

Оптимизация антидепрессивной терапии

Н.Н. Петрова

Санкт-Петербургский государственный университет

Резюме. В обзорной статье рассматриваются возможности оптимизации антидепрессивной терапии на современном этапе, в частности, представителей группы СИОЗС, в том числе с позиции эффективности и переносимости препаратов, комплаенса, возможности применения при лечении большого депрессивного расстройства, депрессии при шизофрении, некоторых коморбидных с депрессией психических расстройств в рамках комбинированной терапии.

Ключевые слова: депрессия, эффективная терапия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Optimization of antidepressant therapy

N. N. Petrova

Saint-Petersburg University

Депрессивные расстройства встречаются со значительной частотой и входят в число заболеваний, вызывающих наиболее значимую потерю активных лет жизни [89, 97, 133, 160, 162]. Депрессия значительно ограничивает адаптационные возможности и качество жизни больных, нарушение привычного образа жизни наблюдается в 18% случаев при стертых и в 52% случаев при клинически выраженных формах [27, 90, 104]. Последствия депрессий в отсутствии лечения включают раннюю смертность, нетрудоспособность (инвалидность). Прогнозируется дальнейший рост депрессивных состояний, обусловленный увеличением средней продолжительности жизни в народонаселении многих стран, в том числе продолжительности жизни людей с хроническими соматическими заболеваниями, часто сопровождающимися депрессивными расстройствами, возрастающим уровнем стресса наряду с ослаблением социальной поддержки, что актуализирует проблему повышения эффективности лечения депрессии [1, 2, 24, 55, 127].

Более 30 лет трициклические антидепрессанты (ТЦА) были основными препаратами для лечения депрессии, и несмотря на появление антидепрессантов новых поколений, амитриптилин остается одним из наиболее часто применяемых антидепрессантов как на этапе стационарного, так и внебольничного лечения. Свыше 40% пациентов с депрессией во внебольничной психиатрии получают лечение амитриптилином [25]. И врачи-психиатры, и специалисты непсихиатрического профиля неоправданно часто прибегают к использованию антидепрессантов первого поколения в терапии депрессии независимо от ее уровня, риска усиления социальной дезадаптации и чувства несостоятельности и даже утяжеления симптоматики депрессии [19].

Следует отметить, что часто причиной отказа от терапии ТЦА служит не низкая эффективность или угрожающие жизни состояния, а длительный дискомфорт вследствие тех или иных побочных эффектов (например, гиперседация, кото-

рая приводит к психомоторным и когнитивным нарушениям) [13].

Развитие психофармакологии, с одной стороны, современная клиническая реальность, с другой стороны, обуславливают смещение акцентов в сторону новых поколений антидепрессантов, открывающих дополнительные возможности терапии депрессии [21, 91, 158]. Если «классические антидепрессанты» характеризуются неселективностью и, соответственно, влиянием на нейротрансмиттерные системы, которые принимают участие не только в реализации терапевтического эффекта [38], то последующие поколения антидепрессантов появились благодаря разработке концепции селективности или специфичности, с чем связаны ожидания их лучшей переносимости и безопасности [10].

В результате анализа 186 рандомизированных контролируемых испытаний было показано, что амитриптилин обладает худшей по сравнению с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) переносимостью [37]. Anderson указывает на преимущества СИОЗС по сравнению с ТЦА как по эффективности, так и по переносимости [31-35]. Непереносимость ТЦА, наряду с пожилым возрастом, атипичной депрессией и коморбидными тревожными и депрессивными расстройствами, относится к наиболее типичным показаниям к назначению СИОЗС. В контролируемых исследованиях показано, что при лечении амбулаторных больных с депрессией СИОЗС столь же эффективны, как и ТЦА, но значительно менее токсичны.

Зарубежные данные свидетельствуют, что на первое место по использованию в депрессии выходят СИОЗС [71]. Практически во всех известных руководствах лечение депрессии рекомендуется начинать с монотерапии СИОЗС или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН). В рекомендациях NICE и Канадском руководстве предпочтение отдается СИОЗС. Препараты этого класса, по всей видимости, применяются в США и некоторых странах Западной Европы

и Азии даже чаще, чем все остальные тимолептики вместе взятые (по данным интернет-опроса 250 психиатров <http://www.pol-it.org/result.htm>). Чем же можно объяснить такое изменение приоритетов?

Достижения нейропсихофармакологии и возможность избирательно воздействовать на определенные медиаторные системы позволили значительно сузить спектр побочных эффектов при сохранении высокой эффективности терапии. Именно переносимость рассматривается как важный фактор, определяющий использование современных антидепрессантов [119, 120].

Представления о терапевтической эффективности антидепрессивной терапии остаются до конца не сформированными [164-166]. Разрабатывается понятие «риск/польза», т.е. соотношения «пользы и вреда», эффективности и переносимости лечения. Несомненно, СИОЗС имеют ряд доказанных преимуществ, включая особенности терапевтического и побочного действия, комплаенса [79]. Применение СИОЗС дает возможность достигнуть ремиссии депрессии у значительного числа пациентов. Например, исследование Камрпан (2010) продемонстрировало, что при лечении СИОЗС терапевтический ответ был получен у 51 из 87 пациентов, а 30 пациентов достигли ремиссии в течение 6 недель терапии [78].

С другой стороны, есть данные, что частота отдельных побочных эффектов при применении СИОЗС достигает 75% [67], и они могут вызывать такие серьезные нежелательные явления, как, например, акатизия, агрессия, суицидальные тенденции. Спектр побочных эффектов СИОЗС включает желудочно-кишечный дискомфорт, диссомнию, тремор, потливость, сексуальные нарушения (у мужчин — преимущественно затрудненная эякуляция, у женщин — аноргазмия) [3, 4, 6]. Есть мнение, что при терапии СИОЗС половая дисфункция встречается у 20-30% больных, превосходит все остальные побочные эффекты по частоте возникновения [119] и может приводить к отказу от лечения у 75% пациентов [126]. Метаанализ возникших на фоне терапии нарушений сексуальной функции в связи с антидепрессантами показал, что все СИОЗС могут вызывать сексуальную дисфункцию, однако при применении пароксетина, сертралина, флуоксетина и циталопрама наблюдается наибольшая частота сексуальных нарушений, в то время как эсциталопрам и

флувоксамин, по-видимому, реже всего вызывают сексуальные нарушения [143]. Антидепрессанты могут независимо влиять на массу тела и в значительной степени различаются по этому параметру. Для большинства из них характерно незначительное влияние на вес, за исключением амитриптилина, миртазапина, пароксетина и бупропиона. Длительное использование СИОЗС, как правило, вызывает прибавку массы тела в среднем на 7-10 кг [41, 44, 148].

Плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали, что изменение веса при долгосрочной терапии эсциталопрамом не отличается от уровня плацебо [93] в отличие от заметной прибавки веса при использовании пароксетина [114, 161] и сертралина [62-64]. Данные о динамике веса при терапии флуоксетином расходятся [60, 64, 73, 102]. Анализ динамики веса при терапии различными антидепрессантами в рамках клинического исследования в течение одного года установил, что с наибольшей прибавкой массы тела связано лечение миртазапином [124].

С позиции соотношения польза/риск при выборе антидепрессанта следует учитывать возрастные особенности пациентов. У пожилых больных отмечена хорошая переносимость эсциталопрама. Побочные эффекты у пациентов в возрасте 60 лет и старше встречались практически с той же частотой, что и у более молодых пациентов, причем любой из наблюдавшихся побочных эффектов возникал менее чем у 5% больных [137].

По мере накопления клинического опыта появляются сведения о ранее неизвестных эффектах СИОЗС. Было показано, что при приеме СИОЗС плотность кости бедра у пожилых женщин снизилась на 0,82%, по сравнению с 0,47% у тех, кто их не принимал [139]. В другом исследовании было выявлено снижение индекса плотности костной ткани на 3,9% в бедренных костях и на 5,9% в поясничном отделе позвоночника у пожилых мужчин, что объясняют наличием серотониновых рецепторов в остеобластовых и остеокластовых ячейках [59].

Parakostas, описывая редкие нежелательные явления при различных вариантах современной антидепрессивной терапии, отмечает, что при СИОЗС возможны желудочно-кишечные кровотечения в случае сопутствующей нестероидной противовоспалительной терапии (табл. 1) [124].

Таблица 1. Редкие побочные эффекты некоторых современных антидепрессантов

Антидепрессант	Редкий побочный эффект
СИОЗС	Желудочно-кишечные кровотечения в случае сопутствующей нестероидной противовоспалительной терапии
Дулоксетин	Гепатит, холестаз, патологические печеночные функциональные пробы
Миртазапин	Тромбоцитопения, нейтропения
Нефазодон	Гепатотоксичность, приапизм
Ребоксетин	Дизурия
Тразодон	Приапизм, нарушения сердечной проводимости, гепатотоксичность
Венлафаксин	Нарушения сердечной проводимости

Расхождения результатов исследований могут быть обусловлены различиями методологических подходов, например, способ оценки побочных эффектов может весьма существенно влиять на результат исследования. При анализе переносимости антидепрессантов различных групп нежелательные явления объективно регистрируются у 94,7% пациентов, а при самооценке – у 30,2%. Только 2-7% больных сообщали о сексуальных побочных эффектах при приеме СИОЗС, тогда как при применении специализированных шкал их распространенность достигала 55% [7]. Врачи нередко недооценивают частоту побочных эффектов, особенно таких, как сексуальная дисфункция или прибавка массы тела [146, 168]. На расхождение субъективной и экспертной оценок побочных эффектов также влияют индивидуальные различия переносимости. Есть мнение, что к симптомам, которые обычно плохо переносятся больными и часто являются причиной отказа от лечения, относятся, в частности, усиление беспокойства, головокружение, уменьшение/увеличение массы тела, задержка эякуляции, в то время как головные боли, нарушения оргазма, некоторая сухость во рту менее значимы [11].

Отдельные представители СИОЗС заметно различаются по эффективности и переносимости, что обуславливает «мишени» их применения. Так, пароксетин чаще, чем другие СИОЗС, вызывает сухость во рту и запор; сертралин может вызывать бессонницу (17,5% случаев) или сонливость (14,5%); флуоксетин чаще, чем первые два препарата, вызывает психомоторное возбуждение.

По мере накопления данных о механизмах действия и клинических эффектах СИОЗС стало очевидным, что помимо ингибирования реаптейка серотонина они имеют и другие, так называемые вторичные, фармакологические свойства. Оказалось, что СИОЗС могут ингибировать обратный захват норадреналина и дофамина, оказывать прямое стимулирующее действие на серотониновые 2С-рецепторы, ингибировать мускариновые холинорецепторы, нитроксидазину и целый ряд изоферментов цитохрома Р-450 (1А2, 2D6, 3А4), которые участвуют в метаболизме лекарственных средств [148, 150]. Каждый из СИОЗС обладает индивидуальным набором этих вторичных фармакологических свойств. Так, например, флуоксетин помимо ингибирования обратного захвата серотонина также ингибирует реаптейк норадреналина, прямым образом стимулирует серотониновые 2С-рецепторы, ингибирует изоферменты 2D6, 3А4 из семейства цитохрома Р-450. Вторичные фармакологические свойства пароксетина проявляются в виде ингибирования обратного захвата норадреналина, мускариновых холинорецепторов (холинолитическое действие), нитроксидазину, а также цитохрома Р-450 2D6. Лишь у циталопрама вторичные фармакологические свойства практически отсутствуют, что позволяет считать его наиболее типичным представителем группы СИОЗС.

Именно вторичные фармакологические свойства отличают один СИОЗС от другого и объясняют, почему у некоторых пациентов один СИОЗС более эффективен, чем другой, или лучше переносится. Например, наличие у пароксетина холинолитического действия приводит к тому, что при его приеме происходит быстрая редукция тревоги и бессонницы, при этом слабее проявляется свойственный группе СИОЗС первоначальный активирующий эффект, менее выражены такие побочные эффекты, как рвота или понос. Соответственно, этот антидепрессант может оказаться предпочтительным при лечении тревожно-фобических расстройств, тревожных депрессий, а также депрессивных состояний, протекающих с нарушением аппетита. Напротив, он будет хуже переноситься, если в структуре аффективного (депрессивного) расстройства выражено идеаторное и моторное торможение. Кроме того, его холинолитические свойства потенциально сопряжены с развитием запоров, увеличением массы тела, сухостью во рту, задержкой мочи, сексуальными нарушениями и проявлениями реакции отмены [80].

Если пароксетин обладает дополнительным умеренным седативным эффектом, то при приеме флуоксетина, обладающего свойством напрямую стимулировать серотониновые 2С-рецепторы, усиливается первоначальный активирующий эффект СИОЗС. При этом возможно нарастание тревоги, нарушение сна и угнетение аппетита. Весьма вероятно, что этот антидепрессант будет предпочтителен при лечении депрессий, протекающих с моторной заторможенностью и гиперсомнией, а также может оказаться эффективнее других СИОЗС при булимии и передании. В то же время флуоксетин может плохо переноситься пациентами с психомоторным возбуждением, тревогой и бессонницей. Клинические наблюдения подтверждают обоснованность такого рода предположений. Флуоксетин демонстрирует предпочтительную (в сравнении с другими СИОЗС) эффективность при лечении нервной булимии [74]. С другой стороны, при лечении депрессивных состояний флуоксетин чаще, чем другой СИОЗС – сертралин, вызывает усиление тревоги и бессонницы [29].

В отличие от других СИОЗС циталопрам не обладает выраженными вторичными фармакологическими свойствами, которые приводили бы к сдвигу спектра его эффектов в сторону седации или активации. Побочные эффекты препарата более предсказуемы, поскольку обусловлены только общими для СИОЗС серотонинергическими механизмами. Соответственно возникает возможность назначать антидепрессант в ситуациях, предъявляющих повышенные требования к безопасности и переносимости, а также добиться большей комплаентности, особенно в начале терапии, что в ряде случаев может способствовать более быстрому становлению терапевтического эффекта. Приведенные соображения вполне соответствуют клиническим наблюдениям. Так, показано, что циталопрам не способствует изменению массы тела в сравнении с сертралином, ассоциирует-

ся с большей комплаентностью и быстротой наступления терапевтического эффекта, имеет благоприятный профиль переносимости у пожилых пациентов [77], детей и подростков [157], больных общей практики [159].

Эсциталопрам относится ко второму поколению СИОЗС и представляет собой левовращающий (S-) энантиомер циталопрама, превосходя его по показателям фармакологической активности и эффективности, с уменьшением побочных эффектов (отсутствие сонливости, гиперактивации) [72].

Эсциталопрам как суперселективный ингибитор реаптейка серотонина в экспериментальных моделях депрессии продемонстрировал преимущества по эффективности и переносимости по сравнению с рядом других антидепрессантов, что, вероятно, связано с особенностями механизма действия (аллостерическая самопотенциация) [71, 83, 141]. Препарат обладает высокой селективностью, мощным избирательным дозозависимым действием в виде подавления активности белка-транспортера серотонина, ингибирует обратный захват серотонина в пресинаптических терминалах нерва. Эсциталопрам не имеет совсем или имеет очень слабую способность связываться с рядом рецепторов, включая: серотониновые 5-HT_{1A}, 5-HT₂ рецепторы, дофаминовые D₁ и D₂ рецепторы, α₁-, α₂-, β-адренергические рецепторы, гистаминовые H₁, мускариновые холинергические, бензодиазепиновые и опиатные рецепторы. Клинически это выражается в быстром наступлении противотревожного действия, стабильного антидепрессивного эффекта и хорошей переносимости.

В обобщенном анализе двух испытаний частота возникновения побочных эффектов эсциталопрама в дозах 10 и 20 мг/сут. в сравнении с плацебо составили 66% и 86% против 61%. Большинство нежелательных явлений у пациентов, получавших эсциталопрам в клинических испытаниях, были легкой или умеренной степени тяжести. Более серьезные побочные эффекты имели место в 1,1% случаев приема эсциталопрама, но среди них не было жизнеугрожающих осложнений. Частота нарушений со стороны сексуальной сферы не превышала 10% (нарушения эякуляции). Аноргазмия наблюдалась только в 1–2%, снижение либидо – в 2–3% случаев. Данные аналитического обзора, обобщающего 46 сравнительных, двойных слепых, контролируемых исследований, демонстрируют, что на фоне приема эсциталопрама побочных эффектов возникает заметно меньше, чем при использовании пароксетина и сертралина [79].

С наличием депрессии связан риск суицидального поведения [42]. Одним из самых серьезных обвинений в адрес СИОЗС является повышение риска суицида в том числе и у детей, однако данные о суицидальном риске при терапии различными антидепрессантами достаточно противоречивы [47, 75, 151]. По-видимому, разные препараты этой группы различаются по уровню суицидоопасности при их применении. Так, на при-

мере изучения суицидального поведения более 12 миллионов пациентов с Большой депрессией и/или тревожными расстройствами было обнаружено, что уровень самоубийств составляет 1,8 случая на миллион пациентов, принимавших эсциталопрам, 2 — при терапии циталопрамом, 12 — при применении ТЦА и 14 — на фоне лечения ИМАО [39, 130].

В настоящее время при лечении большого депрессивного расстройства (БДР) используются преимущественно антидепрессанты второго поколения, однако сравнительные данные о рисках и пользе этих препаратов носят противоречивый характер. Имеются убедительные данные о том, что СИОЗС эффективны в отношении БДР [61, 65, 122, 123, 163]. Это согласуется с Гарвардским алгоритмом лечения психотических депрессий (2008), который, ввиду достаточной эффективности и переносимости, рекомендует СИОЗС не только в терапии легкой или умеренной, но и в случае тяжелой психотической депрессии. Выбор СИОЗС для терапии Большой депрессии обоснован не только с позиции лучшей переносимости, но и способности предотвращать обострения и снижать риск рецидивности, поддерживая терапевтическую ремиссию [60, 73, 93, 108, 152–156]. Согласно ряду исследований миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин среди новых антидепрессивных средств характеризуются большей вероятностью наступления терапевтической ремиссии при БДР [40, 52, 54, 112, 115, 144, 153, 156]. СИОЗС рассматриваются как препараты, повышающие эффективность терапии депрессии, в том числе в плане преодоления терапевтической резистентности [116–118].

Сравнительный анализ эффективности антидепрессантов разных классов при большой депрессии в пожилом возрасте по данным исследований 2003–2009 гг. установил отсутствие преимуществ у ТЦА и СИОЗСН по сравнению с СИОЗС [111]. Есть сведения, что эффективность СИОЗС снижается с возрастом у лиц с меланхолическим вариантом депрессии [125].

Контролируемое рандомизированное шестимесячное исследование Kasper с соавторами убедительно показало, что эсциталопрам превосходит по эффективности и переносимости пароксетин при лечении Большой депрессии, причем эта разница особенно заметна в случае тяжелой депрессии. Больше 90% больных, получавших лечение эсциталопрамом, дали терапевтический ответ на восьмой неделе и достигли ремиссии в конце исследования. Отказ от терапии из-за побочных эффектов наблюдался у 6,6% больных на эсциталопраме и, заметно чаще — у 11,7% — на пароксетине [86]. Это согласуется с мнением Boulanger об эффективности эсциталопрама при тяжелой депрессии (свыше 35 баллов по шкале Монтгомери-Асберг), когда уже с четвертой недели терапии он обнаруживал преимущества перед пароксетином. При этом эффективность эсциталопрама была тем выше, чем больше изначальная выраженность депрессии [43].

Представляет интерес комплексный метаанализ, в котором учитывали как прямое, так и непрямое сравнение для оценки эффектов 12 антидепрессантов нового поколения у пациентов с БДР [50]. Он включал систематический обзор 117 рандомизированных контролируемых исследований (25928 участников), выполненных с 1991 по ноябрь 2007 г., в которых сравнивались любые из следующих антидепрессантов в терапевтических дозах в рамках краткосрочного лечения униполярной большой депрессии у взрослых пациентов: бупропион, циталопрам, дулоксетин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, милнаципран, миртазапин, пароксетин, ребоксетин, сертралин и венлафаксин. К основным исходам относились процент пациентов с терапевтическим ответом и процент выбывших пациентов. Анализ проводился в соответствии с исходно назначенным лечением. Было установлено, что миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин значимо превосходили по эффективности дулоксетин, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и ребоксетин. Ребоксетин оказался значимо менее эффективным, нежели остальные антидепрессанты. Эсциталопрам и сертралин показали наилучший профиль переносимости; при их применении пациенты значимо реже отказывались от продолжения лечения, чем при применении дулоксетина, флувоксамина, пароксетина, ребоксетина и венлафаксина. Имеются клинически значимые различия между наиболее распространенными антидепрессантами в отношении эффективности и переносимости в пользу эсциталопрама и сертралина.

Эффективность эсциталопрама в сравнении с плацебо при лечении депрессий была доказана в ряде мультицентровых исследований с применением двойного слепого метода: эсциталопрам в дозе 10 мг/сут эффективно устраняет симптомы депрессии, начиная с первой недели лечения, причем эффективность эсциталопрама доказана как в случае легких и средних по тяжести депрессивных расстройств, так и при тяжелом депрессивном расстройстве [45, 99, 109].

Обновленный метаанализ сравнения рисков и преимуществ антидепрессантов второго поколения при лечении БДР у взрослых включал написанные на английском языке статьи о клинических исследованиях, обнаруженные в базах данных PubMed, Embase, «Кокрановская библиотека», PsyclNFO и «Международные фармацевтические рефераты» в период с 1980 г. по август 2011 г. и списках литературы соответствующих обзорных статей и «серой» литературы [46]. Два независимых эксперта проводили поиск рандомизированных исследований в течение минимум 6 недель для оценки эффективности и обсервационных исследований, в которых принимало участие минимум 1000 субъектов, для оценки безопасности. Рецензент проводил проверку и подтверждение извлеченных данных и оценки качества. Метаанализ и сравнение комбинированных данных об эффективности препаратов и взвешенные средние раз-

личия основывались на показателях специфических шкал для оценки депрессии.

На основании результатов 234 исследований не обнаружены клинически значимые различия по эффектам или эффективности препаратов при применении в рамках краткосрочного и долгосрочного лечения и поддерживающей терапии БДР. Не обнаружены различия по эффективности в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности или коморбидных расстройств. Полученные данные не свидетельствуют в пользу какого-то одного антидепрессанта второго поколения, исходя из различий в эффективности. Однако отмечено, что при выборе препарата могут быть учтены различия в начале действия и нежелательных явлениях и сравнение многих препаратов не может надежно исключить различия по эффективности в отношении БДР.

Сегодня в качестве определяющего критерия эффективности антидепрессанта выступает возможность достижения ремиссии [4, 66, 107,]. При использовании СИОЗС ремиссия достигается у 35% пациентов [27]. 4041 пациент с депрессией выраженностью свыше 14 баллов по 17 пунктам Шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D) были включены в исследование Alternatives to Relieve Depression (STAR * D), проводившееся на базе 14 университетских региональных центров, которые курировали 23 участвующие психиатрические клиники и 18 первичных медицинских клиник. Монотерапия препаратом из группы СИОЗС циталопрам в дозе более чем 40 мг в день позволила достичь ремиссии за 47 дней в 27% (по данным HAM-D), терапевтический ответ был отмечен у 47% пациентов. Еще четверть пациентов достигли ремиссии при переключении на сертралин (СИОЗС), венлафаксин-XR (ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина), или бупропион-SR (ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина). Среди больных, чьи симптомы не изменились после применения двух разных антидепрессантов, ремиссия была достигнута в 12% случаев при переводе на 12% миртазапин (42,1 мг в сутки) и 20% — на нортриптилин (96,8 мг в сутки) 12% без различий по переносимости. Из 109 больных, которые прошли три агрессивных, последовательный курса антидепрессантов без эффекта, 14% достигли ремиссии на фоне комбинированной терапии миртазапина (35,7 мг/сут) и венлафаксина-XR (210,3 мг в сутки). При терапии ингибитором моноаминоксидазы транилиципромина (36,9 мг в день) 7% больных вышли в ремиссию.

В целом, показатель ремиссии составил 67%. Вероятность ремиссии на первых двух уровнях лечения оказалась выше (20-30%), чем на двух последующих (10-20%). Как показало это многоцентровое исследование, для достижения ремиссии у большинства пациентов необходимо проведение длительной терапии в несколько шагов (уровней), в течение, по крайней мере, восьми недель умеренно высокими дозами препаратов.

Оптимистичным выглядит тот факт, что примерно у двух третей пациентов можно ожидать достижения ремиссии после четырех смен схем терапии. В то же время, исследование показало, что фармакологические различия между препаратами не приводят к значимым клиническим различиям, и нет определенного лекарства, назначив которое можно определенно перевести пациента в ремиссию после нескольких неудачных курсов терапии [82, 139].

В литературе имеются указания на эффективность лечения психотической депрессии комбинацией СИОЗС с типичными или атипичными антипсихотиками с улучшением состояния в 60-70% случаев [136]. Препараты этой группы рекомендуются для лечения шизоаффективного расстройства [68, 100, 101]. Вместе с тем в рекомендациях NICE указывается, что такие препараты, как флуоксетин, флувоксамин и пароксетин, чаще других СИОЗС вступают в интеракции [48, 113]. Флуоксетин и его метаболиты, пароксетин и в меньшей степени сертралин, обладают способностью подавлять активность цитохрома P450, поэтому может отмечаться лекарственное взаимодействие при совместном приеме с антипсихотиками, ТЦА, β -адреноблокаторами. Пароксетин и другие СИОЗС способны потенцировать действие варфарина и других антикоагулянтов. Бесспорно, в лучшую сторону отличается эсциталопрам, который обладает малым потенциалом интеракций, лишь незначительно ингибируя один из изоэнзимов (2D6) цитохрома P450 (табл. 2) [76].

Однако при исследовании *in vivo* с участием здоровых добровольцев было выявлено, что эсциталопрам ингибирует CYP2D6, о чем свиде-

тели, с дезипрамином, кломипрамином, нортриптилином, рисперидоном, тиоридазином и галоперидолом), а также с теми препаратами, для которых характерен узкий терапевтический диапазон (т.е. с флекаинидом, пропafenоном и метопрололом).

СИОЗС рекомендуются для терапии депрессии при шизофрении [18]. С учетом структурного своеобразия депрессии при шизофрении (отсутствии витализации аффекта, характерных суточных колебаний), легкой или умеренной степени тяжести, синдромального разнообразия, необходимости комбинированной терапии использование препаратов класса СИОЗС в этих случаях представляется оправданным. Низкий риск интеракций позволяет рассматривать эсциталопрам как антидепрессант, предпочтительный для комбинированной терапии антидепрессантами, антипсихотиками, соматотропными препаратами. Это делает перспективным его применение как при депрессивном эпизоде с психотическими симптомами, так и в терапии депрессии в структуре шизофрении, депрессивного варианта шизоаффективного расстройства, а также шизотипического расстройства, протекающего со значительным удельным весом аффективных нарушений.

Rush с соавторами отмечает высокую коморбидность депрессивных расстройств [137]. Показано участие в патогенезе заболеваний депрессивного спектра (обсессивно-компульсивные, панические, пищевые нарушения, деперсонализация, алгические синдромы) нарушений в серотониновой трансмиссии [110]. Блокада обратного захвата серотонина обуславливает ослабление депрессивной и обсессивно-компульсивной

Таблица 2

Ингибирование изоэнзимов Cytochrome P450

	3A4	2D6	1A2	2C19
Эсциталопрам	0	+	0	0
Циталопрам	0	+	+	0
Флуоксетин	++	+++	+	++
Пароксетин	+	+++	+	+
Сертралин	+	+	+	++

0 отсутствие ингибирования; + очень слабое ингибирование.

тельствуют, в частности, снижение клиренса метопролола, являющегося субстратом CYP2D6. Рекомендуется соблюдать осторожность и проводить коррекцию дозировки эсциталопрама в случае его одновременного назначения с лекарственными средствами, метаболизм которых осуществляется с участием данного фермента (в частно-

симптоматики, подавление агрессивного и аутоагрессивного, аддиктивного поведения, уменьшение хронического болевого синдрома. В связи с этим СИОЗС применяются для лечения не только депрессивных нарушений, но и расстройств тревожного круга, панического расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства и ряда

других психических нарушений (агрессия, импульсивное поведение и др.) [12, 22]. Parakostas подчеркивает целесообразность применения СИОЗС как препаратов выбора при коморбидности Большой депрессии и расстройств тревожного спектра, отмечает их преимущества перед другими современными антидепрессантами в связи с наиболее широким спектром терапевтической эффективности, включающем расстройства пищевого поведения, посттравматическое стрессовое, паническое, обсессивно-фобическое расстройство, генерализованную тревогу, социальную фобию [124].

Применение некоторых СИОЗС в терапии панического расстройства осложняется побочным эффектом активации, особенно на первых этапах лечения, что приводит к необходимости сопутствующего назначения бензодиазепинов. Терапия эсциталопрамом способствует достоверной редукции симптомов панического расстройства, включая частоту панических атак, агорафобию и тревогу ожидания в дозе 10-20 мг/сут, при этом существенное улучшение состояния больных достигается в течение первых 4 недель без сопутствующей терапии бензодиазепинами. В дозе 10 мг в сутки препарат в течение 8 недель дает положительный эффект в отношении генерализованной тревоги, 12 недель — социальной фобии. В целом эффективность эсциталопрама в ходе лечения и профилактики обострений тревожных расстройств доказана при проведении нескольких клинических испытаний, в которых участвовали больные с генерализованным тревожным расстройством, паническим расстройством и обсессивно-компульсивным расстройством [98, 149].

Как известно, у 70–85 % больных, перенесших депрессивный эпизод, в последующем развиваются рецидивы, а 3-4% всего населения планеты страдают рецидивирующей депрессией [167]. Риск возникновения рецидива возрастает с каждым приступом: у 50% пациентов, перенесших один депрессивный эпизод, развивается второй; у 70% больных, перенесших два депрессивных эпизода, возникает третий; у 90% пациентов, перенесших три эпизода, наступает четвертый [95, 96]. В связи с этим особое значение приобретает профилактическая терапия депрессии, которая может продолжаться неопределенно долго [70].

Вместе с тем Международная коллегия нейрпсихофармакологов (1993) отмечает, что 30% больных депрессией изначально отказываются от терапии. 25-33% пациентов прекращают прием препаратов в течение первого месяца лечения, 62% не информируют врача об изменении состояния. В целом 55-63% больных депрессией нарушают режим терапии. Отсюда актуальность выявления и учета различных факторов приверженности больных требованиям лечебного режима [13, 51, 135, 145]. Эффективность и переносимость антидепрессантов являются важными факторами успешности лечения с точки зрения комплаенса [56, 57, 105, 106, 134]. Pauket отдает побочным эф-

фектам до 50% среди возможных причин отказов на ранней стадии терапии [129].

Авторитетные исследования свидетельствуют, что СИОЗС лучше переносятся пациентами и реже вызывают отказы от лекарственной терапии [36, 103], в частности, по сравнению с ТЦА [4]. В исследовании, оценивающем мнение практикующих врачей-психиатров во Франции, показано, что из-за непереносимости препаратов отмена ТЦА наблюдалась заметно чаще, чем СИОЗС [58]. Нами было показано, что комплаенс больных депрессией (рекуррентной, органической, постшизофренической) достоверно снижается при увеличении выраженности побочных эффектов лекарственной терапии, причем у больных рекуррентным депрессивным расстройством наиболее выраженные побочные эффекты и низкий уровень комплаенса наблюдаются при комбинированном лечении антидепрессантами и атипичными нейрорептиками [25]. Возможность улучшения комплаенса больных депрессией является еще одним доводом в пользу СИОЗС, делаая удобным применение этих препаратов для долгосрочной поддерживающей терапии, в том числе комбинированной [131]. Долгосрочные испытания подтвердили эффективность такого представителя СИОЗС, как эсциталопрам, в профилактике рецидивов депрессии [84, 132].

В реальной клинической практике подбор терапии строится с опорой на синдромологический принцип, что отвечает традиционным представлениям отечественной психиатрии о значении актуальной клинической структуры психического расстройства для терапевтической тактики [28]. При реализации такого подхода в отношении депрессии неизбежны трудности, обусловленные многослойностью и многогранностью, неспецифичностью депрессивного синдрома. Классическая депрессивная триада не охватывает всей широты депрессивного психопатологического пространства [14, 15, 16, 23]. Терапевтическая тактика нередко определяется дополнительными по отношению к депрессивной триаде составляющими, например, психотическими симптомами в виде галлюцинаций или бреда, конгруентных или неконгруентных аффекту. В этих случаях, отличающихся особой тяжестью состояния и высоким суицидальным риском, показано комбинированное лечение антидепрессантами и нейрорептиками, что повышает значение лекарственных взаимодействий [30, 53]. Решающим фактором считается характер ведущего психопатологического синдрома: чем более мономорфна его структура, тем выше терапевтический эффект. Эффект от ТЦА считается более выраженным при классических, меланхолических депрессиях с преобладанием витального аффекта тоски. Положительный результат в этих случаях достигается у 60–80% больных.

Сложность депрессивного аффекта с присоединением апатических компонентов или сочетание их с тревожными, ипохондрическими симптомами, нарастание диссоциированности синдрома с отрывом аффекта от дополнительных

симптомов (деперсонализация, навязчивость, соматические ощущения), напротив, способствуют формированию резистентности к проводимому лечению [1, 2]. Имеются указания на возможность применения антидепрессантов второго и последующих поколений как при явлениях позитивной (тоска, витальная тревога, идеи малоценности, греховности, ущерба, суицидальные мысли, ипохондрические идеи), так и негативной (болезненное бесчувствие — *anaesthesia psychica dolorosa*, явления моральной анестезии, депрессивная девитализация, апатия, ангедония, астения) аффективности [26].

Несмотря на большое число исследований, посвященных эффективности отдельных препаратов, ни одного абсолютно достоверного маркера, с помощью которого можно было бы предсказать эффективность, толерантность или безопасность лечения депрессии, пока не найдено. В последние годы акцент при выборе препарата смещается именно в сторону побочных эффектов [17, 20, 36, 49]. Ряд авторов придерживаются точки зре-

ния, что среди антидепрессантов класса СИОЗС по совокупности различных параметров, включая скорость наступления терапевтического эффекта, достижение ремиссии, безопасность применения, выделяется эсциталопрам [50, 69, 85]. Это относится и к большей эффективности препарата в отношении БДР по сравнению со многими современными антидепрессантами [87, 88, 94]. Все это позволяет рассматривать эсциталопрам как препарат «первой линии» в решении целого ряда проблем антидепрессивной терапии [90].

Таким образом, оптимизация терапии депрессии заключается в выборе антидепрессанта, исходя из соотношения безопасности и эффективности. С этой позиции СИОЗС рассматриваются как препараты первой линии терапии, у которых улучшена безопасность и расширен диапазон переносимости, включая высокую безопасность при передозировке, малый потенциал лекарственных взаимодействий в сочетании с эффективностью в отношении коморбидных с депрессией психических расстройств.

Литература

1. Аведисова А.С., Канаева Л.С., Ибрагимов Д.Ф., Люпаева Н.В. Неспецифические, психологические и биологические предикторы эффективности терапии антидепрессантами больных с депрессивными расстройствами (аналитический обзор, часть 1) // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2003. — Том 5.
2. Аведисова А.С., Канаева Л.С., Ибрагимов Д.Ф. и др. Некоторые клинические предикторы эффективности терапии антидепрессантами больных с депрессивными расстройствами (аналитический обзор, часть 1) // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2003. — Т.5.
3. Аведисова, А.С. Сексуальные дисфункции и побочные эффекты антидепрессантов/ А.С. Аведисова //Сексология. — 2003. — № 3. — С.5-11.
4. Аведисова А.С., Бородин В.И. Нежелательные явления при психофармакотерапии пограничных психических расстройств//Психиатрия и психофармакотерапия.- 2003. — Т.5.
5. А.С. Аведисова. Ремиссия: новая цель терапии и новые методы ее оценки. Психиатрия и психофармакотерапия. — 2004. — Том 6.
6. Аведисова А.С. Побочные эффекты антидепрессантов, нарушающие сексуальные функции // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005. — Т.7. — С. 322-329.
7. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Проблемы клинической оценки переносимости терапии психотропными препаратами//Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005. — Т. 7, № 1.
8. Аведисова, А.С., Бородин В.И. От нонкомплайенса к отказу от психофармакотерапии // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005. — Т. 7. — С. 316-318.
9. Аддингтон Д. Депрессия при шизофрении / Д. Аддингтон // Социальная и клиническая психиатрия. — 2006. — Т. 16, Выпуск 2. — С. 5.-9.
10. Андрусенко М.П. Антидепрессанты: соотношение особенностей нейрохимического действия и клинических эффектов при лечении депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005. — Т. 7, № 5.
11. Ахапкин Р.В. Объективная и субъективная оценки нежелательных явлений при изучении сравнительной переносимости антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2003. — Т.5. — С. 103-106.
12. Балашов А.М. Фармакологическая активность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при лечении коморбидных депрессивных расстройств // Психиатр. и психофармакотер. — 2009. — № 2. — С. 4-5.
13. Бородин В.И., Пучков И.И. Факторы, обуславливающие отказы от психофармакотерапии больных депрессивными расстройствами (обзор литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2004. — Т. 6. — С. 216-220.
14. Вертоградова О.П. Возможные подходы к типологии депрессий/ О.П. Вертоградова // Депрессии (психопатология, патогенез). — М. — 1980. — С. 9-16.
15. Вертоградова О.П., Волошин В.М. Анализ структуры депрессивной триады как диагностического и прогностического признака // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 1983. — № 8. — С. 1189-1194.
16. Вовин Р.Я., Аксенова И.О. Затяжные депрессивные состояния.- Л.: Медицина. — 1982. — 192 с.
17. Кеннеди С. Ограничения современной терапии антидепрессантами/ С. Кеннеди // Жур-

- нал неврологии и психиатрии. — 2007. — № 12. — С. 87-93.
18. Кинкулькина М.А. Депрессии при различных психических заболеваниях, клиника и лечение / Дисс. уч. ст. д.м.н. — 2007. — 285 с.
 19. Костюкова Е.Г., Граненов Г.М., Андрейчик Л.А. и др. Сравнительная эффективность флувоксамина и amitриптилина при лечении умеренной и тяжелой депрессии / В сб.: Новые достижения в терапии психических заболеваний. — М. — 2002. — С. 305-15.
 20. Малин Д.И. Побочное действие антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — Т. 4, № 5.
 21. Мосолов С.Н. Применение современных антидепрессантов в терапии депрессий / С.Н. Мосолов // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000. — Т. 1, № 1.
 22. Мосолов С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. — М. — 2007.
 23. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. — Л.: Медицина. — 1988. — 264 с.
 24. Охрана психического здоровья: проблемы и пути их решения. Отчет о Европейской конференции ВОЗ на уровне министров. — ВОЗ, 2006. — 185 с.
 25. Петрова Н.Н., Кучер Е.О. Побочные эффекты терапии и комплаенс больных депрессией // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2012. -№11. — С. 77-85.
 26. Смуглевич А.Б., Дубницкая Э.Б. Депрессия — актуальные проблемы систематики // Кардиология. — 2012. — № 112. — С. 11-20.
 27. Тейз М.Э., Энтсью А.Р., Рудольф Р.Л. Ремиссии при лечении венлафаксином и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) // Социальная и клиническая психиатрия. — 2005. — Т.15. — С. 41-48.
 28. Тиганов А.С. Аффективные расстройства и синдромообразование // Журн. невропатол. и психиатр. — 1999. — Т. 99, № 1. — С. 4-7.
 29. Aguglia E. et al. Int Clin Psychopharmacol. - 1993. — Fall 8 (3). — P.197-202.
 30. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision) // Am. J. Psychiatry. — 2000. — № 157 (suppl. 4). — P. 1-45.
 31. Anderson I.M. SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety*. — 1998. — 7(suppl 1). — P. 11-17.
 32. Anderson I.M. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability // *J. Affect. Disord.* — 2000. -Vol. 58, № 1. — P. 19-36.
 33. Anderson I.M., Edwards J.G. Guidelines For choice of selective serotonin reuptake inhibitor in depressive illness. *Advances in Psychiatric treatment*. — 2001. — V. 7. — P. 170-80.
 34. Anderson I.M. Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull*. — 2001. — V.57. — P.161-178.
 35. Anderson I.M., Ferrier N.I., Baldwin C.R. et al: Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines // *J. of Psychopharmacology*. — 2008. — № 22. — P. 330-332.
 36. Baldwin D.S., Cooper J.A., Huusom A.K. et al. A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2006. — № 21(3). — P. 159-169.
 37. Barbui C., Hotopf M. Amitriptyline. The rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomized controlled trials // *British J. Psychiatry*. — 2001. — V. 178. — P. 129-144.
 38. Bauer M. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 2: maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions / M. Bauer, P.C. Whybrow, J. Angst, et al. // *The World Journal of Biological Psychiatry*. — 2002. — № 3. — P. 69-86.
 39. Bech P., Tanghøj P., Cialdella P., Andersen H.F., Pedersen A.G. Escitalopram dose-response revisited: an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of escitalopram compared to citalopram and placebo in patients with major depression // *Int J Neuropsychopharmacol.* — 2004. — V. 7. — P. 283-290.
 40. Bielski R.J., Ventura D., Chang C.C. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. — 2004. — V. 65(9). — P. 1190-1196.
 41. Blanc S. Judgments of trained observers on adverse drug reactions/ S. Blanc, P. Leuenberger, J.P. Berger et al. // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. — 1979. — V.25. — Pt 1. — P.493-498.
 42. Bostwick, J.M. Affective disorders and suicide risk: a reexamination/ J.M. Bostwick, V.S. Pankratz // *American Journal of Psychiatry*. — 2000. — V.157. — P.1925-1932.
 43. Boulenger J.P., Huusom A.K., Florea J., Bækdal T., Sarchiapone M. A comparative study of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Curr Med Res Opin* — 2006. — V. 22(7). — P. 1331-1341.
 44. Bouwer, C.D. Phasic craving for carbohydrate observed with citalopram/ C.D. Bouwer, B.H. Harvey // *International Clinical Psychopharmacology*. — 1996. — V.11. — P.273-278.
 45. Burke W.J., Cergel I., Bose A. Fixed dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients // *J. Clin. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 63. — P.331-336.
 46. Cartlehner G., A. Hansen R., Morgan L., Thaler K., Lux L., Van Noord M., Mager U., Thieda P., Gaynes B., Wilkins T., Strobelberger M., Lloyd S., Сравнительные преимущества и риски антидепрессантов второго поколения при лечении

- большого депрессивного расстройства // *Ann Intern Med.* – 2011. – V.155. – P.772-785.
47. Cheeta, S. Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998-2000 / S. Cheeta, F. Schifano, A. Oyefeso // *British Journal of Psychiatry.* – 2004. – V. 184. – P. 41-47.
 48. Cipriani A., Barbui C., Brambilla P., Furukawa T.A., Hotopf M., Geddes J.R. Are all antidepressants really the same? The case of fluoxetine: a systematic review // *J Clin Psychiatry.* – 2006. – № 67. – P. 850-864.
 49. Cipriani A., Nosu M., Barbui C. What is a risk ratio? // *Epidemiol Psichiatr Soc.* – 2007. – №16. – P. 20-21.
 50. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G., Geddes J.R., Higgins J.P., Churchill R., Watanabe N., Nakagawa A., Omori I.M., McGuire H., Tansella M., Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet.* – 2009. – № 373. – P. 746-758.
 51. Clary C. Psychiatric inpatient's knowledge of medication at hospital discharge/ C. Clary, A. Dever E., Schweizer // *Hospital and Community Psychiatry.* – 1990. – V. 41. – P. 1203-1211.
 52. Colonna L., Andersen H.F., Reines E.H. A randomized, double-blind, 24-week study of escitalopram (10 mg/day) versus citalopram (20 mg/day) in primary care patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* – 2005. – V. 21. – P. 1659-1668.
 53. Coryell W. The treatment of psychotic depression // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998. – № 59. – P. 22-27.
 54. Costa e Silva J. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – V. 59. – P. 352-357.
 55. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders // *Bull. WHO.* – 2000. – Vol. 78, № 4. – P. 413-426.
 56. Demyttenare K. Noncompliance with antidepressants: who's blame? // *International Clinical psychopharmacology.* – 1998. – № 13 (suppl 2.). – P. 19-25.
 57. Demyttenaere K. Compliance with antidepressant therapy and antidepressant discontinuation symptoms / K. Demyttenaere, Haddad P. // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 2000. – V. 101. – P. 50-56.
 58. Depont F. Antidepressants: psychiatrists' opinions and clinical practice/ F. Depont, S. Rambelomanana, S. Le Puil et al. // *Acta Psychiatrica Scandinavica* – 2003. – V.108. – P.24-31.
 59. Diem, S. J. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women/ S. J. Diem, T. L. Blackwell, K. L. Stone et al. // *Archive of Internal Medicine.* – 2007. – V. 167. – P. 1240-1245.
 60. Emslie G.J., Heiligenstein J.H., Hoog S.L., et al. Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2004. – №43. – P.1397-1405.
 61. Entsuah R, Huang H, Thase M. Response and Remission Rates in Different Subpopulations With Major Depressive Disorder Administered Venlafaxine, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, or Placebo. *J Clin Psychiatry* – 2001. – V. 62. – P. 869-877.
 62. Fava M., Amsterdam J.D., Deltito J.A. A double-blind study of paroxetine, fluoxetine, and placebo in outpatients with major depression // *Ann Clin Psychiatry.* – 1998. – № 10. – P. 145-50.
 63. Fava M., Rosenbaum J.F., Hoog S.L., Tepner R.G., Kopp J.B., Nilsson M.E. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression // *J Affect Disord.* – 2000. – № 59. – P. 119-26.
 64. Fava M., Judge R., Hoog S.L., et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry.* – 2000. – V.61. – P.863-867.
 65. Fava M., Hoog S.L., Judge R.A., Kopp J.B., Nilsson M.E., Gonzales J.S. Acute efficacy of fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder including effects of baseline insomnia // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – № 22. – P. 137-147.
 66. Fava C.A., Ruini C., Belaise C. The concept of recovery in major depression // *Psychol Med.* – 2007. – V. 48. – P. 103-111.
 67. Ferguson J.M. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability, Primary Care Companion // *Journal of Clinical Psychiatry.* – 2001. – V. 3. – P. 22-27.
 68. Flynn J., Grieger T.A., Benedek D.M. Pharmacologic treatment of hospitalized patients with schizoaffective disorder. *Psychiatric Services (Washington, D.C.).* – 2002. – V. 53. – P. 94-96.
 69. Francois C., Toumi M., Aakhus A.M., Hansen K. A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram, a new selective serotonin reuptake inhibitor // *Eur. J. Health Econom.* – 2003. – Vol.4. – P. 12-19.
 70. Geddes J.R., Carney S.M., Davies C. et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review // *Lancet.* – 2003. – № 361. – P. 653-661.
 71. Geddes J.R. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus other antidepressants for depression / J.R. Geddes, N. Freemantle, J. Mason et al. / *The Cochrane Library (Cochrane Review).* – 2006. – Vol. 1.
 72. German J., Korotzer A., Su G. Efficacy Comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectrums.* – 2002. – № 7(4). – P. 40-44.
 73. Gilaberte I, Montejo AL, de la Gandara J, et al, for the Fluoxetine Long-Term Study Group. Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study// *J. Clin Psychopharmacol.* – 2001. – № 21(4). – P. 417-424.

74. Goldstein D, Wilson M, Thompson V, et al. Long-term fluoxetine treatment of bulimia nervosa. *Fluoxetine Bulimia Nervosa Research Group. BJP Rev Books.* — 1995. — V. 166(5). — P. 660-666
75. Gregory, E.S. Suicide risk during antidepressants treatment/ E.S. Gregory, J. Savarino, B. Operskalski et al. // *American Journal of Psychiatry.* — 2006. — V. 163, № 1. — P. 41-47.
76. Gutierrez M., Rosenberg J., Abramowitz W. An evaluation of the potential for pharmacokinetic interaction between escitalopram and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. *Clin Ther.* — 2003. — V. 25. — P. 1200-1210.
77. Hakkarainen H., Tanghoj P. *American Association of Geriatric Psychiatry, San Diego, California, 1998 Data on file, Forest Laboratories, Inc.* — 1997.
78. Kampman O., Poutanen O., Illi A., Setälä-Soikkeli E., Viikki M., Nuolivirta T., Leinonen E. Temperament profiles, major depression, and response to treatment with SSRIs in psychiatric outpatients // *Eur Psychiatry.* — 2012. — № 27(4). — P. 245-249.
79. Hansen, R., Gaynes, B., Thieda, P., Gartlehner, G., Veauagh-Geiss, A., Krebs, E., & Lohr, K. *Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. Psychiatric Services.* — 2008. — № 59. — P. 1121-1130.
80. Hindmarch, I., Kimber, S., and Cockle, S. M. (2000). Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int. Clin. Psychopharmacol.* — V. 15. — P. 305-318.
81. Hirschfeld, R.M.. *Social functioning in depression: a review/ R.M. Hirschfeld, S.A. Montgomery, M.B. Keller et al. // Journal of Clinical Psychiatry.* — 2000. — V. 61. — P. 268- 275.
82. Howland RH. *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D). Part 2: Study outcomes. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* — 2008 — V. 46(10). — P. 21-24.
83. Kasper S, Kapfhammer H-P, Kalousek M. *Suizidalität. Konsensus-Statement – State of the art 2005. CliniCum Psy.* — 2005. — V. 5.
84. Kasper S, Lemming OM, de Swart H. Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder in elderly patients // *Neuropsychobiology.* — 2006. — V. 54. — P. 152-159.
85. Kasper S, Spadone C, Verpillat P, Angst J. Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: results of a pooled analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* — 2006. — V. 21(2). — P. 105-110.
86. Kasper S, Baldwin D.S., Larsson Lönn S., Boulenger J.P. Superiority of escitalopram to paroxetine in the treatment of depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* — 2009. — V. 19(4). — P. 229-237.
87. Kennedy S.H., Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci.* — 2006. — V. 31(2). — P. 122-131.
88. Kennedy S.H., Andersen H.F., Thase M.E. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* — 2009. — V. 25(1). — P. 161-175.
89. Kessler R.C. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) / R.C. Kessler, P. Berglund, O. Demler et al. / *JAMA.* — 2003.- Vol. 289, № 23.- P. 3095-3105.
90. Kirino E., Escitalopram for the management of major depressive disorder: a review of its efficacy, safety, and patient acceptability // *Dove Medical Press Ltd. Patient Preference and Adherence.* — 2012. — V.6. — P. 853-861.
91. Kornstein S.G. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression // *Am J Psychiatry.* — 2000. — V.157(9). — P. 1445-1452.
92. Kornstein S.G., Schatzberg A.F., Thase M.E., Yonkers K.A., McCullough J.P., Keitner G.I., Gelenberg A.J., Ryan C.E., Hess A.L., Harrison W., Davis S.M., Keller M.B. Gender differences in chronic major and double depression // *J Affect Disord.* 2000 Oct; V. 60(1). — P. 1-11.
93. Kornstein S.G., Bose A., Li D. Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: a randomized, placebo-controlled trial// *J Clin Psychiatry.* — 2006. — V 67(11). — P. 1767-1775.
94. Kornstein S.G., Li D., Mao Y., et al. Escitalopram versus SNRI antidepressants in the acute treatment of major depressive disorder: integrative analysis of four double-blind, randomized clinical trials. *CNS Spectr.* — 2009. — V.14(6). — P.326-333.
95. Kupfer D.J. Long-term treatment of depression // *J Clin Psychiatry/* — 1991. — V.52 Suppl. — P.28-34.
96. Kupfer D. J., Frank. E., Perel J. M., Cornes C., Mallinger A. G., Thase M. E., McEachran A. B., Grochocinski V. J. **Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression// Archives of general psychiatry.** — 1992. — V. 49. — P. 769-773.
97. Kupfer D. Depression: a major contributor to worldwide disease burden / D.Kupfer // *International Medical News.* — 1999. — Vol. 2. — P. 1-2.
98. Lader M., Stender K. et al. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo- controlled, fixed-dose study. — 2004. — Vol. 19. — P. 241-248.
99. Lepola U.M., Loft H., Reines E.H. Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care//*Int Clin Psychopharmacol.* — 2003. — V. 18. — P. 211-217.
100. Marneros A. Schizoaffective disorder: clinical aspects, differential diagnosis, and treatment / A. Marneros // *Current. Psychiatry Rep.* — 2003. — V. 5, № 3. — P. 202-205.
101. McElroy S.L. An overview of the treatment of schizoaffective disorder / S.L. McElroy, P.E. Keck Jr., S.M. Strakowski // *J. Clin. Psychiatry.* — 1999. — V. 60.- Suppl. 5 — P. 16-21.

102. Michelson D., Amsterdam J.D., Quitkin F.M., et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry*. — 1999. — V.156. — P.1170–1176.
103. Michelson D., Fava M., Amsterdam J. et al. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment: double-blind, placebo-controlled trial// *Br J Psychiatry*. — 2000. — № 176(4). — P. 363–368.
104. Mintz, J. Treatments of depression and functional capacity to work / J. Mintz, L.I. Mintz, M.J. Arruda et al. // *Archives of General Psychiatry*. — 1992. — V. 49.- P.761-768.
105. Mitchell, A. J. Depressed patients and treatment adherence/ A. J. Mitchell // *Lancet*. — 2006. — V.367. — P.2041–2043.
106. Mitchell, A. J. Why don't patients take their medicine?/ A. J. Mitchell, T. Selmens // *Advances in Psychiatric Treatment*. — 2007. — V.13. — P.336–346.
107. Moller H.J., Demyttenaere K, Sacchetti E et al. Improving the chance of recovery from the short- and long-term consequences of depression // *Int Clin Psychopharmacol*. — 2003. — № 18. — P. 221–225.
108. Montgomery S.A., Reimtz P.E., Zivkov M. Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. — 1998. — V. 13(2). — P. 63–73.
109. Montgomery S.A., Loft H., Sanchez C. et al. Escitalopram (S- enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicated from a rat model// *Pharmacol. Toxicol*. — 2001. — Vol. 88. — P. 282–286.
110. Montgomery A., Rose, I.C., Herberg, L.J. 5-HT1A agonists and dopamine: the effects of 8-OH-DPAT and buspirone on brain-stimulation reward// *J. Neural Transm. Gen*. — 1991.- Sect. 83. — P. 139–148.
111. Mukai Y, Tampi RR. Treatment of depression in the elderly: a review of the recent literature on the efficacy of single- versus dual-action antidepressants // *Clin Ther*. — 2009. — V. 31(5). — P. 945–61.
112. Munizza C., Olivieri L., Di Loreto G., et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. — 2006. — V. 22(9). — P. 1703–1713.
113. National Institute for Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. National clinical practice guideline number 23. London (UK): The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2004.
114. Nelson J.C., Lu Pritchett Y., Martynov O., et al. The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. — 2006. — V. 8(4). — P. 212–219.
115. Nemeroff C.B., Entsuah R., Benattia I., et al. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry*. 2008. — V. 63(4). — P. 424–434.
116. Nierenberg A.A. Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches // *J Clin Psychiatry*. — 1990. — № 25. — P. 1171–1180.
117. Nierenberg A.A., Farabaugh A.H., Alpert J.E., Gordon J., Worthington J.J., Rosenbaum JF, Fava M. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment // *Am. J. Psychiatry*. — 2000. — №157. — P. 1423–1428.
118. Nierenberg A. A. review of treatment-resistant depression. Program and abstracts of the XII World Congress of Psychiatry; August. 24–29, 2002.
119. Nurnberg H.G. Managing treatment-emergent sexual dysfunction associated with serotonergic antidepressants: before and after sildenafil / H.G. Nurnberg // *Journal of Psychiatric Practice*. — 2001. — V. 7. — P. 92–108.
120. Papakostas G.I. Limitations of contemporary antidepressants: tolerability. *J Clin Psychiatry*. — 2007. V. 68(suppl 10). — P. 11–17.
121. Papakostas G.I., Thase M.E., Fava M., Nelson J.C., Shelton R.C. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? a meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry*. — 2007. — V. 62(11). — P. 1217–1227.
122. Papakostas G.I., Nelson J.C., Kasper S., et al. A meta-analysis of clinical trials comparing reboxetine, a norepinephrine reuptake inhibitor, with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. — 2008. — V. 18(2). — P. 122–127.
123. Papakostas G.I. Initial treatment approaches for patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. — 2009. — V.70. — P.18.
124. Papakostas G. The Efficacy, Tolerability, and Safety of Contemporary Antidepressants // *J Clin Psychiatry* 2010;71[suppl E1].
125. Parker G. Differential effectiveness of newer and older antidepressants appears mediated by an age effect on the phenotypic expression of depression/ G. Parker // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. — 2002. — V. 106.- P. 168–170.
126. Patterson W.M. Fluoxetine-induced sexual dysfunction/ W.M. Patterson // *Journal of Clinical Psychiatry*. — 1993. — V. 54., № 2. — P. 71.
127. Paykel E.S. Epidemiology of refractory depression./ E.S. Paykel// *In: Refractory depression: Current strategies and future directions.*- Chichester: J. Wiley & Sons. — 1994. — P. 3–17.
128. Paykel E.S., Ramana R., Cooper Z. et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med*. — 1995.
129. Paykel E.S. Continuation and maintenance therapy in depression// *British Medical Bulletin*. — 2001. — № 57. — P. 145–159.
130. Pedersen A.G. Escitalopram and suicidality in adult depression and anxiety. *Int Clin Psychopharmacol*. — 2005. — V. 20(3). — P. 139–143.

131. Ramana R. Medication received by patients with depression following the acute episode: adequacy and relation to outcome/ R. Ramana, E.S. Paykel, P.G. Surtees and al. // *British Journal of Psychiatry*. — 1999. — V. 174. — P. 128-134.
132. Rapaport M.H., Bose A., Zeng H. Escitalopram Continuation Treatment Prevent Relaps of Depressive Episodes // *J Clin Psychiatry*. — 2004. — Vol. 65.- P. 44-49.
133. Rapaport, M.H. Quality-of-Life Impairment in Depressive and Anxiety Disorders / M.H.Rapaport, C.Clary, R.Fayyad et al. // *American Journal of Psychiatry*. — 2005. — Vol. 162. — P. 1171-1178.
134. Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved // *Front. Pharmacol.*-2013. — V.4. — P.45.
135. Roose S.P. Compliance: the impacts of adverse events and tolerability on the physician's treatment decisions/ S.P. Roose // *European Neuropsychopharmacology*.-2003. — V. 13(suppl.). — P.85-92.
136. Rothschild A.J., Williamson D.J., Tohen M.F., Schatzberg A., Andersen S.W., Van Campen L.E., Sanger T.M., Tollefson G.D. (2004) A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *J Clin Psychopharmacol* - V. 24. — P. 365-373.
137. Rush A.J., Zimmerman M., Wisniewski S.R., et al. Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: demographic and clinical features. *J Affect Disord.* - 2005. - V. 87(1). - P. 43-55.
138. Rush A.J., Bose A. Escitalopram in clinical practice: Results of an open-label trial in a naturalistic setting. *Depress Anxiety*. - 2005. - V. 21. - P. 26-32.
139. Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R., et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report//*American Journal of Psychiatry*. — 2006. — № 163. — P. 1905-1917.
140. Saag K. Balancing benefits and potential skeletal risks of serotonin reuptake inhibitors / K. Saag // *Archive of Internal Medicine*. — 2007. — V. 167. — P. 1231-1232.
141. Sánchez C. The pharmacology of citalopram enantiomers: the antagonism by R-citalopram on the effect of S-citalopram // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. — 2006. — № 99. — P. 91-95.
142. Serretti A., Chiesa A. Treatment-Emergent sexual dysfunction related to antidepressants // *J. Clin Psychopharmacol*. — 2009. — Vol. 29, №3.
143. Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight — a comprehensive review and meta-analysis // *J Clin Psychiatry*. — 2010. — № 71(10). — P. 1259-1272.
144. Sir A, D'Souza RF, Uguz S, et al. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. *J Clin Psychiatry*. — 2005. — V. 66(10). — P. 1312-1320.
145. Sleath, B. Hispanic ethnicity, physician-patient communication, and antidepressant adherence/ B. Sleath, R. H. Rubin, S.A. Huston // *Comprehensive Psychiatry*. — 2003. — V.44. — P. 198-204.
146. Smith, S.M. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication/ S.M. Smith, V. O'Keane, R. Murray // *British Journal of Psychiatry*. — 2002. -V. 181. — P. 49-55.
147. Song F. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability/ F. Song, N. Freemantle, T.A. Sheldon et al. // *British Medical Journal*. — 1993. — V. 306. — P. 683-687.
148. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
149. Stahl S., Gergel I., Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial//*J Clin Psychiatry*. — 2003. -№ 64. — P. 1322-1327.
150. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*. 3-d ed. Cambridge, 2008.
151. Tarek, A.H. Suicidaliti in pediatric patients treated with antidepressants drugs/ A.H. Tarek, T. Laughren, J. Racoosin // *Archives of General Psychiatry*. — 2006. — V. 63. — P. 332-339.
152. **Thase M.E., Rush A.J. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiat*. — 1997. — V. 58 (suppl. 13). — P. 23-29.**
153. Thase M.E., Entsuah A.R., Rudolph R.L.. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*. — 2001. — V. 178(3). — P. 234-241.
154. Thase M.E., Nierenberg A.A., Keller M.B., et al. For the Relapse Prevention Study Group. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry*. — 2001. — V.62(10). — P.782-788.
155. Thase M.E. Achieving remission and managing relapse in depression. *Clin Psychiat*. — 2003. — V. 64 (suppl. 18). — P. 3-7.
156. Thase M.E., Haight B.R., Richard N., et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. — 2005. -V.66(8). — P.974-981.
157. Thomsen P.H. Child and adolescent obsessive-compulsive disorder treated with citalopram: findings from an open trial of 23 cases. *Child Adolescent Psychopharmacol*. — 1997. — V. 7 (3). — P. 157-66.
158. *Treatment of Major Depression. Clinical Practice Guideline, №5*. Rockville, MD. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR Publication No 93-0551. April 1993.
159. Wade A., Rosenberg C. Citalopram in general practice: its efficacy and tolerability *Primary care psychiatry*. — 2001. — V. 7 (4). — P. 123-8.

160. Wells K.B. *The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study* / K.B. Wells, A. Stewart, R.D. Hays et al. // *JAMA*. - 1989. - V. 262 - P. 914-919.
161. Wise T.N., Perahia D.G., Pangallo B.A., et al. *Effects of the antidepressant duloxetine on body weight: analyses of 10 clinical studies*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. - 2006. - V. 8(5). - P. 269-278.
162. World Health Organization. *Depression*. Available from URL: http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/definition/en/
163. Zajecka J.M., Albano D. **SNRIs in the management of acute major depressive disorder** // *J Clin Psychiat.* - 2004. - V. 65 (suppl. 17). - P. 11-18.
164. Zimmerman M., Posternak M.A., Ruggero C.J.: *Impact of study design on the results of continuation studies of antidepressants* // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. - 2007. - V. 27. - P. 177-181.
165. Zimmerman M, Posternak M.A., Chelminski I. *Symptom severity and exclusion from antidepressant efficacy trials* // *J Clin Psychopharmacol.* - 2002. - V. 22. - P. 610-614.
166. *Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness: CRD's Guidance for Those Carrying Out or Commissioning Reviews*. CRD report no 4, 2nd ed. York, United Kingdom, Centre for Reviews and Dissemination, 2001
167. Ustun T., Sartorius N. *Mental illness in general health practice* // *An. international study*. - 1995. - № 4. - P. 219-231.
168. Young, H.N. // *Types of information physicians provide when prescribing antidepressants*/ H.N. Young, R.A. Bell, R.M. Epstein et al. // *Journal of General Internal Medicine*. - 2006. - V. 21. - P. 1172-1177.

Сведения об авторе

Петрова Наталия Николаевна — зав. кафедрой психиатрии и наркологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: petrova_nn@mail.ru