

# Современные подходы к терапии депрессий и возможность использования алпразолама

Данилов Д.С.

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы № 3 ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.

**РЕЗЮМЕ.** Представлен обзор современных психофармакологических методов терапии депрессий. Обсуждается эффективность антидепрессантов с моноаминергическим механизмом действия. Рассматривается возможность применения комбинированной терапии антидепрессантами и препаратами других фармакологических групп. Отдельное внимание уделяется некоторым средствам, антидепрессивный эффект которых реализуется через воздействие на ГАМКергическую систему.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** антидепрессанты, механизм действия, депрессия, патогенез, ГАМКергические средства, алпразолам.

**КОНТАКТ:** e-mail: clinica2001@inbox.ru.

Современная психиатрия располагает большим арсеналом антидепрессантов, различающихся по механизму действия, особенностям фармакокинетики и профилям клинической активности. Тем не менее продолжается поиск новых средств этой фармакологической группы. Его необходимость связана с надеждами на большую оптимизацию психофармакотерапии: повышение эффективности лечения, улучшение его переносимости, расширение возможности более дифференцированного назначения антидепрессантов. Действительно, по различным оценкам, у трети больных депрессиями не удается достичь терапевтического эффекта<sup>1</sup> [16]. Следствием плохой переносимости лечения является отказ многих пациентов от его продолжения [4]. Эти ограничения приводят к невозможности проведения адекватной психофармакотерапии у целого ряда больных.

Проблема оптимизации терапии депрессий решается в нескольких направлениях: 1) поиск новых антидепрессантов с традиционным механизмом действия (моноаминергическое действие) в расчете, что некоторые различия их нейрохимической и клинической активности расширяют возможности лечения; 2) попытки использования комбинаций антидепрессантов с лекарственными средствами других фармакологических групп в расчете на потенцирование или расширение спектра антидепрессивной активности; 3) углубленное изучение нейрохимических основ патогенеза депрессий и создание антидепрессантов с принципиально новыми механизмами действия в расчете, что они будут полезны в случаях невозможности использования средств, доступных в настоящее время.

В последние десятилетия было создано большое число антидепрессантов моноаминергического действия. Долгое время предполагалось, что эти средства примерно равно эффективны и различаются лишь в профиле и выраженности побочных эффектов [20]. Однако накопленный в настоящее время опыт свидетельствует о более значительных различиях спектра их клинической активности. Это отчетливо продемонстрировал проведенный недавно метаанализ 127 рандомизированных контролируемых исследований с участием 25 928 больных. Его результаты показы-

вают, что миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин более эффективны, чем дулоксетин, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и ребоксетин [30]. Одновременно высказывается мнение, что неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин) более эффективны, чем средства селективного действия [41]. Все чаще можно встретить указания на лидерство трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) в способности ослаблять проявления депрессий [12, 21]. Эти находки определяют необходимость дальнейшего поиска новых средств с моноаминергическим механизмом действия в расчете, что их применение позволит добиться лучших результатов в лечении. В настоящее время перспективным считается создание нового поколения неселективных ингибиторов обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина<sup>2</sup> и антидепрессантов, эффект которых реализуется через воздействие на другие компоненты моноаминергической системы – прежде всего нейрорецепторы (5-НТ1А, 5-НТ1В, 5-НТ2С, 5-НТ6, 5-НТ7 серотониновые рецепторы, β3-норадреналиновые рецепторы и др.) [11, 41].

Еще одним направлением оптимизации терапии депрессий являются попытки применения комбинаций антидепрессантов с лекарственными препаратами других фармакологических групп. Хотя эффективность этого подхода изучается уже долгое время, он до сих пор не утратил своей актуальности. Исследуется возможность сочетания антидепрессантов с литием<sup>3</sup> [28, 31, 37], L-триптофаном и 5-гидрокситриптофаном<sup>4</sup> [19, 48], гормонами щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин) [25, 29], атипичными нейрорептиками [1, 13, 34], ω3-жирными кислотами, некоторыми витаминами и другими биологически активными средствами. Предполагается, что эти комбинации потенцируют или расширяют спектр действия антидепрессантов. Перечисленные лекарственные средства, вероятно, усиливают активность моноаминергической системы головного мозга. Литий способствует высвобождению серотонина из пресинапса (особенно в лимбической системе), подавляет высвобождение норадреналина и дофамина и оказывает влияние на многие ферменты мозговой ткани [11, 31]. Гормоны

<sup>1</sup> Некоторые данные свидетельствуют о еще более высоких показателях недостаточной эффективности лечения – 50% больных. Различия в оценках связаны с отсутствием единого критерия эффективности терапии.

<sup>2</sup> Фактически происходит отход от общепринятой многие годы позиции предпочтительности использования селективных антидепрессантов и возврат к применению средств с традиционным неизбирательным механизмом действия.

<sup>3</sup> Нормотимический эффект лития хорошо известен. Однако в качестве монотерапии депрессий он применяется редко из-за слабости антидепрессивного действия и большой длительности его развития [18].

<sup>4</sup> Ряд исследований показал нестойкость антидепрессивного эффекта триптофана, применявшегося в виде монотерапии [14].

щитовидной железы усиливают выброс серотонина в синаптическую щель (за счет снижения активности аутоингибиторных 5-HT<sub>1A</sub> серотониновых рецепторов) и повышают активность норадреналиновой системы [25, 31, 32]. Считается, что L-тироксин усиливает антидепрессивный эффект антидепрессантов, а триптофан ускоряет его развитие. Триптофан является естественным предшественником синтеза серотонина. Атипичные нейролептики (кветиапин, арипипразол, клозапин) усиливают высвобождение моноаминов в синаптическую щель за счет блокады 5-HT<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>2C</sub> серотониновых рецепторов [40].

Наиболее инновационным направлением оптимизации терапии депрессий является создание антидепрессантов с принципиально новыми механизмами действия. Несмотря на то что это направление только начинает развиваться, уже достигнуты определенные успехи. В последнее десятилетие были созданы антидепрессанты, нейрохимическая активность которых слабо связана с моноаминергической системой. К ним относится мелатонинергический антидепрессант агомелатин, который не влияет на внеклеточный уровень серотонина. Механизм действия агомелатина связан со стимуляцией мелатониновых MT<sub>1</sub>-, MT<sub>2</sub>- и блокадой серотониновых 5-HT<sub>2C</sub> рецепторов. Одновременно обсуждается возможность реализации антидепрессивного эффекта агомелатина через ГАМКергическую систему [51]. Считается, что нейрохимическая активность агомелатина приводит к ресинхронизации циркадианных ритмов и, как следствие, к ослаблению симптомов депрессии [33]. В перспективе новыми нейрохимическими мишенями действия антидепрессантов могут стать различные виды центральных нейрорецепторов и ферментативных систем. Разные фазы клинических испытаний проходят средства, ингибирующие фосфодиэстеразу, влияющие на никотиновые (N), нейрокининовые (NK1), глутаматные (NMDA, AMPA), вазопрессориновые, глюкокортикоидные рецепторы, рецепторы кортикотропин-релизинг фактора (CRH1) и др. [26, 34, 38, 41, 53]. Активно изучаются средства, влияющие на  $\sigma$ 1-рецепторы головного мозга. Установлено, что их экспериментальные агонисты обладают антидепрессивной активностью. Считается, что влияние на  $\sigma$ 1-рецепторы способствует восстановлению нейропластичности, нарушенной при депрессиях<sup>5,6</sup> [17, 20, 23, 35]. Интересно, что некоторые хорошо известные антидепрессанты (флувоксамин и др.) также стимулируют  $\sigma$ 1-рецепторы.

Отдельного обсуждения заслуживает возможность реализации антидепрессивного эффекта через систему  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Возможность использования некоторых ГАМКергических средств в качестве антидепрессантов привлекает исследователей давно. Об участии этой нейротрансмиттерной системы в развитии антидепрессивного эффекта свидетельствуют данные клинических наблюдений и биохимических исследований.

В 80-е гг. прошлого века было обнаружено, что бензодиазепиновый транквилизатор алпразолам, основные эффекты которого связаны со стимуляцией ГАМКА-рецепторов, обладает антидепрессивной активностью. Об этом свидетельствовали результаты плаце-

бо контролируемых исследований [36, 45, 52]. Одновременно сравнительные слепые исследования продемонстрировали, что алпразолам ослабляет проявления депрессий различной тяжести и различного генеза почти в той же степени, что и трициклические антидепрессанты [27, 36, 49, 50] (табл. 1). Полученные результаты нашли отражение в ряде фундаментальных руководств по клинической психиатрии, в которых алпразолам рассматривался в группе «атипичных антидепрессантов» с «умеренной антидепрессивной активностью» [10]. Долгое время он рекомендовался не только в качестве анксиолитика при тревоге в рамках различных симптомокомплексов (особенно невротического регистра) [3, 5, 7, 8, 9, 22, 24], но и для ослабления депрессивного аффекта. Многие авторы указывали на предпочтительность его применения при синдромах, в структуре которых наблюдается сочетание тревожной и депрессивной симптоматики [15]. Однако после внедрения в психиатрию принципов доказательной медицины результаты исследований антидепрессивной активности алпразолама уже не выглядели столь обнадеживающе. Основываясь на них, некоторые психиатры стали отрицать эффективность алпразолама при лечении депрессий [2]. Результаты метаанализов, проведенных в последние годы, вновь подтвердили антидепрессивную активность этого бензодиазепинового транквилизатора. В одном из них были обобщены данные 22 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2693 больных [52]. Было выявлено, что алпразолам более эффективен, чем плацебо, и примерно так же эффективен, как трициклические антидепрессанты. Однако необходимо отметить невысокую валидность результатов исследований, включенных в метаанализ (короткий период наблюдения, разнородность критериев эффективности и др.). Поэтому его авторы подчеркивают предварительность сделанных выводов и необходимость дальнейшего изучения эффективности алпразолама при лечении депрессивных расстройств.

Данные клинических исследований эффективности алпразолама при лечении депрессий (а значит, представление о вовлеченности в их патогенез ГАМКергической системы) подтверждаются результатами нейрохимических исследований. Показано, что при депрессивных расстройствах происходит снижение концентрации ГАМК в плазме крови и коре головного мозга [46, 47]. Применение антидепрессантов и электросудорожной терапии приводит к нормализации уровня этого нейромедиатора, что свидетельствует об участии ГАМКергической системы в патогенезе депрессивных расстройств [46]. Получены данные, что комбинированная терапия антидепрессантами и некоторыми нейролептиками (особенно атипичными) влияет на интенсивность синтеза глутаматдекарбоксилазы – фермента, участвующего в синтезе ГАМК [13]. Это наблюдение интересно в связи с известным усилением эффективности антидепрессантов при адьювантном назначении нейролептиков [13]. Атипичный нейролептик клозапин, нормотимическая активность которого обсуждается в настоящее время [6], также влияет на синтез этого фермента [13].

<sup>5</sup> Также есть данные, что  $\sigma$ 1-рецепторы регулируют высвобождение норадреналина из пресинапса [11].

<sup>6</sup> Восстановлению нейропластичности придается большое значение при описании механизма действия антидепрессанта тианептина, «первичный» нейрохимический эффект которого уникален и заключается в стимулировании обратного захвата серотонина.

**Таблица 1.** Результаты исследований эффективности алпразолама при лечении депрессивных расстройств

Препараты сравнения	Материал и методы исследования	Основные результаты	Источник
<b>Рандомизированные двойные-слепые исследования</b>			
Алпразолам / Имипрамин / Плацебо	126 больных с диагнозом «Паническое расстройство», у которых одновременно был установлен 2-й диагноз: «Депрессивный эпизод» или «Дистимия». Длительность наблюдения – 16 недель	1) алпразолам и имипрамин эффективны <sup>1</sup> в отношении тревоги, фобий и депрессии; 2) равная эффективность <sup>2</sup> алпразолама и имипрамина при лечении депрессии	36
Алпразолам / Имипрамин / Диазепам / Плацебо	241 больной с диагнозом «Большое депрессивное расстройство». Длительность наблюдения – 6 недель	1) алпразолам и имипрамин эффективны <sup>1</sup> в отношении симптомов депрессии; 2) неэффективность диазепама <sup>1</sup> при лечении депрессий	45
Алпразолам / Амитриптилин	130 больных непсихотической депрессией средней и тяжелой степени. Длительность наблюдения – 6 недель	1) оба средства эффективны <sup>3</sup> в отношении симптомов депрессии; 2) равная эффективность обоих средств в отношении симптомов депрессии <sup>2</sup> ; 3) алпразолам более эффективен в отношении тревоги <sup>2</sup> ; 4) лучшая переносимость алпразолама <sup>4</sup>	49
	104 больных невротической или реактивной депрессией. Длительность наблюдения – 4 недели	1) оба средства эффективны <sup>3</sup> в отношении симптомов депрессии; 2) равная эффективность обоих средств через 4 недели наблюдения <sup>2</sup> ; 3) амитриптилин более эффективен в первые 2 недели терапии <sup>2</sup> ;	27
	43 больных депрессией умеренной тяжести. Длительность наблюдения – 6 недель	1) оба средства эффективны <sup>3</sup> в отношении симптомов депрессии; 2) амитриптилин более эффективен <sup>2</sup> ; 3) лучшая переносимость алпразолама <sup>4</sup>	39
Алпразолам / Имипрамин /	208 больных с диагнозом «Большое депрессивное расстройство». Длительность наблюдения – 6 недель	1) оба средства эффективны <sup>3</sup> в отношении симптомов депрессии; 2) лучшая переносимость <sup>4</sup> алпразолама	43
<b>Метаанализы сравнительных рандомизированных исследований и обзоры литературы</b>			
Алпразолам / Плацебо	7 рандомизированных исследования	Эффективность алпразолама при лечении депрессий	52
Алпразолам / Трициклические антидепрессанты	11 рандомизированных исследований	1) равная эффективность обоих средств при лечении депрессий; 2) необходимы дальнейшие исследования с длительным периодом наблюдения	50
	20 рандомизированных исследований	Равная эффективность обоих средств	52

Примечание:

<sup>1</sup> – на основании статистической значимости различия тяжести симптоматики по сравнению с группой больных, принимавших плацебо.<sup>2</sup> – на основании статистической значимости различий тяжести симптоматики между группами.<sup>3</sup> – на основании статистической значимости различий тяжести симптоматики к концу наблюдения по сравнению с исходным уровнем.<sup>4</sup> – на основании статистической значимости различия частоты побочных эффектов между группами.

Несмотря на данные об участии в патогенезе депрессий ГАМКергической системы и предположительную эффективность при их лечении алпразолама, необходимо отметить отсутствие антидепрессивного эффекта в спектре действия других транквилизаторов, эффект которых реализуется за счет стимуляции ГАМКА-рецепторов. Такое противоречие разрешается результатами исследований, свидетельствующих, что для развития антидепрессивного эффекта необходима избирательная стимуляция определенных подтипов ГАМКА-рецепторов:  $\alpha 2$  и  $\alpha 3$  [42]. В настоящее время средства с подобным избирательным эффектом рассматриваются в качестве потенциальных антидепрессантов. Вероятно, антидепрессивное действие алпразолама также объясняется особенностями его влияния на ГАМКергическую систему. Также предполагается, что антидепрессивный эффект алпразолама связан с воздействием на моноаминергические нейромедиаторные системы (вероятно, за счет модулирующего влияния ГАМКергической системы на моноаминергическую нейротрансмиссию). Интересны данные о биполярности нейрорхимического действия алпразолама в зависимости от исходного эмоционального состояния: при депрессии алпразолам способствует усилению норадреналинергической активности (особенно в префронтальной коре и гиппокампе), а при тревоге – ее ослаблению [44].

Безусловно, полученные к настоящему времени данные пока недостаточны, чтобы однозначно судить о наличии у алпразолама антидепрессивного эффекта и рекомендовать его применение для лечения депрессий. Длительная монотерапия депрессий алпразоламом вряд ли возможна из-за риска развития привыкания и формирования бензодиазепиновой зависимости. Однако его кратковременное назначение (в течение нескольких недель) в сочетании с антидепрессантами представляется вполне оправданным. Использование такой комбинации наиболее рационально на ранних сроках терапии (до развития собственного эффекта антидепрессантов) при наличии в структуре симптомокомплекса тревожного компонента (тревожные и ажитированные депрессии). В этих случаях выраженное анксиолитическое действие алпразолама способствует ослаблению тревоги, а предположительный антидепрессивный эффект – потенцированию действия антидепрессантов.

Таким образом, накопленные в настоящее время данные свидетельствуют, что развитие антидепрессивного эффекта может быть связано с различными нейрорхимическими механизмами в их тесной взаимосвязи. Для лечения депрессий, кроме антидепрессантов с традиционным моноаминергическим действием, предлагается использовать средства, влияющие на многие другие нейротрансмиссионные системы головного мозга, в т. ч. ГАМКергическую.

## Список литературы

1. Аведисова А.С. Новая стратегия повышения эффективности терапии депрессивных расстройств, определяемая первичным ответом // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 12–17.
2. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств. – М.: Бином, 2004. – 416 с.
3. Бондарев В.Г., Ширяев Г.П., Павлова Е.Н. Алпразолам как средство экстренной помощи при острых стрессовых расстройствах (практические наблюдения) // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 4. – С. 32–33.
4. Бородин В.И., Пучков И.И. Факторы, обуславливающие отказы от психофармакотерапии больных депрессивными расстройствами // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 216–220.
5. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В. и соавт. Панические атаки. – СПб.: Институт медицинского маркетинга, 1997. – 304 с.
6. Данилов Д.С. Атипичный нейролептик клозалепин (азалептин): спектр терапевтических эффектов и повторная оценка эффективности при лечении шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 4. – С. 58–63.
7. Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Петрова Е.П. и соавт. Эффективность алпразолама в терапии панических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1995. – Т. 95, № 4. – С. 9–13.
8. Калинин В.В. Алпразолам и клоназепам при лечении панического расстройства // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: Бином, 2002. – С. 445–449.
9. Калинин В.В., Засорина М.А., Волошин В.М. и соавт. Симптоматика панического расстройства, алекситимия и эффективность терапии алпразоламом // Социальная и клиническая психиатрия. – 1993. – Т. 3, № 3. – С. 100–106.
10. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия. – Т. 2. – М.: Медицина, 1994. – 528 с.
11. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. – М.: Практика, 2006. – 1648 с.
12. Краснов В.Н. Современные подходы к терапии депрессий // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 12–13. – С. 553–555.
13. Мазо Г.Э. Атипичные антипсихотики в лечении депрессивных нарушений // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 32–36.
14. Мазо Г.Э., Крижановский А.С. Специфический нейробиологический профиль терапевтически резистентной депрессии: pro et contra // Современная терапия психических расстройств. – 2012. – № 1. – С. 2–7.
15. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Т. 1. – Издание 13-е. – Харьков: Торсинг, 1997. – 560 с.
16. Морозов П.В. Терапия депрессии и тревожных расстройств в современной психиатрии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 166–168.
17. Морозов П.В. Энигма  $\sigma$ -рецепторов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 58–60.
18. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Клинические рекомендации по терапии депрессии при биполярном расстройстве (проект) // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 3. – С. 71–81.
19. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. – Л.: Медицина, 1988. – 264 с.
20. Романов Д.В.  $\sigma$ 1-рецепторы как потенциальная мишень психофармакотерапии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 56–60.
21. Смулевич А.Б. Психические расстройства в клинической практике. – М.: Медпресс-информ, 2011. – 720 с.
22. Смулевич А.Б., Колодцова Е.В. Отчет о клиническом испытании препарата алпразолам. – М.: НЦПЗ РАМН, 1995.
23. Сняжков Т.С. Аффективные расстройства – междисциплинарная проблема. Новые возможности в диагностике, лечении и профилактике // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 69–72.
24. Ястребов Д.В. Алпразолам сегодня: 30 лет дискуссии об индивидуальных показаниях и безопасности // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 62–68.
25. Altschuler L.L., Bauer M., Frye M.A. et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature // American Journal of Psychiatry. – 2001. – Vol. 158, № 10. – P. 1617–1622.
26. Baghai T.C., Volzand H.-P., Moller H.-J. Депрессивные расстройства: достижения в медикаментозной терапии и перспективные направления фармакологического воздействия (расширенный реферат) // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 3. – С. 21–32.
27. Banerji J.R., Brantingham P., McEwan G.D. et al. A comparison of alprazolam with amitriptyline in the treatment of patients with neurotic or reactive depression. A report of a randomised, double blind study by a General Practitioner Working Party // Irish Journal of Medical Science. – 1989. – Vol. 158, № 5. – P. 110–113.
28. Bauer M., Dopfner S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies // Journal Clinical Psychopharmacology. – 1999. – Vol. 19, № 5. – P. 427–434.
29. Bauer M., Hellweg R., Graf K.-J. et al. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine // Neuropsychopharmacology. – 1998. – Vol. 18, № 6. – P. 444–455.
30. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Сравнение эффективности и переносимости 12 антидепрессантов нового поколения: результаты метаанализа // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 43–52.
31. Cowen P.J. New drugs, old problems: Revisiting... Pharmacological management of treatment-resistant depression // Advances Psychiatric Treatment. – 2005. – № 11. – P. 19–27.
32. Gordon J.T., Kaminski D.M., Rozanov C.B. et al. Evidence that 3,3,5-triiodothyronine is concentrated in and delivered from the locus coeruleus to its noradrenergic targets via anterograde axonal transport // Neuroscience. – 1999. – Vol. 93, № 3. – С. 943–954.
33. Gorwood P. Нормализация циркадианных ритмов: новый путь к успешной терапии депрессии (реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 37–41.
34. Hamon M. Рецепторные профили антидепрессантов // Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. – 2009. – № 2. – С. 67–72.
35. Hayashi T., Stahl S.M.  $\sigma$ 1-Рецепторы и их роль при лечении аффективных расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – Т. 11, № 5. – С. 32–38.
36. Keller M.B., Lavori P.W., Goldenberg I.M. et al. Influence of depression on the treatment of panic disorder with imipramine, alprazolam and placebo // Journal Affective Disorders. – 1993. – Vol. 28, № 1. – С. 27–38.
37. Kennedy N., Paykel E.S. Treatment and response in refractory depression: results from a specialist affective disorders service // Journal Affective Disorders. – 2004. – Vol. 81, № 1. – P. 49–53.
38. 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. – Vol. 29, № 2. – P. 385–392.
39. Lapiere Y.D., Browne M., Oyewumi K. et al. Alprazolam and amitriptyline in the treatment of moderate depression // International Clinical Psychopharmacology. – 1994. – Vol. 9, № 1. – P. 41–45.
40. Marek G.J., Carpenter L., McDougle C.J. et al. Synergistic action of 5-HT2A antagonists and selective serotonin reuptake inhibitors in neuropsychiatric disorders // Neuropsychopharmacology. – 2003. – Vol. 28, № 2. – P. 402–412.
41. Millan M.J. Препараты с двойным и тройным механизмом действия для лечения ядерных и коморбидных проявлений большой депрессии: новые концепции, новые препараты // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 4–20.
42. Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential // Neuropharmacology. – 2012. – Vol. 62, № 1. – С. 42–53.
43. Murthy R.S., Chatterjee S., Sriam T.G. et al. A double-blind evaluation of alprazolam and imipramine in the treatment of major depression // Indian Journal Psychiatry. – 1991. – Vol. 33, № 2. – P. 104–107.
44. Petty F., Trivedi M.H., Fulton M. et al. Benzodiazepines as antidepressants: Does GABA play a role in depression? // Biological Psychiatry. – 1995. – Vol. 38, № 9. – P. 578–591.
45. Rickels K., Chung H.R., Csanalosi I.B. et al. Alprazolam, diazepam, imipramine, and placebo in outpatients with major depression // Archives General Psychiatry. – 1987. – Vol. 44. – № 10. – P. 862–866.
46. Sanacora G., Mason G.F., Rothman D.L. et al. Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors // American Journal of Psychiatry. – 2002. – Vol. 159. – № 4. – P. 663–665.
47. Serretti A., Olgiati P. Biochemistry of depressive disorders. Role of serotonin, amino acid neurotransmitters, substance P and neurosteroids // Clinical Neuropsychiatry. – 2008. – Vol. 5, № 5. – P. 225–241.
48. Shaw K.A., Turner J., Del Mar C. Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression // Cochrane Database Systematic Reviews. – 2002. – Issue 1.
49. Singh A.N., Nair N.P., Suranyi-Cadotte B. et al. A double blind comparison of alprazolam and amitriptyline hydrochloride in the treatment of nonpsychotic depression // Canadian Journal of Psychiatry. – 1988. – Vol. 33, № 3. – P. 218–222.
50. Srisurapanont M., Boonyanurathee V. Alprazolam and standard antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of the antidepressant effect // Journal Medical Association Thailand. – 1997. – Vol. 80, № 3. – P. 183–188.
51. Tenn C.C., Niles L.P. The antidepressant action of S-20098 is mediated by benzodiazepine/GABA(A) receptors in the striatum // Brain Research. – 1997. – Vol. 756, № 1–2. – P. 293–296.
52. Van Marwijk H., Allick G., Wegman F. et al. Alprazolam for depression // Cochrane Database Systematic Reviews. – 2012. – Issue 7.
53. 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 // Journal Psychiatry Research. – 2000. – Vol. 34, № 3. – P. 171–181.

## Modern approaches to therapy of depression and possibility of usage of Alprazolam

Danilov D.S.

The Korsakov S.S. Clinic of psychiatry of the University clinical hospital № 3 GBOY VPO the Sechenov I.M. First Moscow State Medical University

**INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:** Danilov Dmitry Sergeevich – D.M., in charge of the department of the Korsakov S.S. Clinic of psychiatry of the University clinical hospital № 3 GBOY VPO The Sechenov I. M. First Moscow State Medical University.**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** 119021, Moscow, Rossolimo st, 11, building 9. Tel: 8 (499) 255-30-81. e-mail: clinica2001@inbox.ru.**SUMMARY:** A review of modern psychopharmacological methods of therapy of depression is represented. The efficiency of antidepressants with a monoaminergic mechanism of action is discussed. A possibility of usage of combined therapy by depressants and preparations of other pharmacological groups is considered. Special attention is paid to some medical drugs, which realize its antidepressive effect through influence upon Gamma-amino-butyric system.**KEY WORDS:** antidepressants, mechanism of action, depression, pathogenesis, Gamma-amino-butyric medical drugs, Alprazolam.