

Депрессивные расстройства: достижения в медикаментозной терапии и перспективные направления фармакологического воздействия (расширенный реферат)

Thomas C. Baghai, Hans-Peter Volzend,
Hans-Jürgen Möller

The World Journal of Biological Psychiatry,
2006, Volume 7, № 4: 198–222.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Около 50 лет основными препаратами для лечения депрессий оставались трициклические антидепрессанты (ТЦА) и ингибиторы моноаминооксидазы (ИМАО), однако только широкое внедрение в клиническую практику селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и других препаратов новой генерации позволило осуществить прорыв в фармакотерапии этого заболевания. На протяжении последних 10 лет изменились представления о механизмах развития депрессий, что повлекло за собой разработку новых средств для лечения этого заболевания.

СИОЗС

На сегодняшний день представлены следующие препараты группы: циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин.

Механизм действия этих лекарственных средств (ЛС) одинаков и связан с воздействием на серотониновый (5-HT) транспортер, а клинически значимые различия между ними касаются преимущественно периода полувыведения ($T_{1/2}$) и особенностей лекарственных взаимодействий. $T_{1/2}$ флуоксетина и его активного метаболита составляет около 330 ч, в то время как у остальных СИОЗС он равен 15–30 ч [1]. Данный показатель исключительно важен, если пациента переводят с приема СИОЗС на препарат другой группы, а также для оценки прогноза в случае развития серьезных неблагоприятных побочных реакций (НПР), требующих немедленной отмены СИОЗС. С другой стороны, длительный $T_{1/2}$ позволяет повысить комплаентность, обеспечивая в некоторых случаях возможность приема препарата только каждые 2 или 3 дня.

Следующее различие внутри группы СИОЗС состоит в разной степени селективности ингибирования обратного захвата (ОЗ) серотонина. Наиболее селективным в этом отношении является эс-

циталопрам, далее – циталопрам, сертралин, флувоксамин, пароксетин и флуоксетин [2, 3].

Некоторые СИОЗС обладают особыми свойствами: пароксетин оказывает наиболее выраженное антихолинергическое действие (в сравнении с другими СИОЗС); сертралин блокирует ОЗ дофамина [3].

СИОЗС ингибируют систему цитохрома Р-450 в печени, что предопределяет возможность фармакокинетических взаимодействий. Пароксетин ингибирует CYP2D6, флуоксетин – CYP2D6 и CYP2C19, флувоксамин – CYP1A2, 3A4 и 2C19. На фоне приема сертралина, циталопрама и эсциталопрама риск взаимодействий, связанный с ингибированием Р-450, считается минимальным [4].

Поскольку СИОЗС не блокируют холинергическую, гистаминергическую и адренергическую системы, связанных с этим побочных эффектов у СИОЗС (в отличие от ТЦА) не наблюдается. Однако за счет активирования различных подтипов серотониновых рецепторов имеют место типичные серотонинергические НПР. К ним относятся: гастроинтестинальные симптомы, такие как (тошнота (5-HT₃-рецепторы), рвота (5-HT₃), диарея (5-HT₄), снижение аппетита (5-HT₂) и уменьшение массы тела (5-HT₂), неусидчивость и возбуждение (5-HT₂), нарастание тревожности, нарушение сна (5-HT₂) и сексуальная дисфункция (5-HT₂). Кардиотоксичность, присущая ТЦА, у СИОЗС отсутствует, что актуально в случае суицидальной передозировки препарата.

В первых сравнительных исследованиях СИОЗС оказались настолько же эффективны, как и ТЦА, за двумя исключениями: флуоксетин был немного менее эффективен, чем ТЦА, у пациентов с высоким баллом по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D), а пароксетин имел меньшую эффективность у стационарных больных. Число выбывших из исследований было больше при приеме ТЦА, что отражало неблагоприятный спектр их побочных действий [5–7].

Более поздний мета-анализ [8] включил 102 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) с участием в общей сложности 10 706 пациентов. В целом, никаких отличий в клинической эффективности между СИОЗС и ТЦА выявлено не было, однако ТЦА продемонстрировали тенденцию к большей эффективности у стационарных больных. Амитриптилин оказался более эффективным, чем СИОЗС, хотя это могло быть связано с некорректным изложением фактов в самой публикации. Переносимость ЛС была оценена в 95 РКИ (n = 10 553). СИОЗС (кроме флувоксамина) переносились лучше, чем ТЦА, с достоверно более низким уровнем отказов от дальнейшего приема ЛС, в т. ч. из-за развития НПР.

В таблице 1 представлены данные по частоте НПР при приеме СИОЗС и ТЦА, полученные при мета-анализе 84 сравнительных исследований [9]. При применении СИОЗС чаще встречались тошнота, анорексия, диарея, инсомния, нервность, тревога и возбуждение, что отражает типичный спектр побочных эффектов СИОЗС. СИОЗС-обусловленные НПР были дозозависимы. Прием ТЦА ассоциировался с такими НПР, как постуральная гипотензия, нарушение сердечной проводимости, повышение внутриглазного давления и задержка мочи, которые имеют решающее клиническое значение. Очевидно, что ТЦА-обусловленные НПР более опасны.

Другой, относительно небольшой мета-анализ включил 21 РКИ, в котором сравнили ТЦА и СИОЗС [10]. Показатель эффективности лечения составил 63,2 % для СИОЗС и 68,2 % для ТЦА

Таблица 1. Частота развития НПР при приеме СИОЗС и ТЦА [9]

НПР	Количество исследований	СИОНЗС		ТЦА		Тип ЛС; уровень НПР, %		Разница в уровне НПР, %
		с НПР	Всего	с НПР	Всего	СИОЗС	ТЦА	
Запор	49	315	2789	614	2790	11	22	-11
Головокружение	37	311	2229	514	2214	14	23	-9
Гипотензия	8	27	289	47	301	9	16	-6
Сухость во рту	56	660	3008	810	2954	22	27	-5
Нарушение аккомодации	19	102	1072	141	1005	10	14	-5
Потливость	27	173	1653	225	1605	10	14	-4
Нарушение мочеиспускания	14	67	1165	98	1133	6	9	-3
Сердцебиение	11	38	1029	54	1068	4	5	-1
Слабость	23	128	1318	143	1296	10	11	-1
Тремор	37	296	2000	285	1904	15	15	0
Анорексия	11	95	1030	72	940	9	8	2
Нервозность	14	104	755	72	687	14	10	3
Возбуждение	11	76	613	44	543	12	8	4
Головная боль	32	297	1649	219	1598	18	14	4
Бессонница	32	232	1903	129	1829	12	7	5
Тревога	17	113	825	62	841	14	7	6
Диарея	15	146	889	32	718	16	4	12
Тошнота	56	750	2936	323	2868	26	11	14

($p = 0,038$), разница в комплаентности отсутствовала (48,0 и 48,6 % соответственно). Достоверно большее число пациентов выбыло из исследований в группах ТЦА (30,9 % против 24,7 % из групп СИОЗС), в основном из-за развития НПР (22,4 % против 15,9 %).

Похожие результаты были получены при сопоставимости терапевтического эффекта: приём ТЦА вызывал больше проблем с переносимостью, а число ранних прерываний лечения из-за НПР колебалось в пределах 5–11 % для СИОЗС и 21–94 % для ТЦА [11].

При сравнении циталопрама, флуоксетина, флувоксамина, пароксетина и сертралина (анализ 20 краткосрочных исследований) никаких различий в эффективности выявлено не было, за исключением медленного начала действия флуоксетина [12]. Приём флуоксетина так же чаще ассоциировался с такими НПР, как возбуждение, потеря веса и дерматологические реакции. Больше число больных отказывалось от приёма флувоксамина и сертралина.

Не оказалось клинически значимых различий в эффективности и при сравнении СИОЗС с венлафаксином и мirtазапином (мета-анализ 22 двойных слепых РКИ) [13].

Убедительно показана профилактическая активность сертралина при рекуррентной депрессии [14]. Следует отметить, что сертралин и венлафаксин остаются единственными из современных антидепрессантов, обладающих доказательной базой в плане удлинения ремиссий при депрессивных расстройствах.

Прерывание приёма СИОЗС может вызвать синдром отмены без вегетативного компонента. В проспективном исследовании 97 пациентов, прекративших приём СИОНЗС [15], синдром отмены развивался в среднем в течение первых 2 дней, причём его выраженность имела прямую зависимость от дозы препарата и длительности проводившегося лечения. Синдром отмены наиболее редко развивается у взрослых, принимавших препарат менее 5 недель. Симптомы больше выражены после отмены препарата с относительно коротким периодом полувыведения, например, пароксетина [16]. Симптомокомплекс может включать головокружение, головную боль, тошноту, вялость, диссомнию и аффективные нарушения [17, 18]. Симптомы могут быть купированы приёмом отменённого препарата и предупреждены назначением флуоксетина, поскольку он имеет длительный пе-

риод полувыведения $T_{1/2}$. Синдром отмены следует дифференцировать от рецидива самой депрессии и от синдрома рикошета с более интенсивной симптоматикой [19].

Эсциталопрам

Циталопрам представляет собой рацемат правового и левовращающего (эсциталопрам) энантиомеров в соотношении 1:1, однако только левовращающий энантиомер обладает способностью ингибировать ОЗ серотонина [20], что и послужило причиной его введения в практику как отдельного препарата. Эсциталопрам наиболее селективен из всех СИОЗС: отношение степеней ингибирования ОЗ серотонина к ОЗ норадреналина у этого препарата составляет 7 тыс., что больше, чем у циталопрама (4 тыс.) [21]. В сравнительных исследованиях эсциталопрам в дозе 50 % от дозы циталопрама оказался более эффективным, что дало основание предположить наличие угнетающего воздействия правовращающего энантиомера на левовращающий [22, 23].

Так же предполагается [24], что эсциталопрам не только обратимо ингибирует белок-транспортёр серотонина, но и изменяет его структуру, взаимодействуя со специфическим сайтом, что и обеспечивает более выраженное антидепрессивное действие. Если упомянутый сайт протеина уже будет занят правовращающим энантиомером, то подобных изменений в структуре не произойдёт, и антидепрессивный эффект снизится.

В исследовании R.J. Bielski были использованы фиксированные дозы эсциталопрама (20 мг/сут) и венлафаксина (225 мг/сут) длительного высвобождения [25]. Оба препарата показали одинаковую эффективность, однако тенденция к более глубокой редукции симптоматики была у больных группы эсциталопрама. Так же эсциталопрам лучше переносился. Похожие данные были получены в исследовании S.A. Montgomery и соавт. [26].

В сравнении эсциталопрама с сертралином не было обнаружено никаких значимых отличий в эффективности и переносимости [27].

Совместный анализ пяти наиболее авторитетных мета-анализов позволяет заключить, что: 1) эсциталопрам более эффективен, чем циталопрам в эквивалентной дозе [28–32]; 2) эта разница наиболее чётко прослеживается у больных с тяжёлой депрессией [28, 29, 31, 32]; 3) эсциталопрам вызывает более быстрый ответ на лечение в сравнении с плацебо и эквивалентными дозами циталопрама [28, 32] (табл. 2).

Таблица 2. Число ремиссий и ответов на лечение при приёме циталопрама и эсциталопрама (n = 30)					
Число ремиссий	Препарат (n)	%	Препарат (n)	%	P
Ремиссия					
2	Эсциталопрам (343)	48,7	Плацебо (343)	37,6	0,003
2	Эсциталопрам (320)	52,8	Циталопрам (333)	43,5	0,017
1	Эсциталопрам (146)	69,9	Венлафаксин (142)	69,7	0,97
Ответ на лечение					
2	Эсциталопрам (343)	58,1	Плацебо (343)	43,1	0,001
2	Эсциталопрам (320)	62,5	Циталопрам (328)	49,5	0,001
1	Эсциталопрам (146)	77,4	Венлафаксин (142)	79,6	0,524

Преимущественная эффективность эсциталопрама над циталопрамом напрямую зависит от тяжести начальной симптоматики депрессии: чем тяжелее депрессия, тем выраженнее эффект эсциталопрама в сравнении с другими препаратами [29]. С целью верификации этой гипотезы больные были разделены по тяжести начальной симптоматики, а степень редукции симптомов по MADRS (оценочная шкала для депрессий Монтгомери-Асберга) была оценена в каждой из 4 образованных групп отдельно. Полученный результат подтвердил выдвинутое предположение (рис. 1).

ИНГИБИТОР ОБРАТНОГО ЗАХВАТА ДОФАМИНА И НОРАДРЕНАЛИНА – БУПРОПИОН

Бупропион – единственный антидепрессант с двойным влиянием на систему переноса норадреналина и дофамина, пригодный к использованию [33]. Препарат не воздействует на серотонинергическую систему.

Бупропион и его активные метаболиты ингибируют ОЗ норадреналина и дофамина путем блокады белков-переносчиков [33]. Эффекты на дофаминовый транспортер опосредуются также через раннее начало экспрессии гена c-fos в нейронах [34]. Бупропион приводит к торможению возбуждения в стволе мозга и locus coeruleus параллельно с повышением концентрации норадреналина и дофамина в nucleus accumbens [33].

Бупропион не ингибирует MAO и не связывается с постсинаптическими гистамин-, серотонин-, адрен-, дофамин-, ацетилхолинэргическими рецепторами [33].

Обычная лекарственная форма препарата требует трёхкратного назначения в сутки (одобрена в США в 1989 г.), форма с замедленным высвобождением требует двухкратного назначения в сутки (одобрена в 1996 г.), форма со сверхдлительным высвобождением (бупропион-XL) требует однократно-

го приёма 450 мг в сутки (одобрена в 2003 г.), причём все режимы дозирования биоэквиваленты [33].

Бупропион имеет два активных метаболита – гидроксипропион и треогидробупропион, каждый из которых обладает примерно половиной активности в сравнении с самим бупропионом [35]. Бупропион не метаболизируется с помощью CYP2D6 и не ингибирует этот фермент, однако гидроксипропион может накапливаться при недостаточной активности CYP2D6. Комбинация бупропиона и флуоксетина может спровоцировать делирий и судорожный припадок (механизм неясен). Комбинация этих препаратов может активировать печёчные ферменты у пожилых. Карбамазепин является индуктором метаболизма бупропиона, вальпроат же не обладает подобным свойством.

По эффективности бупропион не уступает СИОЗС как у стационарных, так и у амбулаторных пациентов с глубокой депрессией [33, 36, 37]: уровень достижения ремиссий в группах бупропиона и СИОЗС составлял 47 % против 36 % в группе плацебо. В одном плацебо-контролируемом исследовании, длившемся 1 год, показана эффективность препарата в предупреждении рецидивов депрессии [38].

К наиболее распространенным НПР (встречаются более чем у 5 % больных при приёме 200–400 мг бупропиона SR в плацебо-контролируемых исследованиях) относят головную боль, головокружение, запор, сухость во рту, тошноту, инсомнию [40]. Сыпь, тошнота, возбуждение чаще всего становятся причиной отказа от дальнейшего приёма препарата. В целом, число пациентов, отказавшихся от продолжения лечения в РКИ (в т. ч. из-за НПР) составляет менее 10 %. При увеличении дозы риск развития судорожного синдрома возрастает существенно. При применении лекарственной формы с замедленным высвобождением судорожный синдром встречается аналогично соответствующему показателю для СИОЗС [39]. Особенность бупропиона заключается в меньшей частоте возникновения сексуальных расстройств в сравнении с СИОЗС. В единичных исследованиях [41] и в объединённом анализе [36] уровень оргазмических расстройств, патологии сексуальной возбудимости на фоне бупропиона были более редкими, чем при применении СИОЗС и плацебо (рис. 2).

В качестве других возможных показаний к назначению бупропиона могут рассматриваться: лечение никотиновой зависимости, синдрома дефи-

Рис. 1. Степень снижения суммы баллов по оценочной шкале тяжести депрессии MADRS при приёме циталопрама и эсциталопрама в зависимости от исходной тяжести симптоматики депрессии [29]

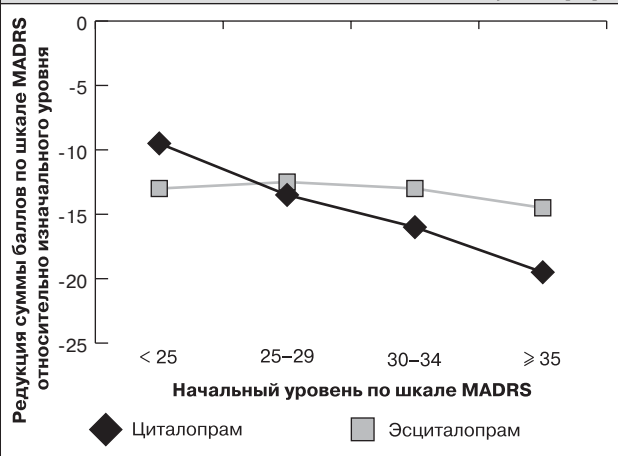
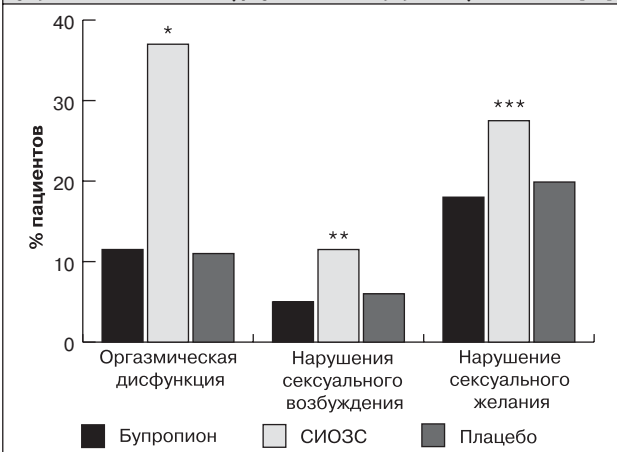


Рис. 2. Частота случаев сексуальной дисфункции на фоне приёма бупропиона SR, СИОЗС (флуоксетина, сертралина) и плацебо [36]



Примечание. *p < 0,001, СИОЗС против бупропиона и плацебо; **p < 0,01, СИОЗС против плацебо, p < 0,001 СИОЗС против бупропиона; ***p < 0,05, СИОЗС против плацебо, p < 0,001 СИОЗС против бупропиона.

цита внимания и гиперактивности у детей и ожирение [33]. Эффективность препарата при тревожных расстройствах не изучалась.

МИРТАЗАПИН – НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ И СПЕЦИФИЧЕСКИЙ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

Миртазапин – тетрациклический антидепрессант – представляет собой рацемат, оба энантиомера которого фармакодинамически активны [42].

Миртазапин блокирует ауто- и гетеро- α_2 -адренергические рецепторы, что способствует высвобождению норадреналина и серотонина. Параллельно, препарат улучшает серотонинергическую нейротрансмиссию двумя взаимодополняемыми путями: повышение уровня норадреналина приводит к стимуляции синтеза серотонина (через активацию α_1 -адренорецепторов); этот эффект облегчается одновременной блокадой гетеро- α_2 -адренорецепторов на серотонинергических нервных окончаниях. Дополнительно, 5-HT₂- и 5-HT₃-серотониновые рецепторы, активация которых ведет к развитию некоторых НПР, блокируются миртазапином [42], а свободными остаются только 5-HT₁-рецепторы, с которыми связывают антидепрессивную активность препарата [43].

Миртазапин обладает большим аффинитетом к H₁-гистаминовым рецепторам и низким сродством к дофаминовым рецепторам, а также является слабым холинолитиком [42]. Препарат снижал болевую чувствительность в эксперименте на мышцах (возможно, механизм реакции связан с опиоидными рецепторами).

Биодоступность миртазапина составляет 50 %, главным образом в связи с потерями при первичном метаболизме в слизистой оболочке кишки и печени. T_{1/2} составляет 20–40 ч. Линейная фармакокинетика прослеживается для однократной дозы 15–80 мг. Препарат метаболизируется с участием цитохрома P-450 (CYP1A2 (незначительно), CYP2D6 и CYP3A4 (главный путь метаболизма)), но эти ферменты не ингибируются миртазапином на клинически значимом уровне [42], что дополняет благоприятный профиль фармакокинетических взаимодействий.

Клинические исследования показали сопоставимую эффективность миртазапина с другими антидепрессантами – амитриптилином, тразодоном, кломипрамином, доксепином, флуоксетином, пароксетином, циталопрамом, венлафаксином, сертралином [42], хотя миртазапин демонстрировал некоторые преимущества на отдельных этапах лечения (в основном, более быстрое развитие эффекта, которое не было связано с седативным эффектом препарата) [44–46]. Длительные исследования (до 2 лет) продемонстрировали, что миртазапин столь же эффективен, как амитриптилин, циталопрам и пароксетин у пациентов с тяжелой депрессией [42, 47]. Результаты мета-анализов подтверждают сравнимость антидепрессивного эффекта ТЦА и миртазапина [48, 49].

К наиболее частым НПР миртазапина (встречаются у 10–30 % пациентов) относят сонливость в начале лечения и увеличение массы тела (объясняется блокадой H₁-рецепторов), генерализованные и локальные отеки, головокружение, головную боль, запор [50]. Головокружение, сухость во рту и увеличение массы тела встречаются так же часто, как и при приеме ТЦА [42, 50]. Седация наблюдается чаще при использовании миртазапина; при приеме более высоких доз она компенсируется за счёт норадренергической стимуляции [51]. В сравнении с СИОЗС миртазапин реже вызывает сексуальную дисфункцию [42], а в сравнении с ТЦА ре-

же вызывает судорожные припадки. Уровень артериального давления и показатели сердечной деятельности не изменяются [42].

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОЗ НОРАДРЕНАЛИНА И СЕРОТОНИНА

На сегодняшний день представлены 3 препарата этой группы: венлафаксин, дулоксетин, милнаципран, причём все препараты обладают схожей эффективностью [52]. Венлафаксин демонстрирует лишь тенденцию к более быстрому и частому достижению ремиссии при депрессии, хотя при мета-анализе рандомизированных исследований, по частоте достижения эффекта венлафаксин и дулоксетин неотличимы [53]. При лечении глубокой депрессии милнаципран, вероятно, не отличается по эффективности от СИОЗС [54].

Венлафаксин

Венлафаксин является рацематом R- и S-энантиомеров, причём оба обладают фармакологической активностью [55, 56]. Главный метаболит – О-десметилвенлафаксин, уровень которого в плазме крови выше, чем венлафаксина, – обладает аналогичной антидепрессивной активностью [57], в связи с чем, возможно, скоро будет представлен в качестве отдельного препарата.

Венлафаксин ингибирует белок-транспортёр серотонина, а в высоких дозах – также транспортёр норадреналина. При этом препарат не обладает сродством к мускариновым, адренергическим, гистаминергическим, 5-HT₁- и 5-HT₂-серотониновым рецепторам [58, 59].

T_{1/2} венлафаксина составляет 5 ч, а О-десметилвенлафаксина – 11 ч. Связывание венлафаксина с протеинами плазмы составляет 27 %, что значительно ниже, чем у СИОЗС (например, у флуоксетина – 94 %, пароксетина – 95 %). Поскольку венлафаксин ингибирует CYP2D6, это может препятствовать нормальному метаболизму других ЛС, метаболируемых этим ферментом [60].

Большинство исследований показали сходную эффективность венлафаксина и других антидепрессантов [61–66].

В сравнении с сертралином [67] и эсциталопрамом [68], венлафаксин демонстрирует аналогичную с этими препаратами эффективность при лечении больных тяжёлыми депрессиями и в улучшении качества их жизни. Один из мета-анализов показал преимущество венлафаксина над СИОЗС [69], однако в анализ были включены только исследования с применением флуоксетина и пароксетина, и полученные результаты нельзя экстраполировать на все СИОЗС. Крупный мета-анализ объединил результаты 33 РКИ с участием пациентов с глубокой депрессией, принимавших венлафаксин, флуоксетин, пароксетин и флувоксамин. Уровень ремиссий при приёме венлафаксина составил 45 %, при приёме СИОЗС – 35 %, а в группе плацебо-контроля – 25 % [70]. Похожие результаты (большая эффективность венлафаксина в сравнении с СИОЗС) были продемонстрированы в других крупных мета-анализах [71–73].

Мета-анализ [70] был подвергнут критике, поскольку в нём венлафаксин сравнивался с СИОЗС в низких дозах, что не могло не сказаться на полученных результатах. Это обстоятельство послужило причиной проведения авторами нового, более корректного исследования [74], однако полученный результат оказался аналогичным. Глубина эффекта и частота ремиссий были выше при применении венлафаксина. Был сделан вывод, что венлафаксин является действительно более эффективным антидепрессантом в сравнении с СИОЗС.

Таблица 3. Наиболее частые НПР при приеме дулоксетина (более чем у 5 % пациентов) в сравнении с плацебо [87]

НПР	Плацебо N = 723, (%)	Дулоксетин N = 1,032, (%)	P
Тошнота	50 (6,9)	225 (21,8)	< 0,001
Сухость во рту	47 (6,5)	166 (16,1)	< 0,001
Утомляемость	33 (4,6)	114 (11,0)	< 0,001
Инсомния	41 (5,7)	113 (10,9)	< 0,001
Головокружение	38 (5,3)	110 (10,7)	< 0,001
Запор	27 (3,7)	109 (10,6)	< 0,001
Диарея	45 (6,2)	92 (8,9)	0,046
Сонливость	21 (2,9)	80 (7,8)	< 0,001
Снижение аппетита	15 (2,1)	67 (6,5)	< 0,001
Потливость	11 (1,5)	56 (5,4)	< 0,001

Параллельно появились сообщения об отсутствии значимых различий в эффективности между антидепрессантами второй генерации [75] и лишь незначительных (но статистически достоверных) преимуществах венлафаксина и сертралина в сравнении с флуоксетином. Решающим критерием в подобных противоречивых ситуациях становится скорость наступления клинически значимого эффекта, и венлафаксин в этом отношении имеет очевидные преимущества [70, 76]. В частности, выраженный эффект при приеме высоких доз венлафаксина наблюдается уже через 1–2 недели приема (в сравнении с плацебо) [77]. Схема с быстрым наращиванием суточной дозы венлафаксина до 375 мг/сут позволяет добиться стойкого клинического эффекта уже за 1 неделю терапии [78].

Так же недостаточно данных о продолжительности ремиссий при лечении венлафаксином в сравнении с СИОЗС [52]. При длительном приеме венлафаксина (12 месяцев) [79] только 22 % пациентов перенесли рецидив депрессии, в то время как в группе плацебо этот показатель составил 55 % ($p < 0,001$), что говорит в пользу возможности использования препарата для поддерживающей терапии с целью профилактики рецидивов депрессии.

Интересно отметить, что в одном из мета-анализов, объединивших 3 273 больных в группе венлафаксина из группы СИОЗС и 932 больных в группе плацебо [80], продемонстрирована преимущественная эффективность венлафаксина в редукции соматических симптомов по шкале HAM-D в сравнении с СИОЗС и плацебо.

Профиль переносимости венлафаксина отражает его фармакодинамику: с одной стороны, встречаются серотонинергические (тошнота, рвота, сексуальная дисфункция и др.), с другой – норадренергические НПР (потливость, сухость во рту, увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления) [50]. Отмечено, что повышение артериального давления испытывают примерно 3 % пациентов, причём этот эффект, скорее всего, носит дозозависимый характер [60].

Венлафаксин не вызывает седации и антихолинергических НПР [50]. Число прерывающих лечение такое же, как и при лечении другими антидепрессантами второй генерации [50]. Одним из опаснейших осложнений является тяжёлая гипонатриемия (встречается крайне редко), которая приводит к синдрому неадекватной гиперпродукции антидиуретического гормона, особенно при условии исходно низкого уровня натрия (например, при сопутствующем приеме диуретиков) [50].

Дулоксетин

Дулоксетин также является типичным представителем группы СИОЗНС и ингибирует реаптейк норадреналина и серотонина *in vitro* и *in vivo* [81], при этом обладает низким сродством к другим нейрорецепторам (в частности, H1-гистаминовым,

5-HT1A-, 5-HT1B-, 5-HT1D-серотониновым, D2-дофаминовым и опиоидным) [82]. В одном из исследований влияние дулоксетина на ОЗ норадреналина осталось недоказанным [83].

После приема 20, 30 и 40 мг препарата средний клиренс составляет 114 л/ч (44–218 л/ч), объём распределения – 1943 л (803–3531 л). Биодоступность равна 50 % (32–80 %) за счёт эффекта первого прохождения через печень [84]. $T_{1/2}$ составляет 9,2–19,1 ч (в среднем 12,5 ч). В обозначенных дозах препарат обладает линейной кинетикой. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови – 6 ч [84, 85]. Прием пищи, возможно, ведёт к снижению уровня максимальной концентрации, площади под кривой концентрация–время и увеличению времени достижения максимальной концентрации, что может иметь клиническое значение [85].

Дулоксетин метаболизируется при участии ферментов CYP2D6 и CYP1A2. Препарат является умеренным ингибитором цитохрома CYP2D6, но в дозе до 60 мг не влияет на метаболизм препаратов с участием изофермента CYP1A2. Данные о воздействии дулоксетина на другие ферментные системы отсутствуют [86].

Эффективность препарата при депрессии была изучена в 6 плацебо-контролируемых исследованиях [87], причём в четырёх из них было обнаружено превосходство дулоксетина, а в двух других – отличный от группы контроля выявлено не было. В открытом исследовании показана профилактическая активность препарата в дозе 80–120 мг при длительном приеме (более 52 недель) [88].

Число отказов от приема препарата из-за НПР в РКИ (14,6 %) было аналогично таковому при лечении СИОЗС (табл. 3).

При сравнении эффективности дулоксетина (80 или 120 мг/сут, $n = 711$), пароксетина и флуоксетина (20 мг/сут, $n = 429$), а также плацебо ($n = 516$), оказалось, что статистически значимое превосходство в плане улучшения симптомов депрессии по шкале HAM-D имеет дулоксетин, в т. ч. в группах с изначально более тяжёлой депрессией (рис. 3) [37, 89].

Дулоксетин оказался эффективен при соматических (в т. ч. болевых) симптомах у пациентов с глубокой депрессией [90–92], что может быть связано с ингибированием ОЗ норадреналина. Редукция соматических проявлений депрессии при лечении препаратом убедительно показана в после-



дующем анализе 6 двойных слепых РКИ [93], при этом более выраженной активности у пациентов с меланхолией выявлено не было.

Дулоксетин можно использовать при стрессовом недержании мочи [86] и болевом синдроме на фоне диабетической периферической нейропатии [94]. Опубликованы данные о позитивном влиянии препарата у пациентов с фибромиалгией [95].

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОЗ НОРАДРЕНАЛИНА (СИОЗН)

К препаратам группы относятся томоксетин, атомоксетин, ребоксетин. Несмотря на предварительные данные, наличие антидепрессивной активности, после крупномасштабной II фазы клинических испытаний изучение томоксетина было остановлено [96]. Атомоксетин продемонстрировал эффективность при лечении синдрома гиперактивности с дефицитом внимания [97] и был одобрен для применения по этому показанию как первый препарат без психостимулирующей активности.

Ребоксетин

До настоящего времени ребоксетин остается единственным СИОЗН, одобренным FDA и EMEA в качестве антидепрессанта. Препарат является сильным и высокоселективным ингибитором ОЗ норадреналина и оказывает лишь незначительное влияние на ОЗ серотонина, а также обладает слабым аффинитетом к мускариновым, Н1-гистаминовым, α 1-адренергическим и D2-дофаминовым рецепторам [98].

Ребоксетин быстро всасывается при приеме внутрь, имеет линейную кинетику в дозе до 12 мг/сут. Биодоступность составляет 94,5 %, максимальная концентрация в плазме достигается через 2–4 ч [99]. $T_{1/2}$ равен 13 ч. Длительный прием и пол пациента не влияют на фармакокинетику [100]. Более 97 % препарата связывается с белками плазмы. Ребоксетин преимущественно метаболизируется при участии цитохрома CYP3A4 [99]. У пациентов с нарушением функции печени утяжеление течения процесса [100] и нарастание плазменных концентраций препарата [99] не описаны. Главным путем метаболизма ребоксетина является печеночный, небольшая часть выводится с мочой. Тем не менее, у пожилых лиц и пациентов с нарушением функции почек может потребоваться коррекция дозы препарата.

Ребоксетин продемонстрировал эффективность при лечении депрессий в большинстве РКИ в сравнении с плацебо и основными антидепрессантами [101, 102]. Эффективны короткие и длительные курсы лечения препаратом при всех степенях тяжести депрессии.

В сравнении с плацебо ребоксетин обладает значительно большей эффективностью у госпитализированных больных с глубокой депрессией [103]. Анализ проспективных РКИ ребоксетина в дозе 8–10 мг в течение 4–8 недель показал статистически значимую редукцию симптомов по шкале HAM-D [104].

В двойном слепом сравнительном исследовании ребоксетина и имипрамина при депрессиях по шкалам MADRS и CGI была показана одинаковая эффективность обоих препаратов [105]. В подгруппах пациентов с меланхолической депрессией выявлено преимущество ребоксетина над имипрамином [106].

В сравнении с СИОЗС ребоксетин показал аналогичную эффективность. Так, в одном из исследований пациенты с депрессией получали 8–10 мг/сут ребоксетина или 20–40 мг/сут флуоксетина в течение 8 недель. Эффективность обоих ЛС оказалась аналогичной, но ребоксетин обнаружил преимущество в степени редукции симптомов по шкале

НАМ-D у больных с тяжелой депрессией [107]. Сравнимая эффективность ребоксетина и флуоксетина показана в аналогичном по дизайну исследовании ($n = 381$) [108]. При сопоставлении ребоксетина и сертралина в течение 5 недель также не было выявлено различий в эффективности [109].

РКИ демонстрируют особую активность ребоксетина в некоторых подгруппах больных. Например, при лечении ребоксетином больных старше 65 лет ($n = 347$) в течение 8 недель в дозе 4–6 мг/сут не выявлено отличий в эффективности в сравнении с имипрамином в дозе 50–100 мг/сут [110]. У пациентов с постинсультной депрессией выявлено преимущество циталопрама при тревожной депрессии и ребоксетина при заторможенной депрессии [111, 112].

Ребоксетин хорошо зарекомендовал себя при профилактике рецидивов депрессии, что показано в плацебо-контролируемом исследовании ($n = 283$), продолжавшемся 46 недель [113].

Ребоксетин демонстрирует хорошую переносимость и безопасность, в том числе в сравнении с ТЦА. Терапия СИОЗН не сопровождается увеличением риска судорожного синдрома, ортостатической гипотензии и других кардиоваскулярных осложнений. Повышенная потливость, запор и сухость во рту – наиболее частые НПР у пациентов, принимающих ребоксетин [114]. Препарат может вызвать психомоторное возбуждение, нервозность, беспокойство, желудочно-кишечные расстройства и сексуальную дисфункцию [106]. Так же типичны (благодаря норадренергической активации) тремор и неусидчивость, иногда сопровождающиеся нарушениями сна. Реже отмечают тахикардия и гипертензия.

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНООКСИДАЗЫ (ИМАО)

Эффективность всех необратимых ИМАО при депрессии аналогична таковой для ТЦА у амбулаторных больных [115]. У стационарных пациентов ТЦА более эффективны, чем фенелзин и изокробоксид. Ответ на лечение необратимыми ИМАО выше у пациентов, страдающих депрессией с анергическим компонентом и атипичными чертами [115–117]. Необратимые ИМАО рассматриваются преимущественно как препараты второй линии в связи с потенциальной опасностью развития тяжелых НПР [118].

Применение ИМАО наиболее оправдано при резистентной к ТЦА депрессии как при монотерапии, так и в сочетании с ТЦА, что подтверждается данными ретроспективных исследований [119–121]. Предложенная тактика наращивания дозы ИМАО (в частности, транилципромина) [122] при рефрактерной депрессии не нашла значимого подтверждения.

Ингибитор МАО-В селегилин, который преимущественно используется в комбинированной терапии болезни Паркинсона, чаще демонстрирует умеренный антидепрессивный эффект [123, 124], однако препарат одобрен FDA в виде трансдермальной формы в качестве антидепрессанта.

Обратимые ИМАО-А (мокlobемид, брофаромин) считаются сравнимыми по эффективности с ТЦА и СИОЗС, но отчасти менее активными, чем необратимые ИМАО [125]. Высокие дозы мокlobемиды могут быть более эффективны при тяжелых депрессиях [125].

Агомелатин — агонист мелатониновых и селективный антагонист серотониновых рецепторов

Многочисленные исследования у животных и клинические испытания у больных депрессией да-

ют основание полагать, что агомелатин, сильный специфический агонист МТ1- и МТ2-мелатониновых рецепторов [126] и антагонист 5-НТ2С-серотониновых рецепторов [127] в ЦНС, обладает антидепрессивной активностью [128]. Как и мелатонин, препарат обладает также антагонистическим дофаминергическим влиянием, связанным с вовлечением стриальных ГАМК-ергических механизмов [129].

Плазменные концентрации после приёма 30–120 мг агомелатина достигают максимума через 30 мин [130]. Связывание с белками крови составляет 75–95 % [131]. Препарат метаболизируется преимущественно с участием ферментов CYP1A2, CYP2C9 и, в меньшей степени, CYP1A1 [130].

В некоторых РКИ продемонстрирована хорошая антидепрессивная активность и переносимость агомелатина [132–134] в сравнении пароксетином, венлафаксином и плацебо. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании стационарных пациентов с депрессией по изучению режима дозирования [135, 136] сравнили две дозы агомелатина (однократно внутрь вечером в течение 4–8 недель). Оказалось, что пациенты, получавшие 5 мг/сут агомелатина, показали тенденцию к большей выраженности клинических эффектов: в группе низкой дозы редукция симптомов по шкале MADRS составила 51,8 %, тогда как в группе высокой дозы (100 мг/сут) – только 41,1 %.

В межнациональном многоцентровом РКИ (n = 711) [132] пациентов с депрессией в возрасте 18–65 лет после обязательного недельного вводного приёма плацебо и исключения положительных плацебо-реакторов рандомизировали на приём агомелатина (1, 5 или 25 мг/сут) однократно внутрь вечером, пароксетина (20 мг/сут) однократно утром или плацебо. Оказалось, что достоверная эффективность была только у агомелатина в дозе 25 мг/сут, в остальных дозах активность не отличалась от плацебо. В противовес пароксетину (стойкий эффект через 4 недели приёма), агомелатин в дозе 25 мг/сут давал такой же эффект уже через 2 недели лечения.

Другое двойное слепое РКИ [137] показало, что уровень длительных ремиссий при приёме агомелатина 25 мг/сут составляет 52,7 %, а в группе пароксетина 20 мг/сут – 61,9 %, хотя через 12 недель (в периоде отмены лечения) статистическая разница в достигнутом эффекте не наблюдалась. Агомелатин в этом РКИ не приводил к развитию синдрома отмены после прекращения лечения.

При сравнении агомелатина и венлафаксина (n = 276) уровень ремиссий при лечении этими препаратами оказался сопоставимым и составил 56,9 % и 59,7 % соответственно [134].

Агомелатин обладает лучшей переносимостью, чем СИОЗС и СИОЗН. Чаще, чем в группах плацебо, встречаются такие НПР, как головокружение, назофарингиты, грипп [134].

НОВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДЕПРЕССИИ

Серотонинергические антидепрессанты

Представителем этой группы является гепирон – парциальный агонист 5-НТ1А-серотониновых рецепторов. В исследованиях на животных у препарата выявлены анксиолитические и антидепрессивные свойства [138, 139]. Проведено только три двойных слепых РКИ. В одном – гепирон и имипрамин были эффективнее плацебо в редукции степени выраженности симптомов депрессии по шкале HAM-D через 6 и 8 недель соответственно [140]. Терапия гепироном показала лучшую переносимость

и тенденцию к меньшему числу выбывших из исследования в сравнении с имипрамином.

В РКИ с участием амбулаторных больных (n = 145) с использованием низких (10–50 мг) или высоких (20–100 мг) доз гепирона применение более высоких доз сопровождалось более выраженным эффектом по шкале HAM-D в сравнении с плацебо уже в течение первых 7 дней лечения. Из осложнений терапии отмечали головную боль, тошноту, сонливость или бессонницу [141].

В РКИ с участием пациентов со средней или тяжёлой депрессией (n = 209) гепирон в дозе 20–80 мг/сут продемонстрировал эффективность в течение 56 дней терапии [142].

Несмотря на то, что эти предварительные исследования подтвердили антидепрессивную активность гепирона, дальнейшая разработка препарата производителем была прекращена. Так же остановлено изучение серотонинергических препаратов ипсапирона, флезиноксана и тандоспирона.

Антагонисты рецепторов тахикинина (neurokinin receptors, NK)

При разработке новых подходов в фармакотерапии депрессии было обращено внимание на роль представителя пептидного семейства тахикининов – субстанции Р [143, 144]. Тахикининовые NK1-рецепторы специфичны к субстанции Р и локализируются совместно с рецепторами к моноаминам в некоторых отделах ЦНС [144]. Некоторые NK1-антагонисты могут использоваться в качестве противорвотных средств [144]. Из-за отсутствия доказательной базы препараты пока не разрешены к применению FDA и EMEA в качестве антидепрессантов.

В двойном слепом РКИ NK1-антагонист сравнили с СИОЗС и показали его превосходство над плацебо [143]. В некоторых исследованиях показана эффективность NK1-антагонистов в комбинированной терапии депрессии [145]. NK1-антагонисты могут стать новым классом антидепрессантов с хорошей переносимостью. Типичными и невыраженными НПР являются головная боль, сонливость, тошнота, утомляемость и слабость [143].

СТРАТЕГИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПИТУИТАРНУЮ АДРЕНАЛОВУЮ СИСТЕМУ

Антагонисты рецепторов CRH1 (corticotropin-releasing hormone receptors)

У больных депрессией изучался только один антагонист CRH1-рецепторов, расположенных в гипоталамусе. В открытом исследовании клинически значимая редукция симптоматики по шкалам HAM-D и HAM-A отмечалась в течение 4 недель лечения [146]. После постепенной отмены препаратов было обнаружено некоторое усиление депрессивной симптоматики. Активность гипоталамической адrenaловой системы не изменялась, что подтверждало селективность препарата в отношении именно CRH1-рецепторов и отсутствие влияния на CRH2-рецепторы. К концу исследования было обнаружено некоторое ухудшение течения депрессии. Дальнейшее изучение препарата было прекращено в связи с повышением уровня печёночных ферментов на фоне его приёма.

Из-за недостатка двойных слепых РКИ вопрос о целесообразности фармакотерапевтического воздействия на CRH1-рецепторы *in vivo* до сегодняшнего дня остается открытым.

Ингибиторы синтеза стероидов

Имеются сведения об антидепрессивном эффекте препаратов-ингибиторов синтеза стероидов.

Так, в открытых исследованиях и отдельных наблюдениях сообщалось об антидепрессивном действии фунгицида кетоконазола [147–152]. В РКИ по изучению предполагаемого свойства кетоконазола этот эффект был обнаружен только у пациентов с повышенным уровнем естественных глюкокортикоидов и отсутствовал у лиц с нормальным их содержанием [153]. Другое двойное слепое РКИ с участием резистентных к традиционной терапии пациентов с депрессией показало недостаточную эффективность кетоконазола [154].

В отдельных наблюдениях и открытых исследованиях была показана антидепрессивная активность метирапона [147, 150, 155, 156]. В исследовании с участием 8 стационарных пациентов отмечена редукция симптомов по шкале MADRS более чем на 50 % в течение 2 недель лечения [157]. Добавление метирапона к серотонинергическим антидепрессантам приводило к достоверному нарастанию антидепрессивного действия [158]. Тем не менее, доказательств антидепрессивной эффективности кетоконазола и метирапона недостаточно.

Существенным ограничением терапии ингибиторами синтеза стероидов является высокий риск развития недостаточности надпочечников и необходимость заместительной терапии гидрокортизоном [157]. У пациентов с гиперкортизолемией и тяжелой депрессией эти препараты могут быть использованы в случае выраженной резистентности к традиционным антидепрессантам, хотя на сегодняшний день нет информации об отдаленных результатах предлагаемого подхода.

Нейроактивные стероиды

Нейроактивные стероиды модулируют активность нейротрансмиттерных рецепторов [159] и демонстрируют антидепрессивные и анксиолитические свойства в экспериментах у животных [160, 161]. Антидепрессанты, в частности СИОЗС, увеличивают концентрацию эндогенных нейроактивных стероидов в различных участках головного мозга [159], что может вносить вклад в их терапевтическое действие. Однако синтетические аналоги нейроактивных стероидов ещё не разрешены к применению у человека.

Интересен дегидроэпиандростерон – нейроактивный стероид, который является блокатором ГАМКА-рецепторов и антагонистом глюкокортикоидных рецепторов [159, 162, 163]. Открытое исследование [164] указало на возможное антидепрессивное действие дегидроэпиандростерона [164]. Первое двойное слепое РКИ продемонстрировало достоверно большую редукцию симптомов по шкале HAM-D у пациентов с депрессией при лечении дегидроэпиандростероном в комбинации с традиционными антидепрессантами [163]. С другой стороны, известно, что уровень дегидроэпиандростерона выше у больных депрессией, чем у здоровых добровольцев [165], что противоречит предположению о возможности назначения препарата при депрессивных расстройствах.

Антагонисты глюкокортикоидных рецепторов

Синтетические антагонисты глюкокортикоидных рецепторов блокируют эффекты кортизола. Антагонистом глюкокортикоидных рецепторов и рецепторов прогестерона является мифепристон, используемый в ряде стран для прерывания беременности в I триместре. В отдельных случаях препарат редуцировал депрессивные симптомы у пациентов, резистентных к терапии антидепрессантами [166]. Открытое исследование у пациентов с психотической (бредовой) депрессией продемон-

стрировало заметную редукцию симптоматики по шкале BPRS у большинства пациентов [167]. Коренное улучшение состояния наблюдалось уже после 7 дней приёма высоких доз мифепристона. Плацебо-контролируемая серия приёмов мифепристона у 5 пациентов, страдающих психотической депрессией, показала редукцию симптомов по шкале HAM-D на 26 % [168].

Однако из-за антагонизма мифепристона в отношении рецепторов прогестерона применение этого препарата в качестве антидепрессанта имеет существенные ограничения. В настоящее время изучается селективный антагонист глюкокортикоидных рецепторов Org 34517.

Антидепрессанты растительного происхождения

Наиболее глубоко исследованы антидепрессивные свойства растения *Hypericum perforatum* (зверобой продырявленный). Возможно препарат обладает определенными серотонинергическими свойствами и способностью ингибировать MAO [169]. Имеются сообщения о небольшой активности зверобоя в отношении блокады ОЗ серотонина (Kasper и соавт., 1999). Несмотря на наличие некоторых противоречий в результатах исследований [170], считается, что *H. perforatum* можно использовать при депрессивных расстройствах лёгкой и средней степени тяжести [171–175], если после обработки растения в нем сохраняется достаточная концентрация гиперина. В некоторых странах препарат *H. perforatum* уже одобрен по обозначенным показаниям.

В рандомизированных сравнительных исследованиях не было выявлено достоверных различий между препаратом *H. perforatum* и флуоксетином [176, 177], пароксетином [178] и сертралином [179, 180]. Непрямые сравнения препарата *H. perforatum* и флуоксетина также не показали различий в их терапевтической активности [181]. Были продемонстрированы преимущества *H. perforatum* перед флуоксетином [182], однако без существенной разницы терапии обоими препаратами, в сравнении с группой плацебо-контроля. Тем не менее, частота ремиссий оказалась выше у пациентов, принимавших СИОЗС [183].

Никаких достоверных различий в плане эффективности препарата *H. perforatum* в сравнении с имипрамином при лечении мягкой и умеренной депрессии выявлено не было [184, 185]. Показано, что препарат *H. perforatum* по терапевтической эффективности сравним с низкими дозами ТЦА [186, 187]. Однако доказательных выводов об эффективности зверобоя при депрессиях сделать на сегодняшний день не представляется возможным.

Исследования показали лучшую переносимость препарата *H. perforatum* в сравнении с СИОЗС и ТЦА [178, 183, 85]. Главным преимуществом терапии было отсутствие антихолинергических НПР, седации, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и сексуальных расстройств [188]. Препарат безопаснее ТЦА в отношении влияния на сердечную деятельность [189].

Увеличивается риск фотосенсибилизации [172, 90] и следует избегать сопутствующего назначения СИОЗС и ИМАО вследствие возможности лекарственных взаимодействий [169], а также комбинаций с антикоагулянтами (варфарином), ингибиторами протеаз (индинавир), цитостатиками (иматиниб, иринотекан) [191]. Потенциально опасно возможное влияние *H. perforatum* на кинетику средств растительного происхождения [192], например, дигоксина и циклоспорина, а также на активность оральных контрацептивов (особенно при низкодозированной оральной контрацепции).

Литература

1. Kasper S., Möller H.J. Antidepressive Psychopharmakotherapie: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als neues Wirkprinzip. Deutsches Arzteblatt 1995; 92:A428-434.
2. Owens M.J., Knight D.L., Nemeroff C.B. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine // *Biol Psychiatry*. 2001; Sep 1; 50: 5: 345-350.
3. Nemeroff C.B., Owens M.J. Pharmacological differences among the SSRIs: Focus on monoamine transporters and the HPA axis // *CNS Spectrums* 2004; 6:23-31.
4. Preskorn S.H. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism // *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: Suppl 1: 1-21.
5. Piccinelli M., Pini S., Bellantuono C., Wilkinson G. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review // *Br J Psychiatry* 1995; Apr; 166: 4: 424-443.
6. Anderson I.M., Tomenson B.M. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibition compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis // *BMJ* Jun 1995; 310: 1433-1438.
7. Montgomery S.A., Kasper S. Comparison of compliance between serotonergic reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 9: 33-40.
8. Anderson I.M. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability // *J Affect Disord* 2000; Apr; 58: 1: 19-36.
9. Trindade E., Menon D., Topfer L.A., Coloma C. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis // *CMAJ* 1998; Nov: 17: 159: 10: 1245-1252.
10. Steffens D.C., Krishnan K.R., Helms M.J. Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis // *Depress Anxiety* 1997; 6: 1: 10-18.
11. Arroll B., Macgillivray S., Ogston S. et al. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis // *Ann Fam Med* 2005; Sep-Oct; 3: 5: 449-456.
12. Edwards J.G., Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors // *Drugs* 1999; Apr; 57: 4: 507-533.
13. Gartlehner G., Hansen R.A., Carey T.S. et al. Discontinuation rates for selective serotonin reuptake inhibitors and other second-generation antidepressants in outpatients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol* 2005; Mar; 20: 2: 59-69.
14. Lépine J.P., Caillard V., Bissler J.C. et al. A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder // *Am J Psychiatry* 2004 May; 161: 5: 836-842.
15. Bogetto F., Bellino S., Revello R.B., Patria L. Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical investigation // *CNS Drugs* 2002; 16: 4: 273-283.
16. Rosenbaum J.F., Fava M., Hoog S.L. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial // *Biol Psychiatry* 1998; Jul: 15: 44: 2: 77-87.
17. Fava M., Mulroy R., Alpert J. et al. Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine // *Am J Psychiatry* 1997; Dec; 154: 12: 1760-1762.
18. Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome // *J Psychopharmacol* 1998; 12: 3: 305-313.
19. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J. et al. 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 // *World J Biol Psychiatry* 2002; Apr: 3: 2: 69-86.
20. Hyttel J., Bøgesø K.P., Perregaard J., Sánchez C. The pharmacological effect of citalopram residues in the (S)-(+)-enantiomer // *J Neural Transm Gen Sect* 1992; 88: 2: 157-160.
21. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine // *Biol Psychiatry*. 2001; Sep: 1: 50: 5: 345-350.
22. Sánchez C, Bøgesø KP, Ebert B et al. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer // *Psychopharmacology (Berl)* 2004; Jul: 174: 2: 163-176.
23. Sánchez C., Bøgesø K.P., Ebert B., Reines E.H. The role of the R- and S-enantiomers in the efficacy of citalopram versus escitalopram. 24th Congress of the CINP, Paris 2004.
24. Chen F., Larsen M.B., Neubauer H.A. et al. Characterization of two overlapping S-citalopram binding sites on the serotonin transporter. 24th Congress of the CINP Paris 2004.
25. 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; Sep: 65: 9: 1190-1196.
26. Montgomery S.A., Huusom A.K., Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder // *Neuropsychobiology* 2004; 50: 1: 57-64.
27. Ventura D., Armstrong E.P., Skrepnek G.H., Haim Erder M. Escitalopram versus sertraline in the treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial // *Curr Med Res Opin* 2007; Feb: 23: 2: 245-250.
28. Gorman J.M., Korotzer A., Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials // *CNS Spectr* 2002; Apr: 7: 4: Suppl 1: 40-44.
29. Auquier P., Robitail S., Llorca P.M., Rive B. Comparison of escitalopram and citalopram efficacy: a meta-analysis // *Int J Psychiatry Clin Pract* 2003; 7: 259-268.
30. Einarson T.R. Evidence based review of escitalopram in treating major depressive disorder in primary care // *Int Clin Psychopharmacol* 2004; Sep: 19: 5: 305-310.
31. Lepola U., Wade A., Andersen H.F. Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder // *Int Clin Psychopharmacol* 2004; May: 19: 3: 149-155.
32. Llorca P.M., Azorin J.M., Despiegel N., Verpillat P. Efficacy of escitalopram in patients with severe depression: a pooled analysis // *Int J Clin Pract* 2005; Mar: 59: 3: 268-275.
33. Fava M., Rush A.J., Thase M.E. et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion SR to bupropion XL // *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7: 3: 106-113.
34. Yatin S.M., Miller G.M., Norton C., Madras B.K. Dopamine transporter-dependent induction of C-Fos in HEK cells // *Synapse* 2002; Jul: 45: 1: 52-65.
35. Rotzinger S., Bourin M., Akimoto Y. et al. Metabolism of some "second"- and "fourth"-generation antidepressants: iprindole, viloxazine, bupropion, mianserin, maprotiline, trazodone, nefazodone, and venlafaxine // *Cell Mol Neurobiol* 1999; Aug: 19: 4: 427-442.
36. 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; Aug: 66: 8: 974-981.
37. Swindle R.W., Rosenbaum J.F., Mallinckrodt C.H. et al. Efficacy of duloxetine treatment: Analysis of pooled data from six placebo- and SSRI-controlled clinical trials. Poster, CINP, Paris, France 2004.
38. Weihs K.L., Houser T.L., Batey S.R. et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression // *Biol Psychiatry* 2002; May: 1: 51: 9: 753-761.
39. Dunner D.L., Zisook S., Billow A.A. et al. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression // *J Clin Psychiatry* 1998; Jul: 59: 7: 366-373.
40. Settle E.C., Stahl S.M., Batey S.R. et al. Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials // *Clin Ther* 1999; Mar: 21: 3: 454-463.
41. Coleman C.C., Cunningham L.A., Foster V.J. et al. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment // *Ann Clin Psychiatry* 1999; Dec: 11: 4: 205-215.
42. Anttila S.A., Leinonen E.V. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine // *CNS Drug Rev* 2001; Fall: 7: 3: 249-264.
43. Möller H.J., Volz H.P. Drug treatment of depression in the 1990s. An overview of achievements and future possibilities // *Drugs* 1996; Nov: 52: 5: 625-638.
44. Wheatley D.P., van Moffaert M., Timmerman L., Kremer C.M. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. Mirtazapine-Fluoxetine Study Group. *J Clin Psychiatry* 1998; Jun: 59: 6: 306-312.
45. Leinonen E., Skarstein J., Behnke K. et al. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group // *Int Clin Psychopharmacol* 1999; Nov: 14: 6: 329-337.
46. Benkert O., Szegedi A., Kohnen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression // *J Clin Psychiatry* 2000; Sep: 61: 9: 656-663.
47. Kasper S. Clinical efficacy of mirtazapine: a review of meta-analyses of pooled data // *Int Clin Psychopharmacol* 1995; Dec: 10: Suppl 4: 25-35.
48. Stahl S., Zivkov M., Reimitz P.E. et al. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety studies of mirtazapine versus amitriptyline in major depression // *Acta Psychiatr Scand* 1997; Suppl: 391: 22-30.
49. Bech P. Meta-analysis of placebo-controlled trials with mirtazapine using the core items of the Hamilton Depression Scale as evidence of a pure antidepressive effect in the short-term treatment of major depression // *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; Dec: 4: 4: 337-345.
50. Malhi G.S., Mitchell P.B. Dual-action antidepressants: Mechanisms of

action and clinical use // *Prim Psychiatry* 2003; 10: 62–66.

51. Fawcett J., Barkin R.L. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression // *J Affect Disord* 1998; Dec: 51: 3: 267–285.

52. Stahl S.M., Grady M.M., Moret C., Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants // *CNS Spectr* 2005; Sep: 10: 9: 732–747.

53. Vis P.M., van Baardewijk M., Einarson T.R. Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Ann Pharmacother* 2005; Nov: 39: 11: 1798–1807. Epub 2005 Sep 27.

54. Papakostas G.I., Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing milnacipran, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder // *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; Jan: 17: 1: 32–36.

55. Muth E.A., Haskins J.T., Moyer J.A. et al. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030, an ethyl cyclohexanol derivative // *Biochem Pharmacol* 1986; Dec: 15: 35: 24: 4493–4497.

56. Wang CP, Howell SR, Scatina J, Sisenwine SF. The disposition of venlafaxine enantiomers in dogs, rats, and humans receiving venlafaxine // *Chirality* 1992; 4(2): 84–90.

57. Muth EA, Moyer JA, Haskins JT et al. Biochemical, neurophysiological, and behavioural effects of Wy-45,233 and other identified metabolites of the antidepressant venlafaxine // *Drug Dev Res* 1991; 23: 191–199.

58. Bolden-Watson C., Richelson E. Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes // *Life Sci* 1993; 52: 12: 1023–1029.

59. Howell S.R., Husbands G.E., Scatina J.A., Sisenwine S.F. Metabolic disposition of 14C-venlafaxine in mouse, rat, dog, rhesus monkey and man // *Xenobiotica* 1993; Apr: 23: 4: 349–359.

60. Feighner J.P. The role of venlafaxine in rational antidepressant therapy // *J Clin Psychiatry* 1994; Sep: 55 Suppl A: 62–68.

61. Lecrubier Y., Bourin M., Moon C.A. et al. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice // *Acta Psychiatr Scand* 1997; Jun: 95: 6: 485–493.

62. Thase M.E. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. The Venlafaxine XR 209 Study Group // *J Clin Psychiatry* 1997; Sep: 58: 9: 393–398.

63. Tylee A., Beaumont G., Bowden M.W. A double-blind, randomized, 12-week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and fluoxetine in moderate to severe major depression in general practice // *Primary Care Psychiatry* 1997; 3: 51–58.

64. Cunningham L.A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. Venlafaxine XR 208 Study Group // *Ann Clin Psychiatry* 1997 Sep: 9: 3: 157–164.

65. Rudolph R.L., Feiger A.D. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression // *J Affect Disord* 1999; Dec: 56: 2–3: 171–181.

66. Benedictis E. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia // *J Psychopharmacol* 2000; Mar: 14: 1: 61–66.

67. Sir A., D'Souza R.F., Uguz S. et al. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms // *J Clin Psychiatry* 2005; Oct: 66: 10: 1312–1320.

68. Bielski R.J., Bose A., Chang C.C. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder // *Ann Clin Psychiatry* 2005; Apr-Jun: 17: 2: 65–69.

69. Smith D., Dempster C., Glanville J. et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis // *Br J Psychiatry* 2002 May: 180: 396–404.

70. Thase M., Entsuah A., Rudolph R. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors // *Br J Psychiatry* 2001; 178: 234–241.

71. Entsuah R., Huang, H., Willard L. Venlafaxine and SSRIs: pooled remission analysis (meta-analysis of 31 studies of >7000 patients). Yokohama, Japan World Congress of Psychiatry (WCP) 2002.

72. Einarson T. Comparison of extended release venlafaxine, SSRIs and TCAs in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin Ther* 1999; 21: 296–308.

73. Anderson I. Meta-analytical studies on new antidepressants // *Br Med Bull* 2001; 57: 161–178.

74. Thase M.E., Entsuah R., Ahmed S. et al. Meta-Analysis of randomized controlled trials comparing venlafaxine and SSRIs: The evidence revisited. Presented at the APA, Atlanta 2005.

75. Hansen R.A., Gartlehner G., Lohr K.N. et al. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder // *Ann Intern Med* 2005; 143: 415–426.

76. Entsuah R., Derivan A., Kikta D. Early onset of antidepressant action of venlafaxine: pattern analysis in intent-to-treat patients // *Clin Ther* 1998; May-Jun: 20: 3: 517–526.

77. Rudolph R.L., Fabre L.F., Feighner J.P. et al. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression // *J Clin Psychiatry* 1998; Mar: 59: 3: 116–122.

78. Guelfi J.D., White C., Hackett D. et al. Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia // *J Clin Psychiatry* 1995; Oct: 56: 10: 450–458.

79. Montgomery S.A., Entsuah R., Hackett D. et al. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression // *J Clin Psychiatry* 2004; Mar: 65: 3: 328–336.

80. Entsuah R. Venlafaxine vs. SSRIs: Comparison of somatic symptom reduction. New York, USA Congress of the American Psychiatric Association (APA) 2004.

81. Bymaster F.P., Dreshfield-Ahmad L.J., Threlkeld P.G. et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors // *Neuropsychopharmacology* 2001; Dec: 25: 6: 871–880.

82. Pitsikas N. Duloxetine Eli Lilly & Co // *Curr Opin Investig Drugs* 2000; Sep: 1: 1: 116–121.

83. Turcotte J.E., Debonnel G., de Montigny C. et al. Assessment of the serotonin and norepinephrine reuptake blocking properties of duloxetine in healthy subjects // *Neuropsychopharmacology* 2001; May: 24: 5: 511–521.

84. Sharma A., Goldberg M.J., Cerimele B.J. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor // *J Clin Pharmacol* 2000 Feb; 40(2): 161–167.

85. Skinner M.H., Skerjanec A., Seger M., Hewitt R. The effect of food and bedtime administration on duloxetine pharmacokinetics // *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 129.

86. Kirwin J.L., Goren J.L. Duloxetine. An antidepressant that inhibits both norepinephrine and serotonin uptake // *Formulary* 2003; 38: 29–37.

87. Nemeroff C.B., Schatzberg A.F., Goldstein D.J. et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder // *Psychopharmacol Bull* 2002 Autumn: 36: 4: 106–132.

88. Raskin J., Goldstein D.J., Mallinckrodt C.H., Ferguson M.B. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder // *J Clin Psychiatry* 2003; Oct: 64: 10: 1237–1244.

89. Thase M.E., Joliat M.J., Detke M.J. Remission in placebo-controlled trials of duloxetine with an SSRI comparator [abstract] // *Biol Psychiatry* 2004; 55: 37S.

90. Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J. et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry* 2002; Apr: 63: 4: 308–315.

91. Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J. et al. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression // *J Psychiatr Res* 2002; Nov-Dec: 36: 6: 383–390.

92. Brannan S.K., Mallinckrodt C.H., Brown E.B. et al. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder // *J Psychiatr Res* 2005 Jan: 39: 1: 43–53.

93. Mallinckrodt C.H., Goldstein D.J., Detke M.J. et al. Duloxetine: A New Treatment for the Emotional and Physical Symptoms of Depression // *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; Feb: 5: 1: 19–28.

94. Raskin J., Pritchett Y.L., Chappell A.S. et al. Duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain - results from three clinical trials. Poster, APA, Atlanta, GA, 2005.

95. Arnold L.M., Crofford L.J., Wohlreich M. et al. (2004) A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without depressive disorder. Duloxetine Fibromyalgia Trial Group // *Arth Rheum* 2004; 50: 2974–2984.

96. Preti A. Tomoxetine (Eli Lilly & Co) // *Curr Opin Investig Drugs* 2002; Feb: 3: 2: 272–277.

97. Banaschewski T., Roessner V., Dittmann R.W. et al. Non-stimulant medications in the treatment of ADHD // *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13: Suppl 1: 102–116.

98. Wong E.H., Sonders M.S., Amara S.G. et al. Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor // *Biol Psychiatry* 2000; May: 1: 47: 9: 818–829.

99. Fleishaker J.C. Clinical pharmacokinetics of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of patients with depression // *Clin Pharmacokinet* 2000; Dec: 39: 6: 413–427.

100. Dostert P., Benedetti M.S., Poggesi I. Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor // *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; Apr: 7: Suppl: 1: S 23–35.

101. Montgomery S.A. Reboxetine: additional benefits to the depressed patient // *J Psychopharmacol* 1997; 11: 4: Suppl: S 9–15.

102. Hajos M., Fleishaker J.C., Filipiak-Reisner J.K. et al. The selective nor-

epinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile // *CNS Drug Rev* 2004; Spring: 10: 1: 23–44.

103. Versiani M., Amin M., Chouinard G. Double-blind, placebo-controlled study with reboxetine in inpatients with severe major depressive disorder // *J Clin Psychopharmacol* 2000; Feb: 20: 1: 28–34.

104. Montgomery S.A. Reboxetine: additional benefits to the depressed patient // *J Psychopharmacol* 1997; 11: 4: Suppl: S9–15.

105. Berzewski H., Van Moffaert M., Gagiano C.A. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive off-sides // *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; Apr: 7: Suppl 1: S37–47.

106. Montgomery S.A. Chairman's overview. The place of reboxetine in antidepressant therapy // *J Clin Psychiatry*. 1998; 59: Suppl 14: 26–29.

107. Massana J., Möller H.J., Burrows G.D., Montenegro R.M. Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder // *Int Clin Psychopharmacol* 1999; Mar: 14: 2: 73–80.

108. Andreoli V., Caillard V., Deo R.S. et al. Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression // *J Clin Psychopharmacol* 2002 Aug: 22: 4: 393–399.

109. Eker S.S., Akkaya C., Akgöz S. et al. Comparison of reboxetine and sertraline in terms of efficacy and safety in major depressive disorder // *Türk Psikiyatri Derg* 2005; Fall: 16: 3: 153–163.

110. Katona C., Bercoff E., Chiu E. et al. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial // *J Affect Disord* 1999; Oct: 55: 2-3: 203–213.

111. ampello L., Chiechio S., Nicoletti G. et al. Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients // *Psychopharmacology (Berl)* 2004; Apr: 173: 1–2: 73–78.

112. Rampello L., Alvano A., Chiechio S. et al. An evaluation of efficacy and safety of reboxetine in elderly patients affected by "retarded" post-stroke depression. A random, placebo-controlled study // *Arch Gerontol Geriatr* 2005; May-Jun: 40: 3: 275–285.

113. Versiani M., Mehilane L., Gaszner P., Arnaud-Castiglioni R. Reboxetine, a unique selective NRI, prevents relapse and recurrence in long-term treatment of major depressive disorder // *J Clin Psychiatry* 1999 Jun: 60: 6: 400–406.

114. Kasper S., el Giamal N., Hilger E. Reboxetine: the first selective noradrenaline re-uptake inhibitor // *Expert Opin Pharmacother* 2000; May: 1: 4: 771–782.

115. Thase M.E., Trivedi M.H., Rush A.J. MAOIs in the contemporary treatment of depression // *Neuropsychopharmacology* 1995; May: 12: 3: 185–219.

116. Thase M.E., Mallinger A.G., McKnight D., Himmelhoch J.M. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: A double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression // *Am J Psychiatry* 1992; Feb: 149: 2: 195–198.

117. Himmelhoch J.M., Thase M.E., Mallinger A.G., Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression // *Am J Psychiatry* 1991; Jul: 148: 7: 910–916.

118. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder // *World J Biol Psychiatry* 2002; Jan: 3: 1: 5–43.

119. Feighner J.P., Herstein J., Damlouji N. Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression // *J Clin Psychiatry* 1985; Jun: 46: 6: 206–209.

120. Schmauss M., Kapfhammer H.P., Meyr P., Hoff P. Combined MAO-inhibitor and tri- (tetra) cyclic antidepressant treatment in therapy resistant depression // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988; 12: 4: 523–532.

121. Amsterdam J.D., Shults J. MAOI efficacy and safety in advanced stage treatment-resistant depression--a retrospective study // *J Affect Disord* 2005; Dec: 89: 1–3: 183–188.

122. Adli M., Baethge C., Heinz A. et al. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005 Dec: 255: 6: 387–400.

123. Bodkin J.A., Amsterdam J.D. Transdermal selegiline in major depression: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in outpatients // *Am J Psychiatry* 2002; Nov: 159: 11: 1869–1875.

124. Amsterdam J.D. A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder // *J Clin Psychiatry* 2003; Feb: 64: 2: 208–214.

125. Lotufo-Neto F., Trivedi M., Thase M.E. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression // *Neuropsychopharmacology* 1999 Mar: 20: 3: 226–247.

126. Zlotos D.P. Recent advances in melatonin receptor ligands // *Arch Pharm (Weinheim)* 2005; Jun: 338: 5–6: 229–247.

127. Millan M.J., Gobert A., Lejeune F. et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors,

blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways // *J Pharmacol Exp Ther* 2003; Sep: 306: 3: 954–964.

128. Tuma J., Strubbe J.H., MocaCr E., Koolhaas J.M. S20098 affects the free-running rhythms of body temperature and activity and decreases light-induced phase delays of circadian rhythms of the rat // *Chronobiol Int* 2001; Sep: 18: 5: 781–799.

129. Tenn C.C., Niles L.P. The antidopaminergic action of S-20098 is mediated by benzodiazepine/GABA(A) receptors in the striatum // *Brain Res* 1997; May: 9: 756: 1–2: 293–296.

130. Bogaards J.J., Hissink E.M., Briggs M. et al. Prediction of interindividual variation in drug plasma levels in vivo from individual enzyme kinetic data and physiologically based pharmacokinetic modeling // *Eur J Pharm Sci* 2000; Dec: 12: 2: 117–124.

131. Le Quellec A., Dupin S., Tufenkji A.E. et al. Microdialysis: an alternative for in vitro and in vivo protein binding studies // *Pharm Res* 1994; Jun: 11: 6: 835–838.

132. Loo H., Hale A., D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study // *Int Clin Psychopharmacol* 2002; Sep: 17: 5: 239–247.

133. Olie J.P., Emsley R. Confirmed clinical efficacy of agomelatine (25-50 mg) in major depression: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: S416.

134. Kennedy S.H., Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder // *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; Feb: 16: 2: 93–100.

135. Loo H., Dalery J., Macher J.P., Payen A. Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonergic agonist and selective 5HT_{2C} receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders // *Encephale* 2002; Jul-Aug: 28: 4: 356–362.

136. den Boer J.A., Bosker F.J., Meesters Y. Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence // *Int Clin Psychopharmacol* 2006; Feb: 21: Suppl 1: S21–4.

137. Montgomery S.A., Kennedy S.H., Burrows G.D. et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study // *Int Clin Psychopharmacol* 2004; Sep: 19: 5: 271–280.

138. Van Reeth O., Olivares E., Zhang Y. et al. Chronobiotic effects of gepirone, a potential antidepressant with 5HT_{1A} receptor partial agonist properties // *Behav Pharmacol* 1999; Mar: 10: 2: 119–130.

139. Silva R.C., Brandao M.L. Acute and chronic effects of gepirone and fluoxetine in rats tested in the elevated plus-maze: an ethological analysis // *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 65: 209–216.

140. Feiger A.D. A double-blind comparison of gepirone extended release, imipramine, and placebo in the treatment of outpatient major depression // *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 4: 659–665.

141. Wilcox C.S., Ferguson J.M., Dale J.L., Heiser J.F. A double-blind trial of low- and high-dose ranges of gepirone-ER compared with placebo in the treatment of depressed outpatients // *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 3: 335–342.

142. Feiger A.D., Heiser J.F., Shrivastava R.K. et al. Gepirone extended-release: new evidence for efficacy in the treatment of major depressive disorder // *J Clin Psychiatry* 2003; Mar: 64: 3: 243–249.

143. Kramer M.S., Cutler N., Feighner J. et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors // *Science* 1998; Sep: 11: 281: 5383: 1640–1645.

144. Stout S.C., Owens M.J., Nemeroff C.B. Neurokinin(1) receptor antagonists as potential antidepressants // *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 877–906.

145. Kramer M.S., Winokur A., Kelsey J. et al. Demonstration of the efficacy and safety of a novel substance P (NK1) receptor antagonist in major depression // *Neuropsychopharmacology* 2004; Feb: 29: 2: 385–392.

146. Zobel A.W., Nickel T., Kunzel H.E. et al. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated // *J Psychiatr Res* 2000; May-Jun: 34: 3: 171–181.

147. Murphy B.E. Treatment of major depression with steroid suppressive drugs // *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; Aug: 39: 2: 239–244.

148. Wolkowitz O.M., Reus V.I., Manfredi F. et al. Ketoconazole administration in hypercortisolemic depression // *Am J Psychiatry* 1993; May: 150: 5: 810–812.

149. Anand A., Malison R., McDougall C.J., Price L.H. Antiglucocorticoid treatment of refractory depression with ketoconazole: a case report // *Biol Psychiatry* 1995; Mar: 1: 37: 5: 338–340.

150. Ghadirian A.M., Engelsmann F., Dhar V. et al. The psychotropic effects of inhibitors of steroid biosynthesis in depressed patients refractory to treatment // *Biol Psychiatry* 1995; Mar: 15: 37: 6: 369–375.

151. Thakore J.H., Dinan T.G. Cortisol synthesis inhibition: a new treatment strategy for the clinical and endocrine manifestations of depression // *Biol Psychiatry* 1995; Mar: 15: 37: 6: 364–368.

152. Sovner R., Fogelman S. Ketoconazole therapy for atypical depression // *J Clin Psychiatry* 1996; May: 57: 5: 227–228.

153. Wolkowitz O.M., Reus V.I., Chan T. et al. Antigluco-corticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole // *Biol Psychiatry* 1999; Apr: 15: 45: 8: 1070–1074.
154. Malison R.T., Anand A., Pelton G.H. et al. Limited efficacy of ketoconazole in treatment-refractory major depression // *J Clin Psychopharmacol* 1999; Oct: 19: 5: 466–470.
155. Murphy B.E., Dhar V., Ghadirian A.M. et al. Response to steroid suppression in major depression resistant to antidepressant therapy // *J Clin Psychopharmacol* 1991; Apr: 11: 2: 121–126.
156. Raven P.W., O'Dwyer A.M., Taylor N.F., Checkley S.A. The relationship between the effects of metyrapone treatment on depressed mood and urinary steroid profiles // *Psychoneuroendocrinology* 1996; Apr: 21: 3: 277–286.
157. O'Dwyer A.M., Lightman S.L., Marks M.N., Checkley S.A. Treatment of major depression with metyrapone and hydrocortisone // *J Affect Disord* 1995; Feb: 21: 33: 2: 123–128.
158. Jahn H., Schick M., Kiefer F. et al. Metyrapone as additive treatment in major depression: a double-blind and placebo-controlled trial // *Arch Gen Psychiatry* 2004; Dec: 61: 12: 1235–1244.
159. Rupprecht R., Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives // *Trends Neurosci* 1999; Sep: 22: 9: 410–416.
160. Bitran D., Hilvers R.J., Kellogg C.K. Anxiolytic effects of 3-hydroxy-5[β]-pregnan-20-one: endogenous metabolites of progesterone that are active at the GABAA receptor. *Brain Res* 1991; 561: 157–161.
161. Khisti R.T., Chopde C.T., Jain S.P. Antidepressant-like effect of the neurosteroid 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one in mice forced swim test // *Pharmacol Biochem Behav* 2000; Sep: 67: 1: 137–143.
162. Rupprecht R. The neuropsychopharmacological potential of neuroactive steroids // *J Psychiatr Res* 1997 May-Jun: 31: 3: 297–314.
163. Wolkowitz O.M., Reus V.I., Keebler A. et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone // *Am J Psychiatry* 1999; Apr: 156: 4: 646–649.
164. Wolkowitz O.M., Reus V.I., Roberts E. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression // *Biol Psychiatry* 1997; Feb: 1: 41: 3: 311–318.
165. Heuser I., Deuschle M., Luppa P. et al. Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients // *J Clin Endocrinol Metab* 1998; Sep: 83: 9: 3130–3133.
166. Murphy B.E., Filipini D., Ghadirian A.M. Possible use of glucocorticoid receptor antagonists in the treatment of major depression: preliminary results using RU 486 // *J Psychiatry Neurosci* 1993; Nov: 18: 5: 209–213.
167. Belanoff J.K., Rothschild A.J., Cassidy F. et al. An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression // *Biol Psychiatry* 2002; Sep: 1: 52: 5: 386–392.
168. Belanoff J.K., Flores B.H., Kalezhan M. et al. Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone // *J Clin Psychopharmacol* 2001; Oct: 21: 5: 516–521.
169. Deltito J., Beyer D. The scientific, quasi-scientific and popular literature on the use of St. John's Wort in the treatment of depression // *J Affect Disord* 1998; Dec: 51: 3: 345–351.
170. Shelton R.C., Keller M.B., Gelenberg A. et al. Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial // *JAMA* 2001; Apr: 18: 285: 15: 1978–1986.
171. Kalb R., Trautmann-Sponsel R.D., Kieser M. Efficacy and tolerability of hypericum extract WS 5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients. A randomized double-blind multicenter clinical trial // *Pharmacopsychiatry* 2001; May: 34: 3: 96–103.
172. Kasper S. Hypericum perforatum—a review of clinical studies // *Pharmacopsychiatry* 2001; Jul: 34: Suppl 1: S51–55.
173. Lecrubier Y., Clerc G., Didi R., Kieser M. Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial // *Am J Psychiatry* 2002; Aug: 159: 8: 1361–1366.
174. Uebelhack R., Gruenewald J., Graubaum H.J., Busch R. Efficacy and tolerability of Hypericum extract STW 3-VI in patients with moderate depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial // *Adv Ther* 2004; Jul-Aug: 21: 4: 265–275.
175. Wong A.H., Smith M., Boon H.S. Herbal remedies in psychiatric practice // *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1033–1044.
176. Behnke K., Jensen G.S., Graubaum H.J., Gruenewald J. Hypericum perforatum versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression // *Adv Ther* 2002; Jan-Feb: 19: 1: 43–52.
177. Schrader E. Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression // *Int Clin Psychopharmacol* 2000; Mar: 15: 2: 61–68.
178. Szegedi A., Kohnen R., Dienes A., Kieser M. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomized controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine // *BMJ* 2005; Mar: 5: 330: 7490: 503.
179. Brenner R., Azbel V., Madhusoodanan S., Pawlowska M. Comparison of an extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study // *Clin Ther* 2000; Apr: 22: 4: 411–419.
180. Gastpar M., Singer A., Zeller K. Efficacy and tolerability of hypericum extract STW3 in long-term treatment with a once-daily dosage in comparison with sertraline // *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 78–86.
181. Volz HP, Laux P. Potential treatment for subthreshold and mild depression: a comparison of St. John's wort extracts and fluoxetine // *Compr Psychiatry* 2000; Mar-Apr: 41: 2: Suppl 1: 133–137.
182. Fava M., Alpert J., Nierenberg A.A. et al. A Double-blind, randomized trial of St John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder // *J Clin Psychopharmacol* 2005; Oct: 25: 5: 441–447.
183. Bjerkstedt L., Edman G.V., Alken R.G., Mannel M. Hypericum extract LI 160 and fluoxetine in mild to moderate depression: a randomized, placebo-controlled multi-center study in outpatients // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; Feb: 255: 1: 40–47.
184. Philipp M., Kohnen R., Hiller K.O. Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks // *BMJ* 1999; Dec: 11: 319: 7224: 1534–1538.
185. Woelk H. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial // *BMJ* 2000; Sep: 2: 321: 7260: 536–539.
186. Kim H.L., Streltzer J., Goebert D. St. John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials // *J Nerv Ment Dis* 1999; Sep: 187: 9: 532–538.
187. Kasper S., Dienes A. Cluster analysis of symptoms during antidepressant treatment with Hypericum extract in mildly to moderately depressed outpatients. A meta-analysis of data from three randomized, placebo-controlled trials // *Psychopharmacology (Berlin)* 2002; 164: 301–308.
188. Trautmann-Sponsel R.D., Dienes A. Safety of Hypericum extract in mildly to moderately depressed outpatients: a review based on data from three randomized, placebo-controlled trials // *J Affect Disord* 2004; Oct: 15: 82: 2: 303–307.
189. Czekalla J., Gastpar M., Hübner W.D., Jäger D. The effect of hypericum extract on cardiac conduction as seen in the electrocardiogram compared to that of imipramine // *Pharmacopsychiatry* 1997; Sep: 30: Suppl 2: 86–88.
190. Kasper S., Schulz V. High dose St. John's wort extract as a phyto-genic antidepressant // *Wien Med Wochenschr* 1999; 149: 191–196.
191. Madabushi R., Frank B., Drewelow B. et al. Hyperforin in St. John's wort drug interactions // *Eur J Clin Pharmacol* 2006; Mar: 62: 3: 225–233.
192. John A., Brockmüller J., Bauer S. et al. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (Hypericum perforatum) // *Clin Pharmacol Ther* 1999; Oct: 66: 4: 338–345.