

Данилов Д.С.

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова и Научно-образовательный клинический центр «Психическое здоровье» ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история

Изложены исторические предпосылки создания антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина (СИОЗС): обнаружение снижения концентрации серотонина в различных тканях у больных депрессией, установление увеличения концентрации серотонина при лечении больных депрессией трициклическими антидепрессантами, формулирование серотонинергической теории патогенеза депрессии. Последовательно описана история введения в клиническую практику отдельных представителей СИОЗС: флуоксетина, зимелидина, флувоксамина, индалпина, циталопрама, сертралина, пароксетина и эсциталопрама. Представлены данные из истории изучения механизма действия СИОЗС: от теории о значении увеличения концентрации серотонина в синаптической щели до современного понимания сложных последовательных внутриклеточных перестроек на уровне постсинаптического нейрона. Подробно рассмотрена история изучения эффективности СИОЗС при лечении депрессий. Акцент сделан на причинах парадоксального различия в оценках эффективности терапии СИОЗС в сравнении с другими группами антидепрессантов на различных этапах развития психофармакологии. Описана роль маркетинговых технологий в распространении данных об эффективности той или иной группы антидепрессантов. Проанализировано практическое значение различий отдельных представителей СИОЗС: мощности угнетения обратного захвата серотонина, степени селективности действия в отношении серотонинергической системы, вероятности неблагоприятного фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными средствами, длительности периода полувыведения, быстроты достижения терапевтической дозы. Обсуждается вопрос о возможности и рациональности дифференцированного выбора различных представителей СИОЗС при лечении депрессий на современном этапе. Высказано мнение о необходимости продолжения научных исследований для уточнения места СИОЗС при лечении депрессий среди других групп современных антидепрессантов.

Ключевые слова: антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; история введения в клиническую практику; история изучения механизма действия; история оценки эффективности при лечении депрессий; дифференцированный выбор терапии.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Данилов; clinica2001@inbox.ru

Для ссылки: Данилов Д.С. Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;(1):66–74.

Antidepressants are selective serotonin neuronal reuptake inhibitors: 40-year history

Danilov D.S.

*S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry and «Mental Health» Research, Education and Clinical Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021*

The paper presents historical prerequisites for designing antidepressants from a group of selective serotonin neuronal reuptake inhibitors (SSRIs): to determine a lower serotonin concentration in the different tissues of depressed patients; to establish a higher serotonin concentration in the treatment of depressed patients with tricyclic antidepressants, and to formulate the serotonergic theory of depression. It also provides a consecutive account of the history of clinical introduction of individual SSRI representatives, such as fluoxetine, zimelidine, fluvoxamine, indalpine, citalopram, sertraline, paroxetine, and escitalopram. There are data from the history of studying the mechanism of SSRI action: from the theory of the importance of an increase in the concentration of serotonin in the synaptic cleft to the current understanding of complex successive intracellular rearrangements at the level of the postsynaptic neuron. The history of studying the efficacy of SSRIs in treating depression is considered in detail. Emphasis is laid on the reasons for a paradoxical difference in the evaluations of the efficiency of therapy with SSRIs versus other groups of antidepressants at different developmental stages of psychopharmacology. The role of marketing technologies in disseminating the data on the efficacy of this or that group of antidepressants is described. The practical significance of differences in individ-

ual SSRI representatives (the potency of serotonin uptake inhibition; the degree of selectivity and activity against the serotonergic system; the likelihood of an unfavorable pharmacokinetic interaction with other drugs; the half-life of elimination; the quickness of achieving a therapeutic dose) is analyzed. Whether it is possible and reasonable to differentially choose different SSRI representatives in the treatment of depressions at the present stage is discussed. The authors state their belief that researches should be continued to specify the place of SSRIs among other groups of current antidepressants for the treatment of depressions.

Key words: antidepressants; selective serotonin reuptake inhibitors; history of introduction into clinical practice; history of studying the mechanism of action; history of evaluating effectiveness in the treatment of depressions; differentiated choice of therapy.

Contact: Dmitry Sergeevich Danilov; clinica2001@inbox.ru

For reference: Danilov DS. Antidepressants are selective serotonin neuronal reuptake inhibitors: 40-year history. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):66–74.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-66-74>

История введения в клиническую практику различных антидепрессантов отражается в их обширном арсенале, которым располагает психиатрия в настоящее время: необратимые и обратимые (неселективные и селективные) ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов (трициклические антидепрессанты – ТЦА), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, полуселективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), блокаторы серотониновых и адренорецепторов, ингибиторы обратного захвата моноаминов – блокаторы моноаминовых рецепторов, мелатонинергические антагонисты серотониновых рецепторов и др. Несмотря на многообразие антидепрессантов, среди психиатров и больных наибольшей популярностью пользуются ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов и особенно СИОЗС [1, 2]. Представители других клинико-фармакологических групп применяются в клинической практике реже или почти не используются.

Создание СИОЗС стало возможным благодаря нескольким событиям, произошедшим в 60-е годы XX в. В 1960 г. группа шотландских исследователей во главе с E. Marshall продемонстрировала способность ТЦА блокировать захват серотонина тромбоцитами человека. Несколькими годами позже в Великобритании и Нидерландах были получены данные об участии серотонина в реализации антидепрессивного эффекта ИМАО. В 1968 г. шведский фар-

маколог A. Carlsson¹ и его коллеги из университета Гетеборга установили способность ТЦА имипрамина блокировать обратный захват серотонина в головном мозге. Примерно в это же время были получены данные о снижении концентрации серотонина и его метаболитов в спинномозговой жидкости больных депрессией и в головном мозге больных депрессией, совершивших суицид. Логическим завершением этих событий стало формулирование в 1969 г. советскими психофармакологами И.П. Лапиным² и Г.Ф. Оксенкругом³ основ серотонинергической теории патогенеза депрессии [3] (в противовес катехоламинергической теории патогенеза аффективных расстройств, которая появилась несколькими годами ранее благодаря исследованиям американского психиатра J. Schildkraut⁴). Эти достижения стимулировали исследователей к поиску новых антидепрессантов, механизм действия которых должен был заключаться в избирательном блокировании обратного захвата серотонина без влияния на другие нейромедиаторные системы головного мозга и вегетативной нервной системы. По замыслу исследователей, создание серотонинергических средств, лишенных активности в отношении других нейромедиаторных систем, позволило бы создать антидепрессанты столь же эффективные, как ТЦА, но лишенные их побочных эффектов. Процесс поиска первых серотонинергических антидепрессантов упростился благодаря развитию в 60-е годы XX в. технологий, позволяющих изучать активность нейромедиаторов в лабораторных условиях. Одной из таких технологий стали препараты синапсом (отде-

¹ Арвид Карлссон (р. 1923), шведский психофармаколог. В 1957 г. описал нейромедиаторную функцию дофамина. Установил участие этого нейромедиатора в патогенезе болезни Паркинсона. Благодаря его исследованиям была сформулирована дофаминергическая теория патогенеза шизофрении. В 2000 г. был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины за исследование роли дофамина в функционировании ЦНС.

² Изяслав Петрович Лапин (1930–2012), российский фармаколог, профессор, руководитель лаборатории психофармакологии Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, член зарубежных научных организаций. В 1969 г. в журнале «Lancet» опубликовал статью «Интенсификация центральных серотонинергических процессов в качестве возможной детерминанты тимолептического эффекта». В СССР эти данные были опубликованы в 1969 г. в «Трудах Ленинградского НИПНИ им. В.М. Бехтерева» (т. 81, с. 88–101).

³ Григорий Файвович Оксенкруг (р. 1941), известный психофармаколог. Будучи аспирантом И.П. Лапина, выступил в качестве соавтора статьи «Интенсификация центральных серотонинергических процессов в качестве возможной детерминанты тимолептического эффекта». Эмигрировал в США, в настоящее время успешно работает в университете Тафтса в Бостоне.

⁴ Джозеф Шилдкраут (1934–2006), американский психиатр, профессор, руководитель нейропсихофармакологической лаборатории Массачусетского центра психического здоровья, главный редактор «Journal of Psychiatric Research». В 1965 г. в «American Journal of Psychiatry» опубликовал статью, в которой предположил, что развитие депрессии связано со снижением уровня катехоламинов (особенно норадреналина) в синаптической щели, тогда как развитие мании – с его повышением. В 1967 г. в этом же издании представил (в соавторстве) данные о том, что применение солей лития при лечении мании приводит к снижению уровня норадреналина в головном мозге. В течение нескольких последующих лет в журналах «Science» и «New England Journal of Medicine» им были опубликованы (в том числе в соавторстве) еще несколько статей, содержавших более углубленный анализ катехоламинергической теории патогенеза аффективных расстройств.

ленные от аксона пресинаптические нервные окончания с сохранением большинства их физиологических функций) головного мозга лабораторных животных. В результате впервые в истории психофармакологии новая группа антидепрессантов — СИОЗС — была создана при помощи целенаправленных нейрхимических исследований, а не благодаря случайности, как это происходило ранее при появлении ИМАО и ТЦА.

Первые публикации, посвященные СИОЗС, появились в периодической печати 40 лет назад⁵. В 1974 г. в журнале «Life Sciences» последовательно было представлено несколько статей, в которых описывалась способность химического соединения «Lilly 110140» подавлять обратный захват серотонина в головном мозге лабораторных животных [4, 5]. «Lilly 110140» было разработано под руководством биохимика D. Wong в лаборатории американской фармацевтической компании «Eli Lilly». Патент на изобретение этого соединения был получен в 1974 г. В дальнейшем «Lilly 110140» получило название «флуоксетин»⁶. Двумя годами позже в журнале «Acta Pharmacologica et Toxicologica» были представлены данные об избирательной серотонинергической активности соединения «N102/09» [6], разработанного A. Carlsson и его коллегами из шведской фармацевтической компании «Astra». Впоследствии оно получило название «зимелидин». Хотя первая публикация о зимелидине была представлена в периодической печати через 2 года после появления публикации о флуоксетине, зимелидин является родоначальником группы СИОЗС, так как патент на его изобретение был получен в 1971 г. Незнание этого факта широкой аудитории приводит к ошибочному представлению о флуоксетине как о родоначальнике антидепрессантов группы СИОЗС и необходимости опровержения этого мнения создателями зимелидина [7]. В 1975 г., т. е. через год после публикации первых данных о флуоксетине, сотрудники бельгийской фармацевтической компании «Solvay» получили патент на изобретение еще одного СИОЗС — флувоксамина (экспериментальное название — DU 23000).

Зимелидин и флувоксамин были первыми представителями СИОЗС, введенными в клиническую практику. Зимелидин впервые стал доступен для применения в Швеции в 1982 г., а флувоксамин — в Швейцарии в 1983 г. Однако уже через год после появления на фармацевтическом рынке зимелидин был запрещен для использования из-за наблюдения при его применении в Швеции и Великобритании случаев развития синдрома Гийена—Барре⁷ (около 8 наблюдений при лечении 80 тыс. больных) и «зимелидин-индуцированного синдрома гиперчувствительности»⁸. Это событие не позволило зимелидину «выйти» на рынок лекарств в США, хотя компания «Astra» заключила соглашение с американской компанией «Merck» о совместном маркетинговом продвижении препарата⁹. Интересно, что спустя несколько де-

сятилетий было высказано мнение о переоценке значения синдрома Гийена—Барре в ограничении использования зимелидина, поскольку случаев заболевания при проведении новых клинических исследований выявлено не было [8]. В отличие от зимелидина, флувоксамин стал широко использоваться для лечения депрессий по всему миру, кроме США, где он применяется только при терапии некоторых форм невротозов (обсессивно-компульсивное расстройство).

Драматичную судьбу зимелидина разделил еще один серотонинергический антидепрессант — индалпин (название экспериментального средства — «LM-5008»), разработанный G. le Fur во второй половине 70-х годов XX в. во французской фармацевтической компании «Fournier Freres» (подразделение компании «Pharmusa», в дальнейшем — «Rhone Poulenc»). Будучи главой лаборатории «Fournier Freres», G. le Fur в 1977 г. опубликовал результаты первых исследований серотонинергической активности «LM-5008», обнаруженной в препаратах синаптосом головного мозга лабораторных животных и в тромбоцитах человека. Индалпин был введен в клиническую практику в 1982 г., вскоре после появления зимелидина. Практикующие психиатры возлагали большие надежды на терапию индалпином, которые были основаны на положительном опыте его использования в случаях малой эффективности лечения другими антидепрессантами. Однако в течение нескольких лет применения индалпина появились описания случаев развития нейтропении у людей и злокачественных новообразований печени у лабораторных животных. И хотя их взаимосвязь с приемом индалпина не была доказана, в 1985 г. производство препарата было прекращено. Практикующие психиатры пытались повлиять на такое решение фармацевтической компании и структур, регулирующих лекарственный рынок, — примечательный пример борьбы рядовых врачей за возвращение лекарственного средства в клиническую практику.

Несмотря на то что флуоксетин был средством, описание серотонинергической активности которого появилось в периодической печати ранее, чем описание серотонинергических свойств других СИОЗС (см. выше), испытания этого препарата продлились 12 лет. Столь долгий период был связан с несколькими наблюдениями серьезных побочных эффектов терапии (например, случаев тяжелой дистонии [9]), которые заставили фармацевтическую компанию отложить подачу заявки на введение препарата в практику и продолжить исследования его переносимости и безопасности. В клинической практике флуоксетин начал применяться только в 1986 г. в Бельгии (а затем в других европейских странах) и спустя год — в США.

В 1989 г. арсенал антидепрессантов из группы СИОЗС, разрешенных для использования, дополнился циталопрамом. Он был разработан сотрудником датской ком-

⁵ Публикацию настоящей статьи планировалось приурочить к 40-летию (2014) первого описания СИОЗС в периодической печати. Однако в связи с затянувшейся подготовкой она публикуется лишь год спустя.

⁶ В настоящей статье описана история появления представителей СИОЗС, которые были введены в клиническую практику. Вместе с тем некоторые средства этой группы по различным причинам так и не приобрели облик психофармакологических препаратов. К ним, например, относятся: alaproclate (производное зимелидина), разработанный компанией «Astra», и femoxetine, разработанный компанией «Ferosan».

⁷ Остро развивающееся иммунологически обусловленное демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

⁸ Проявляется лихорадкой, головной болью, миалгиями, артралгиями и нарушением функции печени.

⁹ Чуть позже «Astra Pharmaceuticals» потерпела неудачу при попытке создания еще одного представителя СИОЗС — alaproclate — из-за его плохой переносимости.

пании «Lundbeck» К. Vogeso. К созданию этого антидепрессанта оказался причастен и А. Carlsson, который был приглашен компанией «Lundbeck» для поиска новых соединений, обладающих способностью блокировать обратный нейрональный захват серотонина. Результаты первых сравнительных рандомизированных мультицентровых исследований, проведенных в Дании, свидетельствовали о меньшей эффективности циталопрама (40 мг/сут) по сравнению с ТЦА (кломипрамин — 150 мг/сут) [10]. Несмотря на это, циталопрам был введен в клиническую практику в Дании, а затем в других странах и стал пользоваться большой популярностью.

В 1990 г. в США и Великобритании был разрешен для использования сертралин, разработанный в лаборатории компании «Pfizer». С течением времени сертралин занял прочные позиции среди других представителей СИОЗС при лечении депрессий и неврозов. Часто указывается, что одним из преимуществ сертралина перед иными серотонинергическими антидепрессантами является низкий риск фармакокинетического взаимодействия. В связи с этим любопытно мнение ирландского психиатра D. Healey, представленное им в 2004 г. в книге «Let them eat Prozac: the unhealthy relationship between the pharmaceutical industry and depression». Автор высказывает точку зрения, что данные о фармакокинетических преимуществах сертралина перед другими представителями СИОЗС (флуоксетином и пароксетином) не имеют большого практического значения, а их популяризация является не более чем маркетинговым приемом. Одновременно доказываются, что специальные обучающие программы для врачей и больных, проводимые при участии фирмы-производителя («PRIME-MD», «RHYTHMS»), направлены не на решение научно-практических задач, как это заявлялось при их проведении, а являются лишь «технологиями для повышения корпоративной прибыли».

Пароксетин, разработанный в 1978 г. группой сотрудников датской фармацевтической компании «Ferrosan» под руководством J. Vuus-Lassen, стал доступен для применения в Швеции в 1991 г. «Ferrosan» передала права на новый продукт фармацевтической компании «Beecham», позже вошедшей в состав «SmithKline». Как в случае с циталопрамом, результаты первых сравнительных рандомизированных мультицентровых исследований, проведенных при поддержке компании-производителя, свидетельствовали о меньшей эффективности пароксетина (30 мг/сут) по сравнению с ТЦА (кломипрамин 150 мг/сут) [11]. Эти данные первоначально привели к разочарованию фирмы-производителя и задержке введения препарата в клиническую практику. Парадоксально, но, учитывая современные позиции (антидепрессанты с меньшей селективностью действия в отношении той или иной моноаминергической системы бо-

лее эффективны, чем высокоселективные средства), можно предположить, что эффективность пароксетина превышает эффективность других СИОЗС (среди всех СИОЗС пароксетин обладает наименьшей селективностью действия).

Наконец, в 2001 г. в Швеции для лечения депрессий и панического расстройства был разрешен последний представитель группы СИОЗС — эсциталопрам (левосторонний энантиомер циталопрама)¹⁰. Эсциталопрам был получен в 1997 г. специалистами датской компании «Lundbeck» при помощи выделения из молекулы циталопрама его левостороннего энантиомера (правосторонний энантиомер циталопрама не обладает нейрхимической активностью). Это стало возможным благодаря появлению новой технологии выделения энантиомеров из их рацемических смесей¹¹. В расчете на быстрое разрешение для применения в США к разработке препарата была привлечена американская компания «Forest Laboratories». На создание эсциталопрама потребовалось всего 4 года. Результаты первых клинических испытаний были опубликованы в 2000 г. в ежегодном отчете компании «Lundbeck» [12]. В 2002 г., т. е. через год после начала использования эсциталопрама в Швеции, он был разрешен для применения во многих европейских странах и в США. Интересно, что эсциталопрам был введен в практику позже появления представителей нового поколения антидепрессантов — ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин и милнаципран). Этот факт, однако, не помешал эсциталопраму завоевать популярность при лечении депрессий.

После появления эсциталопрама попытки расширения группы СИОЗС были сокращены. Одно из последних средств — дапоксетин — было создано специалистами компании «Eli Lilly» (в дальнейшем патент был передан другой фармацевтической компании) при помощи выделения нейрхимически активного правостороннего энантиомера из рацемической смеси вещества «LY 243917». Однако дапоксетин оказался непригодным для лечения депрессий из-за очень короткого периода полувыведения (при однократном приеме он составляет около 1,5 ч), но стал применяться для коррекции преждевременной эякуляции¹². В 2013 г. в европейскую и североамериканскую практику датской компанией «Lundbeck» и японской компанией «Takeda» был введен вортиоксетин, одобренный для лечения депрессий и генерализованного тревожного расстройства. Однако, кроме способности блокировать обратный захват серотонина, этот антидепрессант оказывает прямое модулирующее (антагонистическое, агонистическое и парциальное агонистическое) действие на различные подтипы серотониновых рецепторов.

За последние 40 лет параллельно с расширением арсенала антидепрессантов из группы СИОЗС происходило уг-

¹⁰ Молекулы других СИОЗС также обладают оптической изомерией. Сертралин и пароксетин являются левосторонними энантиомерами. Флуоксетин представляет собой рацемическую смесь левостороннего и правостороннего энантиомеров, оба из которых способны блокировать обратный захват серотонина. Молекула флуоксамина не наделена оптической изомерией.

¹¹ В 2001 г. американцам William Knowles, Barry Sharpless и японцу Ryoji Noyori была присуждена Нобелевская премия в области химии за развитие каталитического асимметричного синтеза, позволяющего получать чистые энантиомеры.

¹² Применение антидепрессантов из группы СИОЗС часто сопровождается развитием задержки эякуляции. У мужчин, страдающих преждевременной эякуляцией, эффект задержки эякуляции рассматривается в качестве лечебного и используется для коррекции этого расстройства. Однако около 30% мужчин, которые начинают принимать СИОЗС для коррекции преждевременной эякуляции, отказываются от лечения из-за опасения приема психотропного средства. В связи с этим появление дапоксетина, который применяется исключительно для коррекции преждевременной эякуляции, позволило преодолеть этот психологический фактор и стало шагом вперед в лечении данного расстройства.

лубление понимания механизма реализации их антидепрессивной активности. Если в 60–70-е годы XX в. приверженцы серотонинергической теории патогенеза депрессии связывали развитие антидепрессивного эффекта непосредственно с ингибированием обратного нейронального захвата серотонина и усилением серотонинергической нейротрансмиссии, то с течением времени очевидной стала поверхностность такой точки зрения. В 80-е годы появились теории¹³ развития антидепрессивного эффекта за счет снижения чувствительности серотониновых рецепторов (благодаря их постоянной стимуляции, связанной с увеличением концентрации серотонина в синаптической щели под воздействием терапии). Значение этих изменений обсуждается до сих пор. Например, со снижением чувствительности постсинаптических рецепторов связывается ослабление выраженности некоторых побочных эффектов СИОЗС [13]. Обсуждается значение изменения плотности рецепторов, расположенных на пресинаптическом нейроне (в том числе на его дендритах), в постепенной реализации терапевтического эффекта антидепрессантов [14]. В последующие десятилетия внимание исследователей сосредоточилось уже не на внеклеточных, а на внутриклеточных механизмах, ответственных за развитие антидепрессивного действия. Вслед за теориями изменения чувствительности серотониновых рецепторов появилось представление о медленных последовательных адаптационных перестройках, происходящих на внутриклеточном уровне при длительной терапии. В этом смысле обсуждается значение интрацеллюлярных веществ – вторичных мессенджеров (G-белков, циклического аденозинмонофосфата – АМРс, циклического гуанозинмонофосфата – ГМРс, внутриклеточного Са и др.). Описан процесс изменения их активности при приеме антидепрессантов за счет влияния первичного мессенджера (серотонина) на постсинаптические серотониновые рецепторы. Начиная с 90-х годов XX в. внимание было обращено на протеинкиназы – ферменты, активность которых регулируется вторичными мессенджерами. Высказано мнение, что протеинкиназы, выступая в качестве третичных мессенджеров, изменяют процесс экспрессии генов за счет влияния на процесс фосфорилирования транскрипционных факторов. Предполагается, что в результате модуляции экспрессии генов происходит изменение активности синтеза таких биологически активных веществ, как проэнкефалин, нейротензин, мозговой нейротрофический фактор, тирозин-гидроксилаза и др. Изменение концентрации этих веществ, вероятно, имеет большое значение в развитии антидепрессивного эффекта. Например, предложена самостоятельная теория, в соответствии с которой развитие депрессии связывают со снижением концентрации мозгового нейротрофического фактора, а эффективность антидепрессантов – с увеличением его концентрации [15]. Таким образом, к настоящему времени сформировалось представление о реализации антидепрессивного эффекта СИОЗС (как и других антидепрессантов) за счет последовательной активации различных внеклеточных и внутриклеточных механизмов. Необходимо отметить представление о развитии антидепрессивного эффекта за счет взаимного модулирующего дейст-

вия различных подтипов моноаминергической системы (серотонинергической, норадреналинергической, дофаминергической). Это представление первоначально было сформулировано в 80-е годы XX в. в виде «теории дисрегуляции» [16]. Оно подразумевает, что изменения, происходящие под воздействием терапии в одном из подтипов моноаминергической системы, могут распространяться на другие ее подтипы.

Введение в клиническую практику СИОЗС стало важным этапом развития истории психофармакотерапии депрессий. В 80–90-е годы XX в. за рубежом и чуть позже в России среди психиатров широко распространилось мнение о высокой эффективности этой группы антидепрессантов, которая оценивалась как сопоставимая с эффективностью их предшественников – ТЦА. Об этом свидетельствовали результаты многих исследований, в том числе масштабных мультицентровых. В 90-е – начале 2000-х годов указывалось даже, что применение СИОЗС может способствовать преодолению терапевтической резистентности при неэффективности терапии ТЦА [18]. При этом полученные в первых сравнительных рандомизированных мультицентровых исследованиях (см. выше) данные о недостаточной эффективности СИОЗС (по сравнению с ТЦА) [10, 11] были быстро забыты в связи с большим числом «новых» положительных результатов. Справедливости ради необходимо отметить, что, несмотря на распространенное мнение о высокой эффективности СИОЗС, в фундаментальных руководствах и главах по психофармакотерапии использовались более осторожные формулировки [18–20]. Данные о сопоставимости эффективности СИОЗС и ТЦА оценивались как «недоказанные» (особенно при тяжелых депрессиях). Другие авторы использовали формулировку, что СИОЗС «не превосходят» по эффективности ТЦА, хотя возможность их равной эффективности не отрицалась. Одновременно с мнением о высокой эффективности данные о хорошей переносимости и безопасности СИОЗС вывели их на уровень препаратов первого ряда при лечении депрессий и некоторых форм неврозов [14]. В этом качестве СИОЗС долгое время удерживали лидирующую позицию среди других групп антидепрессантов. Однако дальнейшая история развития психофармакологии антидепрессантов и психофармакотерапии депрессий привела к некоторой переоценке положения СИОЗС среди их конкурентов.

В последнем десятилетии XX в. – первом десятилетии XXI в. для применения стали доступны представители нового поколения антидепрессантов: венлафаксин, дулоксетин и милнаципран – полуселективные ИОЗСН. Вскоре после этого стала широко освещаться точка зрения об их большей эффективности по сравнению с СИОЗС без значительного различия в показателях переносимости и безопасности [17]. Одновременно утверждалось, что они так же эффективны, как ТЦА [17]. Таким образом, возникла парадоксальная ситуация, при которой результаты одних исследований свидетельствовали о равной эффективности СИОЗС и ТЦА, других – о равной эффективности полуселективных ИОЗСН и ТЦА, третьих – о превосходстве эффективности полуселективных ИОЗСН над эффективностью СИОЗС. Описанная

¹³ Эта и другие представленные ниже теории развития антидепрессивного эффекта описывают механизм действия не только СИОЗС, но и других групп антидепрессантов, обладающих моноаминергической активностью (неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, полуселективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и др.).

ситуация, которая первоначально не получила сколь-либо значимой критической оценки в научном мире, стала довольно опасной для клинической практики. Практикующие врачи оказались фактически беспомощными при выборе терапии. При ее назначении они были вынуждены либо ориентироваться на популяризируемые результаты тех или иных клинических исследований, либо следовать собственному опыту, либо выбирать антидепрессант эмпирически. В этих условиях возникла вероятность драматического предпочтения той или иной группы антидепрессантов в ущерб состоянию больных. Интересно, что подобная ситуация отмечалась при введении в клиническую практику не только антидепрессантов, но и других групп психотропных средств, например различных поколений нейролептиков.

Описанное противоречие не разрешено до сих пор. Его логичным разрешением могло бы стать все более распространяющееся мнение о сопоставимости эффективности СИОЗС и ТЦА только при депрессиях легкой и средней тяжести и о более высокой эффективности ТЦА при тяжелых депрессиях¹⁴. Однако результаты ряда метаанализов свидетельствуют, что при лечении тяжелой депрессии не все ТЦА более эффективны, чем СИОЗС. Их авторы приходят к заключению, что более высокая эффективность наблюдается при применении кломипрамина и особенно амитриптилина (оказывают смешанное серотонинергическое и норадреналинергическое действие), тогда как эффективность имипрамина, дезипрамина и мапротилина¹⁵ (обладают преимущественно норадреналинергической активностью) не превышает эффективности СИОЗС¹⁶ [21]. Одновременно ряд исследователей называют данные о преимуществе полуселективных ИОЗСН (как и ТЦА) перед СИОЗС лишь недоказанной «гипотезой», нуждающейся в проверке [17]. Если ранее широко высказывалось мнение, что по эффективности полуселективные ИОЗСН превосходят СИОЗС, то в настоящее время результаты сравнения отдельных представителей этих групп антидепрессантов выглядят довольно неопределенно. Например, опубликованы данные о большей, равной или меньшей эффективности милнаципрама по сравнению с флуоксетином. В 1994 г. бельгийские исследователи обследовали 190 больных, страдающих «большой депрессией». Авторы пришли к заключению, что 6-недельная терапия флуоксетином (20 мг/сут) более эффективна, чем применение милнаципрама (100 мг/сут) [22]. Французские психиатры в 1998 г. провели исследование на материале 289 больных эндогенной депрессией. Его результаты свидетельствовали, что 12-недельная терапия милнаципрамом (100 мг/сут) более эффективна, чем лечение флуоксетином (20 мг/сут) [23]. Данные, полученные южнокорейскими исследователями в 2005 г. при обследовании 70 больных «большой депрессией», показали отсутствие различий в эффек-

тивности 6-недельной терапии милнаципрамом (100 мг/сут) и флуоксетином (20 мг/сут) [24]. Сходные противоречия прослеживаются при оценке данных сравнения эффективности терапии милнаципрамом и флувоксамином. В 2001 г. во Франции были опубликованы результаты исследования эффективности этих антидепрессантов у 113 больных депрессией средней и тяжелой степени. Они свидетельствовали, что терапия милнаципрамом более эффективна, чем лечение флувоксамином [25]. В этом же году обследование 159 больных депрессией в Японии показало, что применение флувоксамина у больных моложе 49 лет более эффективно, чем использование милнаципрама [26]. Интерес вызывают данные метарегионального анализа, проведенного в 2006 г. французскими психиатрами L. Eckert и C. Lancon [27]. Он посвящен сравнению эффективности терапии флуоксетином, дулоксетином и венлафоксином. В анализ было включено 22 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) эффективности флуоксетина, 9 – дулоксетина и 8 – венлафоксина при «острой фазе большого депрессивного расстройства». Авторы пришли к заключению, что терапия венлафоксином более эффективна, чем лечение флуоксетином и дулоксетином, а эффективность терапии флуоксетином и дулоксетином сопоставима. В 2009 г. были опубликованы результаты метаанализа 127 РКИ с участием 25 928 больных, проведенного главным редактором журнала «Evidence-Based Mental Health» А. Cipriani и его итальянскими коллегами [28]. Эти данные широко обсуждались в периодической печати. Они показывают, что терапия эсциталопрамом, сертралином и венлафоксином более эффективна, чем лечение флувоксамином, флуоксетином, пароксетином и дулоксетином. Однако эти результаты нельзя интерпретировать как окончательное свидетельство различия эффективности этих антидепрессантов. Они свидетельствуют лишь о доказанности различия их эффективности на основании данных, полученных в современных РКИ. Возможно, в будущем при увеличении числа РКИ они будут пересмотрены. Тем не менее представленные результаты свидетельствуют о возможности разной эффективности различных полуселективных ИОЗСН (в том числе при сравнении с эффективностью СИОЗС), а значит об ошибочности мнения, что терапия всеми представителями полуселективных ИОЗСН более эффективна, чем применение СИОЗС.

Нельзя не отметить, что распространяющееся мнение о превосходстве эффективности одних групп антидепрессантов над другими отчасти может быть следствием маркетинговых приемов фармацевтических компаний. Например, широкое обсуждение, в том числе на уровне органов – регуляторов фармацевтического рынка, вызвала неверная интерпретация компанией «Wyeth»¹⁷ результатов одного из

¹⁴ Противоречивость оценок сравнения эффективности терапии может объясняться не только значением фактора выраженности депрессии (легкая, средняя, тяжелая), но и другими клиническими факторами. А.Б. Смудевич высказывает мнение о возможном различии эффективности СИОЗС и ТЦА в зависимости от психопатологических особенностей депрессивного синдрома («продуктивная» и «негативная аффективность»). Зарубежными исследователями представлены данные о значении гендерных особенностей в различии эффективности терапии СИОЗС и ТЦА.

¹⁵ Мапротилин является антидепрессантом тетрациклической структуры, по механизму действия сходен с ТЦА.

¹⁶ Важно учитывать, что в условиях повседневной клинической практики потенциально высокая эффективность ТЦА значительно снижается из-за высокой частоты нарушения больными медицинских рекомендаций вследствие развития субъективно тягостных побочных эффектов [21]. В такой ситуации применение сравнительно хорошо переносимых СИОЗС, несмотря на их более низкую потенциальную эффективность, может быть более полезным при лечении тяжелых депрессий у некоторых групп больных.

¹⁷ Американская фармацевтическая компания «Wyeth» в 2009 г. вошла в состав компании «Pfizer».

сравнительных исследований эффективности венлафаксина и флуоксетина [17]. Интерес представляют результаты метарегиессионного анализа данных, полученных в 105 рандомизированных исследованиях. Авторы приходят к заключению о сильной взаимосвязи результатов исследований, свидетельствующих о различии эффективности антидепрессантов, с фактором финансовой поддержки исследований фирмами-производителями [29]. Большую роль в первоначальном формировании мнения специалистов об эффективности того или иного препарата играют преимущественная публикация и дальнейшая популяризация положительных результатов исследований и замалчивание нежелательных данных. О преимущественной публикации положительных результатов эффективности антидепрессантов стало широко известно из исследования, проведенного американским психиатром E. Tunneг и его коллегами [30].

Обширный арсенал СИОЗС, введенный в клиническую практику за последние 30 лет, вряд ли является избыточным. Хотя флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам и эсциталопрам обладают большим сходством нейрорхимической и клинической активности, между ними существуют определенные различия. Большинство отличительных особенностей отдельных представителей СИОЗС не являются запланированным результатом при создании того или иного препарата. В то же время некоторые особенности (например, высокая селективность нейрорхимического действия эсциталопрама) достигались целенаправленно. Все эти особенности представляют интерес для экспериментальной науки и определяют возможность дифференцированного выбора терапии в условиях клинической практики.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что СИОЗС различаются по мощности основного нейрорхимического эффекта. Сила угнетения обратного захвата серотонина убывает в ряду «пароксетин – сертралин – флуоксетин и эсциталопрам – циталопрам – флувоксамин». Одновременно установлено различие селективности этих средств в отношении отдельных подтипов моноаминергической и других нейрорхимических систем¹⁸. Например, эсциталопрам обладает наибольшей серотонинергической селективностью по сравнению с другими представителями СИОЗС, т. е. в наименьшей степени влияет на норадреналинергическую, дофаминергическую и «немоноаминергические» нейротрансмиттерные системы. Напротив, пароксетин является наименее селективным средством, обладая сравнительно высоким сродством к дофаминергической и норадреналинергической системам. Несмотря на описанные особенности фармакодинамики СИОЗС, пока до конца не ясно, насколько они определяют различие клинических эффектов отдельных их представителей. Наиболее активные споры ведутся в отношении различия их эффективности. Разобраться в них, особенно специалисту-практику, чрезвычайно сложно, поскольку результаты сравнения порой прямо противоположны. Часто высказывается авторитетное мнение о равной антидепрессивной активности различных СИОЗС [19], или, иными сло-

вами, о том, что различие селективности действия не означает различия силы антидепрессивного эффекта [18]¹⁹. В противоположность этому мнению результаты некоторых исследований свидетельствуют об обратном, т. е. о зависимости выраженности антидепрессивного эффекта от степени селективной активности. Однако авторы мнения о равной силе антидепрессивной активности разных СИОЗС считают данные об их разной эффективности «спекуляцией» фирм-производителей. Интересно, что современная точка зрения о том, что антидепрессанты неселективного действия наделены большей антидепрессивной активностью, чем селективные средства, предполагает более высокую силу антидепрессивного эффекта при применении наименее селективных СИОЗС (пароксетина). Наибольший консенсус в настоящее время достигнут в отношении сравнения эффективности эсциталопрама и циталопрама (терапия эсциталопрамом эффективнее, чем лечение циталопрамом). Это объясняется тем, что правосторонний энантиомер, входящий в состав циталопрама, слабо влияет на обратный захват серотонина и одновременно ослабляет сильную серотонинергическую активность левостороннего энантиомера. Поскольку молекула эсциталопрама состоит только из левостороннего энантиомера циталопрама, сила его антидепрессивной активности более высока.

Кроме представления о зависимости эффективности разных СИОЗС от силы их влияния на серотонинергическую систему, есть указания на различие их эффективности, которое нельзя строго объяснить различием степени ингибирования обратного захвата серотонина или других моноаминов [20]. Эти данные основаны на эмпирическом наблюдении усиления эффективности терапии при «перевод» больных с одного СИОЗС на другой. Иногда они становятся основой практических рекомендаций интенсификации терапии при неэффективности применения одного из СИОЗС в виде его отмены и назначения другого СИОЗС [17]. Однако целесообразность такой тактики довольно спорна. Она может приводить к затягиванию лечения без повышения его эффективности, так как остается непонятным, на основе какого критерия следует выбирать новый СИОЗС. Кроме того, при подробном анализе методики проведения исследований, свидетельствующих о различии эффективности разных СИОЗС, становится очевидным, что в большинстве случаев «перевод» больных с одного антидепрессанта на другой осуществлялся при плохой переносимости терапии или при низком качестве терапевтического сотрудничества (комплаенса), а не при недостаточной эффективности лечения.

При индивидуальном выборе терапии важна быстрота достижения терапевтической дозы препарата. В этом смысле для лечения депрессий наиболее удобны пароксетин, флуоксетин, циталопрам и эсциталопрам, поскольку их лекарственные формы содержат среднетерапевтическую дозу антидепрессанта и обычно назначаются в виде однократного приема. Напротив, частая необходимость постепенного повышения дозы флувоксамина и сертралина²⁰ иногда приводит к неоправданному затягиванию подбора терапии. Это

¹⁸ В последние годы большое значение в развитии антидепрессивной активности СИОЗС придается их способности взаимодействовать с сигма-рецепторами головного мозга. Считается, что среди всех СИОЗС наибольшим аффинитетом к этим рецепторам обладает флувоксамин [31].

¹⁹ Важно учитывать, что это мнение высказывалось до введения в клиническую практику эсциталопрама. После появления эсциталопрама было доказано, что его эффективность более высока, чем эффективность циталопрама.

²⁰ Авторитетные специалисты высказывают мнение, что 20 мг пароксетина или флуоксетина эквивалентны 100–150 мг сертралина [20].

событие может стать драматичным для больных с низкой индивидуальной чувствительностью к антидепрессивной активности СИОЗС. Оно способствует повышению риска формирования терапевтической резистентности (из-за увеличения продолжительности фактически нелеченной депрессии) и нарушению терапевтического сотрудничества (комплаенса) между больным и врачом (из-за разочарования больного в успехе терапии).

Представители СИОЗС различаются по длительности действия, которая зависит от длительности периода полувыведения препарата и его активных метаболитов. Периоды полувыведения пароксетина, циталопрама и эсциталопрама составляют немногим более 24 ч. Это определяет возможность их использования в виде однократного суточного приема. Биотрансформация флуоксетина и сертралина происходит с образованием активных метаболитов, период полувыведения которых составляет несколько дней. Применение этих антидепрессантов позволяет снизить риск потери эффективности терапии в случае нерегулярных пропусков приема лекарств больным, но одновременно повышает риск развития затяжных побочных эффектов. Период полувыведения флувоксамина, который составляет немногим более 12 ч, определяет необходимость его кратного суточного назначения, что снижает удобство приема терапии и может привести к потере ее эффективности при нежелании больного лечиться.

Еще одним фактором, который может определять дифференцированный выбор терапии различными СИОЗС, является вероятность их нежелательного фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными средствами. Важность учета этого фактора определяется высокой частотой полипсихотерапии больных депрессией (особенно в первые недели лечения) и необходимостью применения непсихотропных лекарственных средств при лечении сопутствующих соматических заболеваний (хронических или развившихся остро в период длительной терапии депрессии). Вероятность нежелательного фармакокинетического взаимодействия СИОЗС с другими лекарственными средствами убывает в ряду: «циталопрам и сертралин – эсциталопрам – пароксетин – флуоксетин – флувоксамин», что определяется их различной способностью влиять на ферменты системы цитохрома P450.

Таким образом, наиболее значимыми для практики особенностями различных представителей СИОЗС являются длительность их действия, быстрота достижения терапевтической дозы и вероятность нежелательных фармакокинетических взаимодействий. Эти различия внутри группы СИОЗС обуславливают возможность их эффективного дифференцированного применения в зависимости от особенностей той или иной клинической ситуации. Однако в условиях повседневной практики успех терапии зависит не только от этих характеристик, но и от ряда других факторов, в том числе от желания больного принимать тот или иной

препарат. В связи с этим значение имеет феномен «новизны» антидепрессанта. Нередко возникает ситуация, при которой больные крайне неохотно соглашаются принимать антидепрессанты, появившиеся много десятилетий назад, считая их «старыми». Отрицательные отзывы, почерпнутые из средств массовой информации, которых тем больше, чем длительнее история использования антидепрессанта, усугубляют негативное отношение к лечению. Напротив, назначение антидепрессантов, введенных в практику недавно, воспринимается такими больными благожелательно и способствует укреплению терапевтического сотрудничества (комплаенса). В этом смысле примечательно, что некоторые СИОЗС (эсциталопрам) появились позже не только других СИОЗС, но и популярных в настоящее время селективных ИОЗСН (венлафаксина и милнаципрапа).

Современная психиатрия располагает широким арсеналом антидепрессантов, различающихся по механизму действия, особенностям фармакокинетики и профилю клинической активности. СИОЗС занимают среди них довольно прочное положение. Экспериментальное исследование этой группы антидепрессантов продолжается четыре десятилетия, а применение в клинической практике насчитывает более 30 лет. История СИОЗС пережила несколько периодов: первоначальное воодушевление или, напротив, разочарование в эффективности их различных представителей после проведения первых клинических исследований; «изъятие» из клинической практики ряда средств после заключения о связи между их применением и развитием соматических осложнений, которое в последующем подверглось критике; большая популярность среди психиатров и больных большинства антидепрессантов этой группы в течение долгого времени. Перечисленные события были связаны с различными факторами: с реалиями повседневной клинической практики, маркетинговыми приемами фармацевтических компаний, этапами развития доказательной медицины и др. В последние десятилетия история СИОЗС переживает новый этап – попытку переоценки их эффективности в связи с появлением новых групп антидепрессантов. Однако история психофармакотерапии не раз свидетельствовала о неоправданности подобных переоценок, которые приводили к временному забвению некоторых групп психотропных средств или их отдельных представителей в связи с появлением препаратов новых поколений. Такая ситуация, например, была пережита в отношении типичных нейролептиков и ТЦА, которые в последнее время вновь стали довольно широко использоваться в клинической практике и даже потеснили «новые» психотропные средства. Остается надеяться, что подобная судьба не постигнет группу селективных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина, по крайней мере, до момента создания средств с неоспоримо более высокой эффективностью и не менее благоприятными профилями переносимости и безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дробижев МЮ. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: возможно ли сочетание эффективности и безопасности? Психиатрия и психофармакотерапия. 2004;6(5):248–50. [Drobizhev MYu. Selective inhibitors of reuptake of serotonin and noradrenaline (norepinephrine): possible combination of efficacy and safety. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2004;6(5):248–50. (In Russ.)].
2. Scull AT, editor. Cultural sociology of mental illness: An A-to-Z Guide. Thousand Oaks: SAGE Publications; 2014. 1176 p.
3. Lapin IP, Oxenkrug GF. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet*. 1969 Jan 18;1(7586):132–6.
4. Wong DT, Horng JS, Bymaster FP, et al.

- A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sci.* 1974 Aug 1;15(3):471–9.
5. Fuller RW, Perry KW, Molloy BB. Effect of an uptake inhibitor on serotonin metabolism in rat brain: studies with 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine (Lilly 110140). *Life Sci.* 1974 Sep 15;15(6):1161–71.
6. Ross SB, Ogren SO, Renyi AL. (Z)-dimethylamino-1-(4-bromophenyl)-1-(3-pyridyl)propane (h 102/09), a new selective inhibitor of the neuronal 5-hydroxytryptamine uptake. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1976 Aug;39(2):152–66.
7. Carlsson A, Wong DT. A note on the discovery of selective serotonin reuptake inhibitors. *Life Sci.* 1997;61(12):1203.
8. Bengtsson BO, Wiholm BE, Myrhed M, et al. Adverse experiences during treatment with zimeldine on special licence in Sweden. *Int Clin Psychopharmacol.* 1994 Spring;9(1):55–61.
9. Meltzer HY, Young M, Metz J, et al. Extrapyramidal side effects and increased serum prolactin following fluoxetine, a new antidepressant. *J Neural Transm.* 1979;45(2):165–75.
10. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;90(1):131–8.
11. Danish Universities Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord.* 1990 Apr;18(4):289–99.
12. Lundbeck AS. Annual report. 2000: 10–11, 13, 28, 30–32.
13. Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord.* 1998 Dec;51(3):215–35.
14. Балдессарини Р. Медикаментозное лечение депрессии и тревожных расстройств. В кн.: Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под ред. А. Г. Гилмана. Москва: Практика; 2006. С. 350–82. [Baldessarini R. Drug treatment of depression and anxiety disorders. In: *Klinicheskaya farmakologiya po Gudmanu i Gilmanu* [Clinical pharmacology by Goodman and Gilman]. Gilman AG, editor. Moscow: Praktika; 2006. P. 350–82.]
15. Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig.* 2010 Dec;7(4):231–5. doi: 10.4306/pi.2010.7.4.231. Epub 2010 Nov 23.
16. Siever LJ, Davis KL. Overview: toward dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry.* 1985 Sep;142(9):1017–31.
17. Шацберг АФ, Коул ДО, ДеБаттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии. Под ред. А.Б. Смугевича, С.В. Иванова. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 608 с. [Shatsberg AF, Koul DO, DeBattista Ch. *Rukovodstvo po klinicheskoi psikhofarmakologii* [Manual of clinical psychopharmacology]. Smulevich AB, Ivanov SV, editors. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 608 p.]
18. Попов ЮВ, Вид ВД. Современная клиническая психиатрия. Москва: Экспертное бюро-М; 1997. 496 с. [Поров ЮВ, Вид ВД. *Sovremennaya klinicheskaya psikhiiatriya* [Modern clinical psychiatry]. Moscow: Ekspertnoye byuro-M; 1997. 496 p.]
19. Яничак ФДж, Дэвис ДжМ, Прескорн ШХ и др. Принципы и практика психофармакотерапии. Киев: Ника-Центр; 1999. 728 с. [Yanichak FJ, Devis DJ, Preskorn SH, et al. *Printsipy i praktika psikhofarmakoterapii* [Principles and practice of psychopharmacotherapy]. Kiev: Nika-Tsentr; 1999. 728 p.]
20. Арана Дж, Розенбаум Дж. Фармакотерапия психических расстройств. Под ред. С.Н. Мосолова. Москва: БИНОМ; 2004. 416 с. [Arana J, Rozenbaum J. *Farmakoterapiya psikhicheskikh rasstroistv* [Pharmacotherapy of mental disorders]. Mosolov SN, editor. Moscow: BINOM; 2004. 416 p.]
21. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord.* 2000 Apr;58(1):19–36.
22. Ansseau M, Papart P, Troisfontaines B, et al. Controlled comparison of milnacipran and fluoxetine in major depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 Feb;114(1):131–7.
23. Guelfi JD, Ansseau M, Corruble E, et al. A double-blind comparison of the efficacy and safety of milnacipran and fluoxetine in depressed inpatients. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998 May;13(3):121–8.
24. Lee MS, Ham BJ, Kee BS, et al. Comparison of efficacy and safety of milnacipran and fluoxetine in Korean patients with major depression. *Curr Med Res Opin.* 2005 Sep;21(9):1369–75.
25. Clerc G. Milnacipran/Fluvoxamine Study Group. Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: a comparison with fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001 May;16(3):145–51.
26. Morishita S, Arita S. Differential effects of fluvoxamine, paroxetine and milnacipran for depression, especially with regard to age. *Hum Psychopharmacol.* 2004 Aug;19(6):405–8.
27. Eckert L, Lancon C. Duloxetine compared with fluoxetine and venlafaxine: use of meta-regression analysis for indirect comparisons. *BMC Psychiatry.* 2006 Jul 24;6:30.
28. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009 Feb 28;373(9665):746–58. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60046-5.
29. Freemantle N, Anderson IM, Young P. Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. *Br J Psychiatry.* 2000 Oct;177:292–302.
30. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med.* 2008 Jan 17;358(3):252–60. doi: 10.1056/NEJMsa065779.
31. Медведев ВЭ. Сигма-рецепторы: роль в лечении аффективных расстройств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(2):105–7. [Medvedev VE. Sigma receptors: their role in the treatment of affective disorders. *Nevrologiya, neyropsihiatrija, psihosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;(2):105–7. (In Russ.)). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-395>

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.