадқиқотларга қараганда кўп кузатилади, депрессия билан оғриган беморларни даволаш мақсадида қўлланилган муайян дозадаги бир турдаги антидепрессантларни қўллаш натижасида юзага келадиган чидамлилиқ ҳолатлари юзага келади.

Калит сўзлар: терапевтик чидамлилиқ, депрессия, антидепрессантлар.

Resistant depression occurs in medical practice more than clinical studies show, according to which the limit of effectiveness of antidepressant monotherapy in patients with depression is limited. In this connection, a further search for new and modernization of known methods of biological therapy of resistant depressive disorders is needed. The suggested factors of resistance should be taken into account when developing more effective models of medical and social rehabilitation of mental patients with a view to improving their quality of life.

Key words: depression, pharmacotherapy, therapeutic resistance, quality of life, level of registration in the society.

Согласно общепринятым критериям [6,7], депрессия считается резистентной, если в течение в двух последовательных курсов (по 3-4 нед.) адекватной монотерапии фармакологически различными препаратами клинический эффект отсутствует или недостаточен (редукция симптоматики по шкале Гамильтона или Монгмери составляет не менее 50%).

Кроме того, некоторые авторы утверждают, что до 60% пациентов не достигают полной редукции депрессивной симптоматики в течение антидепрессивной терапии, а у 20% больных депрессивные симптомы сохраняются спустя 2 года приема терапии. 30-60% больных с патологией, относящейся к расстройствам депрессивного спектра, оказываются резистентны к тимоаналептической терапии. Различия в оценке регистрации терапевтической резистентности, вероятнее всего, связаны с отсутствием единого подхода к диагностике этого состояния [1,7,8].

Определение терапевтической резистентности изменялось вместе с развитием средств лечения депрессивных состояний. Только в период с 1973 по 1983 гг. было предложено 15 различных дефиниций терапевтически резистентной депрессии (ТРД), что, вероятнее всего, было связано с различными методическими подходами к этому клиническому явлению. Так, в 70-е гг. прошлого столетия терапевтически резистентные депрессии определяли как депрессивные состояния, длительность которых не удается сократить всеми известными способами, или как депрессивные состояния, неопределенная длительность которых не дает эффекта даже при «достаточно активной терапии».

Основными этапами развития представлений о терапевтической резистентности было выделение первичной (генетической) и вторичной (возникшей под воздействием различных факторов) резистентности, разделение терапевтически резистентной и хронической депрессии, выделение абсолютной и относительной резистентности [5,9]; определение псевдорезистентности как ответ на недостаточно интенсивное лечение или неадекватное назначение терапии, выделение отрицательной резистентности – невозможности назначения адекватных доз препаратов из-за побочных эффектов [3].

С точки зрения общей патологии резистентность – это фундаментальная биологическая характеристика живого организма. Резистентность является частным случаем реак-

тивности организма и понимается как степень устойчивости организма к тому или иному патогенному (условно-патогенному) фактору [10]. Иными словами, если реактивность – это совокупность всех, присущих организму способов реагирования на изменения условий внешней или внутренней среды, то резистентность – это индивидуальный выбор того или иного пути адаптивных реакций, конкретный защитно-приспособительный ответ организма.

Резистентность является не абсолютной, а относительно целесообразной, будучи адаптивной на суборганизменном уровне, для организма в целом она может приводить к неблагоприятным последствиям. Например, резистентность к антидепрессанту как к условно-патогенному фактору носит адаптивный характер по «невыгодному» для больного человека защитно-компенсаторному типу. Резистентность – генетически детерминированный процесс, сохраняющийся на суборганизменном, организменном, популяционном (групповом) и видовом уровнях. С резистентностью тесно связано понятие толерантности, т.е. индукции ферментов и снижение плотности рецепторов, возникающие в ответ на введение лекарственных веществ.

Терапевтически резистентность позволяет подразделить отсутствие клинического эффекта психофармакотерапии на первичную (истинную) резистентность, вторичную резистентность, псевдорезистентность и отрицательную резистентность [11,12].

Первичная (истинная) резистентность связана, прежде всего, с прогнозируемой плохой курабельностью состояния или неблагоприятным течением заболевания. К этой же категории можно отнести и отсутствие эффекта, обусловленного другими биологическими, в том числе и генетически детерминированными факторами, когда больные не реагируют на те или иные группы психотропных средств вследствие пониженной чувствительности определенных нейрорецепторов. Патогенез первичной резистентности полностью не изучен [13].

Вторичная резистентность (относительная) не является собственно резистентностью, а представляет собой отсутствие эффекта от применяемого лечения, которое развивается по мере увеличения его длительности и связано с феноменом адаптации к психофармакотерапии, особенно при ее шаблонном применении.

Псевдорезистентность, к которой относится большинство случаев резистентности, связана с неадекватностью терапии [3,4]. В таких случаях, например, при заболевании желудка, когда нарушается процесс всасывания препарата, для того, чтобы добиться положительного ответа на лечение, достаточно простой смены перорально-го на парентеральный путь введения. Некоторые авторы разделяют резистентность только к определенным препаратам и их сочетаниям и резистентность, связанную с какими-либо побочными эффектами.

При отрицательной резистентности, или интолерантности к терапии речь идет о повышенной чувствительности к развитию побочных эффектов (экстрапирамидных, соматических, нейроинтоксикационных), выраженность которых превышает основное психотропное действие препарата. Следствием является невозможность применения адекватных доз и вытекающая отсюда невозможность добиться желаемого терапевтического эффекта.

Так, в ситуации, когда у больных с первичной, или истинной, резистентностью все же удалось добиться определенного положительного эффекта, результаты лечения могут оказаться неудовлетворительными вследствие присоединения явлений адаптации к препарату или интолерантности из-за развития признаков аллергизации организма [9,13].

Известна классификация ТРД В.С. Подкорытова (2002), согласно которой выделяют четыре формы [9].

1. Резистентность, связанная с процессом терапевтического вмешательства. Абсолютная, генетически детерминированная резистентность ко всем медикаментозным и немедикаментозным методам терапии. Встречается у 10-18% больных [10]. Генетически детерминированная толерантность к определенным антидепрессантам вследствие индивидуальных особенностей метаболизма [11].

2. Резистентность, связанная с патопластическими факторами. Наличие сосудистых, эндокринных, других интеркуррентных заболеваний, психогенных расстройств, органического церебрального фона и инволюционного периода [10,12]. Конституциональные особенности: ипохондрические, шизоидные, ананкастные, паранояльные, истерические и сензитивные черты личности и наследственная отягощенность [9,10,12].

3. Резистентность, связанная с самим болезненным процессом. Хронический или затяжной тип течения депрессивного синдрома с циркулярностью в ремиссиях и медленно нарастающей прогрессивностью с формированием «депрессивного стиля жизни» [2,13]. Формирование негативной симптоматики: негативная аффектация [11], резидуально-астенические [4], нажитая реактивная лабильность [11,16].

4. Резистентность с популяционными закономерностями. Анализ данных литературы показывает, что с конца 50-х гг. XX века среди населения экономически развитых стран резко возросла заболеваемость депрессивными расстройствами [15]. Происходит постепенное вытеснение человека из реального общения в виртуальные миры, что, по-видимому, способствует формированию у него депрессивного мировоззрения.

Д.И. Малин (1998) разделяет резистентные депрессии по преобладанию ведущего клинического симптомокомплекса на тревожную, меланхолическую, деперсонализационную, ипохондрическую и анергическую [2,3].

Зарубежные авторы (Thase M.E., Rush A.J., 1997) предложили свою классификацию стадийности развития ТРД [4,11].

I стадия – неэффективность адекватного лечения одним антидепрессантом любой фармакологической группы (эффект отсутствует у 35-40% больных) [14,15].

II стадия – неэффективность адекватного лечения двумя антидепрессантами различных фармакологических групп (эффект отсутствует в 35-40% случаев) [15].

III стадия – неэффективность адекватного лечения антидепрессантом в комбинации с литием или другим нормотимиком (эффект отсутствует в 52-72%) [9,13].

IV стадия – неэффективность лечения гетероциклическим антидепрессантом и тимоаналептиком или литием и ингибиторами моноаминоксидазы (эффект отсутствует в 40% случаев) [7].

V стадия – отсутствия эффекта при проведении курса электросудорожной терапии, что фактически является критерием отграничения истинной и псевдорезистентности [2,13].

Проблема резистентных к терапии состояний тесно связана с фундаментальными характеристиками болезненного процесса – с фактором течения и формированием негативной (дефицитарной) симптоматики. С 1945 по 2000 гг. количество затяжных депрессий продолжительностью до двух лет увеличилось с 20 до 45% [8,9].

К факторам, располагающим к резистентности, относят связь с самой болезнью, в процессе которой формируется негативная симптоматика: неспецифическое снижение энергетического потенциала, негативная аффектация, резидуальные астенические состояния, нажитая реактивная лабильность, психопатоподобные или депрессивные изменения личности.

Кроме того, резистентность может быть связана с затяжным или хроническим течением депрессивного синдрома с циркулярностью в ремиссиях и медленно нарастающей прогрессивностью с формированием «депрессивного стиля жизни»; с устойчивостью гетерономных симптомов: обсессивного, ипохондрического, деперсонализационного; с популяционными закономерностями, с глобальной фазностью психической патологии; с культуральными факторами. Происходит постепенное вытеснение человека из реального общения в виртуальные миры, что, видимо, способствует формированию депрессивного мировоззрения [4,11,14].

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о необходимости поиска новых и модернизации известных методов биологической терапии резистентных депрессивных расстройств. Предложенные факторы резистентности необходимо учитывать при разработке более эффективных моделей медико-социальной реабилитации психически больных, повышения качества их жизни и уровня регистрации в обществе.

Литература

1. Буйков В.А. Биологические методы в преодолении терапевтической резистентности у депрессивных больных пожилого возраста // 13-й съезд психиатров России: Материалы съезда. – М.: Медпрактика-М, 2000. – С. 153-154.
2. Быков Ю.В. Резистентные к терапии депрессии. – Ставрополь, 2009. – 77 с.
3. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. – М.: Медпрактика-М, 2003. – С. 134-138.
4. Дубницкая Э.Б., Андрущенко А.В. Циталопрам («Ципрамил»): перспективы использования высокоселективного ингибитора обратного захвата серотонина: Обзор данных о фармакологических и клинических эффектах // Соц. и клин. психiatr. – 2000. – №2. – С. 69-73.
5. Иванов М.В., Мазо Г.Э. Полифармакотерапевтический подход к лечению резистентных депрессивных состояний (усовершенствованная медицинская технология). – СПб: Изд-во СПб психоневрол. ин-та им. В.М. Бехтерева, 2007. – С. 74-76.
6. Канаева Л.С., Захарова К.В. Сравнительное изучение становления ремиссии при фармакотерапии и психотерапии у больных с депрессивными расстройствами // Психоневрология в современном мире: Материалы Юбилейной науч. сессии. – СПб, 2007. – С. 52-65.
7. Комиссаров А.Г. Опыт применения электросудорожной терапии при лечении больных, состоящих на активном динамическом наблюдении, с негативно-личностным механизмом совершения ООД // Психическое здоровье населения России: Материалы конф. молодых психиатров России; Под ред. акад. РАМН Т.Б. Дмитриевой. – М.: ГНЦ СиСП им. В.П. Сербского, 2001. – С. 177-178.
8. Краснов В.Н. Современные подходы к терапии депрессий // Рус. мед. журн. – 2002. – №12-13 (10). – С. 553-555.

9. Мазо Г.Э. Терапевтически резистентные депрессии: подходы к терапии // Соц. и клин. психиатр. – 2004. – №4 (1). – С. 59-65.

10. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб: Мед. информ. агентство, 1995. – 568 с.

11. Смулевич А.Б. Депрессия как общемедицинская проблема: вопросы клиники и терапии // Психиатр. и психофармакотерапия. – 2006. – №3 (8). – С. 4-10.

12. Nirrius H. Синдромальная структура курабельных и резистентных к терапии депрессий // Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. – М., 1970. – С. 129-136.

13. Lonescu R., Popescu C., Jipescu I. Predictors of outcome in depression // Rom. J. Neurol. Psychiatry. – 1994. – Vol. 32, №3. – P. 153-173.

14. Mynors-Wallis L., Gath D. Predictors of treatment outcome for major depression in primary care // Psychol. Med. – 1997. – Vol. 27, №3. – P. 731-736.

15. Nasser E.H., Overheler J. C. Recovery from major depression: the "role of support from family, friends, and spifttu.il beliefs // Acta Psihych. Scand. – 2005. – Vol. 11, №2. – P. 125-132.

СТАДИЯ РАЗВИТИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Ядгарова Н.Ф., Ашуров З.Ш.

Резистентная депрессия встречается во врачебной практике чаще, чем демонстрируют клинические исследования, согласно которым лимит эффективности антидепрессивной монотерапии у больных с депрессией ограничен. В связи с этим необходим дальнейший поиск новых и модернизация известных методов биологической терапии резистентных депрессивных расстройств. Предложенные факторы резистентности необходимо учитывать при разработке более эффективных моделей медико-социальной реабилитации психических больных с целью повышения качества их жизни.

Ключевые слова: депрессия, фармакотерапия, терапевтическая резистентность, качество жизни, уровень регистрации в обществе.

