

КАК ВЫБИРАТЬ АНТИДЕПРЕССАНТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ?

М. Ю. Дробижев, С. В. Кикта

ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова, ГМУ УД президента РФ

Существующие рекомендации по использованию антидепрессантов у больных депрессиями базируются на данных, поступающих из различных источников. Одним из них являются результаты клинических исследований (испытаний) препаратов, отвечающие самым высоким методологическим стандартам. Так, отбор пациентов осуществляется по строгим диагностическим критериям или шкалам. Исследование обязательно носит сравнительный характер. Антидепрессант сопоставляется с биологически нейтральным веществом (плацебо) либо другим известным психотропным средством того же класса. Причем ни врач, ни сам пациент не знают о том, что они назначают (исследуемый препарат, плацебо, антидепрессант сравнения) или получают (соответственно). Для этого все таблетки (содержащие препарат или плацебо) изготавливаются одинаковыми. Больные распределяются на группы принимающих исследуемый антидепрессант, плацебо или препарат сравнения случайным образом (рандомизация). Наконец, эффективность и безопасность лечения фиксируются при помощи стандартизованных шкал или опросников.

Казалось бы, перед нами вполне надежный источник данных, позволяющий сформулировать рекомендации по использованию антидепрессантов у больных депрессиями. Однако результаты клинических исследований (испытаний) препаратов, а, следовательно, основанные на них суждения об эффективности рассматриваемых медикаментозных средств все чаще порождают недоверие и даже отторжение (18). При этом подчеркивают, что в 96% таких работ хотя бы один из ее непосредственных участников связан с фармацевтической компанией, производящей антидепрессант (23). Указывают, что врачу, выполняющему исследование, несмотря на все описанные выше предосторожности, довольно легко понять, что именно принимает его больной (2). Ведь любой антидепрессант обладает характерным маркером – побочными эффектами. Они не только связаны с механизмом действия препарата, но еще и возникают в самом начале терапии, оставляя на состоянии пациентов вполне раз-

личимые «отпечатки пальцев». Плацебо, будучи биологически нейтральным веществом, побочными эффектами не обладает. Как будет действовать врач, вскрыв «код исследования», оплачиваемого фармацевтической компанией, известно только ему самому.

Недоверие связано и с использованием средних и зачастую фиксированных суточных дозировок препаратов (18). В клинической практике этого обычно не бывает. Здесь врач адаптирует дозу под конкретного пациента, и суточные дозировки варьируют в самых широких пределах. Несопоставима степень приверженности больного терапии. Очевидно, что давление, оказываемое на пациента во время клинического испытания, заставляющее его принимать препарат, действует гораздо сильнее, чем рекомендации, полученные от лечащего врача в обычной ситуации (18).

Часто при проведении исследований используются диагнозы, принятые в других странах (27). Например, отечественные психиатры могут столкнуться с публикациями, в которых представлены малопонятные им диагностические рубрики из американской классификации психических расстройств DSM-IV-TR (21): «большое депрессивное расстройство» (9), «большой депрессивный эпизод» (17, 33) и т.д.

Применение МКБ-10 (12) также не всегда способствует восприятию работы. Возьмем, к примеру, проблему определения тяжести депрессии. Для этого в МКБ-10 предлагается использовать специальные критерии, основанные на подсчете числа симптомов. Между тем, практикующие врачи в России привыкли для той же цели применять совершенно иную процедуру. Для диагностики тяжелой депрессии они стремятся выявить психотические симптомы (8). Соответственно у лиц, проводящих клинические исследования, и у практикующих врачей бытуют разные представления о тяжести состояния больного.

Вызывают отторжение единообразные формулировки выводов. Обычно препарат «имярек» демонстрирует «высокую эффективность и хорошую

переносимость» (33). В качестве вариантов фигурируют «высокая эффективность и безопасность» (9) и эффективность «с благоприятным профилем переносимости» (34).

С особой настороженностью встречаются результаты исследований, в которых сравниваются два (редко три) антидепрессанта. С одной стороны, эти работы не свободны от вышеописанной ангажированности. С другой – различия, обнаруживаемые между антидепрессантами, обычно минимальны, и вряд ли могут быть использованы на практике (22). Проиллюстрируем это положение лишь одним примером. В одном из исследований сравниваются два антидепрессанта (30). Результаты работы свидетельствуют о том, что эффективность препаратов вполне сопоставима. Исключением является лишь некоторое преимущество одного из них в плане скорости ответа на терапию. «Это отличие, выявленное на более ранних стадиях лечения, оставалось стабильным в течение нескольких недель». Но затем различия уменьшались «вследствие усиления дисперсии данных». Очевидно, что эти формулировки вряд ли помогут практикующему врачу при выборе антидепрессанта. Более того, тривиальность представленных данных подвела сотрудников журнала, которые по ошибке перепечатали реферат той же статьи всего через несколько месяцев (31, 32).

Перейдем теперь к другому, более традиционно для отечественной психиатрии, источнику информации о рациональном выборе антидепрессантов. Этот источник – различные концепции, определяющие как правильно назначать рассматриваемые препараты. Одна из этих концепций связана с дифференциацией всех депрессий на два типа синдромов-мишеней: с заторможенностью и апатией, либо с тревогой и ажитацией (14). Соответственно этому антидепрессанты также разделяют на две группы: с психостимулирующим и седативным эффектом. Первые – предпочтительны для лечения депрессий с заторможенностью и апатией, вторые – с тревогой и ажитацией.

Несмотря на самое широкое распространение в нашей стране, рассматриваемая концепция подвергается критике (15). Действительно, психомоторная заторможенность и апатия представляют собой психопатологически неоднородные расстройства и вряд ли могут быть объединены в пределах единого синдрома-мишени. Далее, в пределах рассматриваемого подхода антидепрессанты классифицируются не по их тимоаналептической активности (способности эффективно купировать симптомы депрессии), а по неким психостимулирующим и седативным свойствам. Получается, что одни антидепрессанты по своему механизму действия похожи на психостимуляторы (например, амфетамины), другие – на седативные препараты (например, препараты валерианы, пустырника, мяты, бромиды и барбитураты). Между тем это совершенно разные классы психофармакологических средств (14). К

примеру, психостимуляторы и седативные препараты действуют на людей без психических расстройств. Антидепрессанты у здоровых людей повышения настроения не вызывают. Психостимуляторы и некоторые седативные препараты (барбитураты) способны вызвать зависимость. Применение антидепрессантов не сопровождается этим осложнением лекарственной терапии.

Кроме того, многолетний опыт использования препаратов, обладающих тимоаналептической активностью, показал, что многие из них вообще не вписываются в указанную схему, поскольку не обладают ни седативным, ни психостимулирующим действием (15). Для этих медикаментозных средств даже вводится специальное понятие «антидепрессанты сбалансированного действия» (14). Однако для этих антидепрессантов не выделяется специфического синдрома-мишени. Считается, что они эффективны как при депрессиях с заторможенностью и апатией, так и с тревогой и ажитацией.

Совсем недавно была предложена новая концепция рационального выбора антидепрессантов (15). Она основана на дифференциации двух типов симптомов депрессии: с гиперестезией (позитивная аффективность) и гипо-, анестезией (негативная аффективность), которые объединяются в соответствующие синдромы-мишени. Первый из них включает признаки депрессивной гиперестезии (тоску, витальную тревогу, идеи малоценности, греховности, ущерба, суицидальные мысли, ипохондрические идеи). Второй объединяет признаки депрессивной гипо- или анестезии (болезненное бесчувствие, явления моральной анестезии, депрессивная девитализация, апатия, ангедония, астения).

Предполагается, что при депрессиях с депрессивной гиперестезией эффективны все антидепрессанты, вне зависимости от их механизма действия (препараты, воздействующие на серотонинергические, норадренергические структуры мозга, двойного действия и др.), с учетом единственного ограничения: выбор препаратов зависит от тяжести состояния. При тяжелой депрессии предпочтительны ТЦА, тогда как при легкой среднетяжелой – современные препараты. Они же эффективны при лечении депрессивных состояний с депрессивной гипо- или анестезией.

К сожалению, рассматриваемая концепция также не лишена недостатков. Во-первых, не совсем ясно, почему одни патологические идеи, отражающие содержание самосознания депрессивного больного рассматриваются в качестве плюс-, а другие минус-симптома. Например, неотвязные размышления о собственной никчемности, порочности с негативной переоценкой прошлого, настоящего, перспектив на будущее относятся к депрессивной гиперестезии, а мучительное чувство собственной измененности и утраты эмоций – к гипестезии. Во-вторых, неясно, почему терапевтические эффекты антидепрессантов никак не зависят от их механизмов действия. Получается, что на больного дей-

ствуется не медикаментозное средство, а сам факт приема? Иными словами препарат обладает не тимоаналептическими свойствами, а скорее плацебо-эффектом. В-третьих, так ли уж зависит выбор антидепрессанта от синдрома-мишени? Легко заметить, что в значительной мере он связан не столько с гипер- и гипестезией, сколько с тяжестью депрессии. Так, мишенью для ТЦА являются наиболее тяжелые депрессивные состояния. Сферой применения остальных антидепрессантов являются все прочие депрессии.

Растущая неудовлетворенность, связанная с отсутствием ясных ориентиров для рационального использования антидепрессантов, ведет к тому, что появление каждого нового препарата этого класса сопровождается многочисленными попытками уточнить показания для его назначения. При этом практикующие врачи ориентируются либо на свой клинический опыт, либо на публикации отечественных специалистов в области психиатрии. Беда, однако, состоит в том, что как первые, так и вторые в силу, подчас высокой стоимости антидепрессантов и/или проведения исследования, ограничены в количестве наблюдений. В результате нередко случаи, когда практикующие психиатры вынуждены делать вывод об эффективности препарата после его использования у нескольких больных. В свою очередь специалисты поставлены перед необходимостью высказывать суждения, проанализировав всего 2–3 десятка случаев. В итоге выводы практикующих врачей зачастую носят случайный характер. Что же касается специалистов, то они нередко вынуждены прибегать к весьма общим характеристикам, не способствующим уточнению показаний для назначения антидепрессантов. Так, в одной из публикаций сообщается, что наилучший ответ на лечение препаратом отмечается в случае, если «проявления меланхолии, тревоги/соматизации, моторной ретардации и когнитивных нарушений представляют собой единый, монолитный симптомокомплекс» (7). В другой статье предикторы эффективности того же антидепрессанта включают: 1) субъективно ощущаемое угнетенное настроение с чувством уныния, отчаяния, идеями несостоятельности, пессимистическими мыслями; 2) чувство болезненного дискомфорта, раздражения, психического и мышечного напряжения, беспокойство по незначительному поводу, беспричинные страхи, тревожное ожидание несчастья; 3) выраженные нарушения сна, аппетита, вегетативные проявления, ипохондрические опасения по поводу собственного здоровья и повышенной утомляемости (10).

По поводу еще одного современного антидепрессанта сообщают, что он дает наилучшие результаты при тревожных руминациях – сомнениях в возможности принятия простейших повседневных решений, проявляющихся нерешительностью, неуверенностью в правильности своих действий в настоящем, когда необходимость выбора превращается в

мучительный, не имеющий завершения процесс, то есть «помешательстве сомнений» и «поглощающем» типе коморбидности (6). Одновременно тот же препарат является эффективным средством терапии депрессий различной степени тяжести и генеза, протекающих с соматовегетативными и функциональными соматоформными нарушениями и обладает вегетостабилизирующим действием (1).

Таким образом, представленные данные со всей очевидностью свидетельствуют о необходимости поиска новых источников данных для разработки современных рекомендаций по рациональному использованию антидепрессантов в клинической практике. В частности, для поиска синдромов-мишеней могут быть использованы достижения так называемой функциональной психопатологии. В пределах этого направления клинической психиатрии устанавливаются значимые соотношения между симптомом психического расстройства и нарушением обмена нейротрансмиттеров (моноаминов) в центральной нервной системе (ЦНС) (28, 29, 36). Так, с избытком дофамина в прилежащем ядре (n. accumbens) связывают возникновение бреда и галлюцинаций. Значительное число симптомов ассоциируется с так называемыми синдромами дефицита моноаминов (СДМ) (рис. 1).

В частности, ангедония, апатия, аспонтанность, уплощенный аффект, эмоциональная отгороженность, затрудненное абстрактное мышление, нарушение его плавности и содержательности связаны с синдромом дефицита дофамина (СДД). Тревога, приступы паники, фобии, обсессии и компульсии, пищевой крейвинг, булимия ассоциируются с синдромом дефицита серотонина (СДС). Трудности с концентрацией внимания, снижение объема рабочей памяти, замедление информационных процессов, моторная заторможенность, утомляемость обуславливают синдром дефицита норадреналина (СДН). Некоторые из симптомов являются проявлением двух СДМ одновременно. Так, сниженное настроение в наибольшей мере связано с СДС и в меньшей с СДН. Напротив, боли, отражающие

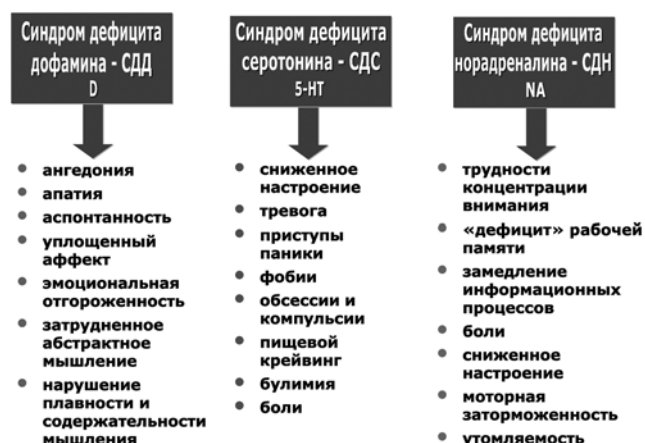


Рис. 1. Дефицит моноаминов и психопатология (36)

свойственным депрессиям нарушение работы антиноцицептивных (обезболивающих) систем организма ассоциируются, прежде всего, с СДН, и в меньшей степени с СДС.

Очевидно, что сами по себе СДМ являются вполне перспективными мишенями для психофармакотерапии. Но можно ли с помощью этих синдромов дифференцировать депрессии? Обратимся к недавно опубликованным результатам анализа базы данных программы ПАРУС (2 327 наблюдений депрессивных состояний в общемедицинской сети, преобладали амбулаторные больные – 74,4%, женского пола – 63,3%, средний возраст – $49,5 \pm 14,4$ года) (3, 4). Этот анализ был предпринят для сравнения депрессий, наблюдавшихся терапевтами (540 наблюдений, 23,2%), кардиологами (466 наблюдений, 20,0%) и неврологами (565 наблюдений, 24,2%). В ходе работы установлена сопоставимость групп пациентов, наблюдавшихся в терапевтической, кардиологической и неврологической практиках, по демографическим показателям, соматическому состоянию. Вместе с тем, выявлены существенные различия по клиническим особенностям депрессий, которые документировались ответами пациентов на вопросы шкалы центра эпидемиологических исследований США – CES-D и их жалобами.

Так, у больных в терапевтической практике значимо чаще встречается ангедония (CES-D: невозможность чувствовать себя счастливым человеком, отсутствие удовольствия от жизни, сопряженные с безнадежностью). Для пациентов, включенных в исследование кардиологами, наряду со сниженным настроением (тоска), характерно беспокойство, страхи (по CES-D) и другие жалобы свойственные приступу паники (панической атаке): боли в сердце, сердцебиение, одышка, нехватка воздуха, холод в конечностях. Больным, получающим лечение у неврологов, свойственны сниженное настроение (тоска), идеи отношения, обеднение содержания речи (CES-D). Выражены астенические жалобы (повышенная утомляемость, упадок сил, вялость, снижение трудоспособности, сонливость, раздражительность). Характерен широкий круг соматических симптомов. Среди последних: головокружения, обмороки, проблемы при половой жизни. Характерны боли разнообразной локализации (в голове, спине, шее, руках), явления гиперестезии (покалывание в различных частях тела, «мурашки» под кожей, ее жжение, сухость, стягивание). Одновременно у больных депрессией, наблюдающихся неврологами, отмечаются нарушения, напоминающие конверсионные расстройства: «комок» в горле, озноб, внутренняя дрожь, дрожь в руках или ногах. Таким образом, депрессии, наблюдающиеся терапевтами и кардиологами, носят достаточно монотипный характер. Вместе с тем депрессии в неврологической практике более разнообразны по своим клиническим проявлениям.

Сопоставим выявленные клинические особенности депрессий с СДМ. Можно видеть, что симпто-

мы депрессивных состояний в терапевтической практике, в первую очередь, отражают проявления СДД (ангедония), в кардиологической – СДС (различные проявления тревоги, включая беспокойство, страхи, симптомы панической атаки, с болями в сердце) и лишь отчасти СДН (сниженное настроение). Депрессии, наблюдаемые неврологами, включают симптомы, свойственные – СДН и СДС (астения, нарушения внимания и памяти, сниженное настроение, боли). Некоторые из проявлений депрессивных состояний в неврологической практике не укладываются в проявления СДМ. Имеются в виду явления гиперестезии и конверсии. Однако легко предположить, что они возникают по тем же механизмам, что и боли (нарушение работы антиноцицептивных систем) либо связаны с тревогой. Иными словами – являются проявлением СДН и СДС либо только СДС. Таким образом, депрессии в общемедицинской сети вполне могут дифференцироваться в зависимости от СДМ.

Перейдем теперь к результатам анализа другой базы данных, содержащей сведения о клинических особенностях депрессий у 334 пациентов (201 жен., 133 муж., средний возраст $37,2 \pm 12,3$ года), находившихся в клинике пограничной психической патологии и психосоматических расстройств НЦПЗ РАМН (руководитель – академик РАМН А.Б.Смулевич) (2). Среди клинических особенностей депрессивных состояний отмечены тоска – у 81 больного (24,2% от всех наблюдений), тревога – у 131 (39,2%), психомоторное торможение – у 155 (46,3%), моральная анестезия – у 69 (20,8%), апатия – у 218 (65,4%), ангедония – у 57 (17,1%), астения – у 160 (47,9%). С помощью метода главных компонент (с последующим Varimax вращением) проведен факторный анализ перечисленных проявлений депрессии. В качестве значимых для интерпретации принимались факторные нагрузки $>0,50$. Наибольшую часть общей дисперсии (58,2%) объясняет решение, включающее три фактора. Первый из них включает ангедонию и моральную анестезию (доля в общей дисперсии 22%, факторные нагрузки 0,77 и 0,80 соответственно), второй – тоску и тревогу (19,6%, 0,80 и 0,75), третий – психомоторное торможение и астению (16,6%, 0,61 и 0,88).

Очевидно, что представленные результаты факторного анализа вполне совпадают с тремя СДМ. Так, первый фактор включает проявления СДД (ангедония и моральная анестезия), второй – связан с симптомами СДС и СДН (сниженное настроение и тревога), третий – с СДН (астения и психомоторное торможение). Соответственно в пределах контингента больных психиатрической клиники также могут быть выделены депрессии, обнаруживающие проявления СДМ.

Таким образом, проявления СДД, СДН и СДС вполне могут рассматриваться в качестве основы для дифференциации депрессий. Тогда представляется актуальным диагностировать депрессивные состояния, протекающие с симптомами одного,

двух или всех трех СДМ. В итоге формируется 7 синдромов-мишеней. Среди них, депрессии, протекающие с проявлениями только одного (СДД, СДН или СДС), двух СДМ (СДД и СДН, СДД и СДС, СДН и СДС) и всех трех СДМ (СДД, СДН и СДС). Преимущества такой классификации депрессивных состояний очевидны. Во-первых, она основана на современных представлениях о патогенезе психических расстройств. Во-вторых, оценить особенности депрессивного состояния можно при клиническом осмотре, без использования шкал и опросников. В-третьих, рассматриваемая классификация соотносится с уже имеющимися подходами к дифференциации синдромов-мишеней, равно как и с традиционными вариантами депрессий, включая их разделение по тяжести (табл. 1)¹.

При этом во многом умозрительные или феноменологические представления уточняются на основании современных данных о формировании аффективных расстройств. Так, депрессии, протекающие с заторможенностью и апатией, связаны с СДД и СДН, тревогой и ажитацией – с СДС, позитивной аффективностью – с СДС и СДН, негативной – с СДД и СДН. Соответствующие ассоциации обнаруживаются между традиционными вариантами депрессий и СДМ. Так, тоскливые депрессивные состояния связаны с СДН и СДС, тревожные – с СДС, астенические – с СДН, адинамические – с СДН, апатические и ангедонические – с СДД, соматизированные – с СДН и СДС, деперсонализационные – с СДД и СДН, тревожно-апатические – с СДД и СДС.

Рассматриваемая дифференциация соотносится и с оценкой тяжести депрессий. При этом такая оценка приобретает более солидную основу, неже-

ли простой подсчет числа основных симптомов или выявление психотических симптомов (табл. 2).

Действительно, если за основу взять СДМ, то получаются следующие соотношения. Чем легче депрессия, тем менее выражены нарушения обмена моноаминов. Соответственно, наиболее легкие депрессивные состояния протекают с симптомами только одного СДМ (СДД, СДН или СДС). Следствием этого является мономорфность клинической картины. Среднетяжелые депрессии возникают в условиях более выраженных нарушений обмена моноаминов. Закономерно предположить, они формируются при соучастии двух СДМ (СДД и СДН, СДД и СДС, СДН и СДС). Понятно также, что такие депрессивные состояния представлены более полиморфной симптоматикой. Наконец, наиболее тяжелые депрессии отражают нарушения обмена всех моноаминов. Соответственно в их клинической картине можно встретить три СДМ (СДД, СДН и СДС). Иными словами эти депрессии наиболее полиморфны по своим проявлениям.

Обращает на себя внимание отсутствие в табл. 2 клинических терминов для обозначения наиболее тяжелых депрессивных состояний. Дело в том, что доминирующий в отечественной психиатрии описательный подход предусматривает обозначение любого синдрома по наиболее выраженному клиническому проявлению. Это вполне возможно в отношении легких и даже среднетяжелых депрессий. Однако для полиморфной картины тяжелого депрессивного синдрома подобрать соответствующий описательный термин представляется уже чрезвычайно трудной задачей.

Интересным и неожиданным следствием представленной дифференциации синдромов-мишеней является отнесение депрессий с тревогой и ажитацией к легким депрессивным состояниям (табл. 2). Такое допущение вполне возможно, если иметь в виду весьма умеренные проявления двигательного

Таблица 2

СДМ, депрессивные синдромы и их тяжесть

Депрессивные синдромы	СДД	СДН	СДС
тяжелые	+	+	+
среднетяжелые			
с заторможенностью и апатией (14)	+	+	-
с негативной аффективностью (15)	+	+	-
с позитивной аффективностью (15)	-	+	+
тоскливые	-	+	+
соматизированные	-	+	+
деперсонализационные	+	+	-
тревожно-апатические	+		+
легкие			
с тревогой и ажитацией (14)	-	-	+
тревожные	-	-	+
астенические	-	+	-
адинамические	-	+	-
апатические	+	-	-
ангедонические	+	-	-

Таблица 1

СДМ и депрессивные синдромы

Депрессивные синдромы	СДД	СДН	СДС
заторможенность и апатия (14)	+	+	-
тревога и ажитация (14)	-	-	+
с позитивной аффективностью (15)	-	+	+
с негативной аффективностью (15)	+	+	
«традиционные»			
тоскливые	-	+	+
тревожные	-	-	+
астенические	-	+	-
адинамические	-	+	-
апатические	+	-	-
ангедонические	+	-	-
соматизированные	-	+	+
деперсонализационные	+	+	-
тревожно-апатические	+		+

или речевого беспокойства (ажитация от лат. agita-tio — приведение в движение), сопровождающие проявления СДС. Однако эту ажитацию следует дифференцировать от более тяжелого психомоторного возбуждения, наблюдающегося при психотических расстройствах, связанных не с СДМ, а с избытком содержания в ЦНС дофамина и норадреналина (36).

Дифференциация депрессий по симптомам СДМ позволяет также связать в единое целое представле-



Рис. 2. Депрессии: тяжесть и синдромы дефицита моноаминов

ния о нарушении обмена моноаминов, тяжести аффективных (депрессивных) расстройств и их распространенности. Известно, что встречаемость депрессий различной тяжести можно уподобить пирамиде (рис. 2).

В ее основании – наиболее многочисленные случаи легких депрессивных состояний. В середине пирамиды среднетяжелые депрессии. Ее верхушку составляют наиболее тяжелые случаи, распространенность которых не так велика. В свете представлений о СДМ, эти соотношения могут быть объяснены большей вероятностью поражения патологическим процессом, по крайней мере первоначально, лишь одной из систем нейротрансмиттеров, и меньшей – нескольких.

Последним (и четвертым в порядке перечисления, но не значения) достоинством предлагаемой новой дифференциации синдромов-мишеней является возможность установления прямых соотношений между ними и основными психофармакологическими свойствами антидепрессантов. Действительно, подавляющее большинство современных препаратов, обладающих тимоаналептическими свойствами, можно дифференцировать на группы в соответствии с их способностью восполнять недостаток одного, двух или даже трех моноаминов (табл. 3).

Таблица 3

Классификация антидепрессантов: группы и механизмы действия

Группа/механизм действия	Традиционные названия: представители
1. «Тройного действия», восполняющие дефицит серотонина, норадреналина, дофамина	
1.1 Ингибиторы обратного захвата	ТЦА*: имипрамин (мелипрамин), амитриптилин (саротен), венлафаксин (эфевелон) в высоких дозах
1.2 Ингибиторы моноаминоксидазы	Необратимые (ИМАО**) – в РФ не используются. Обратимые типа А (ОИМАО-А***): моклобемид (аурорикс), пирлиндол (пиразидол).
2. «Двойного действия»	
2.1 Восполняющие дефицит серотонина, норадреналина	
2.1.1 Ингибиторы обратного захвата	ИОЗСН****: дулоксетин (симбалта), венлафаксин (эфевелон) в средних дозах, милнаципран (иксел). ТЦА: кломипрамин (анафранил)
2.1.2 Блокаторы рецепторов	миртазапин (ремерон, миртазонал)
2.2 Восполняющие дефицит норадреналина и дофамина	
2.2.1 Ингибиторы обратного захвата	ИОЗНД***** – в нашей стране не применяются
2.2.2 Блокаторы рецепторов	агомелатин (вальдоксан) ²
2.3 Восполняющие дефицит серотонина и дофамина	
3. «Одиного действия» (селективные)	
3.1 Восполняющие дефицит серотонина	
3.1.1 Ингибиторы обратного захвата	СИОЗС*****: флуоксетин (прозак), пароксетин (паксил), сертралин (золофт, депрефолт), флувоксамин (феварин), циталопрам (ципрамил, опра), эсциталопрам (ципралекс). ИОЗСН: венлафаксин (эфевелон) в низких дозах
3.1.2 Ингибиторы обратного захвата и блокаторы рецепторов	тразодон (триттико, азона)
3.2 восполняющие дефицит норадреналина	
3.2.1 ингибиторы обратного захвата	СИОЗН*****: мапротилин (людиомил)
3.2.2 блокаторы рецепторов	миансерин (леривон)
3.3 восполняющие дефицит дофамина	
Стимуляторы обратного захвата серотонина	ССОЗС*****: тианептин (коаксил)

Примечания: * – трициклические антидепрессанты, ** – ингибиторы моноаминоксидазы, *** – обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А, **** – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, ***** – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, ***** – селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, ***** – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ***** – селективные стимуляторы обратного захвата серотонина.

В частности препараты тройного действия восполняют дефицит сразу трех моноаминов (серотонина, норадреналина и дофамина). Соответственно, они могут купировать проявления СДД, СДН, СДС, как все вместе, так и в различных сочетаниях. Иными словами все антидепрессанты тройного действия могли бы быть эффективны при любых депрессиях. Этому, однако, препятствуют особенности психофармакологических свойств рассматриваемых препаратов. Так, антидепрессанты тройного действия с разной степенью эффективности восполняют дефицит моноаминов в ЦНС.

К наиболее активным в этом отношении препаратам относятся ингибиторы обратного захвата, затрудняющие работу белков (ферментов), обеспечивающих захват серотонина, норадреналина и дофамина из межсинаптической щели обратно в нейрон (11).

Причем ТЦА (имипрамин, амитриптилин) обнаруживают рассматриваемые эффекты в обычных терапевтических дозах (11). «Тройное» действие венлафаксина на обмен моноаминов выявляется лишь при использовании максимальных – 375 мг (20) или даже более высоких суточных дозировок – 400–600 мг (25). Это объясняется пространственной конфигурацией молекулы антидепрессанта, которая лучше всего подходит (или является комплиментарной) к ферменту, обеспечивающему обратный захват серотонина, в меньшей степени норадреналина и в еще меньшей – дофамина (37).

Как бы то ни было, быстрое увеличение содержания в ЦНС сразу трех моноаминов приводит как к мощному антидепрессивному эффекту, так и к серьезным побочным явлениям. Последние возникают из-за того, что серотонин, норадреналин и дофамин выделяются не только в «нужных» для лечения депрессии структурах головного мозга, но многих иных (36)³. В результате за высокую эффективность рассматриваемые антидепрессанты тройного действия «расплачиваются» переносимостью (рис. 3).

На практике это означает, что препараты лучше использовать для лечения наиболее тяжелых депрессивных состояний, протекающих с симптомами всех трех СДМ, либо среднетяжелых депрессий, для которых не существует соответствующих медикаментозных средств, восполняющих дефицит двух моноаминов.

В значительно меньшей степени на обмен серотонина, норадреналина и дофамина в ЦНС влияют антидепрессанты, угнетающие разрушение этих нейротрансмиттеров моноаминоксидазой (11).

В особенности это касается ОИМАО-А (моклобемид, пирлиндол), действующих в течение всего лишь нескольких часов (11). Соответственно, ОИМАО-А показаны скорее при лечении нетяже-

³ Кроме того, побочные эффекты антидепрессантов тройного действия связаны с их возможностью блокировать различные рецепторы, расположенные как в ЦНС, так и вне нее.

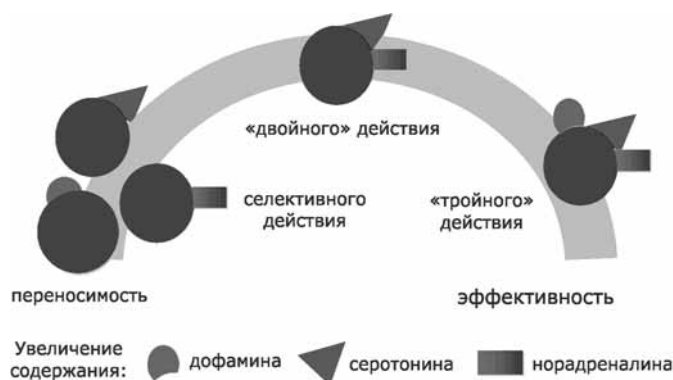


Рис. 3. Эффективность и переносимость антидепрессантов

лых депрессий, где они вступают в конкуренцию с селективными препаратами (табл. 3).

Эти своего рода «одинарные» антидепрессанты показаны при многочисленных легких мономорфных депрессиях, патогенез которых связан с одним из трех СДМ (СДД, СДС или СДН). Ведь именно в этой ситуации селективный механизм действия антидепрессантов, сопряженный с ограниченным числом побочных эффектов (хорошей переносимостью), оказывается наиболее востребованным (рис. 3).

Наиболее богатый выбор селективных препаратов при лечении депрессий, протекающих с проявлениями СДС (с тревогой и ажитацией, тревожные). Среди этих антидепрессантов представлены медикаментозные средства по-разному восполняющие дефицит моноаминов (табл. 3). Однако эти различия в механизме действия не столь значимы как у антидепрессантов тройного действия. Так, подавляющее большинство препаратов, предназначенных для купирования депрессий с проявлениями СДС (с тревогой и ажитацией, тревожные депрессии), обладают уже упоминавшейся выше способностью блокировать ферменты, обеспечивающие обратный захват серотонина из межсинаптической щели обратно в нейрон (СИОЗС: флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам; ИОЗСН: венлафаксин в низких дозах). Лишь один препарат – тразодон, наряду с указанным механизмом действия, способен также блокировать рецепторы, регулирующие восприятие нейротрансмиттеров постсинаптическим нейроном (36).

Классическим примером селективного антидепрессанта, предназначенного для лечения легких мономорфных депрессивных состояний с симптомами СДС (с тревогой и ажитацией, тревожные депрессии), является селективный ингибитор обратного захвата серотонина – циталопрам. Среди достоинств препарата, наряду с мягким тимоаналептическим действием, упоминают об отличной переносимости (5). В частности, циталопрам не оказывает седативного эффекта, не вызывает ортостатической гипотензии, нарушений ритма и проводимости сердца, не влияет на психомоторные и познавательные функции, и потому может назначаться больным с тяжелыми соматическими заболеваниями, пожилым паци-

ентам и т.д. При лечении депрессий с симптомами СДС возможно использовать и венлафаксин. Как о том уже упоминалось выше, пространственная конфигурация молекулы антидепрессанта лучше всего подходит для воздействия на фермент, обеспечивающий обратный захват серотонина. В результате, в низких суточных дозах (75–150 мг) венлафаксин весьма близок к СИОЗС (36).

Переходя теперь к лечению депрессий, протекающих с симптомами СДН (астенические, адинамические), укажем, что необходимым для их купирования механизмом действия обладает весьма ограниченное число селективных антидепрессантов (мапротилин и миансерин) (табл. 3). Столь скудный выбор усугубляется и некоторыми обстоятельствами, связанными с механизмом действия препаратов. Несмотря на то, что мапротилин является ингибитором обратного захвата, а миансерин реализует свою активность через блокаду рецепторов, регулирующих работу нейрона, оба эти антидепрессанта блокируют гистаминовые H_1 -рецепторы (36).

Кроме того, мапротилин обладает выраженными антихолинергическими свойствами. Между тем, эти особенности механизма действия препаратов ассоциируются с развитием седативного эффекта, сонливостью, ухудшением внимания (16, 36). В результате могут усугубляться выступающие в структуре депрессии и связанные с СДН трудности концентрации внимания, «дефицит» рабочей памяти, замедление информационных процессов, моторная заторможенность, утомляемость. Соответственно, при практическом использовании миансерина и мапротилина могут возникнуть определенные сложности.

Выбор селективных препаратов для лечения депрессий, протекающих с симптомами СДД (апатические, ангедонические), еще более ограничен (табл. 3). Фактически он сводится к одному антидепрессанту – тианептину. Между тем, механизм воздействия этого препарата на обмен дофамина носит весьма сложный характер, и вряд ли отличается эффективностью. Этот механизм основан на реципрокных отношениях серотонина и дофамина в ЦНС (3). Тианептин стимулирует обратный захват серотонина из межсинаптической щели обратно в пресинаптический нейрон. Соответственно, препарат способствует умеренному росту концентрации дофамина (13)⁴.

Таким образом, в настоящее время существует настоятельная потребность в увеличении арсенала селективных антидепрессантов, предназначенных для лечения депрессивных состояний, протекающих с проявлениями СДН (астенические, адинамические) и СДД (апатические, ангедонические). Для этого (помимо синтеза новых препаратов) могут быть предложены две стратегии. Первая из них уже

упомянута выше. Она связана с использованием ОИМАО-А (моклобемид, пиразидол). Эти антидепрессанты, хотя и обладают механизмом тройного действия, значительно слабее (в сравнении с ТЦА или венлафаксином в высоких дозах) воздействуют на обмен моноаминов.

Вторая стратегия связана с использованием некоторых СИОЗС (пароксетин, сертралин). Дело в том, что эти препараты, наряду со свойством ингибировать обратный захват серотонина (первичное фармакологическое свойство), могут, хотя и гораздо слабее (вторичное фармакологическое свойство), влиять на обмен других моноаминов (36)⁵. Так, пароксетин является слабым (в сравнении с воздействием на обмен серотонина) ингибитором обратного захвата норадреналина. Соответственно, этот антидепрессант может в какой-то мере рассматриваться в качестве альтернативы селективным препаратам (мапротилину и миансерину), купирующим депрессию, протекающую с симптомами СДН (астенические, адинамические).

Вторичное фармакологическое свойство сертралина связано с ингибированием обратного захвата дофамина. Соответственно, этот антидепрессант является альтернативой тианептину, показанному для лечения депрессий с симптомами СДД (апатические, ангедонические), а также препаратам двойного действия, способным купировать депрессивные состояния с проявлениями СДД и СДС (тревожно-апатические). Причем в отличие от ситуации с пароксетином, рассмотренной выше, в силу непрямого механизма действия тианептина на обмен дофамина, а также отсутствия медикаментозных средств, восполняющих дефицит дофамина и серотонина, рассматриваемая альтернатива может быть вполне полноценной.

Медикаментозные средства двойного действия показаны при достаточно часто встречающихся среднетяжелых депрессиях, возникновение которых связано с симптомами двух из трех СДМ. Именно при таких депрессивных состояниях находит наилучшее применение сочетание эффективности и переносимости, связанное с двойным механизмом действия препаратов (рис. 3). К сожалению, создание рассматриваемой перспективной группы медикаментозных средств еще не завершено (табл. 3).

Так, в настоящее время отсутствуют антидепрессанты двойного действия для купирования депрессий, протекающих с проявлениями СДД и СДС (тревожно-апатические). В результате, как о том упоминалось выше, при лечении рассматриваемых депрессивных состояний приходится прибегать к назначению селективных препаратов, обладающих подходящими вторичными фармакологическими свойствами (сертралин), либо вовсе к ТЦА (ими-

⁴ Продрогаминаергические свойства препарата дополняются, однако, снижением концентрации внеклеточного глутамата и нейропротективным эффектом.

⁵ Конечно, эти свойства несколько «подрывают» реноме селективного препарата. Однако следует иметь в виду, что любая селективность препарата в настоящее время носит не абсолютный, а относительный характер.

прамин, амитриптилин) или венлафаксину в высоких дозах (антидепрессанты тройного действия).

Для лечения депрессивных состояний с симптомами СДД и СДН (с заторможенностью и апатией, негативной аффективностью, деперсонализационные депрессии) доступен лишь агомелатин, который, помимо воздействия на обмен дофамина и норадреналина (за счет антагонизма к регулирующим серотониновые 2С рецепторы), является еще и агонистом мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го типа (MT1 и MT2) (24, 26). В результате агомелатин имитирует действие хронобиотического гормона мелатонина, функции которого явно нарушены при депрессиях. Иными словами, механизм действия препарата лишь отчасти сходен с антидепрессантами двойного действия. Кроме того, агомелатин лишь недавно зарегистрирован в России. Соответственно, при осуществлении терапии депрессивных состояний с симптомами СДД и СДН (с заторможенностью и апатией, негативной аффективностью, деперсонализационные депрессии) приходилось и видимо еще долго придется прибегать к ТЦА (имипрамин, амитриптилин) или венлафаксину в высоких дозах (антидепрессанты тройного действия).

Значительно больший арсенал препаратов накоплен для лечения депрессий с проявлениями СДН и СДС (с позитивной аффективностью, тоскливые, соматизированные). Большинство этих антидепрессантов затрудняют работу белков-ферментов, обеспечивающих захват серотонина из межсинаптической щели обратно в нейрон (табл. 3). Это – ИОЗСН (дулоксетин, венлафаксин в средних дозах, милнаципран) и некоторые ТЦА (кломипрамин). Лишь один мirtазапин реализует свое влияние на обмен нейротрансмиттеров через блокаду рецепторов.

Данные о сравнительной эффективности антидепрессантов с различными механизмами восполнения дефицита серотонина и норадреналина носят противоречивый характер (19, 20, 23). Гораздо важнее представляется учет иных особенностей механизма действия препаратов.

Так, эффективность ИОЗСН (дулоксетин, венлафаксин в средних дозах, милнаципран) и некоторых ТЦА (кломипрамин) базируется лишь на влиянии антидепрессантов на обмен серотонина и норадреналина. Напротив, механизм действия мirtазапина включает ряд других особенностей, которые могут потенциально способствовать большей активности препарата при, по крайней мере, некоторых депрессиях с проявлениями СДН и СДС (с позитивной аффективностью и соматизированных). Имеется в виду способность препарата блокировать H₁-гистаминовые, серотониновые рецепторы типа 2С и 3. Это приводит к развитию седативного эффекта, улучшению сна, аппетита, а также выраженному противорвотному действию (36). Кроме того, по некоторым данным мirtазапин является частичным агонистом каппа-3-опиоидных рецепторов (35). Соответственно, предполагается, что антиноцицептивное (обезболивающее) действие препара-

та, весьма важное при лечении соматизированных депрессий, реализуется не только через нормализацию обмена норадреналина и серотонина, но и в результате воздействия на опиоидную систему (36). Иными словами, мirtазапин может быть более эффективным средством при лечении таких депрессивных состояний, чем остальные препараты «двойного» действия.

Завершая изложение рекомендаций по рациональному использованию антидепрессантов, основанных на новых синдромах-мишенях следует подчеркнуть, что представленные данные позволяют существенно облегчить работу не только практического врача, но и фармацевтических компаний. Дело в том, что в настоящее время на отечественный рынок все чаще выходят фирмы, изготавливающие воспроизведенные препараты или дженерики. В отличие от фармацевтических компаний, производящих 1–2 оригинальных антидепрессанта (бренда), эти фирмы могут располагать целой линейкой, состоящей из 5–6 медикаментозных средств рассматриваемого класса. Их правильное позиционирование невозможно без сравнительной оценки показаний препаратов при различных депрессиях. Очевидно, что базой для подобной оценки могут служить представленные рекомендации.

Возьмем к примеру компанию Actavis, производящую три СИОЗС: опру (циталопрам), актапароксетин (пароксетин), депрефолт (сертралин); и два препарата «двойного» действия: эфевелон (венлафаксин), мirtазонал (мirtазапин). Изложенные выше данные позволяют сформулировать следующие рекомендации для назначения представителей этой линейки антидепрессантов.

Эфевелон обнаруживает наибольшее число показаний (табл. 4).

Таблица 4

СДМ, депрессивные синдромы и показания для эфевелона (венлафаксина)*

Депрессивные синдромы	СДД	СДН	СДС
тяжелые *	+	+	+
среднетяжелые			
с заторможенностью и апатией (14) **	+	+	-
с негативной аффективностью (15) **	+	+	-
с позитивной аффективностью (15) *	-	+	+
тоскливые *	-	+	+
соматизированные *	-	+	+
деперсонализационные **	+	+	-
тревожно-апатические **	+		+
легкие			
с тревогой и ажитацией (14) *	-	-	+
тревожные *	-	-	+
астенические	-	+	-
адинамические	-	+	-
апатические	+	-	-
ангедонические	+	-	-

Примечания: здесь и далее в табл. 5–8 * – обозначены основные показания, ** – дополнительные.

Среди них основные: 1) использование в высоких суточных дозах при тяжелых депрессиях (с симптомами всех трех СДМ); 2) использование в средних дозах – при среднетяжелых с проявлениями СДН и СДС (с позитивной аффективностью, тоскливые, соматизированные); 3) использование в низких дозах – при легких с симптомами СДС (с тревогой и ажитацией, тревожные). Кроме того, в высоких дозировках венлафаксин можно использовать для замены (дополнительные показания) отсутствующих или недостаточно представленных в настоящее время препаратов для лечения депрессивных состояний с симптомами СДД и СДС (тревожно-апатические) или СДД и СДН (с заторможенностью и апатией, негативной аффективностью, деперсонализационные депрессии).

Основных показаний у мirtазонала значительно меньше, чем у венлафаксина, а дополнительные – отсутствуют (табл. 5).

Так, препарат показан, прежде всего, при лечении среднетяжелых депрессий с симптомами СДН и СДС (с позитивной аффективностью, тоскливые, соматизированные). Однако, при этих депрессивных состояниях мirtазонал в силу некоторых особенностей механизма действия (способность препарата блокировать H_1 -гистаминовые, серотониновые рецепторы типа 2C и 3, а также частичный агонизм к каппа-3-опиоидным рецепторам) является вполне достойной альтернативой венлафаксину.

Переходя теперь к трем СИОЗС, укажем, что меньше всего показаний у опры (табл. 6).

Этот селективный антидепрессант предназначен для лечения легких депрессий с симптомами СДС (с тревогой и ажитацией, тревожные). При этом основные преимущества препарата связаны не столько с его эффективностью, сколько с переносимостью.

Таблица 5

СДМ, депрессивные синдромы и показания к назначению мirtазонала (мirtазапин)

Депрессивные синдромы	СДД	СДН	СДС
тяжелые	+	+	+
среднетяжелые			
с заторможенностью и апатией (14)	+	+	-
с негативной аффективностью (15)	+	+	
с позитивной аффективностью (15) *	-	+	+
тоскливые *	-	+	+
соматизированные *	-	+	+
деперсонализационные	+	+	-
тревожно-апатические	+		+
легкие			
с тревогой и ажитацией (14)	-	-	+
тревожные	-	-	+
астенические	-	+	-
адинамические	-	+	-
апатические	+	-	-
ангедонические	+	-	-

Таблица 6

СДМ, депрессивные синдромы и показания к назначению опры (циталопрам)

Депрессивные синдромы	СДД	СДН	СДС
тяжелые	+	+	+
среднетяжелые			
с заторможенностью и апатией (14)	+	+	-
с негативной аффективностью (15)	+	+	
с позитивной аффективностью (15)	-	+	+
тоскливые	-	+	+
соматизированные	-	+	+
деперсонализационные	+	+	-
тревожно-апатические	+		+
легкие			
с тревогой и ажитацией (14) *	-	-	+
тревожные *	-	-	+
астенические	-	+	-
адинамические	-	+	-
апатические	+	-	-
ангедонические	+	-	-

Основные показания актапароксетина те же, что и у опры (табл. 7).

Этот антидепрессант предназначен, прежде всего, для лечения легких депрессий с симптомами СДС (с тревогой и ажитацией, тревожные). Однако у актапароксетина в силу особенностей механизма действия (вторичное фармакологическое свойство, позволяющее ингибировать обратный захват норадреналина)

Таблица 7

СДМ, депрессивные синдромы и показания к назначению актапароксетина (пароксетин)

Депрессивные синдромы	СДД	СДН	СДС
тяжелые	+	+	+
среднетяжелые			
с заторможенностью и апатией (14)	+	+	-
с негативной аффективностью (15)	+	+	
с позитивной аффективностью (15)	-	+	+
тоскливые	-	+	+
соматизированные	-	+	+
деперсонализационные	+	+	-
тревожно-апатические	+		+
легкие			
с тревогой и ажитацией (14) *	-	-	+
тревожные *	-	-	+
астенические **	-	+	-
адинамические **	-	+	-
апатические	+	-	-
ангедонические	+	-	-

Таблица 8

СДМ, депрессивные синдромы и показания к назначению депрефолта (сертралин)

Депрессивные синдромы	СДД	СДН	СДС
тяжелые	+	+	+
среднетяжелые			
с заторможенностью и апатией (14)	+	+	-
с негативной аффективностью (15)	+	+	-
с позитивной аффективностью (15)	-	+	+
тоскливые	-	+	+
соматизированные	-	+	+
деперсонализационные	+	+	-
тревно-апатические **	+		+
легкие			
с тревогой и ажитацией (14) *	-	-	+
тревожные *	-	-	+
астенические	-	+	-
адинамические	-	+	-
апатические **	+	-	-
ангедонические **	+	-	-

реналина) есть и дополнительные показания. Этот препарат, как о том уже упоминалось выше, может до некоторой степени (используются вторичные фармакологические свойства препарата) заменять селективные антидепрессанты (мапротилин и миансерин), предназначенные для лечения легких депрессий с симптомами СДН (астенические, адинамические). Это дополнительное показание актапароксетина существенно расширяет возможности линейки препаратов в целом.

Последний из СИОЗС, входящий в линейку препаратов – депрефолт (табл. 8).

Основные показания у этого антидепрессанта те же, что у опра и актапароксетина. Однако за счет дополнительных показаний, связанных с упоминавшимся выше вторичным фармакологическим свойством достаточно слабо ингибировать обратный захват дофамина, депрефолт способен существенно расширить возможности рассматриваемой линейки антидепрессантов. Действительно, при таком использовании препарат способен выступить в роли отсутствующих в настоящее время медикаментозных средств, чье двойное действие направлено на купирование депрессий, протекающих с симптомами СДД и СДС (тревно-апатические). Кроме того, депрефолт представляется эффективным конкурентом тианептина, восполняющего дефицит дофамина, хотя и непрямым образом. Иными словами препарат может применяться при лечении легких депрессий с симптомами СДД (апатические, ангедонические).

Таким образом, представленная линейка препаратов фирмы Actavis (опра, актапароксетин, депрефолт, эфевелон, миртазонал) вполне перекрывает все имеющиеся в настоящее время синдромы-мишени. Этот вывод имеет существенное практическое значение, поскольку может быть использован как в повседневной работе организаторов здравоохранения, так и сотрудников самой фармацевтической компании.

Завершая настоящую публикацию, следует отметить, что рассмотренный подход к дифференциации синдромов-мишеней и антидепрессантов не выходит за рамки некоторых современных тенденций в отечественной психиатрии. Действительно, в нашей стране все чаще появляются работы, анализирующие эффективность препаратов с позиций функциональной психопатологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Ромасенко Л.В. и соавт. Терапия депрессий, протекающих с соматовегетативными расстройствами: перспективы применения милнаципрана // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6, № 1. <http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/>
- Дробижев М.Ю. Синдромы дефицита моноаминов и выбор антидепрессанта (на модели дулоксетина) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 28–32.
- Дробижев М.Ю. Эффективность коаксила. Sine ira et studio // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 37–42.
- Дробижев М.Ю., Макух Е.А. Депрессии у больных, наблюдающихся врачами разных специальностей в общей медицине // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 26–29.
- Дробижев М.Ю., Мухин А.А. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: возможности выбора (комментарии к работам Thase и соавт.) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6, № 1. <http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/>
- Дубницкая Э.Б., Андрищенко А.В. Опыт применения иксела при терапии непсихотических тревожных депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 4. <http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/>
- Иванов М.В., Банщиков Ф.Р., Кильдеев В.В. Опыт применения эфевелона при лечении тревожно-депрессивных расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 6. <http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/>
- Иванов С.В. Результаты применения коаксила при терапии 414 пациентов с депрессивным эпизодом в условиях клинической практики (открытое мультицентровое наблюдение) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 18–22.
- Иванов С.В. Симбалта (дулоксетин) в терапии депрессивных расстройств. Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9, № 1. <http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/>
- Козырев В.Н., Зеленина Е.В., Лебедева О.И. Эффективность и переносимость препарата Эфевелон (венлафаксин) при терапии депрессивных расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9, № 2. <http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/>
- Машковский М.Д., Андреева Н.И., Полежаева А.И. Фармакология антидепрессантов. – М.: Медицина, 1983. – 240 с.
- Международная классификация болезней МКБ-10. Электронная версия. <http://www.mkb10.ru>
- Мосолов С.Н. Клинико-фармакологические свойства современных антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 1 (Приложение). – С. 3–11.
- Мосолов С.Н. (Ред.). Справочное руководство по психофармакологии. Психофармакологические и противосудорожные препараты, разрешенные к применению в России: 2-е изд. – М.: БИНОМ, 2004.
- Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 432 с.
- Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». – Москва, Россия http://www.vidal.ru/vidal_main/doc_5982.htm
- Терзич О., Реболь В. Эффективность и безопасность препарата Миртазон при лечении большого депрессивного эпизода // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 11, № 2. <http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/>

18. Barbui C., Hotopf M. Forty years of antidepressant drug trials // *Acta Psychiatr Scand.* – 2001. – Vol. 104. – P. 92–95.
19. Baldomero E.B., Ubago J.G., Cercys C.L. et al. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study // *Depress. Anxiety.* – 2005. – Vol. 22, N 2. – P. 68–76.
20. Benkert O., Grunder G., Wetzel H., Hackett D. A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia // *J. Psychiatr. Res.* – 1996. – Vol. 30, N 6. – P. 441–451.
21. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. http://en.wikipedia.org/wiki/Diagnostic_and_Statistical_Manual_of_Mental_Disorders.
22. Geddes J.R., Freemantle N., Mason J. et al. SSRI for depression (Cochrane review) // *Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
23. Hansen R.A., Gartlehner G., Lohr K.N. et al. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 20, N 143(6). – P. 415–426.
24. Masson-Pevet M., Recio J., Guerrero H.Y. et al. Effects of melatonin analogues, S-20098 and S-20928, on melatonin receptors in the pars tuberalis of the rat // *J. Pineal Res.* – 1998. – Vol. 25. – P. 172–176.
25. Mbaya P. Safety and efficacy of high dose of venlafaxine XL in treatment resistant major depression // *Hum. Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 17, N 7. – P. 335–339.
26. Millan M.J., Gobert A., Lejeune F. et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine 2c receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2003. – Vol. 306. – P. 954–964.
27. Naylor C.D. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 840–842.
28. Praag van H.M. 5-HT and the functional approach // *Biol. Psychiatry.* – 1987. – Vol. 22, N 12. – P. 1503–1504.
29. Praag van H.M., Asnis G.M., Kahn R.S. et al. Nosological tunnel vision in biological psychiatry. A plea for a functional psychopathology // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1990. – Vol. 600. – P. 501–510.
30. Rossini D., Serretti A., Franchini L. et al. Sertraline versus fluvoxamine in the treatment of elderly patients with major depression: a double-blind, randomized trial // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 25, N 5. – P. 471–475.
31. Rossini D., Serretti A., Franchini L. et al. Сертралин в сравнении с флувоксамином при лечении пожилых пациентов с большой депрессией (расширенный реферат) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2007. – Vol. 9, N 1. <http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/>
32. Rossini D., Serretti A., Franchini L. et al. Феварин в сравнении с сертралином при лечении пожилых пациентов с большой депрессией: двойное слепое рандомизированное исследование (реферат) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2006. – Т. 8, № 5. <http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/>
33. Rouillon F., Warner B., Pezous N., Bissierbe J.C. Эффективность милнаципрама в профилактике рецидивов депрессии: 12-месячное плацебо-контролируемое исследование (расширенный реферат) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2006. – Т. 8, № 1. <http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/>
34. Rush A., Bose A. Эсциталопрам в клинической практике (результаты открытого натуралистического исследования) (расширенный реферат) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2005. – Т. 7, № 6. <http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/>
35. Schreiber S., Rigai T., Katz Y., Pick C.G. The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms // *Brain Res. Bull.* – 2002. – Vol. 30. – Suppl. 58, N 6. – P. 601–605.
36. Stahl S.M. *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications*, 2-nd ed. – Cambridge: Cambridge university press, 2005. – 601 p.
37. Stahl S.M., Grady M.M., Moret C., Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants // *CNS Spectr.* – 2005. – Vol. 10, N 9. – P. 732–747.