

Современные подходы к противорецидивной терапии рекуррентной депрессии

Е.Г. Костюкова

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 3. – С. 47–56.
УДК 616.895.8
DOI: 10.21265/PSYPH.2021.92.95.005

РЕЗЮМЕ

Целью статьи является систематизация имеющихся в литературе данных о целях, задачах и методах проведения противорецидивной терапии рекуррентного депрессивного расстройства (РДР).

Актуальность статьи определяется тем, что достижение и поддержание ремиссии, а также предотвращение рецидивов заболевания служат ключом к успешной терапии РДР. Однако в последние годы большинство исследований и публикаций касаются купирующей терапии депрессивных состояний. Гораздо меньше внимания уделяется вопросам профилактики рецидивов.

На основании анализа имеющихся данных литературы, включающих доказательные исследования и клинические рекомендации, результатов собственных исследований и клинического опыта описаны подходы к проведению противорецидивной терапии депрессии в рамках единичного эпизода и РДР. Обоснована необходимость проведения длительной противорецидивной терапии, описаны ее этапы (продолженная и профилактическая терапия), их цели и задачи, возможности использования различных фармакологических и нефармакологических методов.

На основании результатов собственного исследования, в котором оценивалось качество ремиссии при лечении антидепрессантами нового поколения и амитриптилином, показано преимущество антидепрессантов нового поколения перед амитриптилином по качеству ремиссии. В исследовании также выявлено снижение критичности к заболеванию и комплаентности среди пациентов со стойкой чистой ремиссией при лечении антидепрессантами нового поколения.

Проанализированы данные литературы по таким нежелательным явлениям, связанным с длительным применением антидепрессантов, как прибавка веса, влияние на тиреоидную ось и снижение минеральной плотности костной ткани с формированием повышенного риска переломов. Даны рекомендации по проведению противорецидивной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессия, противорецидивная терапия, продолженная терапия, профилактическая терапия, антидепрессанты

КОНТАКТ: Костюкова Елена Григорьевна, ekostukova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9830-1412>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Костюкова Е.Г. Современные подходы к противорецидивной терапии рекуррентной депрессии // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 3. – С. 47–56. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.92.95.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Modern Approaches to the Relapse Prevention Therapy of Recurrent Depression

E.G. Kostyukova

Moscow Research Institute of Psychiatry—Branch of the V. P. Serbsky National Medical Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

The purpose of the article is to systematize the data available in the literature on the goals, objectives and methods of relapse preventing therapy of recurrent depressive disorder (RDD).

The relevance of the article is determined by the fact that achieving and maintaining remission, as well as preventing relapses of the disease, are the key to successful RDD therapy. However, in recent years, most studies and publications relate to the therapy of acute depression. Much less attention is paid to the prevention of relapses.

Based on the analysis of the available literature data, including evidence-based studies and clinical recommendations, the results of our own research and clinical experience, approaches to relapse preventing therapy of depression within the framework of a single episode and RDD are described. The necessity of long-term relapse preventing therapy is justified, its stages (continued and maintenance therapy), their goals and objectives, the possibilities of using various pharmacological and non-pharmacological methods are described.

Based on the results of our own study, which evaluated the quality of remission in the treatment of new-generation antidepressants and amitriptyline, the advantage of new-generation antidepressants over amitriptyline in terms of the quality of remission was shown. The study also revealed a decrease in insight and compliance among patients with persistent high quality remission when treated with a new generation of antidepressants.

The literature data on adverse events associated with the long-term use of antidepressants as weight gain, the effect on the thyroid axis and a decrease in bone mineral density with the formation of an increased risk of fractures are analyzed. Recommendations for relapse preventing therapy were given.

KEY WORDS: depression, relapse preventing therapy, continued therapy, maintenance therapy, antidepressants

CONTACT: Kostyukova Elena Grigoryevna, ekostukova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9830-1412>

CITATION: Kostyukova E.G. Modern Approaches to the Relapse Therapy of Recurrent Depression // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 3. – S. 47–56. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.92.95.005 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: the author declares no conflict of interest.

Введение

Депрессия является тяжелым дезадаптирующим заболеванием с высоким риском рецидивирования. Без лечения эпизоды депрессии обычно длятся несколько месяцев, а иногда и лет, и даже при условии адекватной терапии полное выздоровление может занять до 1 года [1]. У 50–85 % пациентов с большим депрессивным эпизодом развивается повторный эпизод [2–4]. Вероятность рецидива растет с увеличением количества предыдущих депрессивных эпизодов и тяжести текущего эпизода [5]. Среди пациентов, перенесших три эпизода депрессии, 90 % переносят в будущем новые эпизоды [5].

В последние годы в медицинском сообществе уделяется большое внимание лечению депрессии, разрабатываются и внедряются новые антидепрессанты. Однако большинство исследований и публикаций касаются купирующей терапии депрессивных состояний. Гораздо меньше внимания уделяется вопросам профилактики рецидивов, хотя с учетом хронического рецидивирующего характера заболевания очевидно, что ключом к успешной терапии рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) являются достижение и поддержание ремиссии, а также предотвращение рецидивов заболевания [6–9].

Как известно, терапия депрессии включает три этапа: купирующая, продолженная и профилактическая терапия. Целью купирующей терапии является достижение ремиссии, а целью продолженной и профилактической терапии – ее поддержание. Этапы продолженной и профилактической терапии принято объединять понятием противорецидивной терапии. Успех противорецидивной терапии имеет не меньшее значение для сохранения социальной адаптации пациента, чем эффективность купирующей терапии.

Противорецидивная терапия

Цели, задачи и взаимосвязь этапов терапии

Противорецидивная терапия начинается после завершения купирующей терапии и включает в себя два подэтапа: продолженную терапию, направленную на предотвращение рецидива симптоматики перенесенного эпизода, и вторичную профилактику рецидивов заболевания. Несмотря на то что каждый из этапов лечения депрессивных состояний – купирующая, продолженная и профилактическая терапия – имеет собственные задачи и правила проведения, все они неразрывно связаны между собой, являются частями единого терапевтического процесса, динамично сменяющими друг друга. Поэтому их невозможно рассматривать отдельно. Так, наступление ремиссии после купирующей терапии не всегда определяет полное восстановление функционирования пациента. А в период ремиссии в процессе профилактической терапии часто развиваются кратковременные депрессивные состояния или даже рецидивы развернутой депрессии, определяющие переход к этапу купирующей терапии.

Для пациентов, имеющих показания для проведения длительной профилактической терапии, целесообразно уже на этапе купирования острой симпто-

матики оценить особенности течения заболевания, наличие коморбидных расстройств (например, тревожных) и в качестве препаратов первого выбора использовать те антидепрессанты (АД), которые потенциально могли бы оказывать у данного конкретного пациента максимальный профилактический эффект в межприступный период.

Также с учетом перспективы многолетнего приема препарата немаловажным является анализ спектра побочных эффектов препарата и соматоневрологического статуса пациента. Принимая во внимание основные правила и сроки противорецидивной терапии, уже в начале купирования острой симптоматики важно подбирать препарат с учетом соматоневрологического статуса пациента и индивидуальной переносимости препарата, поскольку на противорецидивном этапе терапии побочные эффекты могут существенно снижать комплаентность. В период длительной противорецидивной терапии человек, принимающий препарат, находится в состоянии ремиссии и не испытывает никаких симптомов болезни, поэтому совершенно очевидно, что любой дискомфорт, связанный с приемом лекарственного препарата, будет резко снижать комплаентность.

Главной целью любого этапа терапии депрессии является ремиссия. По мере развития представлений о возможностях противорецидивной терапии депрессий и совершенствования ее методов менялось и определение ее цели. Вначале она формулировалась как достижение эффекта терапии, который оценивался в клинических исследованиях как 50%-ная редукция симптоматики по шкалам оценки выраженности депрессивной симптоматики Гамильтона (Hamilton depression rating scale (HAM-D) [10] или Монтгмери – Асберг (Montgomery-Asberg rating scale (MADRS) [11], позднее – достижение ремиссии (оценка ≤ 10 по шкале MADRS или ≤ 7 баллов по шкале оценки HAM-D), а к настоящему времени она определяется как достижение устойчивой ремиссии.

Главная характеристика ремиссии – ее качество. В настоящее время принято выделять полную и неполную ремиссию. Значение полной (чистой) ремиссии для эффективности профилактической терапии РДР убедительно показано в ряде исследований. Существуют неоспоримые доказательства того, что у пациентов, не достигших полной ремиссии в период купирующей терапии, значительно выше риск рецидива по сравнению с теми, у кого не наблюдается резидуальных симптомов [12–14]. По данным литературы [8], риск возникновения обострения/рецидивов у пациентов с неполной ремиссией столь же высок, как у больных, перенесших три депрессивных эпизода, а наиболее стойкой и прогностически благоприятной является бессимптомная (полная) ремиссия [15].

Результаты многочисленных исследований и метаанализов указывают на сравнимую эффективность (доля больных с редукцией суммарного балла по HAM-D или MADRS не менее 50 %) существующих антидепрессантов при купировании симптомов депрессии, которая оценивается на уровне 50–70 % при депрессии умеренной тяжести и тяжелой [16, 17]. При этом показатели по числу больных, достигших

ремиссии, всегда оказываются более низкими. Так, метаанализ, объединивший результаты 33 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием пациентов с умеренной и тяжелой депрессией, принимавших венлафаксин, флуоксетин, пароксетин и флувоксамин, показал некоторое преимущество венлафаксина по числу больных, достигших ремиссии (45 %), по сравнению с группой принимавших селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (35 %). В группе плацебо-контроля ремиссия достигалась только у 25 % больных [18, 19]. Эти данные указывают на то, что после окончания успешного курса купирующей терапии в большинстве случаев требуется продолжение активной терапии для достижения ремиссии [20].

Задача поддержания бессимптомной ремиссии определяет необходимость динамичной и гибкой стратегии при проведении противорецидивной терапии, сочетающей при необходимости лекарственные и нелекарственные (в том числе психотерапевтические, психообразовательные, психосоциальные) методы терапии [21]. Таким образом, противорецидивная терапия из формального контроля приема препарата с фиксированием возможных депрессивных симптомов превратилась в тщательное наблюдение за чистотой ремиссии, ее динамикой, качеством жизни, комплаенсом и психообразовательную работу [22].

Очевидно, что качество ремиссии на протяжении межприступного периода неодинаково и имеет свою динамику. Состояние пациента может значительно колебаться от эутимного до субдепрессивного уровня. Множество факторов могут ухудшать качество и стабильность ремиссии. К ним относятся, например, соматические заболевания, психотравмирующие ситуации, семейные конфликты, сезонный фактор, использование лекарственных препаратов, способных усиливать депрессивную симптоматику, и пр. Однако существует множество факторов, способствующих стабильности ремиссии, например благоприятная семейная обстановка, атмосфера поддержки, активный образ жизни, профессиональная и социальная успешность и т. п. В тех случаях, когда развитию депрессии способствует множество психосоциальных факторов, для купирования ее симптоматики могут оказаться достаточными изменение образа жизни, устранение стрессоров (например, связанных с работой), психотерапия и психообразование. Изменение образа жизни пациента предполагает, прежде всего, такие действия, как гигиена сна, поддержание здорового питания и регулярные физические упражнения, исключение вредных привычек (например, употребление алкоголя и курение). Важно оценивать также социальные потребности пациента, которые могут влиять на его заболевание, и при необходимости организовывать социальную помощь. Такие пациенты даже при отсутствии фармакотерапии должны находиться под динамичным психиатрическим наблюдением, которое в период купирования фазы обеспечивает оценку состояния пациента и быстрое выявление признаков усиления симптоматики или суицидальных тенденций, а в период ремиссии – снижение риска повторения депрессивных эпизодов. Важно учитывать, что эпизоды болезни, поддающи-

еся психосоциальному лечению на ранних стадиях болезни, в дальнейшем могут смениться более тяжелыми эпизодами, требующими применения фармакотерапии для достижения оптимальных клинических результатов.

Продолженная терапия

Первым и обязательным этапом противорецидивной терапии является продолженная терапия, которая в настоящее время считается обязательной даже при единичном депрессивном эпизоде, следует за успешной купирующей терапией антидепрессантами и должна продолжаться 4–9 месяцев при условии стабильного состояния. Ее целью – предотвращение рецидива перенесенного депрессивного эпизода (т. е. повторного появления выраженных симптомов депрессии или нарушения функционирования) в наиболее уязвимый период сразу после установления ремиссии [23–25].

Необходимость проведения продолженной терапии объясняется высоким риском обострений, который для пациентов, не получающих поддерживающей психофармакотерапии в первые полгода после прекращения симптомов депрессии, по данным разных исследований, составляет от 20 до 85 % (на разных по тяжести депрессии выборках больных) [26–31]. Тактика продолженной терапии неразрывно связана с лечебными мероприятиями, проведенными в период этапа купирования симптоматики. Чтобы снизить риск рецидива во время продолженной терапии, лечение, как правило, следует продолжать с той же интенсивностью, которая использовалась и была эффективной при купировании симптомов депрессии [32]. Максимальная эффективность на этапе продолженной терапии обнаружена при использовании эффективного в купирующий период антидепрессанта с сохранением терапевтической дозы [33] в течение как минимум 4–9 месяцев после достижения полной ремиссии [34–36].

По данным нашего собственного открытого исследования [37], значительное влияние на эффективность противорецидивной терапии и динамику качества ремиссии на протяжении года оказывало наличие нежелательных явлений (НЯ), т. е. переносимость длительной фармакотерапии. Так, в группе пациентов, получавших АД нового поколения, в отличие от группы получавших amitriptyline, частота и выраженность НЯ были незначительны и не приводили к преждевременному прерыванию терапии. В группе пациентов, принимавших amitriptyline, у 5 % пациентов наблюдались антихолинергические НЯ, у 45,5 % – избыточная седация. Незначительное число больных с антихолинергическими НЯ объяснялось тем, что они выявлялись уже на этапе купирующей терапии и были причиной ее преждевременного прекращения, либо к ним наступала адаптация, и они проходили самостоятельно к моменту перехода на продолженную терапию. Что касается избыточной седации, то после выписки из стационара и расширения активности пациента дневная сонливость и интеллектуальная заторможенность существенно ограничивали возможности социальной и трудовой реабилитации и приводили к преждевременной отмене терапии или

к самопроизвольному снижению дозировок препарата. Исследование показало, что переносимость длительной фармакотерапии влияет не только на комплаентность, но и на качество ремиссии. В группах пациентов, принимавших АД нового поколения, улучшение качества ремиссии, оцениваемое суммарным баллом HAM-D, сохранялось на протяжении всего года терапии (т. е. происходило ее «дозревание»), а среди пациентов, принимавших амитриптилин, после 6-го месяца лечения положительная динамика качества ремиссии приостанавливалась и впоследствии сохранялась на одном уровне.

Важно отметить, что высокое качество ремиссии, отсутствие НЯ у пациентов, принимающих АД нового поколения, в отличие от группы получавших амитриптилин начиная с 5-го месяца приводило к снижению критичности к наличию у них хронического заболевания, что отражалось на показателях пункта «критичность к заболеванию» HAM-D, а 12-му месяцу терапии различия между группами по этому показателю достигли статистической значимости ($p < 0,05$) [21, 37].

Пациенты, получавшие АД нового поколения, начинали высказывать сомнения в наличии у них хронического заболевания, исчезали имевшиеся ранее опасения развития рецидива депрессии, они считали себя полностью здоровыми и высказывали сомнения в целесообразности продолжения приема лекарственных препаратов. У пациентов, получавших амитриптилин, сознание болезни сохранялось на всем протяжении периода исследования и было связано с наличием НЯ в виде избыточной седации, которая не позволяла им чувствовать себя полностью здоровыми. Эти данные указывают на то, что даже при стабильной ремиссии пациенты нуждаются в периодическом наблюдении для поддержания комплаентности и, при необходимости, проведении психообразовательных мероприятий либо коррекции терапии с целью устранения возможных НЯ.

Кроме антидепрессантов, являющихся препаратами первого выбора для проведения противорецидивной терапии, могут использоваться и другие средства. Литий также доказал свою эффективность в предотвращении рецидивов [38].

Когнитивно-поведенческая терапия, используемая в качестве аугментации к лекарственной терапии, способна предотвращать рецидивы депрессии. Она также может способствовать поддержанию ремиссии и снижению риска рецидива после прекращения медикаментозного лечения [39]. Групповая когнитивная психотерапия эффективна для предотвращения рецидивов депрессии как в период продолженной фазы терапии, так и на этапе профилактики [40]. После успешного курса электросудорожной терапии (ЭСТ) также должна проводиться продолженная терапия для предотвращения риска рецидива симптоматики, которая может осуществляться как с помощью лекарственной терапии, так и продолжением сеансов ЭСТ [41].

В период продолженной терапии крайне важно тщательно отслеживать состояние пациента, чтобы выявить первые признаки изменения состояния и предрецидивных расстройств. В случае развития рецидива в период продолженной терапии необходи-

мо вернуться к лечебным мероприятиям этапа купирующей терапии. В качестве первого шага возможно увеличение дозы антидепрессанта [42] или, в случае ЭСТ, увеличение частоты процедур [43]. Для пациентов, получающих психотерапевтическую помощь, может быть необходимо увеличение частоты сессий.

Профилактическая терапия

Хронический рецидивирующий характер течения РДР определяет необходимость проведения вторичной профилактики рецидивов заболевания. Этап профилактической терапии начинается по завершении этапа продолженной терапии.

В настоящее время под профилактическим эффектом подразумевается способность ряда препаратов при длительном непрерывном приеме подавлять развитие рецидива или уменьшать выраженность очередной аффективной фазы [44, 45]. Психофармакотерапия была и остается основным эффективным методом предотвращения рецидивов РДР [46].

Целесообразность профилактической терапии при РДР на современном этапе обосновывается следующими фактами:

- около 50–80 % пациентов с депрессивным расстройством отмечают в течение жизни повторное обострение, обычно в течение двух или трех лет;
- риск обострений нарастает с возрастом и пропорционален числу перенесенных эпизодов (после каждого эпизода риск рецидива возрастает на 16 %);
- с увеличением числа эпизодов длительность ремиссий сокращается;
- имеются данные об эффективности антидепрессантов в целях профилактики депрессивных эпизодов;
- терапевтический ответ на антидепрессивную терапию может ослабевать с увеличением числа перенесенных эпизодов;
- с каждым эпизодом нарастает инвалидизация и снижается качество жизни пациентов [47], хотя время до рецидива у разных пациентов может значительно различаться [26].

Целью профилактической терапии является снижение риска развития новых эпизодов депрессии и поддержание полноценной ремиссии (эутичного периода). Показанием для профилактической терапии является наличие трех эпизодов депрессии в анамнезе [44].

Профилактическая терапия должна быть рекомендована также пациентам, имеющим дополнительные факторы риска рецидива, такие как наличие резидуальных симптомов депрессии, наличие хронической психотравмирующей ситуации, ранний возраст начала заболевания, семейный анамнез расстройств настроения, тяжелые предшествующие эпизоды [48]. Дополнительными факторами, которые могут играть роль в принятии решения о назначении профилактической терапии, являются предпочтения пациента, наличие побочных эффектов во время этапа продолженной терапии, а также тяжесть предшествующих депрессивных эпизодов (особенно наличие психотической симптоматики или риска суицида). Эти

факторы также влияют на решение о продолжительности профилактической фазы. Многим пациентам, особенно пациентам с частыми рецидивами РДР или сопутствующим соматическим и/или психическим расстройствам, требуется противорецидивная терапия на неопределенный срок [49].

До введения в клиническую практику антидепрессантов нового поколения для предотвращения рецидивов РДР использовались препараты нормотимического действия. Несмотря на эффективность противорецидивного действия солей лития при РДР, доказанную в нескольких РКИ [38, 50], а также положительные результаты ряда открытых исследований карбамазепина [51, 52], в настоящее время более изученными и признанными для профилактики РДР препаратами являются АД. В рекомендациях Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) предложено применение карбамазепина при непереносимости антидепрессантов и лития [16]. Также карбамазепин может быть использован для интенсификации профилактической терапии при неэффективности монотерапии АД [16].

Уже первые исследования противорецидивной эффективности трициклических антидепрессантов (ТЦА) (амитриптилин, имипрамин, нортриптилин [38, 53–55]) при РДР показали их преимущество перед плацебо. Способность достоверно уменьшать риск рецидива депрессии выявлена также у препаратов тетрациклической структуры (с различным механизмом действия): мапротилина [56], миансерина [57], пирлиндолла [58]. В то же время препятствием для длительного использования гетероциклических антидепрессантов является почти неизбежное развитие у больных побочных эффектов, ограничивающее возможность применения адекватных доз препаратов [59].

Современные подходы к проведению профилактической терапии РДР предполагают непрерывное длительное (не менее 3–5 лет) применение АД в стандартной дозе, оказавшейся эффективной в период купирования депрессивной фазы и продолженной терапии [44]. При этом показано, что снижение дозы уменьшает эффективность профилактической терапии [54]. В связи с этим при использовании для профилактики РДР ТЦА возникает дилемма: низкие дозы ТЦА обладают слабой профилактической активностью, а нежелательные явления, возникающие при использовании высоких доз ТЦА, часто приводят к прекращению пациентами приема профилактической терапии.

В отличие от ТЦА АД нового поколения обладают хорошей переносимостью во всем диапазоне дозировок, что является важным их преимуществом при проведении длительной терапии. Противорецидивная эффективность препаратов этой группы АД при РДР изучена в многочисленных слепых плацебо-контролируемых и сравнительных зарубежных исследованиях [47, 60–80 и др.].

В качестве примера хорошо продуманных недавних исследований, демонстрирующих эффективность АД при противорецидивной терапии депрессии, следует упомянуть исследование PREVENT («Предотвращение повторных эпизодов депрессии с помощью венлафаксина в течение двух лет») [81]. В этом мно-

гоэтапном двойном слепом исследовании пациентам первоначально были назначены венлафаксин пролонгированного высвобождения (ER) (75 300 мг/сут) или флуоксетин (20–60 мг/сут) в течение 10 недель острого лечения; затем респондеры включались в этап продолженной терапии длительностью 6 месяцев. Респондеры были включены в 12-месячный период наблюдения. Респондеры, принимавшие венлафаксин ER, были рандомизированы в группы венлафаксина ER или плацебо для двойного слепого исследования. Для респондеров, принимавших флуоксетин, рандомизация не проводилась, но они продолжали принимать флуоксетин. Венлафаксин ER был эффективен в предотвращении рецидивов по сравнению с плацебо со значительным снижением вероятности рецидива и более длительным временем до рецидива после 1 года и 2 лет поддерживающей терапии. Частота рецидивов в первый и второй периоды профилактической терапии (1 и 2 года) у пациентов, получавших плацебо, была одинаковой (42 против 45 %), а у пациентов, получавших венлафаксин ER, она резко снизилась (23 против 8 %).

Несмотря на очевидные преимущества АД нового поколения перед ТЦА по переносимости, при длительном многолетнем их использовании ряд соматических функций требует регулярного наблюдения. В частности, имеются указания на способность СИОЗС снижать минеральную плотность костной ткани с формированием повышенного риска переломов [82 и др.]. Многие исследования указывают на влияние антидепрессантов на массу тела [83–86]. ТЦА, такие как амитриптилин, вызывают значительное увеличение веса, а СИОЗС, за исключением пароксетина, оказывают незначительное влияние на вес. Тразодон и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (венлафаксин, дулоксетин) не вызывают увеличения веса, бупропион может его снижать, мirtазапин может значительно увеличить вес [85].

Также имеются указания на влияние антидепрессантов (мапротилин, сертралин, флуоксетин, пароксетин, мirtазапин) на функцию щитовидной железы [87–89].

В сравнительном исследовании ребоксетина, венлафаксина и сертралина только в группе венлафаксина не было выявлено какого-либо влияния на уровень тиреоидных гормонов [90]. Аналогичные результаты, показывающие безопасность венлафаксина (использовался Венлаксор) в отношении влияния на тиреоидную ось, получены в недавнем открытом исследовании [91].

Существуют также исследования, которые показали, что терапия ТЦА и СИОЗС у больных с расстройствами аффективного спектра не оказывала значимого влияния на уровни гормонов щитовидной железы [92–95].

С учетом имеющихся противоречий эти данные, несомненно, требуют дальнейших исследований, тем не менее на данном этапе при проведении многолетней фармакотерапии с использованием АД представляется целесообразным эпизодически контролировать уровень гормонов щитовидной железы в крови.

Основные правила противорецидивной терапии могут быть кратко сформулированы в следующим образом (адаптировано из Malhi G.S. et al., 2009 [96]):

- обсудить с пациентом преимущества и недостатки длительной терапии по сравнению с риском рецидива;
- установить контакт с пациентом с целью выявления первых признаков рецидива и своевременного их купирования; разработать программу здорового образа жизни для снижения риска рецидива;
- помогать пациенту в планировании и выполнении реабилитационных мероприятий;
- пересматривать лечебный план в случае возникновения коморбидных заболеваний и психосоциальных стрессов;
- проводить активное динамическое наблюдение с целью раннего выявления рецидива депрессивной симптоматики;
- использовать психотерапевтические методики для профилактики рецидивов;
- проводить профилактическую фармакотерапию:
 - антидепрессанты снижают риск развития и тяжесть рецидивов депрессии, но даже при непрерывном приеме антидепрессанта может развиваться рецидив;
 - при лечении АД необходимо поддерживать ту дозу, которая оказалась эффективной в период купирующей терапии;
 - монотерапия солей лития может использоваться при непереносимости антидепрессантов (например, нарушения сексуальной сферы); необходимы регулярный мониторинг и контроль концентрации лития в крови.

Электросудорожная терапия имеет ограниченные доказательства эффективности при профилактике рецидивов РДР [57], однако в ряде исследований она была сопоставима с эффектом нортриптилина и солей лития и превосходила плацебо [97, 98].

Множество открытых вопросов до настоящего времени связано с длительностью профилактической терапии. Всемирная Организация Здравоохранения [99] рекомендует назначать профилактическую терапию больным, у которых было два тяжелых депрессивных эпизода в течение последних пяти лет, и продолжать ее не менее двух лет после исчезновения всех симптомов депрессивного расстройства. Существует и другое мнение, основанное на результатах некоторых длительных (3–5 лет) исследований пациентов с диагнозом РДР [54, 55], в соответствии с которым отменять противорецидивную терапию вообще не следует.

При плановом окончании профилактической терапии или вынужденном преждевременном прекращении (из-за плохой комплаентности или соматических причин) рекомендуется отмена препарата путем поэтапного снижения дозы. Период снижения дозы должен занимать не менее 4–6 месяцев [16]. Это связано с возможностью развития симптомов отмены. Обычно они транзиторны и быстро купируются при повторном назначении антидепрессанта. Риск их развития тем выше, чем больше выражены антихолинергические свойства препарата, выше используемая доза и чем длительнее период приема.

Заключение

Несмотря на очевидную необходимость проведения противорецидивной терапии для большинства больных с РДР, многие вопросы в этой области остаются недостаточно изученными.

Опираясь на вышесказанное, можно заключить, что противорецидивная терапия РДР способна значительно нивелировать проявления болезни и улучшать качество жизни пациентов. Введение в клиническую практику АД нового поколения не только значительно расширило возможности этой терапии, но также изменило ее цель, которая стала определяться как поддержание состояния полного здоровья. Наряду с этим современные возможности фармакотерапии ставят и множество новых задач, определяют необходимость динамичного подхода к проведению длительной терапии, разработки точных алгоритмов ее проведения с указанием временных рамок для периодичности мониторингирования состояния пациента, критериев оценки эффективности и переносимости терапии, уточнение показаний к тому или иному методу и т. д.

Также остро стоит вопрос о показаниях к назначению многолетней терапии. Решение о начале профилактической терапии представляется весьма ответственным, поскольку назначаемые препараты затрагивают большинство нейромедиаторных систем организма. Исходя из соображений «вред – польза», встает вопрос, следует ли назначать лекарственные препараты для многолетнего приема пациентам, у которых депрессивные состояния развиваются с определенной регулярностью, но не вызывают суицидального риска или выраженной дезадаптации и быстро купируются антидепрессантами с достижением полноценной ремиссии. Кроме того, при проведении профилактической терапии задействуются значительные медицинские ресурсы. Больным, получающим длительную терапию и находящимся в ремиссии, требуется регулярное наблюдение врача с целью выявления ранних признаков рецидива и своевременного их купирования, мониторингирование возможных побочных эффектов терапии и соблюдение режима приема лекарств, проведение психотерапевтических мероприятий, направленных на мотивирование пациента к продолжению лечения, и т. д. При этом нет четких обоснованных доказательными исследованиями рекомендаций о длительности профилактической терапии и условиях, необходимых для ее отмены.

В настоящее время не существует биологических маркеров, определяющих генетическую «запрограммированность» развития депрессивных фаз, поэтому тщательный анализ клинических особенностей депрессивных состояний, имевших место до начала профилактики, триггеров и психосоциальных факторов их развития, оценка изменений жизненных обстоятельств пациента, произошедших с момента начала многолетней терапии, могли бы стать основой для системы рекомендаций по прекращению профилактической терапии у пациентов с длительной полноценной ремиссией.

Очевидно, что эти вопросы имеют высокую практическую значимость и требуют проведения дополнительных исследований и детальной разработки.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Keller M.B., Lavori P.W., Mueller T.I. et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression: A 5-year prospective follow-up of 431 subjects // *JAMA Psychiatry*. – 1992. – Vol. 49 (10). – Pp. 809–816.
2. Mueller T.I., Leon A.C., Keller M.B., Solomon D.A., Endicott J., Coryell W. et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (7). – Pp. 1000–1006.
3. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision) // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, suppl. 4. – Pp. 1–45.
4. Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? // *Br Med J*. – 2001. – Vol. 322 (7283). – Pp. 419–421.
5. Angst J. The course of affective disorders // *Psychopathology*. – 1986. – Vol. 19, suppl. 2. – Pp. 47–52.
6. Consensus Development Panel. NIMH/NIH Consensus Development Conference statement. Mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences // *Am J Psychiatry*. – 1985. – Vol. 142 (4). – Pp. 469–476.
7. Anderson I.M., Ferrier I.N., Baldwin R.C., Cowen P.J., Howard L., Lewis G. et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines // *J Psychopharmacol*. – 2008. – Vol. 22 (4). – Pp. 343–396.
8. Judd L.L. The clinical course of unipolar major depressive disorders // *Archives of General Psychiatry*. – 1997. – Vol. 54. – Pp. 989–991.
9. Kiloh L.G., Andrews G., Neilson M. The long-term outcome of depressive illness // *Br J Psychiatry*. – 1988. – Vol. 153. – Pp. 752–757.
10. Hamilton M. A rating scale for depression // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – Pp. 56–62.
11. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *British Journal of Psychiatry*. – 1979, April. – Vol. 134 (4). – Pp. 382–389. – DOI: 10.1192/bjp.134.4.382
12. Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R., Nierenberg A.A., Stewart J.W., Warden D., Niederehe G., Thase M.E., Lavori P.W., Lebowitz B.D., McGrath P.J., Rosenbaum J.F., Sackeim H.A., Kupfer D.J., Luther J., Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – Pp. 1905–1917.
13. Thase M.E., Simons A.D., McGeary J., Cahalane J.F., Hughes C., Harden T., Friedman E. Relapse after cognitive behavior therapy of depression: Potential implications for longer courses of treatment // *Am J Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149. – Pp. 1046–1052.
14. Koran L.M., Gelenberg A.J., Kornstein S.G., Howland R.H., Friedman R.A., DeBattista C., Klein D., Kocsis J.H., Schatzberg A.F., Thase M.E., Rush A.J., Hirschfeld R.M., LaVange L.M., Keller M.B. Sertraline versus imipramine to prevent relapse in chronic depression // *J Affect Disord*. – 2001. – Vol. 65. – Pp. 27–36.
15. Захарова К.В. Качество и стойкость ремиссии при применении фармакотерапии у больных с депрессивными расстройствами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – С. 7–8.
16. Bauer M. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. Part 1: Update 2013 on acute and continuation treatment of major depressive disorders // *World J Biol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 14. – Pp. 334–385.
17. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373 (9665). – Pp. 746–758.
18. Thase M., Entsuah A., Rudolph R. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors // *Br J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 178. – Pp. 234–241.
19. 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.
20. Сарториус Н., Барретт Б., Бауман П. и др. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств: докл. Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных / пер. с англ. – М.: Российское общество психиатров, 2008.
21. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1073 с.
22. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Лечение больных с рекуррентным депрессивным расстройством. // *Психиатрия: национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 347–378.
23. Rush A.J., Kraemer H.C., Sackeim H.A., Fava M., Trivedi M.H., Frank E., Ninan P.T., Thase M.E., Gelenberg A.J., Kupfer D.J., Regier D.A., Rosenbaum J.F., Ray O., Schatzberg A.F. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2006. – Vol. 31. – Pp. 1841–1853.
24. Judd L.L., Akiskal H.S., Maser J.D., Zeller P.J., Endicott J., Coryell W., Paulus M.P., Kuno-vac J.L., Leon A.C., Mueller T.I., Rice J.A., Keller M.B. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse // *J Affect Disord*. – 1998. – Vol. 50. – Pp. 97–108.
1. Keller M.B., Lavori P.W., Mueller T.I. et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression: A 5-year prospective follow-up of 431 subjects // *JAMA Psychiatry*. – 1992. – Vol. 49 (10). – Pp. 809–816.
2. Mueller T.I., Leon A.C., Keller M.B., Solomon D.A., Endicott J., Coryell W. et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (7). – Pp. 1000–1006.
3. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision) // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, suppl. 4. – Pp. 1–45.
4. Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? // *Br Med J*. – 2001. – Vol. 322 (7283). – Pp. 419–421.
5. Angst J. The course of affective disorders // *Psychopathology*. – 1986. – Vol. 19, suppl. 2. – Pp. 47–52.
6. Consensus Development Panel. NIMH/NIH Consensus Development Conference statement. Mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences // *Am J Psychiatry*. – 1985. – Vol. 142 (4). – Pp. 469–476.
7. Anderson I.M., Ferrier I.N., Baldwin R.C., Cowen P.J., Howard L., Lewis G. et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines // *J Psychopharmacol*. – 2008. – Vol. 22 (4). – Pp. 343–396.
8. Judd L.L. The clinical course of unipolar major depressive disorders // *Archives of General Psychiatry*. – 1997. – Vol. 54. – Pp. 989–991.
9. Kiloh L.G., Andrews G., Neilson M. The long-term outcome of depressive illness // *Br J Psychiatry*. – 1988. – Vol. 153. – Pp. 752–757.
10. Hamilton M. A rating scale for depression // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – Pp. 56–62.
11. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *British Journal of Psychiatry*. – 1979, April. – Vol. 134 (4). – Pp. 382–389. – DOI: 10.1192/bjp.134.4.382
12. Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R., Nierenberg A.A., Stewart J.W., Warden D., Niederehe G., Thase M.E., Lavori P.W., Lebowitz B.D., McGrath P.J., Rosenbaum J.F., Sackeim H.A., Kupfer D.J., Luther J., Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – Pp. 1905–1917.
13. Thase M.E., Simons A.D., McGeary J., Cahalane J.F., Hughes C., Harden T., Friedman E. Relapse after cognitive behavior therapy of depression: Potential implications for longer courses of treatment // *Am J Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149. – Pp. 1046–1052.
14. Koran L.M., Gelenberg A.J., Kornstein S.G., Howland R.H., Friedman R.A., DeBattista C., Klein D., Kocsis J.H., Schatzberg A.F., Thase M.E., Rush A.J., Hirschfeld R.M., LaVange L.M., Keller M.B. Sertraline versus imipramine to prevent relapse in chronic depression // *J Affect Disord*. – 2001. – Vol. 65. – Pp. 27–36.
15. Zakharova K.V. Kachestvo i stoikost' remissii pri primenenii farmakoterapii u bol'nykh s depressivnymi rasstroistvami: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – М., 2008. – С. 7–8.
16. Bauer M. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. Part 1: Update 2013 on acute and continuation treatment of major depressive disorders // *World J Biol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 14. – Pp. 334–385.
17. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373 (9665). – Pp. 746–758.
18. Thase M., Entsuah A., Rudolph R. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors // *Br J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 178. – Pp. 234–241.
19. 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.
20. Sartorius N., Barrett B., Bauman P. i dr. Terapija antidepressantami i drugie metody lecheniya depressivnykh rasstroistv: dokl. Rabochei gruppy CINP na osnove obzora dokazatel'nykh dannyyh / per. s angl. – М.: Rossiiskoe obshchestvo psikiatrov, 2008.
21. Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova. – М.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – 1073 s.
22. Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Lechenie bol'nykh s rekurrentnym depressivnym rasstroistvom. // *Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – М.: GEOTAR-Media, 2018. – С. 347–378.
23. Rush A.J., Kraemer H.C., Sackeim H.A., Fava M., Trivedi M.H., Frank E., Ninan P.T., Thase M.E., Gelenberg A.J., Kupfer D.J., Regier D.A., Rosenbaum J.F., Ray O., Schatzberg A.F. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2006. – Vol. 31. – Pp. 1841–1853.
24. Judd L.L., Akiskal H.S., Maser J.D., Zeller P.J., Endicott J., Coryell W., Paulus M.P., Kuno-vac J.L., Leon A.C., Mueller T.I., Rice J.A., Keller M.B. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse // *J Affect Disord*. – 1998. – Vol. 50. – Pp. 97–108.

25. Judd L.L., Paulus M.J., Schettler P.J., Akiskal H.S., Endicott J., Leon A.C., Maser J.D., Mueller T., Solomon D.A., Keller M.B. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – Pp. 1501–1504
26. Solomon D.A., Keller M.B., Leon A.C., Mueller T.J., Lavori P.W., Shea M.T., Coryell W., Warshaw M., Turvey C., Maser J.D., Endicott J. Multiple recurrences of major depressive disorder // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – Pp. 229–233.
27. Consensus Development Panel: NIMH/NIH Consensus Development Conference Statement: mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences // *Am J Psychiatry*. – 1985. – Vol. 142. – Pp. 469–476.
28. Maj M., Veltro F., Pirozzi R., Lohr S., Magliano L. Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: a prospective study // *Am J Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149. – Pp. 795–800.
29. Depression guideline panel: Clinical practice guideline number 5: Depression in primary care. Treatment of major depression: HHS publication 93-0551. – Rockville, Md.: Agency for Health Care Policy and Research, 1993.
30. Tew J.D. Jr, Mulsant B.H., Haskett R.F., Joan P., Begley A.E., Sackeim H.A. Relapse during continuation pharmacotherapy after acute response to ECT: A comparison of usual care versus protocolized treatment // *Ann Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 19. – Pp. 1–4.
31. Sackeim H.A., Haskett R.F., Mulsant B.H., Thase M.E., Mann J.J., Pettinati H.M., Greenberg R.M., Crowe R.R., Cooper T.B., Prudic J. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – Pp. 1299–1307.
32. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Актуальные вопросы фармакотерапии депрессий // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: БИНОМ, 2002. – С. 211–231.
33. Frank E., Prien R.F., Jarrett R.B. et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence // *Archives of General Psychiatry*. – 1991. – Vol. 48. – Pp. 851–855.
34. Prien R.F., Kupfer D.J. Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? // *Am J Psychiatry*. – 1986. – Vol. 143. – Pp. 18–23.
35. Keller M.B., Gelenberg A.J., Hirschfeld R.M., Rush A.J., Thase M.E., Kocsis J.H., Markowitz J.C., Fawcett J.A., Koran L.M., Klein D.N., Russell J.M., Kornstein S.G., McCullough J.P., Davis S.M., Harrison W.M. The treatment of chronic depression, part 2: a double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine // *J Clin Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59. – Pp. 598–607.
36. Agency for healthcare policy research: Evidence report on treatment of depression – newer pharmacotherapies / San Antonio Evidence-Based Practice Center. – Washington, DC: AHCPR, Evidence-Based Practice Centers, 1999.
37. Мосолов С.Н., Костюкова А. В., Гордичев И. В., Тимофеев. Сравнительная эффективность и переносимость пароксетина и amitriptilina при длительной противорецидивной терапии рекуррентной депрессии // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2005. – № 105 (10). – С. 22–29.
38. Prien R.F., Klett C.H., Caffey E. M. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness // *Arch Gen Psychiatry*. – 1973, Sep. – Vol. 29 (3). – P. 420–425.
39. Hollon S.D., Jarrett R.B., Nierenberg A.A., Thase M.E., Trivedi M., Rush A.J. Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? // *J Clin Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66. – Pp. 455–468.
40. Bockting C.L., Schene A.H., Spinhoven P., Koeter M.W., Wouters L.F., Huyser J., Kamphuis J.H. Preventing relapse/recurrence in recurrent depression with cognitive therapy: A randomized controlled trial // *J Consult Clin Psychol*. – 2005. – Vol. 73. – Pp. 647–657.
41. American Psychiatric Association: The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging (A task force report of the American Psychiatric Association). – Second Edition. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2001.
42. Schmidt M.E., Fava M., Zhang S., Gonzales J., Raute N.J., Judge R. Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part 1: Dose increase // *Psychother Psychosom*. – 2002. – Vol. 71. – Pp. 190–194.
43. Lisanby S.H., Sampson S., Husain M.M., Petrides G., Knapp R.G., McCall V., Young R.C., Prudic J., Kellner C.H. Toward individualized post-electroconvulsive therapy care: piloting the Symptom-Titrated, Algorithm-Based Longitudinal ECT (STABLE) intervention // *J ECT*. – 2008. – Vol. 24. – Pp. 179–182.
44. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 566 с.
45. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 242 с.
46. Hirschfeld R.M. A Clinical importance of long-term antidepressant treatment // *Br J Psychiatry (Suppl.)* – 2001. – Vol. 42. – Pp. 4–8.
47. Montgomery S.A., Dufour H., Brien S., Gailledreau J., Lequellie X., Ferrey G. et al. The prophylactic of fluoxetine in unipolar depression // *Brit J Psychiat*. – 1988. – Vol. 140. – Pp. 76–82.
48. Burcusa S.L., Iacono W.G. Risk for recurrence in depression // *Clin Psychol Rev*. – 2007. – Vol. 27. – Pp. 959–985.
49. Malhi G.S., Bell E., Bassett D. et al. The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for Mood Disorders // Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. – In Press. – DOI: 10.1111/bdi.13035
25. Judd L.L., Paulus M.J., Schettler P.J., Akiskal H.S., Endicott J., Leon A.C., Maser J.D., Mueller T., Solomon D.A., Keller M.B. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – Pp. 1501–1504
26. Solomon D.A., Keller M.B., Leon A.C., Mueller T.J., Lavori P.W., Shea M.T., Coryell W., Warshaw M., Turvey C., Maser J.D., Endicott J. Multiple recurrences of major depressive disorder // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – Pp. 229–233.
27. Consensus Development Panel: NIMH/NIH Consensus Development Conference Statement: mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences // *Am J Psychiatry*. – 1985. – Vol. 142. – Pp. 469–476.
28. Maj M., Veltro F., Pirozzi R., Lohr S., Magliano L. Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: a prospective study // *Am J Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149. – Pp. 795–800.
29. Depression guideline panel: Clinical practice guideline number 5: Depression in primary care. Treatment of major depression: HHS publication 93-0551. – Rockville, Md.: Agency for Health Care Policy and Research, 1993.
30. Tew J.D. Jr, Mulsant B.H., Haskett R.F., Joan P., Begley A.E., Sackeim H.A. Relapse during continuation pharmacotherapy after acute response to ECT: A comparison of usual care versus protocolized treatment // *Ann Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 19. – Pp. 1–4.
31. Sackeim H.A., Haskett R.F., Mulsant B.H., Thase M.E., Mann J.J., Pettinati H.M., Greenberg R.M., Crowe R.R., Cooper T.B., Prudic J. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – Pp. 1299–1307.
32. Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Aktual'nye voprosy farmakoterapii depressii // Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevaniy. – M.: BINOM, 2002. – S. 211–231.
33. Frank E., Prien R.F., Jarrett R.B. et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence // *Archives of General Psychiatry*. – 1991. – Vol. 48. – Pp. 851–855.
34. Prien R.F., Kupfer D.J. Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? // *Am J Psychiatry*. – 1986. – Vol. 143. – Pp. 18–23.
35. Keller M.B., Gelenberg A.J., Hirschfeld R.M., Rush A.J., Thase M.E., Kocsis J.H., Markowitz J.C., Fawcett J.A., Koran L.M., Klein D.N., Russell J.M., Kornstein S.G., McCullough J.P., Davis S.M., Harrison W.M. The treatment of chronic depression, part 2: a double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine // *J Clin Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59. – Pp. 598–607.
36. Agency for healthcare policy research: Evidence report on treatment of depression – newer pharmacotherapies / San Antonio Evidence-Based Practice Center. – Washington, DC: AHCPR, Evidence-Based Practice Centers, 1999.
37. Mosolov S.N., Kostyukova A. V., Gorodnichev I. V., Timofeev. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' paroksetina i amitriptilina pri dlitel'noi protivoretsidivnoi terapii rekurrentnoi depressii // Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2005. – Vol. 105 (10). – Pp. 22–29.
38. Prien R.F., Klett C.H., Caffey E. M. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness // *Arch Gen Psychiatry*. – 1973, Sep. – Vol. 29 (3). – P. 420–425.
39. Hollon S.D., Jarrett R.B., Nierenberg A.A., Thase M.E., Trivedi M., Rush A.J. Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? // *J Clin Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66. – Pp. 455–468.
40. Bockting C.L., Schene A.H., Spinhoven P., Koeter M.W., Wouters L.F., Huyser J., Kamphuis J.H. Preventing relapse/recurrence in recurrent depression with cognitive therapy: A randomized controlled trial // *J Consult Clin Psychol*. – 2005. – Vol. 73. – Pp. 647–657.
41. American Psychiatric Association: The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging (A task force report of the American Psychiatric Association). – Second Edition. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2001.
42. Schmidt M.E., Fava M., Zhang S., Gonzales J., Raute N.J., Judge R. Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part 1: Dose increase // *Psychother Psychosom*. – 2002. – Vol. 71. – Pp. 190–194.
43. Lisanby S.H., Sampson S., Husain M.M., Petrides G., Knapp R.G., McCall V., Young R.C., Prudic J., Kellner C.H. Toward individualized post-electroconvulsive therapy care: piloting the Symptom-Titrated, Algorithm-Based Longitudinal ECT (STABLE) intervention // *J ECT*. – 2008. – Vol. 24. – Pp. 179–182.
44. Mosolov S.N. Klinicheskoe primenenie sovremennykh antidepressantov. – SPb.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1995. – 566 s.
45. Mosolov S.N. Osnovy psikhofarmakoterapii. – M.: Vostok, 1996. – 242 s.
46. Hirschfeld R.M. A Clinical importance of long-term antidepressant treatment // *Br J Psychiatry (Suppl.)* – 2001. – Vol. 42. – Pp. 4–8.
47. Montgomery S.A., Dufour H., Brien S., Gailledreau J., Lequellie X., Ferrey G. et al. The prophylactic of fluoxetine in unipolar depression // *Brit J Psychiat*. – 1988. – Vol. 140. – Pp. 76–82.
48. Burcusa S.L., Iacono W.G. Risk for recurrence in depression // *Clin Psychol Rev*. – 2007. – Vol. 27. – Pp. 959–985.
49. Malhi G.S., Bell E., Bassett D. et al. The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for Mood Disorders // Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. – In Press. – DOI: 10.1111/bdi.13035

50. Fieve R.R., Dunner D.I., Kumbarachi T., Stallone F. Lithium carbonate in affective disorders. 4. A double-blind study of prophylaxis in unipolar recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 1976. – Vol. 32 (12). – Pp. 1541–1544.
51. Placidi G.F., Lenzi A., Lazznerini F., Cassano G.B., Akiskal H.S. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients // *J Clin Psychiatry*. – 1986. – Vol. 47 (10). – Pp. 490–494.
52. Simhandl C., Denk E., Thau K. The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders // *J Affect Disord*. – 1993. – Vol. 28 (4). – Pp. 221–231.
53. Coppen A., Chose K., Montgomery S., Bailey J. E., Jorgensen A. Continuation therapy with amitriptyline in depression // *Brit J Psychiat*. – 1978. – Vol. 133. – Pp. 28–33.
54. Frank E., Kupfer D. J. et al. Three-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 1990. – Vol. 47. – Pp. 1093–1099.
55. Kupfer D.J., Frank E., Perel J.M. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiat*. – 1992. – Vol. 49. – Pp. 769–773.
56. Rouillon F. et al. Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse // *J Clin Psychiat*. – 1991, Oct. – Vol. 52 (10). – Pp. 423–431.
57. Kishimoto A., Mizukawa R. et al. Prophylactic effect of mianserin of recurrent depression // *Asta Psychiat Scand*. – 1994, Jan. – Vol. 89 (1). – Pp. 46–51.
58. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Клиническое применение антидепрессантов нового поколения: пособие для врачей. – М.: МЗ РФ, 2002. – С. 33.
59. Montgomery S.A., Green M., Baldwin D. Prophylactic Treatment of depression: A public health issue // *Neuropsychobiology*. – 1989. – Vol. 22. – P. 216.
60. Montgomery S.A., Dunbar G.J. Paroxetine is better tolerated than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression // *Clin Psychopharmacology*. – 1993. – Vol. 8. – Pp. 189–195.
61. Øhrberg S., Christiansen P.E., Severin B. et al. Paroxetine and imipramine in the treatment of depressive patients in psychiatric practice // *Acta Psychiatr Scand*. – 1992. – Vol. 86, no. 6. – Pp. 437–444.
62. Franchini L., Gasperini M., Perez J. et al. Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: A randomized, double-blind study // *J Clin Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59, no. 5. – Pp. 229–232.
63. Gilaberte I., Montejo A.L., de la Gandara J. et al. Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study // *J Clin Pharmacological*. – 2001. – Vol. 21. – Pp. 417–424.
64. Frederikse M.M.D., Petrides G.M.D., Kellner C.M.D. Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for the treatment of depressive illness: a response to the National Institute for Clinical Excellence report // *J ECT*. – 2006. – Vol. 22. – Pp. 13–17.
65. Hochstrasser B., Isaksen P.M., Koponen H. et al. Prophylactic effect citalopram in unipolar, recurrent depression: placebo-controlled study of maintenance therapy // *Brit J Psychiat*. – 2001. – Vol. 178. – Pp. 294–295.
66. Terra J.L., Montgomery S.A. Fluoxetine prevents recurrence of depression: results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study // *Int Clin Psychopharmacology*. – 1998. – Vol. 13. – Pp. 55–62.
67. Doogan D.P., Caillard V. Sertraline in prevention of depression // *Brit J Psychiat*. – 1992. – Vol. 160. – Pp. 217–222.
68. Montgomery S.A., Doogan D.P., Burnside R. The influence of different relapse criteria on assessment of the long-term efficacy of sertraline // *Int Clin Psychopharmacol*. – 1991. – Vol. 6, suppl. 2. – Pp. 37–46.
69. Moll E., Neuman N., Schmid-Burgk W. et al. Safety and efficacy during long-term treatment with Moclobemide // *Clin Neuropharmacol*. – 1994. – Vol. 17, No. 1, suppl. 1. – Pp. 74–87.
70. Raskin J., Goldstein D.J., Mallinckrodt C.H. et al. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64. – Pp. 1237–1244.
71. Weihs K.L., Hauser T.L., Batey S.R. et al. Continuation phase treatment with bupropion effectively decreases the risk for relapse of depression // *Biol Psychiatry*. – 2002. – Vol. 51 (9). – Pp. 753–759.
72. Goodwin G., Rouillon F., Emsly R., long-term treatment with agomelatine: prevention of relapse in patients with MDD over 10 months // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2009. – Vol. 18. – P. 338.
73. Hansen R., Gaynes B., Thieda P., Gartlehner G., DeVaugh-Geiss A., Krebs E., Lohr K. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants // *Psychiatr Serv*. – 2008. – Vol. 59. – Pp. 1121–1130.
74. Gaynes B., Thieda P., Gartlehner G., DeVaugh-Geiss A., Krebs E., Lohr K. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants // *Psychiatr Serv*. – 2008. – Vol. 59. – Pp. 1121–1130.
75. Lepine J.P., Caillard V., Bisslerbe J.C., Troy S., Hotton J.M., Boyer P. A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161 (5). – Pp. 836–842.
76. Licht R.W. Is it possible to evaluate true prophylactic efficacy of antidepressants in severely ill patients with recurrent depression? Lessons from a placebo-controlled trial. The fifth trial of the Danish University Antidepressant Group (DUAG-5) // *J Affect Disord*. – 2013. – Vol. 148 (2–3). – Pp. 286–290.
77. Hochstrasser B., Isaksen P.M., Koponen H., Lauritzen L., Mahnert F.A., Rouillon F. et al. Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression: placebo-controlled study of maintenance therapy // *Br J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 178. – Pp. 304–310.
50. Fieve R.R., Dunner D.I., Kumbarachi T., Stallone F. Lithium carbonate in affective disorders. 4. A double-blind study of prophylaxis in unipolar recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 1976. – Vol. 32 (12). – Pp. 1541–1544.
51. Placidi G.F., Lenzi A., Lazznerini F., Cassano G.B., Akiskal H.S. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients // *J Clin Psychiatry*. – 1986. – Vol. 47 (10). – Pp. 490–494.
52. Simhandl C., Denk E., Thau K. The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders // *J Affect Disord*. – 1993. – Vol. 28 (4). – Pp. 221–231.
53. Coppen A., Chose K., Montgomery S., Bailey J. E., Jorgensen A. Continuation therapy with amitriptyline in depression // *Brit J Psychiat*. – 1978. – Vol. 133. – Pp. 28–33.
54. Frank E., Kupfer D. J. et al. Three-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 1990. – Vol. 47. – Pp. 1093–1099.
55. Kupfer D.J., Frank E., Perel J.M. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiat*. – 1992. – Vol. 49. – Pp. 769–773.
56. Rouillon F. et al. Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse // *J Clin Psychiat*. – 1991, Oct. – Vol. 52 (10). – Pp. 423–431.
57. Kishimoto A., Mizukawa R. et al. Prophylactic effect of mianserin of recurrent depression // *Asta Psychiat Scand*. – 1994, Jan. – Vol. 89 (1). – Pp. 46–51.
58. Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Klinicheskoe primenenie antidepressantov novogo pokoleniya: posobie dlya vrachei. – M.: MZ PF, 2002. – С. 33.
59. Montgomery S.A., Green M., Baldwin D. Prophylactic Treatment of depression: A public health issue // *Neuropsychobiology*. – 1989. – Vol. 22. – P. 216.
60. Montgomery S.A., Dunbar G.J. Paroxetine is better tolerated than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression // *Clin Psychopharmacology*. – 1993. – Vol. 8. – Pp. 189–195.
61. Øhrberg S., Christiansen P.E., Severin B. et al. Paroxetine and imipramine in the treatment of depressive patients in psychiatric practice // *Acta Psychiatr Scand*. – 1992. – Vol. 86, no. 6. – Pp. 437–444.
62. Franchini L., Gasperini M., Perez J. et al. Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: A randomized, double-blind study // *J Clin Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59, no. 5. – Pp. 229–232.
63. Gilaberte I., Montejo A.L., de la Gandara J. et al. Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study // *J Clin Pharmacological*. – 2001. – Vol. 21. – Pp. 417–424.
64. Frederikse M.M.D., Petrides G.M.D., Kellner C.M.D. Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for the treatment of depressive illness: a response to the National Institute for Clinical Excellence report // *J ECT*. – 2006. – Vol. 22. – Pp. 13–17.
65. Hochstrasser B., Isaksen P.M., Koponen H. et al. Prophylactic effect citalopram in unipolar, recurrent depression: placebo-controlled study of maintenance therapy // *Brit J Psychiat*. – 2001. – Vol. 178. – Pp. 294–295.
66. Terra J.L., Montgomery S.A. Fluoxetine prevents recurrence of depression: results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study // *Int Clin Psychopharmacology*. – 1998. – Vol. 13. – Pp. 55–62.
67. Doogan D.P., Caillard V. Sertraline in prevention of depression // *Brit J Psychiat*. – 1992. – Vol. 160. – Pp. 217–222.
68. Montgomery S.A., Doogan D.P., Burnside R. The influence of different relapse criteria on assessment of the long-term efficacy of sertraline // *Int Clin Psychopharmacol*. – 1991. – Vol. 6, suppl. 2. – Pp. 37–46.
69. Moll E., Neuman N., Schmid-Burgk W. et al. Safety and efficacy during long-term treatment with Moclobemide // *Clin Neuropharmacol*. – 1994. – Vol. 17, No. 1, suppl. 1. – Pp. 74–87.
70. Raskin J., Goldstein D.J., Mallinckrodt C.H. et al. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64. – Pp. 1237–1244.
71. Weihs K.L., Hauser T.L., Batey S.R. et al. Continuation phase treatment with bupropion effectively decreases the risk for relapse of depression // *Biol Psychiatry*. – 2002. – Vol. 51 (9). – Pp. 753–759.
72. Goodwin G., Rouillon F., Emsly R., long-term treatment with agomelatine: prevention of relapse in patients with MDD over 10 months // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2009. – Vol. 18. – P. 338.
73. Hansen R., Gaynes B., Thieda P., Gartlehner G., DeVaugh-Geiss A., Krebs E., Lohr K. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants // *Psychiatr Serv*. – 2008. – Vol. 59. – Pp. 1121–1130.
74. Gaynes B., Thieda P., Gartlehner G., DeVaugh-Geiss A., Krebs E., Lohr K. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants // *Psychiatr Serv*. – 2008. – Vol. 59. – Pp. 1121–1130.
75. Lepine J.P., Caillard V., Bisslerbe J.C., Troy S., Hotton J.M., Boyer P. A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161 (5). – Pp. 836–842.
76. Licht R.W. Is it possible to evaluate true prophylactic efficacy of antidepressants in severely ill patients with recurrent depression? Lessons from a placebo-controlled trial. The fifth trial of the Danish University Antidepressant Group (DUAG-5) // *J Affect Disord*. – 2013. – Vol. 148 (2–3). – Pp. 286–290.
77. Hochstrasser B., Isaksen P.M., Koponen H., Lauritzen L., Mahnert F.A., Rouillon F. et al. Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression: placebo-controlled study of maintenance therapy // *Br J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 178. – Pp. 304–310.

78. Klysnér R., Bent-Hansen J., Hansen H.L., Lunde M., Pleidrup E., Poulsen D.L. et al. Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy // *Br J Psychiatry*. – 2002. – Vol. 181. – Pp. 29–35.
79. Rapaport M.H., Bose A., Zheng H. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65 (1). – Pp. 44–49.
80. Kornstein S.G., Bose A., Li D., Saikali K.G., Gandhi C. Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: A randomized, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67 (11). – Pp. 1767–1775.
81. Kocsis J.H., Thase M.E., Trivedi M.H., Shelton R.C., Kornstein S.G., Nemeroff C.B. et al. Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER in a 1-year maintenance phase from the PREVENT Study // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68 (7). – Pp. 1014–1023.
82. Schwan S., Hallberg P. SSRIs, bone mineral density, and risk of fractures – a review // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2009. – Vol. 19 (10). – Pp. 683–692.
83. Stunkard A.J., Faith M.S., Allison K.C. Depression and obesity // *Biol Psychiatry*. – 2003. – Vol. 54. – Pp. 330–337.
84. Fava M. Weight gain and antidepressants // *J Clin Psychiatry*. – 2000. – Vol. 61, suppl. 11. – Pp. 37–41.
85. Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71. – Pp. 1259–1272.
86. McIntyre R.S., Park K.Y., Law C.W., Sultan F., Adams A., Lourenco M.T. et al. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications // *CNS Drugs*. – 2010. – Vol. 24. – Pp. 741–753.
87. Gitlin M., Altschuler L.L., Frye M.A. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors // *J Psychiatry Neurosci*. – 2004. – Vol. 29, no. 5. – Pp. 383–386.
88. De Carvalho G.A., Bahls S.C., Boeving A. et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19, no. 7. – Pp. 691–697.
89. Gambi F., de Berardis D., Sepede G. et al. Effect of mirtazapine on thyroid hormones in adult patients with major depression // *Int J Immunopathol Pharmacol*. – 2005. – Vol. 18, no. 4. – Pp. 737–744.
90. Eker S.S., Akkaya C., Sarandol A. et al. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 32, no. 4. – Pp. 955–961.
91. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В., Василенко Л.М., Ахмедова А.А. Динамика уровней гормонов тиреоидной оси у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии венлафаксином // *Современная терапия психических расстройств*. – 2021. – № 2. – С. 19–26. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.003
92. Горобец Л.Н., Павлова Т.А., Доровских И.В. Нейроэндокринные аспекты патогенеза и психофармакотерапии панического расстройства // *Психиатрия*. – 2016. – № 72 (04). – С. 55–69.
93. Häuser W., Petzke F., Üçeyler N., Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – Vol. 50, no. 3. – Pp. 532–543.
94. Kohno T., Kimura M., Sasaki M., Obata H., Amaya F., Saito S. Milnacipran inhibits glutamatergic N-methyl-D-aspartate receptor activity in spinal dorsal horn neurons // *Mol Pain*. – 2012. – Vol. 8. – P. 45.
95. Sambunaris A., Bose A., Gommoll C.P., Chen C., Greenberg W.M., Sheehan D.V. A phase III, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study of levomilnacipran extended-release in patients with major depressive disorder // *J Clin Psychopharmacol*. – 2014. – Vol. 34. – Pp. 47–56.
96. Malhi G.S., Adams D., Porter R., Wignall A., Lampe L., O'Connor N., Paton M., Newton L.A., Walter G., Taylor A., Berk M., Mulder R.T. Clinical practice recommendations for depression. Clinical overview // *Acta Psychiatr Scand*. – 2009. – Vol. 119, suppl. 439. – Pp. 8–26. – DOI: 10.1111/j.1600-0447.2009.01382.x
97. Gagne G.G. Jr., Furman M.J., Carpenter L.L., Price L.H. Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long-term antidepressants alone in depressed patients // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – Pp. 1960–1965.
98. Kellner C.H., Knapp R.G., Petrides G. et al. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE) // *Arch Gen Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63. – Pp. 1337–1344.
99. Pharmacotherapy of depressive disorders. A consensus statement. WHO Mental Health Collaborating Centres // *J Affect Disord*. – 1989, Sept-Oct. – Vol. 17 (2). – Pp. 197–198. – PMID: 2527895.
78. Klysnér R., Bent-Hansen J., Hansen H.L., Lunde M., Pleidrup E., Poulsen D.L. et al. Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy // *Br J Psychiatry*. – 2002. – Vol. 181. – Pp. 29–35.
79. Rapaport M.H., Bose A., Zheng H. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65 (1). – Pp. 44–49.
80. Kornstein S.G., Bose A., Li D., Saikali K.G., Gandhi C. Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: A randomized, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67 (11). – Pp. 1767–1775.
81. Kocsis J.H., Thase M.E., Trivedi M.H., Shelton R.C., Kornstein S.G., Nemeroff C.B. et al. Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER in a 1-year maintenance phase from the PREVENT Study // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68 (7). – Pp. 1014–1023.
82. Schwan S., Hallberg P. SSRIs, bone mineral density, and risk of fractures – a review // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2009. – Vol. 19 (10). – Pp. 683–692.
83. Stunkard A.J., Faith M.S., Allison K.C. Depression and obesity // *Biol Psychiatry*. – 2003. – Vol. 54. – Pp. 330–337.
84. Fava M. Weight gain and antidepressants // *J Clin Psychiatry*. – 2000. – Vol. 61, suppl. 11. – Pp. 37–41.
85. Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71. – Pp. 1259–1272.
86. McIntyre R.S., Park K.Y., Law C.W., Sultan F., Adams A., Lourenco M.T. et al. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications // *CNS Drugs*. – 2010. – Vol. 24. – Pp. 741–753.
87. Gitlin M., Altschuler L.L., Frye M.A. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors // *J Psychiatry Neurosci*. – 2004. – Vol. 29, no. 5. – Pp. 383–386.
88. De Carvalho G.A., Bahls S.C., Boeving A. et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19, no. 7. – Pp. 691–697.
89. Gambi F., de Berardis D., Sepede G. et al. Effect of mirtazapine on thyroid hormones in adult patients with major depression // *Int J Immunopathol Pharmacol*. – 2005. – Vol. 18, no. 4. – Pp. 737–744.
90. Eker S.S., Akkaya C., Sarandol A. et al. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 32, no. 4. – Pp. 955–961.
91. Gorobets L.N., Bulanov V.S., Litvinov A.V., Vasilenko L.M., Akhmedova A.A. Dinamika urovnei gormonov tireoidnoi osi u bol'nykh s rasstroistvami affektivnogo spektra v protsesse terapii venlafaksinom // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2021. – № 2. – S. 19–26. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.003
92. Gorobets L.N., Pavlova T.A., Dorovskikh I.V. Neuroendokrinnye aspekty patogeneza i psikhofarmakoterapii panicheskogo rasstroistva // *Psikhiatriya*. – 2016. – № 72 (04). – S. 55–69.
93. Häuser W., Petzke F., Üçeyler N., Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – Vol. 50, no. 3. – Pp. 532–543.
94. Kohno T., Kimura M., Sasaki M., Obata H., Amaya F., Saito S. Milnacipran inhibits glutamatergic N-methyl-D-aspartate receptor activity in spinal dorsal horn neurons // *Mol Pain*. – 2012. – Vol. 8. – P. 45.
95. Sambunaris A., Bose A., Gommoll C.P., Chen C., Greenberg W.M., Sheehan D.V. A phase III, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study of levomilnacipran extended-release in patients with major depressive disorder // *J Clin Psychopharmacol*. – 2014. – Vol. 34. – Pp. 47–56.
96. Malhi G.S., Adams D., Porter R., Wignall A., Lampe L., O'Connor N., Paton M., Newton L.A., Walter G., Taylor A., Berk M., Mulder R.T. Clinical practice recommendations for depression. Clinical overview // *Acta Psychiatr Scand*. – 2009. – Vol. 119, suppl. 439. – Pp. 8–26. – DOI: 10.1111/j.1600-0447.2009.01382.x
97. Gagne G.G. Jr., Furman M.J., Carpenter L.L., Price L.H. Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long-term antidepressants alone in depressed patients // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – Pp. 1960–1965.
98. Kellner C.H., Knapp R.G., Petrides G. et al. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE) // *Arch Gen Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63. – Pp. 1337–1344.
99. Pharmacotherapy of depressive disorders. A consensus statement. WHO Mental Health Collaborating Centres // *J Affect Disord*. – 1989, Sept-Oct. – Vol. 17 (2). – Pp. 197–198. – PMID: 2527895.