

# Сравнительная оценка психофармакотерапии атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий

Вербицкая М.С., Тювина Н.А., Тюльпин Ю.Г., Кренкель Г.Л.

Кафедра психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва  
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

**Цель** исследования — оценка эффективности терапии атипичной депрессии (АтД) в зависимости от ее нозологической принадлежности: в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР), рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) и психогенной депрессии (ПД).

**Пациенты и методы.** Обследовано 250 пациентов с депрессией, из которых отобрано 77 человек с симптомами, соответствующими АтД, из них 35 — с БАР, 18 — с РДР и 24 — с ПД. Пациенты всех трех групп получали монотерапию антидепрессантом (Ад) либо нормотимиком (Нт), либо комбинацию Ад и нейролептика (Нл), Ад и Нт, Нт и Нл, а также комбинацию Ад, Нл и Нт. Состояние пациентов оценивали клинически с использованием специально разработанного опросника, а также с помощью психометрических шкал MADRS и CGI в начале исследования и затем на 2, 3, 4, 6, 12-й неделе терапии. Оценка удовлетворенности качеством жизни проводилась по шкале Q-LES-Q-SF (Scoring the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire) в начале лечения и на 12-й неделе терапии.

**Результаты и обсуждение.** При лечении пациентов с АтД во всех группах наиболее эффективными оказались схемы, включавшие Ад. Доля респондеров среди получавших Ад при БАР (75% и более) значимо больше, чем среди не получавших (<50%). В группах РДР и ПД пациенты значимо лучше отвечали на монотерапию Ад (РДР — 93,2%; ПД — 91,5%) по сравнению с другими схемами. Наиболее часто применяемым (31,8%) и эффективным во всех группах оказался агомелатин. Также высокую эффективность продемонстрировали эсциталопрам, вортиоксетин и венлафаксин ( $p < 0,05$ ), показавшие хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов, усиливающих основные симптомы, характеризующие АтД. Из антипсихотических средств в сочетании с Ад значимо более эффективным оказался сульприд у пациентов с ПД ( $p < 0,05$ ). Самые высокие показатели удовлетворенности качеством жизни были достигнуты в группе БАР, самые низкие — у пациентов с ПД ( $p < 0,05$ ), что косвенно свидетельствует о качестве ремиссии, которое обусловлено не только степенью редукции депрессивной симптоматики, но и субъективным восприятием пациентами своего психического состояния.

**Заключение.** Включение Ад в схему лечения АтД значительно повышает его эффективность у пациентов всех групп, включая БАР. Терапию АтД следует проводить не только с учетом ее клинической картины и тяжести, но и в зависимости от нозологической принадлежности заболевания, особенностей его течения. При назначении препаратов необходимо учитывать спектр нежелательных эффектов, особенно усиливающих симптомы самой АтД.

**Ключевые слова:** атипичная депрессия; рекуррентное депрессивное расстройство; биполярное аффективное расстройство; психогенная депрессия; психофармакотерапия; антидепрессанты; нормотимики; нейролептики.

**Контакты:** Мария Станиславовна Вербицкая; [vermary@bk.ru](mailto:vermary@bk.ru)

**Для ссылки:** Вербицкая МС, Тювина НА, Тюльпин ЮГ, Кренкель ГЛ. Сравнительная оценка психофармакотерапии атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):52–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-52-59

*Comparative evaluation of psychopharmacotherapy of atypical depression in bipolar and recurrent affective disorder, psychogenic depression*

*Verbitskaya M.S., Tyuvina N.A., Tyulpin Yu.G., Krenkel G.L.*

*Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow  
11, Rossolimo St, Build. 9, Moscow 119021, Russia*

**Objective:** to evaluate the treatment effectiveness for atypical depression (AtD) depending on its nosology: in bipolar affective disorder (BAD), recurrent depressive disorder (RDD) and psychogenic depression (PD).

**Patients and methods.** A total of 250 patients with depression were screened, of which 77 patients with symptoms of AtD were enrolled in the study, 35 of them with BAD, 18 with RDD, and 24 with PD. Patients in all three groups received an antidepressant (AD) or a mood stabilizer (MS) monotherapy, or a combination of AD and antipsychotic (A), AD and A, MS and A, as well as a combination of AD, A and MS. The patients' condition was assessed clinically using a specially designed questionnaire and MADRS and CGI scales at the baseline and the 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup> weeks of treatment. Quality of life satisfaction was assessed with the Q-LES-Q-SF (Scoring the Quality-of-Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire) scale at the treatment onset and after the 12<sup>th</sup> week of treatment.

**Results and discussion.** Treatment regimens that included AD were the most eff in all groups of patients with AtD. The proportion of responders among those who received AD for bipolar disorder (75% or more) was significantly higher than among those who did not receive it (<50%). In the RDD and PD groups, patients responded significantly better to AD monotherapy (RDD – 93.2%; PD – 91.5%) compared to other regimens. Agomelatine was the most frequently used (31.8%) and effective AD in all groups. Also, escitalopram, vortioxetine, and venlafaxine ( $p < 0.05$ ) showed high efficacy, good tolerance, and absence of side effects that aggravate the main symptoms that characterize AtD. Among the antipsychotics in combination with AD, sulpiride was significantly more effective in patients with PD ( $p < 0.05$ ). The highest rates of quality of life satisfaction were achieved in the BAD group, the lowest – in patients with PD ( $p < 0.05$ ), which indirectly indicates the quality of remission, which is determined not only by the degree of reduction of depressive symptoms but also by the patients' subjective perception of their mental state.

**Conclusion.** The inclusion of AD in the AtD treatment regimen significantly increases its effectiveness in patients of all groups, including BAD. AtD treatment should be administered not only taking into account its clinical signs and severity, but also depending on the nosology of the disease, the characteristics of its course. During drug administration, it is necessary to consider the spectrum of side effects, especially those that increase the symptoms of AtD itself.

**Keywords:** atypical depression; recurrent depressive disorder; bipolar affective disorder; psychogenic depression; psychopharmacotherapy; antidepressants; mood stabilizers; antipsychotics.

**Contact:** Mariya Stanislavovna Verbitskaya; [vermary@bk.ru](mailto:vermary@bk.ru)

**For reference:** Verbitskaya MS, Tyuvina NA, Tyulpin YuG, Krenkel GL. Comparative evaluation of psychopharmacotherapy of atypical depression in bipolar and recurrent affective disorder, psychogenic depression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(1):52–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-52-59

Термин «атипичная депрессия» (АтД) первыми употребили Р.Е. Huston и Л.М. Locker в 1948 г. [1] для описания пациентов с депрессией, сопровождающейся возбуждением, психотическими эпизодами и более выраженным положительным реагированием на электросудорожную терапию (ЭСТ), по сравнению с пациентами с меланхолической депрессией без психотических эпизодов. В последующем Е.Д. West и Р.Д. Dally [2] стали называть атипичными резистентные к терапии депрессии с выраженной тревогой, положительно отвечающие на терапию ипрониазидом (неселективным ингибитором моноаминоксидазы – МАО) и не сопровождались чувством вины, потерей массы тела и нарушениями ночного сна. В настоящее время для диагностики АтД используют критерии 5-го издания Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> ed., DSM-5), где обязательным показателем атипичности является реактивность настроения и, кроме того, должно присутствовать не менее двух из числа следующих симптомов: повышенный аппетит (гиперфагия) и/или увеличение массы тела, гиперсомния, свинцовый паралич (тяжесть в руках и ногах) и повышенная чувствительность к происходящим событиям и межличностному общению (сенситивность) [3].

С момента выделения АтД происходил непрерывный поиск эффективного способа ее лечения. Помимо ЭСТ, при которой, по данным разных авторов, положительный ответ наблюдался более чем у 80% пациентов [1, 4], применялась терапия ингибиторами МАО с положительным ответом у 70–80% пациентов [5]. Более эффективным оказалось применение необратимых ингибиторов МАО (фенелзин, транлципромин, ниаламид, L-депренил – селегилин) по сравнению с обратимыми ингибиторами МАО (пиразидол, моклобемид) [6]. В некоторых исследованиях показаны положительные результаты лечения ипрониазидом [2, 7], но в настоящее время группа данных препаратов практически не применяется в нашей стране в связи с большим перечнем ограничений и высокими рисками побочных эффектов. В нескольких более современных исследованиях показан поло-

жительный и устойчивый эффект при использовании комбинации психофармакотерапии с физическими упражнениями [8–14]. При этом упражнения (бег, прыжки и т. п.) подбирались с учетом тяжести депрессии, используемой психофармакотерапии, а также исходной массы тела или индекса массы тела. Интенсивность упражнений рассчитывалась с учетом расхода килокалорий (от 4 до 16) на 1 кг массы тела. Длительность наблюдения была не менее 12 нед. На основании полученных результатов физические упражнения были рекомендованы пациентам с депрессией легкой и средней степени тяжести. Однако механизмы, ответственные за уменьшение депрессивных симптомов вследствие физических упражнений, нуждаются в дополнительном изучении. Применение когнитивно-поведенческой психотерапии показало положительный результат как в отношении купирования депрессивных симптомов, так и в качестве поддерживающей терапии, особенно в том, что касается вегетативных явлений [15–19]. Лечение с использованием световой терапии оказалось недостаточно эффективным [20]. Применение трансдермального селегилина показало сравнимую эффективность и переносимость у пациентов и при атипичных, и при типичных вариантах большой депрессии. Следует отметить, что этот метод лечения АтД нуждается в дополнительной верификации и дальнейших исследованиях [21].

В настоящее время все большее предпочтение отдается антидепрессантам из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), что подтверждено результатами многих современных исследований [22–27]. В ряде отечественных работ показано положительное влияние мелатонинергического антидепрессанта (Ад) агомелатина на симптомы АтД [28–32].

Изучение АтД ранее проводилось только в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР) и рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) [33], а психогенная форма АтД (психогенная депрессия – ПД) не выделялась, несмотря на то что основным критерием атипичного депрессивного синдрома является реактивность настроения. Представляется актуальной разработка дифференцированного подхода к терапии АтД в зависимости от ее нозологической принадлежности, а также с учетом возможности

применения препаратов разных психофармакологических групп, включая современные Ад.

**Цель** настоящего исследования – сравнительное изучение эффективности терапии АтД в зависимости от ее нозологической принадлежности: в рамках БАР, РДР и ПД.

**Пациенты и методы.** Исследование проводилось в период с 2019 по 2021 г. в амбулаторных и стационарных условиях психиатрической клиники им. С.С. Корсакова Сеченовского Университета. Клиническим и клинико-катамнестическим методами с применением специально разработанного опросника были обследованы 250 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, из которых отобраны 77 (50 женщин и 27 мужчин) с симптомами, соответствующими критериям АтД (по DSM-5). Среди них было 35 пациентов с БАР (F31.3–5 по МКБ-10), 24 пациента с диагнозом, включающим ПД (F41.0–F41.2, F43.1–2, F45.2–3), 18 пациентов с РДР (F33.0–3, F33.8–9).

В исследование не включали пациентов с декомпенсированной тяжелой соматической патологией, а также с депрессивным состоянием в рамках расстройств шизофренического спектра, органических депрессий; депрессий, сочетанных с алкоголизмом и наркоманией; беременных и кормящих женщин.

Для оценки эффективности терапии в динамике были использованы: Шкала Монтгомери–Асберга для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI); для оценки качества жизни и социального функционирования – Шкала оценки удовлетворенности жизнью (качества жизни) (Scoring the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, Q-LES-Q-SF). Оценка психического состояния пациентов, включая клинико-психопатологическое обследование и определение показателей психометрических шкал, проводилась до начала лечения (Н0), на 2-й (Н2), 3-й (Н3), 4-й (Н4), 6-й (Н6), 12-й (Н12) неделе терапии.

**Статистическая обработка** полученных результатов осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Сравнение трех групп по количественным шкалам проводилось на основе непараметрического дисперсионного анализа Краскелла–Уоллиса. Значимость различий при распределении частот дихотомических показателей оценивали с помощью точного критерия Фишера. Степень связи между показателями определяли по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости был установлен на уровне вероятности ошибки 0,05.

**Результаты.** При изучении социально-демографических показателей (табл. 1) исследуемые группы пациентов имели как сходные характеристики, так и различия. Во всех группах преобладали женщины. В группе БАР был наибольший средний возраст пациентов на момент включения в исследование (32,4 года) по сравнению с группой ПД (24,5 года;  $p < 0,01$ ). В группе БАР было значимо больше пациентов с высшим образованием (60%), в отличие от группы ПД (29,2%;  $p < 0,05$ ). В группе ПД преобладали пациенты с неоконченным высшим образованием (54,2%;  $p < 0,01$ ). Данные различия можно объяснить более молодым возрастом пациентов с ПД. По уровню семейной адаптации выгодно отличалась группа БАР: в браке состояло значимо больше пациентов (42,9%), чем в группе РДР и особенно ПД (12,5%;  $p < 0,01$ ), а одиноких было значимо больше в группе ПД, что также можно связать с более молодым возрастом последних. Ни в одной группе не было случаев инвалидности, однако высок уровень безработных (БАР – 54,3%, РДР – 61,1%, ПД – 62,5%), что может быть обусловлено разными факторами (социальными, экономическими).

Что касается клинико-динамических показателей депрессии (табл. 2), ни в одной из групп не было пациентов с легкой формой депрессии, а у пациентов с ПД относительно чаще отмечалась депрессия средней степени тяжести, особен-

Таблица 1. Социально-демографические характеристики пациентов  
Table 1. Socio-demographic characteristics of patients

Показатель	Группы			Всего (n=77)
	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)	
Средний возраст включения в исследование, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32,4 [19,0; 53,0]	27,6 [18,0; 45,0]	24,5 [18,0; 35,0]	28,8 [18,0; 53,0]
Пол, n (%):				
мужчины	17 (48,6)	4 (22,2)	6 (25,0)	27 (31,9)
женщины	18 (51,4)	14 (77,8)	18 (75,0)	50 (68,1)
Уровень образования, n (%):				
высшее	21 (60,0)*	8 (44,4)*	7 (29,2)	36 (46,8)
неоконченное высшее	7 (20,0)	7 (38,9)	13 (54,2)*	27 (35,1)
среднее профессиональное	4 (11,4)	1 (5,6)	3 (12,5)	8 (10,4)
неоконченное среднее профессиональное	3 (8,6)	2 (11,1)	1 (4,2)	6 (7,8)
Трудовой статус, n (%):				
работают	16 (45,7)	7 (38,9)	9 (37,5)	32 (41,6)
не работают	19 (54,3)	11 (61,1)	15 (62,5)	45 (58,4)
Семейный статус, n (%):				
состоят в браке	15 (42,9)*	5 (27,8)	3 (12,5)	23 (29,9)
одиноки	16 (45,7)	13 (72,2)	20 (83,3)*	49 (63,6)
разведены	4 (11,4)	–	1 (4,1)	5 (6,5)

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$ .

но по сравнению с РДР (79,2 и 50% соответственно;  $p < 0,05$ ) тяжелая депрессия чаще выявлялась в группе РДР, особенно по сравнению с ПД (50 и 20,8% соответственно;  $p < 0,05$ ).

Для лечения депрессии использовали различные схемы психофармакологических препаратов по усмотрению лечащего врача (табл. 3).

Монотерапия Ад значительно чаще использовалась при РДР и совсем не назначалась при БАР. Схема Ад + Нл достоверно чаще назначалась пациентам с ПД, а Ад + Нт – в группе БАР. Монотерапия Нт и сочетание Нт и Нл применялись только у больных БАР.

Пациенты получали в стандартных терапевтических дозах Нт; типичные и атипичные Нл; Ад из групп СИОЗС, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), мелатонинергический Ад агомелатин, трициклические Ад, серотониновый модулятор и стимулятор вортиоксетин. В некоторых случаях применялись транквилизаторы для усиления противотревожной терапии коротким курсом до 2–3 нед в начале лечения.

Во всех трех группах: наиболее часто (27,3%) применялся Ад агомелатин, реже всего – кломипрамин (2,6%), Ад не назначался в 14,3% случаев; самый применяемый Нл – кветиапин (24,7%), реже всего применялись тиаприд (1,3%) и клозапин (1,3%), Нл не назначался в 37,7% случаев; наиболее часто используемый Нт – ламотриджин (22,1%), реже всего применялся карбамазепин (2,6%), Нт не назначался в 48,1% случаев; самый применяемый транквилизатор – гидроксизин (11,7%), а в 79,2% случаев транквилизатор не применялся (табл. 4).

Таблица 2. Степень тяжести депрессии до начала лечения,  $n$  (%)

Table 2. Baseline depression severity,  $n$  (%)

Тяжесть депрессии по МКБ-10	Группы		
	БАР ( $n=35$ )	РДР ( $n=18$ )	ПД ( $n=24$ )
Легкая	0	0	0
Средняя	21 (60,0)	9 (50,0)	19 (79,2)*
Тяжелая	14 (40,0)	9 (50,0)*	5 (20,8)

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 3. Используемые схемы лечения,  $n$  (%)

Table 3. Treatment regimens used in the study,  $n$  (%)

Схема лечения	Группы		
	БАР ( $n=35$ )	РДР ( $n=18$ )	ПД ( $n=24$ )
Ад	–	7 (38,9)**	4 (16,7)
Ад + Нл	2 (5,7)	6 (33,3)	16 (66,7)**
Ад + Нт	12 (34,3)*	3 (16,7)	1 (4,2)
Ад + Нл + Нт	11 (31,4)	2 (11,1)	3 (12,5)
Нт	3 (8,6)	–	–
Нт + Нл	7 (20,0)	–	–

Примечание. Нл – нейролептик; Нт – нормотимик. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

*Эффективность терапии.* Исходный средний балл по шкале MADRS у пациентов всех групп статистически значимо не различался (29,2; 28,8 и 27,2 соответственно;  $p > 0,05$ ). Степень редукции симптоматики у пациентов каж-

Таблица 4. Препараты и дозы, применяемые в исследовании

Table 4. Drugs and doses used in the study

Препарат	Дозы, мг
<i>Антидепрессанты</i>	
Агомелатин	25–50
Амитриптилин	25–200
Венлафаксин	75–225
Вортиоксетин	10–20
Дулоксетин	30–120
Кломипрамин	75–150
Пароксетин	20–40
Флувоксамин	50–200
Флуоксетин	20–40
Эсциталопрам	10–20
<i>Нейролептики</i>	
Алимемазин	5–20
Арипипразол	5–10
Кветиапин	6,25–200
Клозапин	50–200
Оланзапин	5–20
Перфеназин	2–8
Сульпирид	50–200
Тиаприд	100–200
Тиоридазин	10–30
<i>Нормотимики</i>	
Вальпроевая кислота	300–1000
Карбамазепин	200–400
Ламотриджин	75–250
Лития карбонат	300–1200
Топирамат	75–200
<i>Транквилизаторы</i>	
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	0,5–1,5
Гидроксизин	25–100
Этифоксин	50–200

Примечание. Препараты указаны в алфавитном порядке.

дой из трех групп от начала лечения до 12-й недели была разной (рис. 1), однако различия не достигали статистической значимости: при БАР она составляла 64,6%, при РДР – 73,3%, при ПД – 69,5% ( $p > 0,05$ ).

Внутри каждой группы проводилось сравнение редукции симптоматики по шкале MADRS в зависимости от применяемой схемы лечения. В группе БАР меньшая эффективность была отмечена при применении схем, не включавших Ад, что выявлялось уже с начала 2-й недели терапии, сохраняясь на этом уровне до конца исследования. Средний балл по MADRS за 12 нед наблюдения снизился в группе, получавшей комбинацию Ад + Нд, до  $7,2 \pm 2,8$ ; Ад + Нт – до  $6,6 \pm 1,5$ ; Нт + Нл – до  $14,8 \pm 1,4$ , в группе монотерапии Нт – до  $16,1 \pm 2,3$ ; в группе Ад + Нт + Нл – до  $6,3 \pm 1,6$ . Число пациентов, у которых снижение балла по шкале MADRS составляло  $\geq 50\%$ , было значимо выше среди пациентов, получавших Ад: 75,0% при использовании схемы Ад + Нл; 77,1% при использовании схемы Ад + Нт и 78,1% – схемы Ад + Нт + Нл по сравнению с 44,0% при назначении монотерапии Нт ( $p < 0,001$ ) и с 48,6% – при применении схемы Нт + Нл ( $p < 0,05$ ).

В группе РДР большая эффективность была отмечена при монотерапии Ад. Средний балл по MADRS за 12 нед наблюдения снизился в группе, получавшей монотерапию Ад, до  $2,0 \pm 1,3$ , комбинацию Ад + Нл – до  $10,1 \pm 1,2$ , Ад + Нт – до  $9,9 \pm 2,5$ , Ад + Нт + Нл – до  $9,2 \pm 2,0$  балла. При монотерапии Ад снижение балла по шкале MADRS  $\geq 50\%$  было значимо выше – 93,2% – по сравнению с 65,4% при использовании схемы Ад + Нл ( $p < 0,05$ ), а также по сравнению с 66,1% при комбинации Ад + Нт ( $p < 0,05$ ) и 68,5% – Ад + Нт + Нл ( $p < 0,05$ ).

В группе ПД наибольшая эффективность также установлена при монотерапии Ад. Средний балл по MADRS за 12 нед наблюдения снизился в группе, получавшей монотерапию Ад, до  $2,3 \pm 1,7$  балла, комбинацию Ад + Нл – до  $9,7 \pm 2,3$ , Ад + Нт – до  $10,9 \pm 1,7$ , в группе, Ад + Нт + Нл – до  $10,3 \pm 1,1$ . При монотерапии Ад частота случаев снижения балла по шкале MADRS  $\geq 50\%$  была значимо выше (91,5%) по сравнению с 64,3% при использовании схемы Ад + Нл ( $p < 0,05$ ), а также по сравнению с 59,9% при Ад + Нт ( $p < 0,05$ ) и 62,1% – при Ад + Нт + Нл ( $p < 0,05$ ).

Результаты, полученные при анализе редукции баллов по шкале MADRS, подтверждаются динамикой показателей по шкалам CGI-S и CGI-I (рис. 2, 3). К концу 12-й недели терапии ни в одной из групп не зарегистрировано тяжелых депрессий. Только в группе БАР отмечались умеренные расстройства в 2,9% случаев. Группы РДР и ПД сопоставимы по уровню достигнутого улучшения при завершении купирующей терапии.

Во всех группах применялись Ад в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Чаще всего использовались агомелатин, венлафаксин, вортиоксетин и амитриптилин.

В группе БАР при оценке эффективности терапии (путем сравнения разницы баллов по шкале MADRS до начала и в конце лечения) в зависимости от использованного в схеме Ад (рис. 4) наиболее эффективным оказалось добавление в комбинацию агомелатина, вортиоксетина и эсциталопрама ( $p < 0,01$ ).

В группе РДР (рис. 5) наиболее эффективными оказались агомелатин, венлафаксин и эсциталопрам ( $p = 0,01$ ).

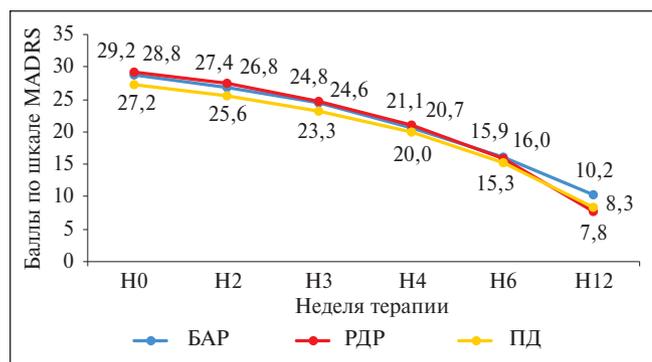


Рис. 1. Динамика среднего балла по шкале MADRS у пациентов трех групп

Fig. 1. MADRS mean scores in patients of three groups during follow-up

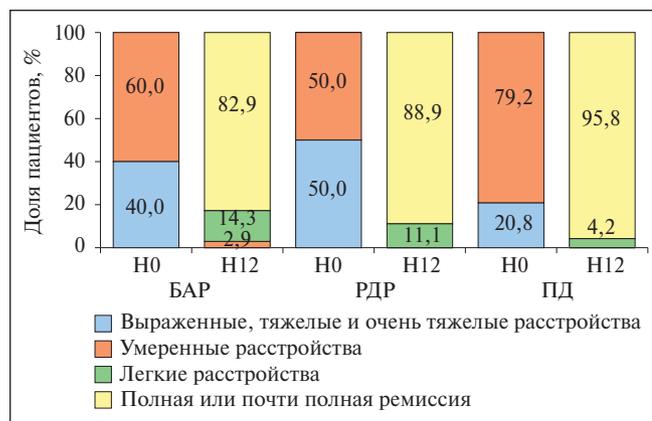


Рис. 2. Динамика состояния пациентов трех групп по шкале CGI-S до начала терапии (H0) и на 12-й неделе лечения (H12) ( $p < 0,05$ )

Fig. 2. CGI-S score before the treatment onset (H0) and at the 12th week of treatment (H12) ( $p < 0,05$ ) in three groups of patients

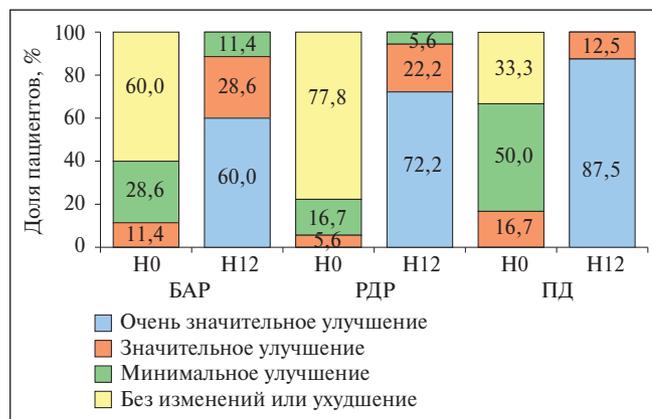


Рис. 3. Динамика состояния пациентов трех групп по шкале CGI-I в начале 2-й недели (H2) и в конце 12-й недели лечения ( $p < 0,05$ )

Fig. 3. CGI-I score at the beginning of the 2nd week (H2) and at the end of the 12th week of treatment ( $p < 0,05$ ) in three groups of patients

В группе ПД (рис. 6) наиболее высокие результаты были достигнуты при применении агомелатина и вортиоксетина ( $p < 0,001$ ).

Нл, в отличие от Ад, назначались во всех трех группах. В группе БАР наиболее часто применялись кветиапин, арипипразол и оланзапин; в группе РДР – кветиапин и арипипразол; в группе ПД – алимемазин, сульпирид и кветиапин. Во всех группах при сравнении эффективности лечения в зависимости от применяемого нейролептика разница отсутствовала, кроме случаев присоединения к схеме лечения Ад сульпирида в группе ПД (по сравнению с отсутствием в схеме лечения Нл;  $p < 0,05$ ).

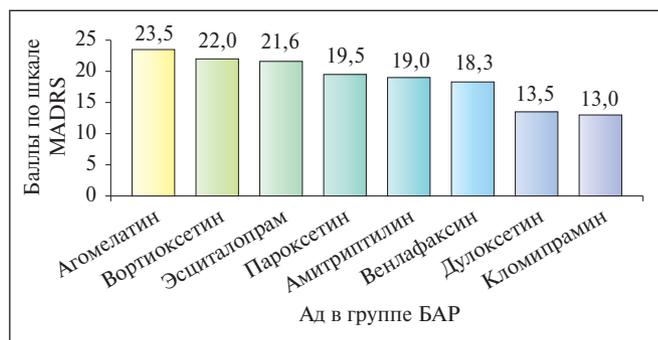
Также во всех группах при сравнении эффективности лечения в зависимости от применяемого Нт отсутствовала значимая разница. При этом в группе БАР наиболее часто назначались ламотриджин, вальпроевая кислота и лития карбонат; в группе РДР – ламотриджин и карбамазепин; в группе ПД – ламотриджин и топирамат.

Назначение транквилизаторов коротким курсом, до 2–3 нед, в начале лечения (в группе БАР – гидроксизин и бромдигидрохлорфенилбензодиазепин; в группе РДР – гидроксизин; в группе ПД – этифоксин и гидроксизин) значимого влияния на результаты терапии не оказало.

При оценке средней продолжительности лечения в стационаре между группами не было обнаружено статистически значимой разницы (БАР – 42,9; РДР – 33,1; ПД –

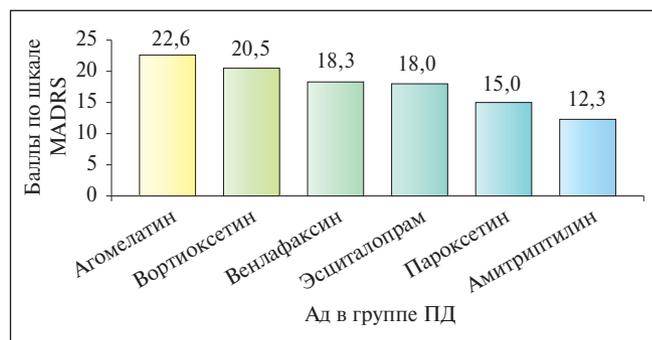
50,6 дня;  $p > 0,05$ ), как и при оценке среднего количества госпитализаций за год (БАР – 1,7; РДР – 2,7; ПД – 1,3 раза;  $p > 0,05$ ). При оценке качества жизни (рис. 7) у всех пациентов в результате лечения произошло увеличение показателя по шкале удовлетворенности жизнью: в группе БАР – с  $39,0 \pm 6,3$  до  $54,2 \pm 2,4$  балла, в группе РДР – с  $36,1 \pm 4,1$  до  $47,6 \pm 5,5$ , в группе ПД – с  $41,0 \pm 2,2$  до  $50,1 \pm 4,1$ . Статистически значимо большее увеличение этого показателя произошло в группе БАР по сравнению с РДР ( $p < 0,001$ ), а также в группе РДР по сравнению с ПД ( $p < 0,01$ ).

**Обсуждение.** Для терапии АтД в исследовании применялись различные схемы, включающие комбинации Ад, Нт и Нл. Результаты лечения свидетельствуют о том, что применение Ад в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами в рамках РДР и ПД необходимо и повышает эффективность терапии. Для пациентов из группы БАР, по существующим зарубежным и отечественным рекомендациям, монотерапия Ад исключается в связи с повышенным риском инверсии фазы, отсутствием в последующем полноценной ремиссии и возникновением рецидивов. Вопрос о применении Ад при БАР, даже в сочетании с Нт и Нл, остается спорным, несмотря на существующие данные об их успешном применении при лечении депрессии в рамках БАР, особенно II типа [27, 28]. По данным нашего исследования, в группах РДР и ПД наиболее эффективной была монотерапия Ад. В группе БАР более высокие показате-



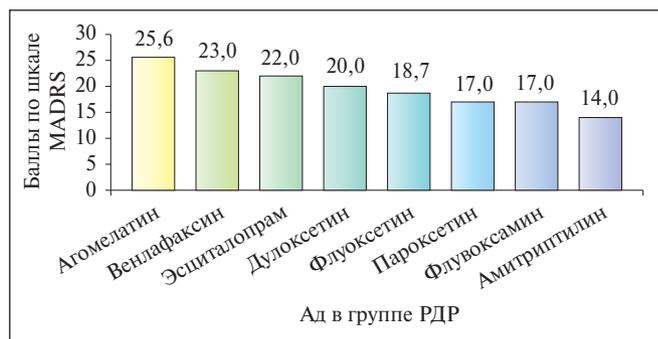
**Рис. 4.** Распределение разницы баллов по шкале MADRS в зависимости от применяемого Ад в группе БАР

**Fig. 4.** Distribution of the difference in MADRS scores depending on the AD used in the BAD group



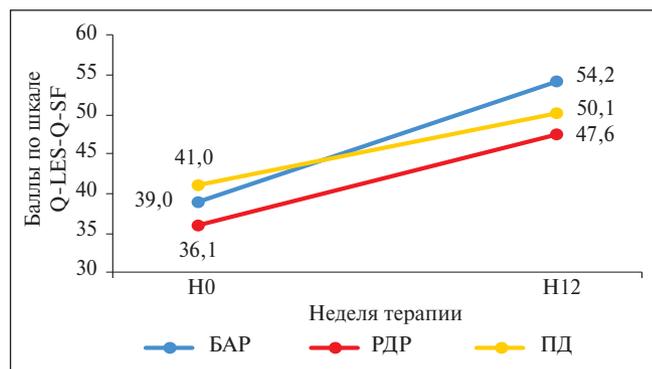
**Рис. 6.** Распределение разницы баллов по шкале MADRS в зависимости от применяемого Ад в группе ПД

**Fig. 6.** Distribution of the difference in MADRS scores depending on the AD used in the PD group



**Рис. 5.** Распределение разницы баллов по шкале MADRS в зависимости от применяемого Ад в группе РДР

**Fig. 5.** Distribution of the difference in MADRS scores depending on the AD used in the RDD group



**Рис. 7.** Изменение баллов по шкале Q-LES-Q-SF у пациентов трех групп

**Fig. 7.** Changes in Q-LES-Q-SF scores in patients of three groups

тели редуции балла по шкале MADRS также зарегистрированы в подгруппах пациентов, получавших Ад в комплексе с другими препаратами (Нт и Нл), что согласуется с результатами ранее проведенных отечественных исследований [27, 28].

Важным критерием эффективности лечения АтД является назначение препаратов, обладающих хорошей переносимостью и не обладающих побочными эффектами, усиливающими характерные для АтД симптомы: повышение аппетита и массы тела, увеличение тревоги, слабости за счет миорелаксирующего эффекта, сонливости в дневные часы. В нашем исследовании самым часто назначаемым Ад во всех группах оказался агомелатин (31,8% случаев), который наряду с высокой антидепрессивной эффективностью обладает хорошей переносимостью и не вызывает обозначенных нежелательных явлений [26]. Он показал наилучшие результаты по сравнению с другими Ад во всех группах, что согласуется с данными других современных исследований, посвященных терапии АтД [28–33]. В группе БАР наряду с агомелатином высокую антидепрессивную эффективность продемонстрировали вортиоксетин и эсциталопрам, в группе РДР – венлафаксин и эсциталопрам, в группе ПД – вортиоксетин и венлафаксин. Это согласуется с результатами сравнительного исследования эффективности и переносимости 21 Ад на основании метаанализа нескольких крупных исследований [34], где показано, что агомелатин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин и вортиоксетин переносятся лучше, чем другие Ад.

При сравнении эффективности терапии в зависимости от применяемого Нт или Нл не было получено статистически значимой разницы. Статистически значимым оказалось лишь добавление к схеме лечения Ад сульпирида в группе ПД. Рядом исследований подтверждается положительное действие сульпирида в отношении депрессии, тревожно-фобических симптомов в сочетании с хорошей переносимостью [35, 36].

Наилучшие показатели удовлетворенности качеством жизни были получены у пациентов в группе БАР, самые низкие – в группе ПД, что косвенно свидетельствует о качестве ремиссии, которое связано не только с объективной редуцией депрессивной симптоматики, но и с субъективным восприятием пациентами своего психического состояния: появлением положительных эмоций, удовлетворенности собой, восстановлением когнитивных функций, социального функционирования.

**Заключение.** Терапию АтД необходимо проводить не только в зависимости от ее клинической картины, тяжести и продолжительности, но и с учетом нозологической принадлежности заболевания, особенностей его течения. При решении вопроса о назначении препаратов и их комбинаций необходимо обращать внимание не только на спектр действия препарата, его эффективность и переносимость, но и на перечень возможных побочных эффектов, особенно усиливающих симптоматику АтД. Применение Ад в рамках БАР требует особого внимания в плане прогнозирования риска ухудшения состояния из-за возникновения нежелательных явлений в процессе терапии или инверсии аффекта.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Huston PE, Locker LM. Manic-depressive psychosis; course when treated and untreated with electric shock. *Arch Neurol Psychiatry*. 1948 Jul;60(1):37-48.
- West ED, Dally PJ. Effect of iproniazid in depressive syndromes. *Br Med J*. 1959 Jun 13;1(5136):1491-4. doi: 10.1136/bmj.1.5136.1491
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5<sup>th</sup> ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Husain MM, McClintock SM, Rush AJ, et al. The efficacy of acute electroconvulsive therapy in atypical depression. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):406-11. doi: 10.4088/jcp.v69n0310
- Klein DF. The treatment of atypical depression. *Eur Psychiatry*. 1993;8(5):251-5.
- Мосолов СН. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. Москва: ООО «АМА-ПРЕСС»; 2009. С. 31-3. [Mosolov SN. *Trevozhnyye i depressivnyye rasstroystva: komorbidnost' i terapiya* [Anxiety and depressive disorders: comorbidity and therapy]. Moscow: LLC "AMA-PRESS"; 2009. P. 31-3 (In Russ.)].
- Stewart J. Atypical depression: history and future. *Psychiatr Ann*. 2014;44(12):557-62.
- Rethorst CD, Tu J, Carmody TJ, et al. Atypical depressive symptoms as a predictor of treatment response to exercise in Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*. 2016 Aug;200:156-8. doi: 10.1016/j.jad.2016.01.052. Epub 2016 Apr 23.
- Cooney G, Dwan K, Mead G. Exercise for depression. *JAMA*. 2014 Jun 18;311(23):2432-3. doi: 10.1001/jama.2014.4930
- Josefsson T, Lindwall M, Archer T. Physical exercise intervention in depressive disorders: meta-analysis and systematic review. *Scand J Med Sci Sports*. 2014 Apr;24(2):259-72. doi: 10.1111/sms.12050. Epub 2013 Jan 30.
- Rethorst CD, Sunderajan P, Greer TL, et al. Does exercise improve self-reported sleep quality in non-remitted major depressive disorder? *Psychol Med*. 2013 Apr;43(4):699-709. doi: 10.1017/S0033291712001675. Epub 2012 Aug 29.
- Rethorst CD, Wipfli BM, Landers DM. The antidepressant effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials. *Sports Med*. 2009;39(6):491-511. doi: 10.2165/00007256-200939060-00004
- Silveira H, Moraes H, Oliveira N, et al. Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology*. 2013;67(2):61-8. doi: 10.1159/000345160. Epub 2013 Jan 4.
- Weinstock LM, Munroe M, Brown IM. Behavioral activation for the treatment of atypical depression: a pilot open trial. *Behav Modif*. 2011 Jul;35(4):403-24. doi: 10.1177/0145445511405646. Epub 2011 Apr 19.
- Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Differential change in specific depressive symptoms during antidepressant medication or cognitive therapy. *Behav Res Ther*. 2013 Jul;51(7):392-8. doi: 10.1016/j.brat.2013.03.010. Epub 2013 Apr 12.
- Barber JP, DeRubeis RJ. On second thought: Where the action is in cognitive therapy for depression. *Cogn Ther Res*. 1989;13:441-57.
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. Cognitive Therapy of Depression. New York: The Guilford Press; 1979.
- Bhar SS, Gelfand LA, Schmid SP, et al. Sequence of improvement in depressive symptoms across cognitive therapy and pharmacotherapy. *J Affect Disord*. 2008 Sep;110(1-2):161-6. doi: 10.1016/j.jad.2007.12.227. Epub 2008 Feb 13.
- DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Apr;62(4):409-16. doi: 10.1001/archpsyc.62.4.409

20. Stewart JW, Quitkin FM, Terman M, Terman JS. Is seasonal affective disorder a variant of atypical depression? Differential response to light therapy. *Psychiatry Res.* 1990 Aug;33(2):121-8. doi: 10.1016/0165-1781(90)90065-d
21. Pae CU, Patkar AA, Jang S, et al. Efficacy and safety of selegiline transdermal system (STS) for the atypical subtype of major depressive disorder: pooled analysis of 5 short-term, placebo-controlled trials. *CNS Spectr.* 2014 Aug;19(4):324-9. doi: 10.1017/S1092852913000655. Epub 2013 Oct 29.
22. Keller J, Schatzberg AF, Maj M. Current issues in the Classification of Psychotic Major Depression. *Schizophr Bull.* 2007 Jul;33(4):877-85. doi: 10.1093/schbul/sbm065. Epub 2007 Jun 4.
23. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, et al. Phenomenology and prognostic significance of delusions in major depressive disorder: a 10-year prospective follow-up study. *J Clin Psychiatry.* 2007 Sep;68(9):1411-7. doi: 10.4088/jcp.v68n0913
24. Lonnqvist J, Sihvo S, Syvalahti E, Kivuruusu OJ. Moclobemide and fluoxetine in atypical depression: a double-blind trial. *J Affect Disord.* 1994 Nov;32(3):169-77. doi: 10.1016/0165-0327(94)90015-9
25. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord.* 2017 Oct 15;221:31-5. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.048. Epub 2017 Jun 6.
26. Романов ДВ, Волель БА, Петелин ДС. Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):101-10. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 [Romanov DV, Volel BA, Petelin DS. Approaches to therapy for depressions in neurology: prospects for the use of agomelatine. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):101-10. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 (In Russ.)].
27. Lee SH, Park YC, Yoon S, et al. Clinical implications of loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with atypical depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014 Oct 3;54:7-12. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.05.010. Epub 2014 May 24.
28. Тювина НА, Коробкова ИГ. Терапия депрессии при биполярном аффективном расстройстве. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(2):36-43. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-36-43 [Tyuvina NA, Korobkova IG. Therapy for depression in bipolar affective disorder. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(2):36-43. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-36-43 (In Russ.)].
29. Тювина НА, Столярова АЕ, Балабанова ВВ и др. Сравнительное исследование терапии депрессии у женщин и мужчин, страдающих биполярным аффективным расстройством. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(3):59-66. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-59-66 [Tyuvina NA, Stolyarova AE, Balabanova VV, et al. Comparative study of depression treatment in women and men with bipolar affective disorder. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(3):59-66. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-59-66> (In Russ.)].
30. Марачев МП. Эффективность агомелатина при терапии атипичной депрессии. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2012;14(3):25-30. [Marachev MP. Efficacy of agomelatine in the treatment of atypical depression. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina.* 2012;14(3):25-30 (In Russ.)].
31. Бобров АС, Петрунько ОВ, Хамарханова АА, Швецова АВ. Клинические предикторы реакции на терапию Вальдоксаном при умеренной и тяжелой депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;110(9):14. [Bobrov AS, Petrunko OV, Khamarkhanova AA, Shvetsova AV. Clinical predictors of response to Valdoxan therapy in moderate and severe depression. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2010;110(9):14 (In Russ.)].
32. Иванов СВ. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике. Результаты российского многоцентрового исследования ХРОНОС. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2009;(6):14-7. [Ivanov SV. Valdoxan (agomelatine) in the treatment of moderate and severe non-psychotic depression in outpatient and hospital practice. Results of the Russian multicenter study CHRONOS. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2009;(6):14-7 (In Russ.)].
33. Аведисова АС, Марачев МП. Клиническая типология атипичной депрессии при биполярном и монополярном аффективном расстройстве. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(3):18-24. [Avedisova AS, Marachev MP. Clinical typology of atypical depression and its relation to bipolar disorder. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2012;112(3):18-24 (In Russ.)].
34. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
35. Maier W, Benkert O. Treatment of chronic depression with sulphuride: evidence of efficacy in placebo-controlled single case studies. *Psychopharmacology.* 1994 Aug;115(4):495-501. doi: 10.1007/BF02245573
36. Tsukamoto T, Asakura M, Tsuneizumi T, et al. Therapeutic effects and side effects in patients with major depression treated with sulphuride once a day. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1994 May;18(3):615-8. doi: 10.1016/0278-5846(94)90017-5

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
29.11.2021/14.01.2022/18.01.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Вербицкая М.С. <https://orcid.org/0000-0002-7394-8623>  
Тювина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5202-1407>  
Тюльпин Ю.Г. <https://orcid.org/0000-0003-2957-3956>  
Кренкель Г.Л. <https://orcid.org/0000-0002-5212-9709>