DOI: 10.12731/wsd-2016-6-2
УДК 616.89

ПРЕОДОЛЕНИЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ДЕПРЕССИИ НА ФОНЕ ВЫРАЖЕННОЙ ГИПЕРКОРТИЗОЛЕМИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Резников М.К., Беккер Р.А., Быков Ю.В.

У пациентов с депрессивными состояниями нередко отмечаются те или иные нарушения в работе оси ГГН (в частности, гиперкортизолемия, резистентность GR рецепторов, нарушение работы системы отрицательной обратной связи, проявляющееся в положительных результатах стандартного 1 мг дексаметазонового теста, отсутствие ночного снижения уровня кортизола или недостаточное его снижение). Особенно часто это наблюдается при тяжёлых депрессиях, при депрессиях, протекающих с психозом, с меланхолической симптоматикой или синдромом деперсонализации-дереализации. Это может служить одной из причин терапевтической резистентности. Одним из методов преодоления резистентности в подобных случаях является использование антиглюкокортикоидной терапии (например, блокатора биосинтеза кортизола – кетоконазола, или антагониста глюкокортикоидных рецепторов – мифепристона, или короткого курса высоких доз дексаметазона с целью супрессии собственной продукции кортизола). В данной статье мы представляем клинический случай, демонстрирующий успешное преодоление терапевтической резистентности у депрессивного пациента с гиперкортизолемией при помощи последовательного применения дексаметазона и мифепристона.

Ключевые слова: *дексаметазон; мифепристон; ось гипоталамус – гипофиз – надпочечники; гиперкортизолемия; терапевтическая резистентность; депрессия; антидепрессанты.*

OVERCOMING TREATMENT RESISTANCE IN A PATIENT WITH PSYCHOTIC MAJOR DEPRESSION AND SEVERE HYPERCORTISOLEMIA: A CLINICAL CASE PRESENTATION AND A LITERATURE REVIEW

Reznikov M.K., Bekker R.A., Bykov Yu.V.

In patients with major depression, there is well-known dysregulation of the HPA axis, including GR resistance, hypercortisolism, aberrant negative cortisol feedback, presenting itself as positive standard 1 mg dexamethasone suppression test, absence of nighttime cortisol suppression. Those HPA axis disturbances are more pronounced in cases with severe depression, and/or with melancholic features or psychosis, and in cases where treatment resistance is documented or suspected. Severe HPA axis disturbances may themselves predispose patients to treatment resistance or be the main reason for it. One method to overcome treatment resistance in such cases is using antiglucocorticoid therapy (for example, inhibitors of cortisol biosynthesis, like ketoconazole, or GR antagonist mifepristone, or a short course of high-dose synthetic glucocorticoid dexamethasone to suppress the HPA axis overactivity). In this article, we present a case in which the treatment resistance in a patient with severe psychotic major depression and severe hypercortisolemia was successfully overcomed by sequential use of high-dose dexamethasone (20 mg/day x 4 days) and high-dose mifepristone (600 mg/day for 14 days).

Keywords: *dexamethasone; mifepristone; HPA axis; hypercortisolemia; treatment resistance; major depression; antidepressants.*

Введение

Сегодня известно, что у пациентов с депрессиями – и, особенно часто, у больных с терапевтически резистентными депрессиями (ТРД) – часто выявляются нарушения в функционировании оси “гипоталамус-гипофиз-надпочечники” (ГГН). Имеется большое количество как клинических, так

и доклинических данных, свидетельствующих о тесной двусторонней связи между нарушением функционирования оси ГГН и депрессией.

Работа ГГН-оси при депрессиях

Накопленные данные говорят не только о нередко наблюдаемой при депрессивных состояниях утренней гиперкортизолемии (уровень утреннего кортизола при депрессиях нередко оказывается в верхней трети нормы, а порой и превышает верхнюю границу нормы), но и об извращении при депрессиях нормальной суточной ритмики секреции кортизола (отсутствии ночного снижения его уровня либо недостаточном его снижении), и об отсутствии при них нормальной супрессивной реакции на стандартный (1 мг) дексаметазоновый тест, а также об иногда наблюдаемой при длительно протекающих депрессиях умеренной функциональной гипертрофии кортикотропных клеток гипофиза и гиперплазии коры надпочечников доброкачественного характера, и об уменьшении количества и плотности глюкокортикоидных GR-рецепторов в мозгу, в частности в гиппокампе и лимбической системе. В сумме все эти данные можно охарактеризовать как свидетельствующие о гиперактивности ГГН-оси при депрессиях.

Существуют данные о том, что повышение активности оси ГГН и, в частности, гиперкортизолемия коррелируют со степенью тяжести депрессии и гораздо чаще отмечаются при тяжёлых депрессиях, чем при лёгких и средних. Так, показано, что лишь у 50% из общей когорты депрессивных больных и у 15–30% больных с лёгкими и средними по тяжести депрессиями наблюдаются те или иные признаки гиперактивности ГГН-оси, в то время как при тяжёлых депрессиях признаки гиперактивности ГГН-оси наблюдаются более чем у 80% пациентов, причём степень выраженности гиперкортизолемии хорошо коррелирует со степенью тяжести депрессии [Pariante C.M., Miller A.H., 2001; Holsboer F., 2000].

Показано, что повышенная активность ГГН-оси и в частности гиперкортизолемия гораздо чаще встречаются при депрессиях с психотическими проявлениями, чаще при меланхолической депрессии, а также

при депрессиях, сопровождающихся синдромом деперсонализации и дереализации [McKay M.S., Zakzanis K.K., 2010]. Более того, именно у этих подгрупп депрессивных пациентов успех терапии в наибольшей степени коррелирует с нормализацией работы ГГН-оси и исчезновением гиперкортизолемии, а терапевтические неудачи или резистентность к терапии – с сохранением этих нарушений в работе ГГН-оси [McKay M.S., Zakzanis K.K., 2010].

Ранее было принято считать, что в основе нарушения функционирования ГГН-оси при депрессиях лежит гиперсекреция кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ), вызывающая, соответственно, гиперсекрецию АКТГ и кортизола (гиперкортизолемию), а наблюдаемое при депрессиях снижение количества и плотности GR-рецепторов мозга является вторичным по отношению к гиперкортизолемии, и отражает десенситизацию этих рецепторов под влиянием повышенного уровня кортизола. Однако в последнее время всё чаще и увереннее звучит мнение, что первичным, базовым нейроэндокринным нарушением при депрессиях является именно патологическая нечувствительность, резистентность GR-рецепторов мозга и, как следствие этого, нарушение отрицательной обратной связи по уровню кортизола в крови, осуществляемой через GR-рецепторы [Pariante C.M., 2006; Anacker C. et al, 2011]. А уже именно нарушение отрицательной обратной связи вследствие нечувствительности GR-рецепторов и вызывает все наблюдаемые при депрессиях нарушения в работе оси ГГН: и патологический дексаметазоновый тест, и повышенную секрецию КРФ, АКТГ и кортизола, и извращение суточной ритмики их секреции [Pariante C.M., 2006; Anacker C., Zunszain P.A. et al, 2011]. Более того, вследствие этой резистентности GR-рецепторов мозга и нарушения внутриклеточной передачи глюкокортикоидного сигнала, мозг больных депрессией, несмотря на бушующий на периферии «океан» гиперкортизолемии, фактически оказывается, парадоксальным образом, в функционально гипокортикоидном состоянии, то есть страдает от «относительной глюкокортикоидной тканевой недостаточности» несмотря на высокий уровень кортизола в крови [Pariante C.M., 2006].

Нормализующее влияние антидепрессантов на деятельность ГГН-оси, нарушенную при депрессиях – столь важная и необходимая часть механизма их тимоаналептического действия, что F. Holsboer в 1999 году даже предложил учитывать наличие у того или иного тестируемого вещества нормализующего действия на работу ГГН-оси при экспериментально вызванных депрессиях как один из важных маркеров возможной активности данного вещества как антидепрессанта, наряду с поведенческими маркерами (такими, как свим-тест и др.) [Holsboer F., 1999].

Ряд исследований показывает, что нормализующее влияние антидепрессантов на работу оси ГГН проявляется только при успешной терапии ими, и не проявляется в случае резистентности к антидепрессанту, то есть что нормализация работы оси ГГН коррелирует с терапевтическим успехом [Pariante C.M., 2006; McQuade R., Young A.H., 2000]. И напротив, сохраняющаяся после лечения дисфункция оси ГГН характерна для пациентов с остаточной депрессивной симптоматикой [Ribeiro S.C. et al, 1993]. Показано также, что в тех нередких случаях, когда дисфункция оси ГГН сохраняется после казалось бы успешного лечения антидепрессантами, несмотря на внешне полную клиническую ремиссию и отсутствие резидуальных симптомов депрессии, это обычно предвещает скорый рецидив депрессии [Rao U. et al, 2005].

Важно также отметить, что наиболее чётко изменения в уровнях кортизола и АКТГ и нормализация работы ГГН-оси прослеживаются у пациентов, длительно получавших терапию антидепрессантами и нормотимиками и достигших стойкой, многомесячной или многолетней ремиссии, и что изменения в работе оси ГГН нередко намечаются ещё до рецидива и могут служить одним из его ранних предвестников [Thakore J.H. et al, 1997; McKay M.S., Zakzanis K.K., 2010]. Таким образом, нормализация работы ГГН-оси критически важна не только для обеспечения действия антидепрессантов и достижения ремиссии, но и для поддержания стойкой ремиссии и предотвращения рецидива.

Показано, что при применении антидепрессантов увеличивается количество и плотность глюкокортикоидных GR-рецепторов в мозгу экс-

периментальных животных и повышается их чувствительность, а также усиливается внутриклеточная передача глюкокортикоидного сигнала, которая в экспериментальных моделях депрессии нарушается так же, как и у депрессивных больных, восстанавливается нарушенная работа системы отрицательной обратной связи, нормализуется работа ГГН-оси, устраняется её гиперактивность и снимается гиперкортизолемия [Carvalho 2010]. Тот же эффект полного или частичного преодоления резистентности GR-рецепторов, восстановления работы системы отрицательной обратной связи, нормализации функционирования ГГН-оси и устранения гиперкортизолемии, наблюдается и при успешной терапии антидепрессантами депрессивных больных [Montkowski A. et al, 1995]. Более того, показано, что положительные сдвиги в работе ГГН-оси и чувствительности GR-рецепторов при применении антидепрессантов наступают не сразу после начала их применения, а в обычно ожидаемые сроки начала проявления антидепрессивного эффекта (2–4 недели) и продолжают усиливаться в течение всего периода клинического развертывания антидепрессанта до его «плато эффекта» (до 8–12 недель), и всегда предшествуют наступлению клинического улучшения, а не идут параллельно с ним [Ising M. et al, 2005]. Нормализацию функционирования GR-рецепторов и оси ГГН, уменьшение гиперкортизолемии и нормализацию дексаметазонового теста рассматривают как важный предиктор хорошего терапевтического ответа на антидепрессанты, и даже, возможно, как важное предварительное условие для того, чтобы терапевтический ответ на антидепрессант вообще стал возможным [Pariante C.M., 2006].

В свете того, сколь важную роль играют нарушения работы оси ГГН в патогенезе депрессий вообще и в патогенезе ТРД в частности, вполне естественно, что стали предприниматься попытки нормализации работы оси ГГН при ТРД при помощи препаратов, влияющих на её активность. Ввиду ограниченности объёма статьи, мы ниже рассмотрим кратко доказательную базу для применения лишь двух из них: дексаметазона и мифепристона.

Препараты, воздействующие на ось ГГН

Дексаметазон

Есть данные, что короткий курс высоких доз дексаметазона может оказывать антидепрессивное действие и позволяет преодолеть резистентность к антидепрессантам. В частности, показана эффективность использования коротким курсом высоких доз (4 мг в течение 4–7 дней) дексаметазона у пожилых пациентов с ТРД [Bodani M. et al, 1999]. В другом исследовании была показана эффективность короткого курса высоких доз дексаметазона (3–4 мг в течение 4–7 дней) у 10 пациентов, резистентных к сертралину и флуоксетину [Dinan T.G. et al, 1997]. Ряд других авторов также показали 50–60% эффективность короткого курса высоких доз (4–8 мг в/в) дексаметазона в течение 4–7 дней [Arana G.W. et al, 1995; Beale M.D., Arana G.W., 1995]. В то же время известно, что длительное (свыше 10–14 суток) системное применение больших (супрафизиологических) доз глюкокортикоидов, напротив, депрессогенно. У отдельных же пациентов депрессивная реакция или актуализация суицидальных тенденций могут наблюдаться с первых дней применения глюкокортикоидов, и это следует учитывать при планировании лечения. Также следует учитывать риск обострения тревоги, возникновения стероидных психозов, бессонницы или инверсии в маниакальное либо гипоманиакальное состояние, а также соматических побочных эффектов при применении дексаметазона.

Мифепристон

Применение мифепристона коротким курсом в течение 7–14 дней в дозе 200 мг/сут при ТРД привело к увеличению частоты ремиссии с 16% до 66% [Murphy B. E. et al, 1993]. Имеются данные о том, что применение мифепристона (600 мг/сут) особенно эффективно именно при психотических депрессиях [Young A.H., et al, 2004; Blasey C.M., et al, 2011].

Последовательное применение дексаметазона и мифепристона

В некоторых исследованиях было обнаружено, что мифепристон в обычно применяемой дозе 600 мг/сут неэффективен при лечении депрессий (не отличается от плацебо) [Schatzberg A. F., 2015]. При этом во многих из этих исследований дозы 1200 и 1800 мг/сут оказались терапевтически эффективными и статистически значимо отличались от плацебо [Schatzberg A. F., 2015]. Одно из объяснений заключается в том, что у части пациентов, отличающихся быстрым метаболизмом мифепристона в печени, при дозе 600 мг/сут не развивается терапевтически эффективная концентрация в крови, и им необходимы более высокие дозы (1200–1800 мг/сут) [Schatzberg A.F., 2015]. В частности, показано, что наилучший клинический ответ наблюдался у пациентов, у которых концентрация мифепристона в плазме крови была равна или превышала 1800 нг/мл [Blasey C. M. et al, 2009].

Другое объяснение этих противоречивых результатов заключается в том, что в те исследования, в которых мифепристон в дозе 600 мг/сут не показал эффективности, в большем числе попадали более тяжёлые депрессивные пациенты, с более выраженной гиперкортизолемией, а при очень выраженной гиперкортизолемии конкурентная блокада GR-рецепторов мифепристоном в этой дозе оказывается недостаточной для проявления его клинического эффекта, и этим больным для эффекта требуются более высокие дозы мифепристона (можно сравнить с больными с синдромом Кушинга, которым порой назначают дозы вплоть до 2000 мг/сут) [Schatzberg A. F., 2015].

Поскольку применение мифепристона в столь высоких дозах экономически затратно, разработаны альтернативные методы, позволяющие повысить эффективность терапии мифепристоном у больных с выраженной гиперкортизолемией. Эти методы заключаются либо в предварительном снижении уровня кортизола в крови при помощи супрессии оси ГГН коротким курсом высоких доз дексаметазона перед назначением мифепристона, либо в одновременном применении мифепристона и

блокаторов биосинтеза кортизола, таких, как кетоконазол [Schatzberg A. F., 2015].

Представление клинического случая

Пациент П.Б., 1987 г.р., наследственность психопатологически не отягощена, раннее развитие без особенностей, от сверстников в развитии не отставал, в школе обучался с 6 лет, успеваемость хорошая. По характеру был весёлым, общительным, имел много друзей, увлечений. В дальнейшем поступил в медицинский вуз, который окончил в 2011 году, в настоящее время по специальности не работает. В армии не служил. Холост, проживает с матерью.

Впервые обратился к психиатру областного ПНД в возрасте 19 лет, будучи студентом, с жалобами на сниженный фон настроения, отсутствие удовольствия от жизни, тревожность, бессонницу, ночные кошмары, ежедневные головные боли, чувство вины. Был диагностирован депрессивный эпизод, назначалось лечение кломипрамином (до 150 мг/сут), клозапином (до 100 мг/сут), трифлуоперазином (до 15 мг/сут), лития карбонатом (900 мг/сут), тригексифенидилом (до 6 мг/сут). На фоне лечения состояние улучшилось в течение 6–8 недель. В дальнейшем пациент около 6 месяцев получал поддерживающее лечение. После завершения лечения психическое состояние пациента оставалось стабильным, какого-либо дальнейшего лечения по поводу аффективных расстройств он не получал, к психиатру не обращался.

В начале сентября 2014 года, на фоне нескольких сильных внешних психогенных стрессоров (тяжёлое онкогематологическое заболевание у близкого друга, проблемы с бизнесом и правоохранительными органами у брата) состояние ухудшилось — появилась бессонница, ежедневные головные боли, ухудшился аппетит, снизился фон настроения, вплоть до явлений витальной тоски, ангедонии, психомоторной заторможенности, деперсонализации. В дальнейшем обвинял себя в произошедших событиях, считал себя никчемным, ненужным другим людям, отмечал мысли о нежелании жить, однако суицидальных намерений не высказывал.

В ноябре 2014 года пациент принял решение обратиться к психиатру. Был установлен диагноз F33.3 — рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжёлой степени с психотическими симптомами. Пациенту была предложена госпитализация в стационар, от которой он отказался. Пациенту были назначены кломипрамин (с постепенным увеличением до 250 мг/сут), лития карбонат (с постепенным повышением до 1200 мг/сут с контролем концентрации лития в сыворотке крови), а также оланзапин (до 10 мг/сут). Однако данная терапия не дала значимого эффекта: положительной динамики не наблюдалось в течение 8 недель приема препаратов. Гормональный профиль пациента в ноябре 2014 г. не выявил каких-либо особенностей: в частности, уровень кортизола был 553,6 нг/мл (около верхней границы нормы).

В последующем не дали результата также попытки замены кломипрамина на венлафаксин (до 300 мг/сут) в комбинации с миртазапином (до 45 мг/сут) на фоне продолжения приема лития и оланзапина, затем, после 8 недель, замены венлафаксина – на дулоксетин (до 120 мг/сут), затем, также после 8 недель, замены дулоксетина – на эсциталопрам (до 20 мг/сут). Некоторое улучшение состояния пациент отметил после замены эсциталопрама и миртазапина на тразодон и постепенного повышения дозы тразодона до 600 мг/сут.

Учитывая данные приведённого выше обзора литературы, у данного пациента, с тяжёлой меланхолической депрессией, с наличием в клинической картине деперсонализации и психотических включений — было логично ожидать выраженной гиперкортизолемии, которая может лежать в основе его ТРД. Поэтому в поисках причины резистентности в апреле 2015 г. было решено повторить исследование гормонального профиля пациента. При этом было получено значение уровня кортизола в крови утром 2139,5 нг/мл (превышение верхней границы нормы примерно в четыре раза). Пациент был направлен на консультацию к эндокринологу. Проведённый по назначению эндокринолога повторный анализ крови на утренний кортизол показал результат 2056,4 нг/мл. Был проведён поиск причин гиперкортизолемии (МРТ гипофиза с контрастом, УЗИ и

КТ органов брюшной полости, в том числе надпочечников, КТ лёгких на предмет выявления эктопических очагов секреции АКТГ), который не выявил какой-либо патологии. В результате принято предположение, что гиперкортизолемия у данного пациента, вероятно, обусловлена нарушениями работы оси ГГН, связанными с его депрессивным состоянием. В суточной моче экскреция кортизола более чем вдвое превысила верхнюю границу нормы (1012,6 нмоль/сутки). Уровень АКТГ в крови по утрам при этом был у верхней границы нормы (40,4 пг/мл).

Дважды проведённый дексаметазоновый тест со стандартной (1 мг) и повышенной (8 мг) дозой дексаметазона на ночь дал в обоих случаях положительные результаты — отсутствие супрессии уровня кортизола и АКТГ наутро. При этом дексаметазоновый тест с дозой 20 мг показал супрессию кортизола наутро более 50% от исходного уровня.

В связи с этим, после обсуждения данной клинической ситуации с эндокринологом и с соавторами данной статьи, было принято решение попытаться непосредственно воздействовать на работу оси ГГН с целью преодоления резистентности к препаратам тимоаналептического действия. Первоначально обсуждавшаяся идея применения кетоконазола с целью угнетения биосинтеза кортизола в надпочечниках была отвергнута ввиду потенциальной его гепатотоксичности и большого количества нежелательных межлекарственных взаимодействий, что неприемлемо для больного, получающего многокомпонентную схему ПФТ и высокие дозы препаратов для лечения депрессивного эпизода. Вместо этого было решено воздействовать на ось ГГН с помощью метода, состоящего в последовательном применении 4-дневного курса высоких доз синтетического глюкокортикоида дексаметазона, и затем 14-дневного курса высоких доз антагониста глюкокортикоидных GR-рецепторов мифепристона (600 мг/сут). С пациентом проведено обсуждение возможных вариантов преодоления резистентности, получено дополнительное информированное согласие на назначение препаратов, влияющих на работу оси ГГН.

Ввиду выраженной гиперкортизолемии (свыше 2000 нг/мл) и нормального уровня АКТГ при этом, а также положительных результатов

двух дексаметазоновых тестов (1 мг и 8 мг), и нормальных результатов теста с 20 мг, при планировании курса было решено повысить дозу дексаметазона со стандартных 4–8 мг/сут до 20 мг/сут в/в, с целью обеспечения надёжной супрессии оси ГГН.

Данная стратегия дала следующие результаты: уже в день первого введения в/в 20 мг дексаметазона у пациента появился аппетит, он начал общаться с друзьями и родственниками. Улучшение наблюдалось в течение четырех дней применения дексаметазона: на второй день пациент заявил, что ощущает вкус и запах пищи, «чувствует свое тело» (уменьшилась деперсонализация), ликвидировался запор. Из побочных эффектов наблюдалось незначительное повышение АД (130/80 мм рт.ст.), инсомния, вынудившая временно увеличить дозы оланзапина (до 20 мг/сут) и лития (до 1500 мг/сут) с целью уменьшения риска стероидного психоза. На 4-й день курса дексаметазона отмечалась супрессия утреннего кортизола крови до 153,2 нг/мл.

Мифепристон использовался в виде российского препарата Гинестрил, производимого ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», в таблетках по 50 мг, и зарегистрированного в РФ как препарат, применяемый при лейомиомах матки. После окончания введения дексаметазона и перехода к приёму мифепристона 200 мг 3 раза в сутки перорально, у пациента наблюдался однодневный «провал» настроения и самочувствия (т.н. «steroid blues»). Затем настроение и самочувствие вернулось к исходному и стало постепенно улучшаться к концу курса мифепристона. Пациент описывал при этом «прояснение в голове», уменьшение тревожности, исчезновение головных болей и гиперакузии, нормализацию сна, исчезновение остаточных явлений деперсонализации. Уровень утреннего кортизола на 10-й день приёма мифепристона был 453,3 нг/мл (вырос по сравнению с днями приёма дексаметазона, что является ожидаемым результатом при приёме антагониста GR-рецепторов, однако остался в пределах нормы). Из побочных эффектов мифепристона наблюдались боль в промежности в первый день терапии (которая, вероятно, объясняется спазмом гладкой мускулатуры простаты из-за блокады мифепристоном

прогестероновых рецепторов), снижение аппетита, умеренная сонливость, вялость, слабость, гипотензия (АД 90/60 мм рт. ст. – 100/70 мм рт.ст. в течение всего курса мифепристона).

После окончания курса мифепристона пациенту был вновь назначен дулоксетин 120 мг/сут, добавлен ламотриджин с постепенным повышением по стандартной схеме дозы до 200 мг/сут, доза тразодона постепенно уменьшена с 600 до 300 мг/сут в связи с сонливостью, оланзапин принимался в дозе 10 мг/сут (в последующем был снижен до 5 мг/сут), лития карбонат 900 мг/сут. При этом, в отличие от ситуации до проведения данного курса преодоления резистентности, антидепрессанты показали эффективность, и у пациента сформировалась полная клиническая ремиссия – спустя более чем полгода от начала лечения. Уровень кортизола в крови спустя 60 дней после окончания курса мифепристона – 522,4 нг/мл.

Отдалённый катамнез. В апреле 2016 года пациент перенес достаточно короткий депрессивный эпизод (около 4 недель), который был купирован монотерапией тразодоном. На май 2016 года состояние можно расценить как ремиссию. Принимает поддерживающую терапию.

Выводы

1. Исследование функции оси ГГН при депрессивных состояниях целесообразно проводить в динамике по ходу курса лечения, особенно в случаях ТРД. Однократно полученные в начале лечения относительно нормальные результаты исследования не исключают возможности развития в последующем выраженных нарушений функции оси ГГН и её участия в формировании ТРД.
2. В некоторых редких случаях гиперкортизолемия на фоне депрессии может быть весьма выраженной, сравнимой с уровнем гиперкортизолемии, наблюдаемой при болезни и синдроме Кушинга. При этом может наблюдаться выраженная ТРД и нетипичное для депрессий отсутствие супрессии оси ГГН в ответ на дексаметазоновый тест с 8 мг, при сохранной способности к супрессии в ответ на сверхвысокие дозы (20 мг и более).

3. В случае обнаружения гиперкортизолемии (особенно – необычно выраженной гиперкортизолемии) или положительного дексаметазонового теста у депрессивного пациента необходимо выполнять поиск других возможных причин гиперкортизолемии (опухоли надпочечников, гипофиза, ЦНС, синдром эктопической секреции АКТГ, вазопрессина или КРФ при некоторых других опухолях, вне-надпочечниковые феохромоцитомы и др.).
4. Применение коротким курсом высоких доз дексаметазона в целях супрессии оси ГГН может быть эффективным методом преодоления резистентности при ТРД, особенно у больных с признаками гиперактивности оси ГГН (гиперкортизолемия, положительный дексаметазоновый тест).
5. Применение коротким курсом высоких доз антагониста GR-рецепторов мифепристона – также может быть эффективным методом преодоления резистентности при ТРД, особенно в случаях с выраженным нарушением функции оси ГГН (в частности, таковы меланхолические депрессии, психотические депрессии, депрессии, протекающие с синдромом деперсонализации–дереализации).
6. Последовательное применение коротких курсов дексаметазона и мифепристона в подобных случаях особенно перспективно и позволяет преодолеть резистентность в том числе и в тех случаях, в которых монотерапия дексаметазоном или мифепристоном могла бы быть менее эффективной.
7. Метод относительно безопасен, хорошо переносится и прост в применении, а терапевтический эффект может наступить быстро, в первые часы от начала применения дексаметазона, и закрепляется при приёме мифепристона, что немаловажно при остро суицидальных депрессиях.
8. Относительным недостатком является высокая стоимость мифепристона. Приблизительная стоимость 1 дня лечения (по ценам февраля 2016 года) – 2600 рублей.

Список литературы

1. Быков Ю.В. Депрессии и резистентность: Практическое руководство / Ю.В. Быков, Р.А. Беккер, М.К. Резников. М., 2012. 374 с.
2. Быков Ю.В. Резистентные депрессии: текущее состояние вопроса / Ю.В. Быков, М.К. Резников // Трудный пациент. 2012. Т. 10, № 10. С. 39–44.
3. Дружкова Т.А. Оценка свободного кортизола в слюне: соотношение с кортизолом сыворотки крови у пациентов с депрессивными расстройствами / Т.А. Дружкова, К.И. Почигаева, А.Б. Гехт, Н.В. Гуляева // Нейрохимия. 2015. Т. 32, № 4. С. 334.
4. Кочетков Я.А. Гормональные маркеры анаболического баланса при депрессии / Я.А. Кочетков, К.В. Бельтикова, Л.Н. Горобец // Психофармакология и биологическая наркология. 2008. Т. 8, № 1-2. С. 2367–2368.
5. Левчук Л.А. Уровень кортизола у пациентов с аффективными расстройствами: ассоциация с нозологической формой / Л.А. Левчук, Н.М. Вялова, Г.Г. Симуткин, С.А. Иванова, Н.А. Бохан // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014. Т.49, № 3. С. 217–218.
6. Anacker C. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? / C. Anacker, P.A. Zunszain, L.A. Carvalho, C.M. Pariante // Psychoneuroendocrinology. 2011. Vol. 36, N.3, pp. 415–425.
7. Arana W.G. Dexamethasone for the treatment of depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial / W.G. Arana, A.B. Santos, M.T. Laraia [et al.] // The American journal of psychiatry. 1995. Vol. 152, N.2, pp. 265–267.
8. Beale M.D. Dexamethasone for treatment of major depression in patients with bipolar disorder / M.D. Beale, G.W. Arana // Am. J. Psychiatry. 1995. Vol. 152, N.6, pp. 959–960.
9. Blasey C.M. Efficacy and safety of mifepristone for the treatment of psychotic depression / C.M. Blasey, T.S. Block, J.K. Belanoff, R.L. Roe // J. Clin. Psychopharmacol. 2011. Vol.31., N.4, pp. 436–440.
10. Blasey C.M. A multisite trial of mifepristone for the treatment of psychotic depression: a site-by-treatment interaction / C.M. Blasey, C. Debattista, R.L. Roe, T.S. Block, J.K. Belanoff // Contemp. Clin. Trials. 2009. Vol. 30, N.4, pp. 284–288.

11. Bodani M. The use of dexamethasone in elderly patients with antidepressant-resistant depressive illness / M. Bodani, B. Sheehan, M. Philpot // J. Psychopharmacol. 1999. Vol.13, N.2, pp. 196–197.
12. Dinan T.G. Dexamethasone augmentation in treatment-resistant depression / T.G. Dinan, E. Lavelle, J. Cooney [et al.] // Acta Psychiatr Scand. 1997. Vol.95, N.1, pp. 58–61.
13. Carvalho L.A. Antidepressants, but not antipsychotics, modulate GR function in human whole blood: An insight into molecular mechanisms / L.A. Carvalho, B.A. Garner, T. Dew, H. Fazakerley, C.M. Pariante // Eur. Neuropsychopharmacol. 2010. Vol. 20, N.6, pp. 379–387.
14. Holsboer F. Neuroendocrine studies and antidepressant drug development / F. Holsboer // Seishin Shinkeigaku Zasshi. 1999. Vol. 101, N.9, pp. 711–716.
15. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression / F. Holsboer // Neuropsychopharmacology. 2000. Vol.23, N.5, pp. 477–501.
16. Ising M. The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression / M. Ising, H.E. Künzel, E.B. Binder [et al.] // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 29, N.6, pp. 1085–1093.
17. McKay M.S. The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression / M.S. McKay, K.K. Zakzanis // J. Psychiatr. Res. 2010. Vol. 44, N.3, pp. 183–192.
18. McQuade R. Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor / R. McQuade, A.H. Young // Br. J. Psychiatry. 2000. Vol.177, pp. 390-395.
19. Montkowski A. Long-term antidepressant treatment reduces behavioural deficits in transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function / A. Montkowski, N. Barden, C. Wotjak [et al.] // J. Neuroendocrinol. 1995. Vol.7, N.11, pp. 841–845.
20. Murphy B.E.P. Possible uses of glucocorticoid receptor antagonists in the treatment of major depression: Preliminary results using RU-486 / B.E.P. Murphy, D. Filipini, A.M. Ghadirian // J. Psychiatry Neurosci. 1993. Vol.18, N.209. P. 213.

21. Pariante C.M. The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem? / C.M. Pariante // J. Psychopharmacol. 2006. Vol. 20, N.4. Suppl. P. 79–84.
22. Pariante C.M. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment / C.M. Pariante, A.H. Miller // Biol. Psychiatry. 2001. Vol. 49, N.5, pp. 391–404.
23. Pariante C.M. Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain? / C.M. Pariante, S.A. Thomas, S. Lovestone [et al.] // Psychoneuroendocrinology. 2004. Vol.29, N.4, pp. 423–447.
24. Ribeiro S.C. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis / S.C. Ribeiro, R. Tandon, L. Grunhaus, J.F. Greden // Am. J. Psychiatry. 1993. Vol. 150, N.11, pp. 1618–1629.
25. Rao U. Effect of buproprion on nocturnal urinary free cortisol and its association with antidepressant response / U. Rao, G.E. Ott, K.M. Lin [et al.] // Journal of Psychiatric Research. 2005. Vol. 39, pp. 183–190.
26. Shatzberg A.F. Anna-Monika Award Lecture, DGPPN Kongress, 2013: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in the pathogenesis of psychotic major depression / A.F. Shatzberg // World J. Biol. Psychiatry. 2015. Vol.16, N.1, pp. 2–11.
27. Thakore J.H., Barnes C., Joyce J. et al. Effects of antidepressant treatment on corticotropin-induced cortisol responses in patients with melancholic depression.Psychiatry Res. 1997;73(1-2):27–32.
28. Young A.H., Gallagher P., Watson S. et al. Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder. Neuropsychopharmacology.2004;29:1538–1545.

References

1. Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. *Depressii i rezistentnost': Prakticheskoe rukovodstvo* [Depression and Resistance: A Practical Guide]. M., 2012. 374 p.
2. Bykov Yu.V., Reznikov M.K. *Trudnyy patsient.* 2012;10(10):39–44.

3. Druzhkova T.A., Pochigaeva K.I., Gekht A.B., Gulyaeva N.V. *Neyrokhimiya*. 2015;32(4):334.
4. Kochetkov Ya.A., Beltikova K.V., Gorobets L.N. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2008;8(1-2):2367–2368.
5. Levchuk L.A., Vyalova N.M., Simutkin G.G., Ivanova S.A., Bokhan N.A. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2014;49(3):217–218.
6. Anacker C., Zunszain P.A., Carvalho L.A., Pariante C.M. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? Psychoneuroendocrinology. 2011;36(3):415–425.
7. Arana W.G., Santos A.B., Laraia M.T. et al. "Dexamethasone for the treatment of depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial." The American journal of psychiatry. 1995; 152 (2): 265–267.
8. Beale M.D., Arana G.W. Dexamethasone for treatment of major depression in patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry. 1995;152(6):959–960.
9. Blasey C.M., Block T.S., Belanoff J.K., Roe R.L. Efficacy and safety of mifepristone for the treatment of psychotic depression. J Clin Psychopharmacol. 2011;31(4):436-440.
10. Blasey C.M., Debattista C., Roe R.L., Block T.S., Belanoff J.K. A multisite trial of mifepristone for the treatment of psychotic depression: a site-by-treatment interaction. Contemp Clin Trials. 2009 Jul;30(4):284–8.
11. Bodani M., Sheehan B., Philpot M. The use of dexamethasone in elderly patients with antidepressant-resistant depressive illness.J Psychopharmacol. 1999;13(2):196–197.
12. Carvalho L.A. Antidepressants, but not antipsychotics, modulate GR function in human whole blood: An insight into molecular mechanisms / L.A. Carvalho, B.A. Garner, T. Dew, H. Fazakerley, C.M. Pariante // Eur Neuropsychopharmacol. 2010 June; 20(6): 379–387.
13. Dinan T.G., Lavelle E., Cooney J. et al. Dexamethasone augmentation in treatment-resistant depression. Acta Psychiatr Scand. 1997;95(1):58–61.
14. Holsboer F. Neuroendocrine studies and antidepressant drug development. Seishin Shinkeigaku Zasshi. 1999;101(9):711–6.

15. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropsychopharmacology. 2000;23(5):477–501.
16. Ising M., Künzel H.E., Binder E.B. et al. The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005;29(6):1085–1093.
17. McKay M.S., Zakzanis K.K. The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression. J Psychiatr Res. 2010;44(3):183–192.
18. McQuade R., Young A.H. Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor.Br J Psychiatry. 2000;177:390–395.
19. Montkowski A., Barden N., Wotjak C. et al. Long-term antidepressant treatment reduces behavioural deficits in transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function. J Neuroendocrinol. 1995;7(11):841–845.
20. Murphy B.E.P., Filipini D., Ghadirian A.M. Possible uses of glucocorticoid receptor antagonists in the treatment of major depression: Preliminary results using RU-486. J Psychiatry Neurosci. 1993;18:209–213.
21. Pariante C.M. The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem? J Psychopharmacol. 2006;20(4 Suppl):79–84.
22. Pariante C.M., Miller A.H. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. Biol Psychiatry. 2001;49(5):391–404.
23. Pariante C.M., Thomas S.A., Lovestone S. et al. Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain? Psychoneuroendocrinology. 2004;29(4):423–447.
24. Ribeiro S.C., Tandon R., Grunhaus L., Greden J.F. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis.Am J Psychiatry. 1993;150(11):1618–29.
25. Rao U., Ott G.E., Lin K.M. et al. Effect of buproprion on nocturnal urinary free cortisol and its association with antidepressant response. Journal of Psychiatric Research. 2005;39:183–190.
26. Shatzberg A.F. Anna-Monika Award Lecture, DGPPN Kongress, 2013: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in the pathogenesis of psychotic major depression. World J Biol Psychiatry. 2015 Jan;16(1):2–11.

27. Thakore J.H., Barnes C., Joyce J. et al. Effects of antidepressant treatment on corticotropin-induced cortisol responses in patients with melancholic depression.Psychiatry Res. 1997;73(1-2):27–32.
28. Young A.H., Gallagher P., Watson S. et al. Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder. Neuropsychopharmacology.2004;29:1538–1545.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Резников Максим Константинович, кандидат медицинских наук, врач-психиатр
ООО «Лион-Мед»
ул. 45-й Стрелковой Дивизии, 62А, г. Воронеж, Воронежская обл., 394024, Российская Федерация
maxim@reznikov.pro

Беккер Роман Александрович, магистр в области компьютерных наук, исследователь в области психофармакотерапии
Университет им. Бен-Гуриона
а/я 653, Беер-Шева, 8410501, Израиль
rbekker1@gmail.com

Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи
Ставропольский Государственный Медицинский Университет
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, Ставропольский край, Российская Федерация
yubykov@gmail.com

DATA ABOUT THE AUTHORS

Reznikov Maksim Konstantinovich, PhD, Psychiatrist
Lyon-Med, LLC

62A, 45th Infantry Division Str., Voronezh, 394024, Russian Federation
maxim@reznikov.pro
ORCID: 0000-0002-2419-2401
ResearcherID: K-7020-2016

Bekker Roman Aleksandrovich, M.Sc., Researcher
Ben-Gurion University of the Negev
P.O.B. 653, Beer-Sheva, 8410501, Israel
rbekker1@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0773-3405
ResearcherID: J-7724-2016

Bykov Yuriy Vitalevich, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medical Care
Stavropol State Medical University
310, Mira Str., Stavropol, Russian Federation
yubykov@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4705-3823
ResearcherID: K-1888-2016