

Терапия депрессии у мужчин с дефицитом тестостерона: сравнительное исследование методов лекарственной терапии

Современная терапия психических расстройств. —
2023. — № 4. — С. 21–30.
DOI: 10.21265/PSYPH.2023.87.86.003

Ю.Ю. Осадший¹, К. Васильченко², В.А. Солдаткин¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Университет Бар-Илана, медицинский факультет Азриэли, Цфат, Израиль

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Лечение депрессии у мужчин с дефицитом тестостерона имеет определенные трудности в связи с пересечением симптомов как самой депрессии, так и связанных с недостатком данного гормона. В научном сообществе до сих пор не пришли к консенсусу при выборе метода лечения подобных случаев. Очевидна потребность в дальнейших исследованиях и комплексном подходе для выработки более эффективных методов диагностики и лечения этой сложной болезни.

Цель работы — сравнить эффективность подходов к терапии депрессии у мужчин с дефицитом тестостерона: тимоаналептической терапии, гормональной коррекции, а также комплексной терапии, включающей комбинацию антидепрессанта и препарата тестостерона.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 140 человек мужского пола в возрасте от 18 до 65 лет, соответствующие критерию депрессивному расстройству (F33) и единичному депрессивному эпизоду (F32) в рамках МКБ-10 с дефицитом тестостерона (менее 12,1 нмоль/л). Основная группа ($n = 90$) с помощью таблицы случайных чисел была разделена на три терапевтические подгруппы по 30 человек: получавшие монотерапию сертралином, монотерапию тестостероном, комбинированное лечение сертралином и тестостероном. В контрольную группу были включены мужчины с депрессией и нормальным уровнем тестостерона ($n = 50$), которые получали только сертралин. Возраст участников основной группы составил $50,58 \pm 8,43$ лет, контрольной — $41,16 \pm 10,35$ лет. Различия в возрасте участников подгрупп оказались статистически значимыми ($p < 0,001$).

Результаты. Начальный уровень депрессии в терапевтических группах был схож ($p > 0,05$), но выше в контрольной группе ($p < 0,001$). Эффективность комбинированной терапии превосходила таковую при монотерапии тестостероном начиная с 3-го визита ($p = 0,002$) и была сравнима с эффективностью сертралина. Побочными эффектами были тошнота в группе сертралина (42,11 %), повышение давления в группе тестостерона (44,44 %), тошнота и головная боль в комбинированной группе (40 %). В контрольной группе тошнота наблюдалась у 25,64 % участников.

Заключение. Комбинированная терапия депрессии у мужчин на фоне дефицита тестостерона сертралином и препаратом тестостерона не показала преимуществ перед монотерапией антидепрессантом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессия, тестостерон, мужчины, дефицит тестостерона, лечение

КОНТАКТЫ: Осадший Юрий Юрьевич, osadshiy@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5116-8397
Васильченко Кирилл, ORCID: 0000-0002-9910-2079
Солдаткин Виктор Александрович, ORCID: 0000-0002-0222-3414

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Осадший Ю.Ю., Васильченко К., Солдаткин В.А. Терапия депрессии у мужчин с дефицитом тестостерона: сравнительное исследование методов лекарственной терапии // Современная терапия психических расстройств. — 2023. — № 4. — С. 21–30. — DOI: 10.21265/PSYPH.2023.87.86.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapy of Depression in Men with Testosterone Deficiency: A Comparative Study of Pharmacological Treatment

Yu.Yu. Osadshiy¹, K. Vasilchenko², V.A. Soldatkin¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Bar-Ilan University, Azrieli Faculty of Medicine, Safed, Israel

SUMMARY

Background. The treatment of depression in men with testosterone deficiency presents specific challenges due to the overlap of symptoms of both depression and hormone deficiency. The treatment choice for these cases still lacks consensus in the scientific community. There is a clear need for further research and a comprehensive approach to develop more effective diagnostic and treatment methods for this complex issue.

Objective. To compare the effectiveness of treatment approaches for depression in men with testosterone deficiency: thymoanaleptic therapy, hormonal correction, and complex therapy, including a combination of an antidepressant and testosterone preparation.

Material and methods. The study included 140 male participants aged from 18 to 65 years who were diagnosed with recurrent depressive disorder (F33) and single depressive episode (F32) according to ICD-10, along with testosterone deficiency (< 12.1 nmol/L). Participants from the main group ($n = 90$) were randomly allocated to three therapeutic subgroups of 30 individuals each: those receiving sertraline monotherapy, testosterone monotherapy, and combined therapy with sertraline and testosterone. The control group consisted of men with depression and normal testosterone levels ($n = 50$) who received only sertraline. The average age of participants in the main group was 50.58 ± 8.43 years, and 41.16 ± 10.35 years in the control group. The differences between groups were statistically significant ($p < 0.001$).

Results. Initial depression levels were comparable between therapeutic groups ($p > 0.05$) but were higher in the control group ($p < 0.001$). Combined therapy outperformed testosterone from the third visit ($p = 0.002$) and was comparable to sertraline. Side effects included: nausea in the sertraline group (42.11 %), increased blood pressure in the testosterone group (44.44 %), and nausea and headache in the combined group (40 %). In the control group, nausea was the most common side effect (25.64 %).

Conclusion. Combined therapy for depression in men with testosterone deficiency using sertraline and testosterone supplement did not show advantages over antidepressant monotherapy.

KEY WORDS: depression, testosterone, men, testosterone deficiency, treatment

CONTACTS: Yuri Yuryevich Osadshiy, osadshiy@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5116-8397

Kirill Vasilchenko, ORCID: 0000-0002-9910-2079

Viktor Aleksandrovich Soldatkin, ORCID: 0000-0002-0222-3414

CITATION: Osadshiy Yu.Yu., Vasilchenko K., Soldatkin V.A. Therapy of depression in men with testosterone deficiency: a comparative study of pharmacological treatment // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2023. — No. 4. — Pp. 21–30. — DOI: 10.21265/PSYPH.2023.87.86.003 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Депрессия представляет собой глобальную проблему здравоохранения, затрагивающую миллионы людей по всему миру и снижающую качество жизни [1]. Частота проявлений депрессии резко возрастает в период пандемий и массовых социально-стрессовых ситуаций [2–4]. Гендерные аспекты в контексте депрессии становятся все более актуальными, особенно в свете современных исследований, которые подчеркивают различия в проявлениях и предрасположенности к депрессии у мужчин и женщин [5, 6]. Женская депрессия получила обширное освещение в научных исследованиях, в то время как мужская депрессия, особенно в контексте дефицита тестостерона, остается менее изученной [7].

Дефицит тестостерона, часто встречающийся у мужчин среднего и старшего возраста, может быть связан с симптомами депрессии и требует особого внимания в клинической практике [8–11]. Эта мультифакториальная связь создает сложности в диагностике и лечении депрессивных состояний [12, 13]. Кроме того, стигматизация психических заболеваний и недостаток психиатров в некоторых регионах могут привести к тому, что мужчины обращаются к специалистам других областей медицины, минуя психиатров. Это может привести к поздней диагностике и лечению, а также ставит актуальный вопрос о возможном делегировании диагностики определенного числа случаев с депрессией, особенно на фоне тестостерон-дефицитных состояний, специалистам непсихиатрического профиля [14, 15]. Выбор метода лечения депрессии на фоне дефицита

тестостерона у мужчин является сложным вопросом. Научное сообщество до сих пор не пришло к консенсусу относительно наилучшего подхода, будь то монотерапия тестостероном, антидепрессантами или их комбинация [16–21]. За последние 10 лет не появилось убедительных доказательств в пользу какого-либо конкретного подхода [22].

Очевидна потребность в дальнейших исследованиях этой области с учетом сложности и многообразия факторов, влияющих на депрессию у мужчин с дефицитом тестостерона. Вероятно, комплексный подход, включающий в себя биологические, психологические и социокультурные аспекты, может привести к выработке более эффективных методов диагностики и лечения этих состояний.

Целью исследования являлось сравнение эффективности подходов к терапии депрессии у мужчин с дефицитом тестостерона: тимоаналептической терапии, гормональной коррекции и комплексной терапии, включающей комбинацию антидепрессанта и препарата тестостерона.

Материал и методы

Исследование было проведено на базе кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону), сети медицинских клиник «Мой Врач» (Волгоград) и ГБУЗ ВОКПБ № 2 (Волгоград) и было одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России от 11.10.2018 № 15/18. Работа выполнена в соответствии с нормами медицинской этики и соответствует стандарту GCP (Good Clinical Practice).

Основными методами исследования являлись клинико-психопатологический, психометрический и статистический. В качестве основного инструмента исследования была использована Карта обследования пациента с депрессией и сопутствующим дефицитом тестостерона. В данную карту были включены социодемографические данные (табл. 1) и результаты оценки психического статуса, полученные в ходе клинического интервью, также были отражены количественные показатели выраженности депрессии. Кроме того, в данную карту были занесены данные о возникающих в ходе получаемого лечения побочных явлениях. Инструменты количественной оценки состояния пациентов были представлены шкалой депрессии Гамильтона HDRS-21 [23], а также шкалой атипичных симптомов мужской депрессии с использованием Готландской шкалы [24, 25]. Нами был использован русскоязычный вариант данной шкалы в переводе и адаптации Д.А. Автономова [26].

Исследование депрессии у мужчин с дефицитом тестостерона включало последовательные этапы: формирование контрольной и трех терапевтиче-

ских групп в соответствии с критериями включения и исключения, применение терапевтических схем, оценку использованных в лечении подходов, а также статистический анализ полученных результатов.

Формирование групп участников исследования происходило согласно критериям включения. Так, в основную группу входили мужчины, возраст которых составлял от 18 до 65 лет, показатель уровня тестостерона имел значения менее 12,1 нмоль/л, а клиническая картина соответствовала депрессивному эпизоду — единичному или в рамках рекуррентного депрессивного расстройства согласно критериям МКБ-10 (F32, F33). При этом показатели количественной оценки уровня депрессии не учитывались. Пациенты с аналогичным возрастом и клинической картиной, но при значении уровня тестостерона более 12,1 нмоль/л были включены в контрольную группу. Ни в одну из групп не вошли пациенты, не имеющие симптомов депрессии и набравшие менее 8 баллов по шкале HDRS-21.

Участники основной группы были случайным образом распределены в одну из трех терапевтических подгрупп: получающих лечение сертралином

Таблица 1. Социодемографические характеристики основной и контрольной групп

Table 1. Socio-demographic characteristics of the main and control groups

№	Наименование переменной	Категория	Основная группа (90 чел.), % (n)	Контрольная группа (50 чел.), % (n)	Ф-критерий Фишера
1	Семейное положение	Холост	8,9 (8)	28 (14)	2,885**
		В браке	73,3 (66)	60 (30)	1,609
		Разведен	17,7 (16)	12 (6)	0,912
2	Дети	0	18,9 (17)	38 (19)	2,426*
		1	37,8 (34)	36 (18)	0,209
		2	32,2 (29)	18 (9)	1,876*
		3	8,9 (8)	8 (4)	0,181
		4	2,2 (2)	0	1,689*
3	Образование	Среднее	13,3 (12)	2 (1)	2,624**
		Среднее специальное	36,6 (33)	38 (19)	0,164
		Неоконченное высшее	0	2 (1)	1,609
		Высшее	48,9 (44)	56 (28)	0,804
		Два высших и более	1,1 (1)	2 (1)	0,419
4	Трудовая занятость	Работает	80 (72)	78 (39)	0,277
		Не работает	20 (18)	20 (10)	Нет различий
		Студент	0	2 (1)	1,609
5	Наследственное отягощение	Нет	83,3 (75)	90 (45)	1,122
		Есть	16,7 (15)	10 (5)	1,122
6	Количество депрессивных эпизодов	1	56,6 (51)	36 (18)	2,358**
		2	33,3 (30)	34 (17)	0,085
		3	8,9 (8)	18 (9)	1,530
		4	1,1 (1)	8 (4)	2,063*
		5	0	4 (2)	2,284*

* Статистически значимый уровень различий при $p < 0,05$.

** Статистически значимый уровень различий при $p < 0,01$.

(ОГ-1), тестостерон-гелем (ОГ-2) или комбинированную терапию, предусматривающую совместное применение сертралина и тестостерон-геля (ОГ-3).

В ходе скрининга и оценки соответствия критериям включения и исключения 24 пациента были признаны неподходящими для участия в основной исследовательской группе. Преобладающей причиной невключения явился возраст свыше 65 лет, который был сопряжен с повышенным риском, связанным с функционированием сердечно-сосудистой системы в данной возрастной категории при назначении заместительной терапии тестостероном, в соответствии с рекомендациями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [27]. Три человека отказались от участия в исследовании на этапе скрининга, что дополнительно сократило пул потенциальных участников.

Пациенты основной группы были рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел и распределены в три терапевтические подгруппы. В каждую из вышеуказанных терапевтических подгрупп вошли по 30 пациентов. С целью формирования сопоставимой, удобной для сравнения и анализа контрольной группы она была сформирована непропорционально, т. е. отсутствовал сплошной скрининг. В контрольную группу вошли 50 человек. Возраст участников основной группы составил $50,58 \pm 8,43$ лет, что на 9 лет превышает возраст участников контрольной группы, который составил $41,16 \pm 10,35$ лет. Статистически значимых различий в возрасте пациентов трех подгрупп основной группы не было. Различия в среднем возрасте между основной и контрольной группами оказались статистически значимыми ($p < 0,001$). С учетом нормального уровня тестостерона у участников контрольной группы им была назначена монотерапия сертралином.

Терапевтический этап исследования продолжался в течение 10 недель и включал в себя 6 визитов с интервалом в 2 недели. Первый визит занимал около 90 минут, в то время как продолжительность остальных составляла около 30 минут каждый. В связи с высокой эффективностью и безопасностью применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [22, 28] в качестве стандарта тимоаналептической терапии в данном исследовании был применен сертралин [28–30]. Начальная дозировка препарата составила 50 мг/сут. При недостаточной эффективности в течение одного месяца терапевтическая дозировка могла быть увеличена еще на 50 мг. Средняя дозировка антидепрессанта в терапевтической подгруппе ОГ-1 составила $87,5 \pm 32$ мг/сут, в подгруппе комбинированного лечения — $85 \pm 30,51$ мг/сут, в контрольной группе — $107 \pm 33,52$ мг/сут. Препарат тестостерона назначали в форме геля в дозировке 50 мг 1 раз в день утром. Во время каждого визита количественно оценивали уровень депрессии с применением двух шкал и фиксировали сведения о возникших нежелательных реакциях.

С целью оценки изменений уровня депрессии между различными группами на протяжении всех визитов был применен тест Краскала — Уоллиса.

В случае, когда значение p было меньше порога статистической значимости 0,05, считали, что между группами есть значимые различия. После этого были проведены попарные сравнения с использованием непараметрического теста Манна — Уитни. Если значение p в тесте Краскала — Уоллиса было больше порога статистической значимости, принимали, что различий между группами нет, и потому попарные сравнения не проводили. При сопоставлении основной и контрольной групп по номинативным данным и качественным характеристикам был использован многофункциональный ϕ -критерий Фишера.

Для анализа частоты побочных явлений в различных группах был применен критерий χ^2 с использованием симуляций методом Монте-Карло. Этот метод был выбран, поскольку он обеспечивает надежные результаты при работе с категориальными данными, включая случаи, когда в ячейках присутствуют нулевые или малые значения. Метод Монте-Карло позволяет провести аппроксимацию распределения χ^2 , делая выводы более робастными. Эта процедура дает возможность контролировать частоту ложных отклонений и служит одним из наиболее мощных методов коррекции значений p в условиях множественного сравнения. Для контроля множественных сравнений и снижения вероятности ошибок первого рода была использована коррекция на множественные сравнения методом Бенджамини — Хохберга.

Количественные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы и квартилей [Q_1 ; Q_2]. Уровень статистической значимости p во всех расчетах принимали равным 0,05. Статистическая обработка данных была проведена с использованием библиотек Pandas [31] и SciPy [32] для языка программирования Python 3 [33].

Результаты

Динамика депрессии

Данные о динамике уровня депрессии, измеренного по двум шкалам, показывают следующие результаты. На начальном этапе исследования уровни депрессии по шкале HRDS (рис. 1) в группах, получавших антидепрессант (16,0 [15,0; 17,0] баллов), тестостерон (16,0 [16,0; 18,75] баллов) и комбинацию антидепрессанта и тестостерона (17,0 [16,0; 19,0] баллов), не различались ($p > 0,05$), в отличие от контрольной группы (19,0 [18,0; 22,0] баллов, $p < 0,001$).

После второго визита уровень депрессии в терапевтических подгруппах был следующим: ОГ-1 — 14,0 [13,0; 15,0] баллов, ОГ-2 — 15,0 [14,0; 16,0] баллов, и ОГ-3 — 14,5 [13,5; 15,5] баллов. В контрольной группе данный показатель составил 18,0 [17,0; 21,0] баллов. При этом различия между группами, получавшими антидепрессант и тестостерон, не были обнаружены ($p = 0,76$), но группа с комбинированной терапией отличалась от обеих ($p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно) и все подгруппы отличались от контрольной группы ($p < 0,001$).

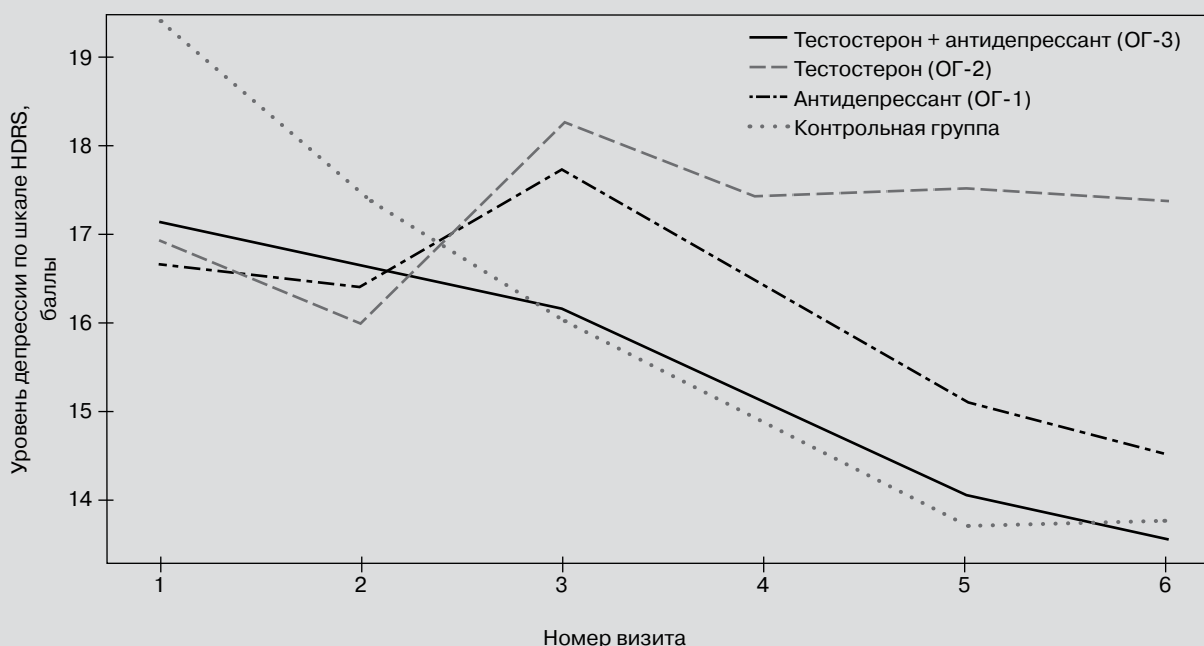


Рисунок 1. Динамика уровня депрессии по шкале HDRS на фоне лечения разными схемами пациентов с депрессией на фоне сниженного уровня тестостерона (ОГ-1, ОГ-2, ОГ-3) и контрольной группы

Figure 1. Dynamics of depression level according to the HDRS scale during treatment with different regimens in patients with depression against the background of reduced testosterone levels (ОГ-1, ОГ-2, ОГ-3) and the control group

После третьего визита группа с комбинированной терапией (17,0 [15,0; 17,0] баллов) отличалась от группы, получавшей только тестостерон (18,5 [17,0; 20,0] баллов, $p = 0,002$), но не от группы, получавшей только антидепрессант (17,0 [15,0; 20,0] баллов, $p = 0,115$). Сравнение с контрольной группой (16,0 [14,0; 17,25] баллов) и между группами с тестостероном и антидепрессантом не показало значимых различий ($p = 0,692$ и $p = 0,258$ соответственно).

В ходе четвертого визита установлены следующие уровни депрессии: в группе, получавшей только тестостерон (17,0 [17,0; 20,0] баллов); в группе с антидепрессантом (16,0 [15,0; 18,0] баллов); в группе с комбинированной терапией (15,0 [11,0; 17,0] баллов) и в контрольной группе (15,0 [13,0; 17,0] баллов). Установлены значимые различия между группами: ОГ-3 и ОГ-2 ($p = 0,005$), ОГ-2 и контрольной группой ($p < 0,001$), ОГ-1 и контрольной группы ($p = 0,022$). Кроме того, сравнение групп ОГ-3 и ОГ-1 не выявило статистически значимых различий в уровне депрессии к четвертому визиту ($p = 0,233$). Та же ситуация наблюдалась при сравнении группы с комбинированной терапией (ОГ-3) и контрольной группы ($p = 0,413$).

К пятому визиту уровни депрессии составили 17,0 [17,0; 20,0] баллов в группе участников, получавших монотерапию тестостероном; 15,0 [13,5; 17,0] баллов в группе с антидепрессантом; 15,0 [11,0; 17,0] баллов в группе с комбинированной терапией и 17,0 [16,0; 18,0] баллов в контрольной группе. Статистически значимые различия обнаружены между группами с комбинированным лечением и монотерапией тестостероном ($p = 0,017$). Также статистически значимо отличались друг от друга

группа монотерапии антидепрессантом и контрольная группа ($p = 0,015$).

После завершения курса терапии уровни депрессии были следующими: 18,0 [16,0; 20,0] баллов в группе с тестостероном; 14,0 [12,0; 15,0] баллов в группе с антидепрессантом; 15,0 [13,0; 16,0] баллов в группе с комбинированной терапией и 15,0 [11,0; 16,0] баллов в контрольной группе. При попарном сравнении были установлены статистически значимые различия между следующими парами: монотерапия тестостероном и монотерапия антидепрессантом ($p = 0,027$), контроль и монотерапия тестостероном ($p < 0,001$), а также контроль и монотерапия антидепрессантом ($p = 0,011$).

Перед проведением попарного сравнения показателей уровня депрессии по Готландской шкале (рис. 2) в разных группах нами также было проведено их сравнение с помощью критерия Краскала — Уоллиса. Статистически значимые различия в уровне депрессии между группами были обнаружены при пятом и шестом визитах ($p < 0,05$). В остальные визиты результаты не достигли уровня статистической значимости. Поскольку тест Краскала — Уоллиса не указывает на конкретные группы, между которыми наблюдаются различия, проведение попарного сравнения групп с использованием непараметрического теста Манна — Уитни становится обоснованным для дальнейшего анализа и определения пар групп, в которых наблюдаются значимые различия.

К пятому визиту пациенты, получавшие терапию тестостероном (ОГ-2), имели уровень депрессии 22,0 [20,0; 27,0] балла. В группе получавших только антидепрессант (ОГ-1) этот показатель составил 17,0 [14,0; 25,0] баллов. В группе, где пациенты принимали комбинированное лечение (ОГ-3), уровень депрес-

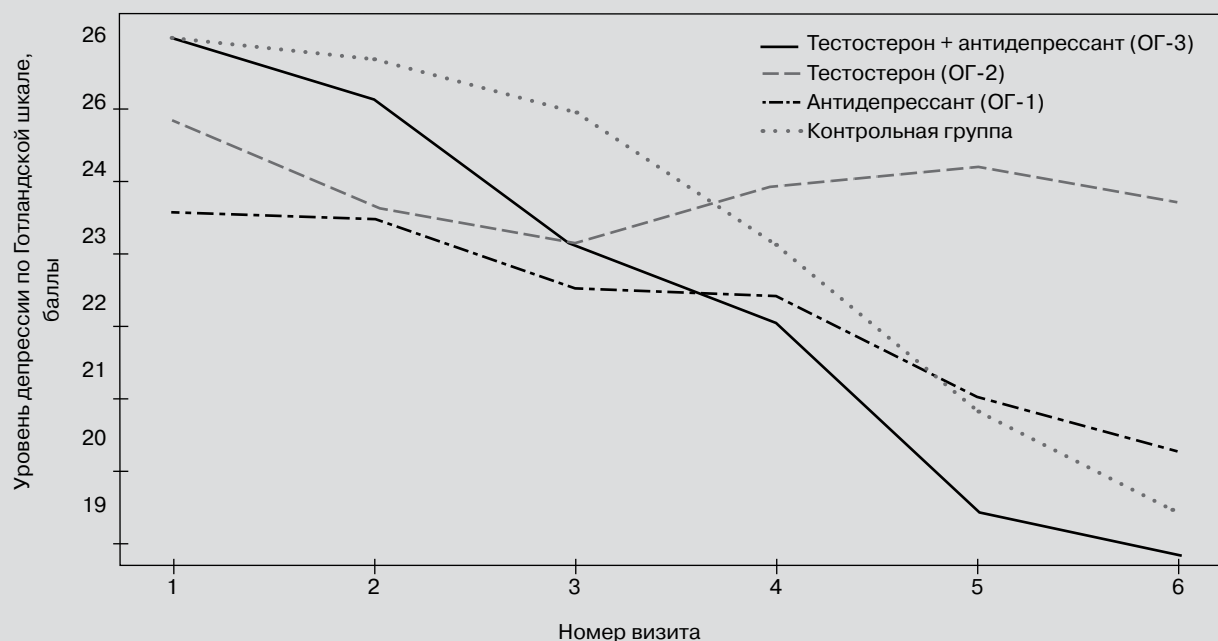


Рисунок 2. Динамика уровня депрессии по Готландской шкале на фоне лечения разными схемами пациентов с депрессией на фоне сниженного уровня тестостерона (ОГ-1, ОГ-2, ОГ-3) и контрольной группы

Figure 2. Dynamics of depression level according to the Gotland Scale during treatment with different regimens in patients with depression against the background of reduced testosterone levels (ОГ-1, ОГ-2, ОГ-3) and the control group

сии составил 20,0 [14,0; 27,0] баллов, а в контрольной группе — 20,0 [18,0; 24,75] баллов. Нами было проведено попарное сравнение полученных значений между собой с помощью критерия Манна — Уитни, результаты которого представлены ниже.

К шестому визиту пациенты, получавшие терапию тестостероном (ОГ-2), продемонстрировали уровень депрессии 24,5 [21,75; 27,25] балла. В группе участников исследования, получавших лечение только антидепрессантом (ОГ-1), этот показатель составил 21,0 [16,0; 25,0] балл. У пациентов, принимавших комбинированное лечение (ОГ-3), уровень депрессии по Готландской шкале составил 20,0 [14,0; 22,5] баллов, а в контрольной группе — 20,0 [16,0; 22,0] баллов. Различия между группами в уровне депрессии, измеренном с помощью вышеупомянутой шкалы, были обнаружены только к пятому визиту. Так, между группами ОГ-3 и ОГ-2 были обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,008$). Кроме того, группа ОГ-2 также значимо отличалась от контрольной группы ($p = 0,002$) и от группы, получающей монотерапию антидепрессантом ($p = 0,026$).

К концу исследования между группами ОГ-3 и ОГ-2 были обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,004$). Группа ОГ-2 также значимо отличалась от контрольной группы ($p = 0,001$). Вновь сравнение группы с комбинированной терапией (ОГ-3) и группы, получавшей только антидепрессант (ОГ-1), не выявило статистически значимых различий ($p = 0,430$), так же как и при сравнении с контрольной группой ($p = 0,777$). Вместе с тем при сравнении группы получавших монотерапию тестостероном (ОГ-2) и группы принимающих только антидепрессант (ОГ-1) были установлены статистически значимые различия ($p = 0,011$).

Нежелательные явления

Далее представлены результаты оценки нежелательных реакций при лечении депрессии у пациентов с дефицитом тестостерона. Изучение побочных симптомов в разных группах помогает определить наилучшие методы лечения для данной когорты пациентов.

В табл. 2 видно, что самым распространенным побочным эффектом в группе пациентов, получающих лечение только антидепрессантом (ОГ-1), стала тошнота (26,67 %, $n = 8$), за ней следует головная боль (16,67 %, $n = 5$), снижение либидо (13,33 %, $n = 4$) и повышение артериального давления (6,67 %, $n = 2$). В группе, где участникам был назначен только препарат тестостерона (ОГ-2), повышение артериального давления стало самым частым побочным эффектом (13,33 %, $n = 4$), диарея занимает второе место (10,0 %, $n = 3$), а угревая сыпь обнаружена у 6,67 % участников группы ($n = 2$). Распределение побочных эффектов в группе пациентов, получающих комбинированное лечение (ОГ-3), показывает, что наиболее распространенными побочными эффектами оказались тошнота и головная боль (по 20,00 %, $n = 6$), угревая сыпь отмечена в 6,67 % случаев ($n = 2$), а диарея — в 3,33 % случаев ($n = 1$). В контрольной группе тошнота оказалась наиболее распространенным побочным эффектом (20,0 %, $n = 10$), на бессонницу указывали в 12,0 % случаев ($n = 6$), а аноргазмия и снижение либидо замечены в 10,0 % случаев ($n = 5$). Менее распространенными побочными эффектами были онемение в руках и тревога, каждый из которых был обнаружен в 2,0 % случаев ($n = 1$).

Статистически значимые различия в распределении побочных явлений были установлены не во всех

Таблица 2. Распределение побочных эффектов в терапевтических подгруппах и контрольной группе**Table 2.** Distribution of side effects in therapeutic subgroups and the control group

Побочные явления	ОГ-1 (30 чел.), % (n)	ОГ-2 (30 чел.), % (n)	ОГ-3 (30 чел.), % (n)	Контрольная группа (50 чел.), % (n)	χ^2 *	p **
Тревога	0	0	0	2,0 (1)	1,5	0,682
Повышение артериального давления	6,67 (2)	13,33 (4)	0	0	17,778	0,006***
Снижение либидо	13,33 (4)	0	0	10,0 (5)	7,317	0,109
Усиление тревоги	0	0	0	4,0 (2)	3,028	0,451
Тошнота	26,67 (8)	0	20,00 (6)	20,0 (10)	8,687	0,078
Головная боль	16,67 (5)	0	20,00 (6)	4,0 (2)	13,838	0,020***
Диарея	0	10,0 (3)	3,33 (1)	0	13,160	0,020***
Аноргазмия	0	0	0	10,0 (5)	7,790	0,101
Угревая сыпь	0	6,67 (2)	6,67 (2)	0	8,687	0,048***
Кошмарные сновидения	0	0	0	4,0 (2)	4,584	0,318
Онемение в руках	0	0	0	2,0 (1)	1,5	0,682
Бессонница	0	0	0	12,0 (6)	9,442	0,067
Прибавка массы	0	0	0	4,0 (2)	3,028	0,452
Тахикардия	0	0	0	4,0 (2)	3,028	0,452

* Значение критерия с использованием симуляций методом Монте-Карло.

** Статистическая значимость различий с поправкой Бенджамини — Хохберга.

*** Статистически значимый уровень различий.

случаях. Так, характерными нежелательными реакциями стали только повышение артериального давления, головная боль, диарея и угревая сыпь.

Обсуждение

В исследовании мы сосредоточились на трех группах пациентов, получавших лечение только антидепрессантом, монотерапию тестостероном и комбинированное лечение.

Сравнив изучаемые группы с контрольной, можно сказать, что большая эффективность комбинированной схемы была обнаружена только по отношению к монотерапии тестостероном, начиная с третьего визита. Была установлена также сопоставимая эффективность в группе комбинированной терапии и контрольной группе на протяжении всего периода лечения. Следует учесть, что у пациентов контрольной группы изначально уровень тестостерона был в пределах нормы, в то время как в группе комбинированного лечения его нормализация осуществлялась медикаментозным путем. В таком случае появляются основания говорить о потенциале препарата тестостерона как дополнительного компонента в терапевтической схеме, что согласуется с другими исследованиями [34, 35]. Монотерапия тестостероном не привела к ожидаемому снижению уровня депрессии и поэтому не может быть рекомендована. Можно предположить, что тестостерон, как и многие другие гормоны, играет роль нейромодулирующего и возможно потенцирующего звена в развитии депрессии [18, 21, 36].

Обращает на себя внимание некоторый регресс к третьему визиту уровня депрессии в двух тера-

певтических группах, получающих монотерапию антидепрессантом и тестостероном. Это может быть объяснено возможными побочными эффектами применяемых лекарственных средств, что могло привести к временному ухудшению состояния участников исследования. Во-вторых, объяснение может заключаться в адаптации организма к терапии и выгорании плацебо-эффекта [37].

При анализе динамики уровня депрессии, измеренного с помощью прицельно ориентированной на оценку депрессии у мужчин Готландской шкалы, следует отметить, что в группе пациентов, получающих монотерапию тестостероном, была установлена отрицательная динамика после третьего визита по сравнению с другими группами. В таком случае наше предположение о роли тестостерона в патогенезе депрессии на фоне его дефицита как о катализирующем (и, вероятно, индуцирующем) компоненте находит подтверждение. Важно добавить, что при анализе динамики по Готландской шкале депрессии также не были обнаружены различия в уровне депрессии между группами с комбинированным лечением и монотерапией антидепрессантом, как и в случае со шкалой Гамильтона.

Полученные результаты могут быть объяснены несколькими факторами. Во-первых, Готландская шкала фокусируется на специфических симптомах депрессии у мужчин, которые могут не учитываться в шкале Гамильтона, что способно влиять на обнаружение отклика на лечение. Во-вторых, разница в субъективных и объективных способах оценки в выбранных шкалах может приводить к разным результатам, так как бланк Готландской шкалы заполняет сам пациент. В-третьих, в Готландской шкале внимание

может быть акцентировано на симптомах, таких как злость или рискованное поведение, которые реже учитываются в традиционных шкалах, от чего может зависеть оценка ответа на терапию.

Обращая внимание на спектр побочных эффектов, можно выделить несколько ключевых особенностей, которые заслуживают дальнейшего анализа. В группе, получавшей только антидепрессанты, частая встречаемость тошноты и головной боли является ожидаемой, что соответствует общепринятым данным о побочных эффектах СИОЗС [38–40]. Увеличение артериального давления и диарея, зарегистрированные у пациентов, принимавших тестостерон, вполне объяснимы физиологическим действием этого гормона и его влиянием на различные органы и системы [41, 42]. В то же время, если говорить о спектре обнаруженных побочных эффектов при комбинированной терапии, то в случае отсутствия побочного эффекта одного компонента терапии мы нередко наблюдали появление характерных побочных явлений другого компонента. Это можно заметить, глядя на частоту встречаемости повышения артериального давления: в группах ОГ-1 и ОГ-2 подобные случаи имели место, тогда как в группе ОГ-3 они не были зарегистрированы. В контрольной группе было зарегистрировано возникновение побочных эффектов, не характерных для участников основной группы: кошмарные сновидения, онемение в руках, бессонница, прибавка массы тела и тахикардия. При этом не обязательно наблюдалось увеличение частоты или тяжести побочных симптомов. Например, встречаемость тошноты в контрольной группе была сопоставима с таковой основной группе, о чем свидетельствует отсутствие статистической значимости различий. Однако головная боль оказалась более частым явлением в группе комбинированного лечения. Такой побочный эффект, как диарея, в этой же группе был менее распространен по сравнению с группой, получавшей только тестостерон. Остальные побочные эффекты не показали статистически значимых различий между группами. Это может означать, что либо эти эффекты встречаются с одинаковой частотой во всех группах, либо размер выборки недостаточен для обнаружения различий.

Ограничения проведенного исследования включают несколько ключевых моментов. Во-первых, объем выборки в данном исследовании ограничен, что может снизить статистическую мощность и репрезентативность результатов. Это делает необходимым расширение объема выборки в последующих исследованиях для увеличения достоверности данных. Во-вторых, наблюдаемые статистически значимые различия в возрасте между основной и контрольной группами могут не являться случайными и, возможно, отражают демографические особенности пациентов

с депрессией на фоне различных уровней тестостерона. Это может указывать на то, что молодые люди чаще страдают от депрессии на фоне нормального уровня тестостерона, в то время как у представителей старшего возраста чаще диагностируется депрессия на фоне низкого уровня тестостерона. Тем не менее эти различия в возрасте могут внести искажение в результаты и подчеркивают необходимость проведения дополнительных исследований с более ограниченными возрастными рамками.

Еще одним ограничением в методологии проведенного исследования явился выбор только сертралина в качестве антидепрессанта, что предлагает простор для дальнейшего изучения эффективности схем, включающих тимоаналептические средства с различными механизмами действия. Дополнительно следует учитывать использование поправки Бенджамини — Хохберга для коррекции значений p в множественных сравнениях. Хотя этот метод эффективен для контроля частоты ложноположительных результатов и менее консервативен по сравнению с другими методами, такими как поправка Бонферрони, его применение может увеличить риск ложноотрицательных результатов. В данном контексте это особенно критично при оценке побочных эффектов, что поднимает вопрос о необходимости дополнительных исследований для более точной оценки безопасности применяемых методов лечения.

Заключение

Проанализированные в исследовании данные могут свидетельствовать об отсутствии преимуществ комбинированной терапии, включающей антидепрессанты и тестостерон, перед монотерапией антидепрессантом. Говоря о монотерапии тестостероном, нужно отметить, что тестостерон может оказывать некоторое антидепрессивное действие. Вместе с тем говорить о достаточной для полного купирования депрессивного синдрома терапии такой схемой не представляется верным. Наличие регрессивных тенденций к третьему визиту даже при использовании комбинированной схемы означает необходимость более тщательного исследования переносимости терапии, возможных побочных эффектов и механизмов адаптации организма к различным методам терапии. С учетом вышесказанного полученные нами результаты позволяют считать наиболее безопасной схемой лечения депрессии на фоне дефицита тестостерона монотерапию сертралином. Эта же схема сопоставима по своей эффективности с комбинированным лечением. Однако выбор наилучшей схемы лечения всегда должен основываться на индивидуальной оценке рисков и выгод для каждого конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi-Kangevari M. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10258). – Pp. 1204–1222. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
2. Александровский Ю.А. Социогенные психические расстройства // *Российский психиатрический журнал*. – 2014. – № 3. С. 19–23. – <http://dx.doi.org/10.24411/1560-957X-2014-1%25x>
3. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19. // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2020. – № 5 (120). – С. 156–164. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517>
4. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 // *Современная терапия психических расстройств*. – 2021. – № 3. – С. 2–23. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>
5. Salk R.H., Hyde J.S., Abramson L.Y. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms // *Psychological Bulletin*. – 2017. – Vol. 143 (8). – Pp. 783–822. – <https://doi.org/10.1037/bul0000102>
6. Labaka A., Goñi-Balenzaga O., Lebeña A., Pérez-Tejada J. Biological sex differences in depression: A systematic review // *Biological Research For Nursing*. – 2018. – Vol. 20 (4). – Pp. 383–392. – <https://doi.org/10.1177/1099800418776082>
7. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? // *Lancet Psychiatry*. – 2017. – Vol. 4 (2). – Pp. 146–158. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
8. Hauger R.L., Saelzler U.G., Pagadala M.S., Panizzon M.S. The role of testosterone, the androgen receptor, and hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depression in ageing men // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2022. – Vol. 23 (6). – Pp. 1259–1273. – <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09767-0>
9. Zitzmann M. Testosterone, mood, behaviour and quality of life // *Andrology*. – 2020. – Vol. 8 (6). – Pp. 1598–1605. – <https://doi.org/10.1111/andr.12867>
10. Васильева О.В., Селятицкая В.Г. Связь ожирения с уровнем тестостерона, признаками тревоги, депрессии и ускоренного старения у мужчин // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2018. – Т. 38, № 1. – С. 81–86.
11. Осадший Ю.Ю., Солдаткин В.А., Крючкова М.Н., Фаустова А.Г. Депрессия у мужчин с дефицитом тестостерона // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2021. – Т. 121 (10). – С. 19–24. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110119>
12. Brydges S., Rennick-Egglestone S., Anderson C. Men's views of antidepressant treatment for depression, and their implications for community pharmacy practice // *Research in Social and Administrative Pharmacy*. – 2020. – Vol. 16 (8). – Pp. 1041–1049. – <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.10.016>
13. Määttänen I., Gluschkoff K., Komulainen K., Airaksinen J., Savelieva K., García-Velázquez R., Jokela M. Testosterone and specific symptoms of depression: Evidence from NHANES 2011–2016 // *Comprehensive Psychoneuroendocrinology*. – 2021. – Vol. 6. – Art. 100044. – <https://doi.org/10.1016/j.cpnec.2021.100044>
14. Amini S., Jafarirad S., Abiri B. Vitamin D, testosterone and depression in middle-aged and elderly men: a systematic review // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2023. – Vol. 63 (21). – Pp. 5194–5205. – <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.2015284>
15. Васильченко К.Ф., Усова А.А., Жданова Ю.А. и др. Взаимосвязь критических способностей и самостигматизации у пациентов с параноидной шизофренией // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2020. – № 1 (106). – С. 23–30. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-1\(106\)-23-30](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-1(106)-23-30)
16. Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R. et al. Lessons From the Testosterone Trials // *Endocrine Reviews*. – 2018. – Vol. 39 (3). – Pp. 369–386. – <https://doi.org/10.1210/er.2017-00234>
17. Anderson D.J., Vazirnia P., Loehr C. et al. Testosterone replacement therapy in the treatment of depression // *Health Psychology Research*. – 2022. – Vol. 10 (4). – Art. 38956. – <https://doi.org/10.52965/001c.38956>
18. Walther A., Breidenstein J., Miller R. Association of Testosterone treatment with alleviation of depressive symptoms in men: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Psychiatry*. – 2019. – Vol. 76 (1). – Pp. 31–40. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2734>
19. Dwyer J.B., Aftab A., Radhakrishnan R. et al. Hormonal treatments for major depressive disorder: state of the art // *American Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (8). – Pp. 686–705. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19080848>
20. Bhasin S., Seidman S. Testosterone treatment of depressive disorders in men: Too much smoke, not enough high-quality evidence // *JAMA Psychiatry*. – 2019. – Vol. 76 (1). – Pp. 9–10. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2661>
21. Pavlidi P., Kokras N., Dalla C. Antidepressants' effects on testosterone and estrogens: What do we know? // *European Journal of Pharmacology*. – 2021. – Vol. 899. – Art. 173998. – <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173998>
22. Malhi G.S., Bassett D., Boyce P. et al. Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2015. – Vol. 49. – Pp. 1087–206. – <https://doi.org/10.1177/0004867415617657>
1. Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi-Kangevari M. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10258). – Pp. 1204–1222. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
2. Aleksandrovskij Ju.A. Sociogennye psichicheskie rasstrojstva // *Rossiiskij psichiatricheskij zhurnal*. – 2014. – № 3. С. 19–23. – <http://dx.doi.org/10.24411/1560-957X-2014-1%25x>
3. Mosolov S.N. Problemy psichicheskogo zdorov'ja v uslovijah pandemii COVID-19. // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2020. – № 5 (120). – С. 156–164. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517>
4. Mosolov S.N. Dlitel'nye psichicheskie narushenija posle perenesennoj ostroj koronavirusnoj infekcii SARS-CoV-2 // *Sovremennaa Terapija Psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2021. – № 3. – С. 2–23. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>
5. Salk R.H., Hyde J.S., Abramson L.Y. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms // *Psychological Bulletin*. – 2017. – Vol. 143 (8). – Pp. 783–822. – <https://doi.org/10.1037/bul0000102>
6. Labaka A., Goñi-Balenzaga O., Lebeña A., Pérez-Tejada J. Biological sex differences in depression: A systematic review // *Biological Research For Nursing*. – 2018. – Vol. 20 (4). – Pp. 383–392. – <https://doi.org/10.1177/1099800418776082>
7. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? // *Lancet Psychiatry*. – 2017. – Vol. 4 (2). – Pp. 146–158. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
8. Hauger R.L., Saelzler U.G., Pagadala M.S., Panizzon M.S. The role of testosterone, the androgen receptor, and hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depression in ageing men // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2022. – Vol. 23 (6). – Pp. 1259–1273. – <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09767-0>
9. Zitzmann M. Testosterone, mood, behaviour and quality of life // *Andrology*. – 2020. – Vol. 8 (6). – Pp. 1598–1605. – <https://doi.org/10.1111/andr.12867>
10. Vasil'eva O.V. Seljaticckaja V.G. Svjaz' ozhirenija s urovnem testosterona, priznakami trevogi, depressii i uskorennoogo starenija u muzhchin // *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. – 2018. – Т. 38, № 1. – С. 81–86.
11. Osadshij Ju.Ju., Soldatkin V.A., Krjuchkova M.N., Faustova A.G. Depressija u muzhchin s deficitom testosterona // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2021. – Т. 121 (10). – С. 19–24. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110119>
12. Brydges S., Rennick-Egglestone S., Anderson C. Men's views of antidepressant treatment for depression, and their implications for community pharmacy practice // *Research in Social and Administrative Pharmacy*. – 2020. – Vol. 16 (8). – Pp. 1041–1049. – <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.10.016>
13. Määttänen I., Gluschkoff K., Komulainen K., Airaksinen J., Savelieva K., García-Velázquez R., Jokela M. Testosterone and specific symptoms of depression: Evidence from NHANES 2011–2016 // *Comprehensive Psychoneuroendocrinology*. – 2021. – Vol. 6. – Art. 100044. – <https://doi.org/10.1016/j.cpnec.2021.100044>
14. Amini S., Jafarirad S., Abiri B. Vitamin D, testosterone and depression in middle-aged and elderly men: a systematic review // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2023. – Vol. 63 (21). – Pp. 5194–5205. – <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.2015284>
15. Vasil'chenko K.F., Usova A.A., Zhdanova Ju.A. i dr. Vzaïmosvjaz' kriticheskikh sposobnostej i samostigmatizacii u pacientov s paranoïdnoj shizofreniej // *Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii*. – 2020. – № 1 (106). – С. 23–30. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-1\(106\)-23-30](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-1(106)-23-30)
16. Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R. et al. Lessons From the Testosterone Trials // *Endocrine Reviews*. – 2018. – Vol. 39 (3). – Pp. 369–386. – <https://doi.org/10.1210/er.2017-00234>
17. Anderson D.J., Vazirnia P., Loehr C. et al. Testosterone replacement therapy in the treatment of depression // *Health Psychology Research*. – 2022. – Vol. 10 (4). – Art. 38956. – <https://doi.org/10.52965/001c.38956>
18. Walther A., Breidenstein J., Miller R. Association of Testosterone treatment with alleviation of depressive symptoms in men: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Psychiatry*. – 2019. – Vol. 76 (1). – Pp. 31–40. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2734>
19. Dwyer J.B., Aftab A., Radhakrishnan R. et al. Hormonal treatments for major depressive disorder: state of the art // *American Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (8). – Pp. 686–705. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19080848>
20. Bhasin S., Seidman S. Testosterone treatment of depressive disorders in men: Too much smoke, not enough high-quality evidence // *JAMA Psychiatry*. – 2019. – Vol. 76 (1). – Pp. 9–10. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2661>
21. Pavlidi P., Kokras N., Dalla C. Antidepressants' effects on testosterone and estrogens: What do we know? // *European Journal of Pharmacology*. – 2021. – Vol. 899. – Art. 173998. – <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173998>
22. Malhi G.S., Bassett D., Boyce P. et al. Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2015. – Vol. 49. – Pp. 1087–206. – <https://doi.org/10.1177/0004867415617657>

23. Hamilton M. A rating scale for depression // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 1 (23). – Pp. 56–62.
24. Zierau F., Bille A., Rutz W., Bech P. The gotland male depression scale: A validity study in patients with alcohol use disorder // *Nordic Journal of Psychiatry*. – 2002. – Vol. 4 (56). – Pp. 265–271. – <https://doi.org/10.1080/08039480260242750>
25. Sigurdsson B., Palsson S.P., Aevarsson O. et al. Validity of gotland male depression scale for male depression in a community study: the Sudurnesjamenn study // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 1 (173). – Pp. 81–89. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.065>
26. Автономов Д.А. Мужской депрессивный синдром // *Независимость личности*. – 2014. – № 2. – С. 8–11.
27. Food and Drug Administration. Approval letter. – Application Number 19-839/S-44, 20-990/S-010. – 2003. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/019839_S044_ZOLOFT%20TABLETS%20&%20ORAL%20CONCENTRATE_APPROV.pdf [accessed September 12, 2023].
28. Gautam S., Jain A., Gautam M., Vahia V.N., Grover S. Clinical practice guidelines for the management of depression // *Indian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 59, suppl. 1. – Pp. S34–S50. – <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196973>
29. Cipriani A., La Ferla T., Furukawa T.A., et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. – Vol. (4). – Art. CD006117. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006117.pub4>
30. Lochmann D., Richardson T. Selective serotonin reuptake inhibitor // *Handbook of Experimental Pharmacology*. – 2019. – Vol. 250. – Pp. 135–144. – https://doi.org/10.1007/164_2018_172
31. McKinney W. et al. Data structures for statistical computing in python // *Proceedings of the 9th Python in Science Conference*. – 2010. – Vol. 445. – Pp. 51–56.
32. Virtanen P., Gommers R., Oliphant T.E., et al. SciPy 1.0: Fundamental algorithms for scientific computing in python // *Nature Methods*. – 2020. – Vol. 17. – Pp. 261–272. – <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2>
33. Van Rossum G., Drake F.L. Python 3 reference manual. – Scotts Valley, CA: CreateSpace, 2010.
34. Amiaz R., Pope H.G. Jr., Mahne T., Kelly J.F., Brennan B.P., Kanayama G., Weiser M., Hudson J.L., Seidman S.N. Testosterone gel replacement improves sexual function in depressed men taking serotonergic antidepressants: A randomized, placebo-controlled clinical trial // *Journal of Sex & Marital Therapy*. – 2011. – Vol. 37 (4). – Pp. 243–254. – <https://doi.org/10.1080/0092623X.2011.582425>
35. Van Rooij K., Poels S., Worst P., Bloemers J., Koppeschaar H., Goldstein A., Olivier B., Tuiten A. Efficacy of testosterone combined with a PDE5 inhibitor and testosterone combined with a serotonin (1A) receptor agonist in women with SSRI-induced sexual dysfunction. A preliminary study // *European Journal of Pharmacology*. – 2014. – Vol. 753. – Pp. 246–251. – <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.061>
36. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
37. Kirsch I. Placebo effect in the treatment of depression and anxiety // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 407. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00407>
38. Lewis G., Duffy L., Ades A. et al. The clinical effectiveness of sertraline in primary care and the role of depression severity and duration (PANDA): A pragmatic, double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Lancet Psychiatry*. – 2019. – Vol. 6 (11). – Pp. 903–914. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30366-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30366-9)
39. Anagha K., Shihabudheen P., Uvais N.A. Side effect profiles of selective serotonin reuptake inhibitors: A cross-sectional study in a naturalistic setting // *Primary Care Companion for CNS Disorders*. – 2021. – Vol. 23 (4). – Art. 20m02747. – <https://doi.org/10.4088/PCC.20m02747>
40. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. IV / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Эко, 2003.
41. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) – 10-е изд. / под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Яснецова. – М.: Эко, 2009.
42. Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R. et al. Testosterone trials investigators. Effects of testosterone treatment in older men // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 374 (7). – Pp. 611–624. – <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506119>
23. Hamilton M. A rating scale for depression // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 1 (23). – Pp. 56–62.
24. Zierau F., Bille A., Rutz W., Bech P. The gotland male depression scale: A validity study in patients with alcohol use disorder // *Nordic Journal of Psychiatry*. – 2002. – Vol. 4 (56). – Pp. 265–271. – <https://doi.org/10.1080/08039480260242750>
25. Sigurdsson B., Palsson S.P., Aevarsson O. et al. Validity of gotland male depression scale for male depression in a community study: the Sudurnesjamenn study // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 1 (173). – Pp. 81–89. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.065>
26. Автономов Д.А. Мужской депрессивный синдром // *Независимость личности*. – 2014. – № 2. – С. 8–11.
27. Food and Drug Administration. Approval letter. – Application Number 19-839/S-44, 20-990/S-010. – 2003. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/019839_S044_ZOLOFT%20TABLETS%20&%20ORAL%20CONCENTRATE_APPROV.pdf [accessed September 12, 2023].
28. Gautam S., Jain A., Gautam M., Vahia V.N., Grover S. Clinical practice guidelines for the management of depression // *Indian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 59, suppl. 1. – Pp. S34–S50. – <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196973>
29. Cipriani A., La Ferla T., Furukawa T.A., et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. – Vol. (4). – Art. CD006117. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006117.pub4>
30. Lochmann D., Richardson T. Selective serotonin reuptake inhibitor // *Handbook of Experimental Pharmacology*. – 2019. – Vol. 250. – Pp. 135–144. – https://doi.org/10.1007/164_2018_172
31. McKinney W. et al. Data structures for statistical computing in python // *Proceedings of the 9th Python in Science Conference*. – 2010. – Vol. 445. – Pp. 51–56.
32. Virtanen P., Gommers R., Oliphant T.E., et al. SciPy 1.0: Fundamental algorithms for scientific computing in python // *Nature Methods*. – 2020. – Vol. 17. – Pp. 261–272. – <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2>
33. Van Rossum G., Drake F.L. Python 3 reference manual. – Scotts Valley, CA: CreateSpace, 2010.
34. Amiaz R., Pope H.G. Jr., Mahne T., Kelly J.F., Brennan B.P., Kanayama G., Weiser M., Hudson J.L., Seidman S.N. Testosterone gel replacement improves sexual function in depressed men taking serotonergic antidepressants: A randomized, placebo-controlled clinical trial // *Journal of Sex & Marital Therapy*. – 2011. – Vol. 37 (4). – Pp. 243–254. – <https://doi.org/10.1080/0092623X.2011.582425>
35. Van Rooij K., Poels S., Worst P., Bloemers J., Koppeschaar H., Goldstein A., Olivier B., Tuiten A. Efficacy of testosterone combined with a PDE5 inhibitor and testosterone combined with a serotonin (1A) receptor agonist in women with SSRI-induced sexual dysfunction. A preliminary study // *European Journal of Pharmacology*. – 2014. – Vol. 753. – Pp. 246–251. – <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.061>
36. Mosolov S.N. Sovremennyye biologicheskiye gipotezy rekurrentnoy depressii (obzor) // *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
37. Kirsch I. Placebo effect in the treatment of depression and anxiety // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 407. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00407>
38. Lewis G., Duffy L., Ades A. et al. The clinical effectiveness of sertraline in primary care and the role of depression severity and duration (PANDA): A pragmatic, double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Lancet Psychiatry*. – 2019. – Vol. 6 (11). – Pp. 903–914. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30366-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30366-9)
39. Anagha K., Shihabudheen P., Uvais N.A. Side effect profiles of selective serotonin reuptake inhibitors: A cross-sectional study in a naturalistic setting // *Primary Care Companion for CNS Disorders*. – 2021. – Vol. 23 (4). – Art. 20m02747. – <https://doi.org/10.4088/PCC.20m02747>
40. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv (formuljarnaja sistema). – Vyp. IV / Pod red. A.G. Chuchalina. – M., 2003.
41. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv (formuljarnaja sistema) – 10-e izd. / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Jasneceva. – M., 2009.
42. Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R. et al. Testosterone trials investigators. Effects of testosterone treatment in older men // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 374 (7). – Pp. 611–624. – <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506119>