

# Динамика уровней гормонов тиреоидной оси у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии венлафаксином

Л.Н. Горобец, В.С. Буланов, А.В. Литвинов, Л.М. Василенко, А.А. Ахмедова

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

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Данные научной литературы подтверждают актуальность исследования влияния антидепрессантов на функционирование тиреоидной оси у пациентов с аффективными расстройствами. Вместе с тем многие аспекты указанной проблемы остаются малоизученными.

**Цель исследования** – уточнение особенностей динамики уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) оси у больных с аффективными расстройствами в процессе терапии венлафаксином.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 72 больных: 24 мужчины и 48 женщин в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст  $43,8 \pm 14,2$  лет) с расстройствами аффективного спектра (F31.3; F33.1; F41.2). Терапия проводилась препаратом венлафаксин в дозе 75–150 мг/сут в качестве монотерапии. Средняя суточная дозировка  $141,16 \pm 52,3$  мг/сут. Тиреотропный гормон (ТТГ), трийодтиронин ( $T_3$ ), свободный тироксин ( $T_4$  св.) определяли до начала терапии, через 14 дней и через 28 дней терапии.

**Результаты.** Терапия венлафаксином в течение четырех недель была эффективной по оценке респонса (снижение более 50 % по шкале HDRS) у всех исследованных больных. Фоновые показатели ТТГ,  $T_3$  и  $T_4$  позволили констатировать наличие субклинического гипотиреоза у 8,3 % пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) и у 6,25 % с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР). У больных с БАР отмечалось улучшение функционирования ГГТ-оси, на что указывает значимое ( $p = 0,018$ ) повышение уровня  $T_3$  к 28-му дню терапии, а также значимые отрицательные корреляции между ТТГ и  $T_3$  на 2-м и 3-м этапах исследования ( $r = -0,61$ ,  $p = 0,0034$ ;  $r = -0,61$ ;  $p = 0,0029$ , соответственно), несмотря на незначительные колебания в сторону снижения уровней  $T_4$  у 25 % пациентов. У пациентов с РДР к 14-му и 28-му дням терапии повышалось число больных со снижением уровней периферических гормонов на фоне достаточно стабильных показателей ТТГ, что может свидетельствовать о наличии функционального гипотиреоидного состояния. У пациентов с тревожно-депрессивным расстройством (ТДР) к 14-му дню значимо снижались только уровни  $T_4$  св. (колебания в референсных пределах) на фоне незначительных колебаний ТТГ и  $T_3$ .

**Выводы.** В исследовании показано, что венлафаксин помимо высокой эффективности продемонстрировал свою безопасность в отношении влияния на тиреоидную ось. На это указывают нормативные показатели средних значений гормональной ГГТ оси в процессе терапии. Кроме того, отмечалась нормализация повышенных фоновых показателей ТТГ у пациентов всех групп. Снижение уровня периферических гормонов у ряда пациентов с РДР может быть связано, по всей вероятности, с основным заболеванием.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гормоны тиреоидной оси, расстройства аффективного спектра, венлафаксин, гипотиреоз

**КОНТАКТ:** Горобец Людмила Николаевна, gorobetsln@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7075-1107>

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** 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

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Dynamics of Thyroid Axis Hormone Levels in Patients with Affective Spectrum Disorders During Therapy with Venlafaxine

L.N. Gorobets, V.S. Bulanov, A.V. Litvinov, L.M. Vasilenko, A.A. Akhmedova

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

## SUMMARY:

**Background.** Scientific literature data confirm the relevance of studying the effect of antidepressants on the functioning of the thyroid axis in patients with affective disorders. At the same time, many aspects of this problem remain poorly understood.

**Aim of the study.** Clarification of the characteristics of the dynamics of the levels of hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis in patients with affective disorders during therapy with venlafaxine.

**Materials and methods.** The study included 72 patients: 24 men and 48 women aged 20 to 55 years (mean age  $43.8 \pm 14.2$  years) with affective spectrum disorders (F31.3; F33.1; F41.2). Therapy was carried out with venlafaxine at a dose of 75–150 mg/day, as a monotherapy. The average daily dosage was  $141.16 \pm 52.3$  mg/day. The studies of thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine ( $T_3$ ), free thyroxine ( $T_4$ -free) were carried out before the start of therapy, after 14 days and after 28 days of therapy.

**Results.** Venlafaxine therapy for 4 weeks was effective in assessing responsiveness (more than 50 % reduction on the HDRS scale) in all patients studied. The baseline values of TSH,  $T_3$  and  $T_4$  made it possible to ascertain the presence of subclinical hypothyroidism in 8.3 % of patients with bipolar affective disorder (BAD) and in 6.25 % with recurrent depressive disorder (RDD). In patients with bipolar disorder, there was an improvement in the functioning of the GGT axis, as indicated by a significant ( $p = 0.018$ ) increase in the level of triiodothyronine ( $T_3$ ) by day 28 of therapy, as well as significant negative correlations between TSH and  $T_3$  at stages 2 and 3 of the study ( $r = -0.61$ ,  $p = 0.0034$ ;  $r = -0.61$ ;  $p = 0.0029$ , respectively), despite slight fluctuations in the direction of decreasing  $T_4$  levels in 25 % of patients. In patients with recurrent depressive disorder, by the 14th and 28th days of therapy, the number of patients with a decrease in the levels of peripheral hormones increased against the background of fairly stable TSH indices, which may indicate the presence of a functional hypothyroid state. In patients with anxiety depressive disorder (ADD), by the 14th day, only  $T_4$  levels (fluctuations in the reference range) significantly decreased against the background of minor fluctuations in TSH and  $T_3$ .

**Conclusion.** The study showed that venlafaxine, in addition to being highly effective, was shown to be safe in terms of its effect on the thyroid axis. This is indicated by the normative indicators of the average values of the hormone HPT axis in the course of therapy. In addition, there was a normalization of elevated background TSH values in patients of all groups. The decrease in the level of peripheral hormones in a number of patients with recurrent depressive disorder may be associated, in all likelihood, with the underlying disease.

**KEY WORDS:** thyroid axis hormones, affective spectrum disorders, venlafaxine, hypothyroidism

**CONTACT:** Gorobets Lyudmila Nikolaevna, gorobetsln@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7075-1107>

**CITATION:** Gorobets L.N., Bulanov V.S., Litvinov A.V., Vasilenko L.M., Akhmedova A.A. Dynamics of thyroid axis hormones in patients with affective spectrum disorders during therapy with venlafaxine // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 2. – Pp. 19–26. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.003

**CONFLICT OF INTEREST:** the authors declare no conflict of interest.

## Актуальность

На современном этапе изучение состояния эндокринной системы у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии является одним из перспективных направлений биологической психиатрии и психонейроэндокринологии [1–3].

В исследованиях прошлых лет доказано, что психотропные препараты, в частности, антидепрессанты (АД), у больных с аффективными расстройствами могут вмешиваться в биосинтез тиреоидных гормонов на разных его стадиях: от захвата йода в щитовидной железе до регулирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) оси в туберо-инфундибулярной области центральной нервной системы [4–6].

Например, химические соединения, вызывающие гипотиреозидизм или тиреоидные аутоиммунные расстройства, имеют значение константы связывания ( $K_c$ ) между йодом и лекарственным препаратом больше 100 л/моль. Результаты исследований на лабораторных животных показали, что наиболее высокие значения  $K_c$  были обнаружены у препаратов, имеющих трициклическую структуру и атом азота, таких как дезипрамин ( $K_c = 2948 \pm 84$  л/моль), кломипрамин ( $K_c = 4545 \pm 272$  л/моль), имипрамин ( $K_c = 4907 \pm 56$  л/моль) [7]. Еще одним механизмом воздействия антидепрессантов на функцию щито-

видной железы является усиление деиодирования тироксина ( $T_4$ ) с помощью стимулирования активности деиодиназы. С одной стороны, изменение активности деиодиназы может объяснить изменение концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови (снижение  $T_4$  св. и увеличение трийодтиронина  $T_3$  св.), отмеченное при долгосрочном приеме дезипрамина [8].

С другой стороны, АД оказывают терапевтический эффект через воздействие на моноаминергические системы, в частности, на уровень серотонина, норадреналина или дофамина [9, 10]. В свою очередь, моноаминергические системы влияют на ГГТ-ось несколькими путями: 1) моноаминергическим контролем тиреолиберина на уровне гипоталамуса (например, у крыс норадреналин улучшает секрецию тиреолиберина); 2) иннервацией щитовидной железы адренергическими нейронами; 3) влиянием норадреналина и серотонина на метаболизм тиреоидных гормонов и усиление их дейодирования [11, 12].

Различные группы антидепрессантов благодаря свойственным им воздействиям на моноаминергические нейротрансмиттеры могут соответственно влиять на секрецию различных гормонов ГГТ-оси. К примеру, стимуляция норадренергических рецепторов у крыс увеличивает гипоталамическую секрецию  $T_4$  св., а стимуляция дофаминергических рецепторов,

напротив, угнетает ее [13]. Аналогичным образом прием дезипрамина в дозе 175 мг/сут или кломипрамина в дозе 150 мг/сут вызывает у пациентов снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови [14]. Помимо этого в экспериментальных исследованиях было доказано, что стимуляция серотонинергических (5-HT<sub>2</sub>) рецепторов угнетает секрецию ТТГ у крыс [15].

Большинство авторов, исследовавших указанную проблему в 80–90-е годы XX столетия, согласны с тем фактом, что терапия антидепрессантами вызывает снижение тиреоидной функции, выявляемое при измерении периферического уровня гормонов [4, 14–16].

В ряде более современных исследований показано, что препараты, воздействующие на норадренергическую и дофаминергическую передачу, например, мапротилин и ряд других АД, снижают уровень Т<sub>4</sub> св. в кровеносном русле, в то время как для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) выявлено снижение уровня Т<sub>3</sub> св. Так, в исследовании Gitlin M. и соавт. (2004) пациенты в течение 10 недель получали сертралин в дозе 200 мг/сут либо флуоксетин 40 мг/сут, в результате чего уровни Т<sub>3</sub> св. и Т<sub>4</sub> св. были значимо снижены ( $p = 0,05$  и  $p = 0,02$  соответственно), тогда как уровень ТТГ оставался прежним [17]. По данным De Carvalho G.A. и соавт. (2009), у пациентов с депрессивным расстройством прием 20 мг/сут пароксетина приводил к снижению уровня Т<sub>4</sub> св. на 11 %, при терапии флуоксетином зарегистрировано значимое снижение Т<sub>3</sub> св. уже через 2 недели приема ( $p = 0,034$ ) и последующее уменьшение Т<sub>4</sub> св. в течение 3-месячного продолжения терапии [18]. Согласно исследованию, проведенному Gambi F. и соавт. (2005), в результате 6-месячной амбулаторной терапии миртазапином у 17 пациентов с депрессией установлено значительное снижение концентрации Т<sub>3</sub> св., концентрация Т<sub>4</sub> св. уменьшилась менее значимо ( $p = 0,015$  и  $p = 0,046$  соответственно), а уровень ТТГ не изменился [19]. В другом сравнительном исследовании 62 пациента с депрессивным расстройством были разделены на группы следующим образом: 25 пациентов получали ребоксетин в дозе 8 мг/сут, 26 пациентов – венлафаксин в дозе 150 мг/сут, и 11 пациентов – сертралин 50 мг/сут. К концу 10-й недели терапии в группе участников, получающих ребоксетин, уровень Т<sub>4</sub> св. значимо увеличился ( $p = 0,009$ ), а уровень ТТГ значимо уменьшился ( $p = 0,033$ ). В группе пациентов, принимавших сертралин, напротив, отмечено значимое снижение уровня Т<sub>4</sub> св. ( $p = 0,029$ ) и подъем уровня ТТГ ( $p = 0,033$ ). При терапии венлафаксином не выявлено какого-либо влияния на уровень тиреоидных гормонов [20]. В ряде других исследований также было показано, что терапия трициклическими антидепрессантами (ТЦА) и СИОЗС у больных с расстройствами аффективного спектра не оказывала значимого влияния на уровни гормонов щитовидной железы [21–24].

Отметим, что в литературе последних лет обнаружено крайне мало исследований, касающихся влияния АД на функционирование ГГТ-оси, что диктует необходимость более углубленного изучения данной проблемы при терапии различными АД.

Целью настоящего исследования являлось уточнение особенностей динамики уровней гормонов ГГТ-оси у больных с аффективными расстройствами в процессе терапии венлафаксином.

## Материалы и методы

В исследование были включены 72 больных: 24 мужчины и 48 женщин в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст  $43,8 \pm 14,2$  лет) с расстройствами аффективного спектра, проходившие стационарное и амбулаторное лечение в клиниках Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России в 2018–2020 гг. Длительность заболевания составляла от 1 года до 12 лет.

В соответствии с критериями МКБ-10, у 24 больных (1-я группа) было диагностировано биполярное аффективное расстройство (БАР) – F31.3; у 32 больных (2-я группа) – рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени тяжести (РДР) – F33.1; у 16 больных (3-я группа) – смешанное тревожное и депрессивное расстройство (ТДР) – F41.2. Всем пациентам проводилась монотерапия препаратом венлафаксин (Венлаксор) в дозе 75–150 мг/сут. Средняя суточная дозировка составляла  $141,16 \pm 52,3$  мг.

Пациенты включались в исследование согласно следующим критериям: соответствие пациентов критериям МКБ-10 для диагнозов F31.3, F33.1, F41.2; возраст от 18 до 53 лет; баллы по шкале Гамильтона (HDRS) более 16. Критерии исключения: органические заболевания центральной нервной системы; эндокринные заболевания; тяжелые формы соматических заболеваний. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол № 24/3 от 2018 г.).

Исследование с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона HDRS-21 [25] и шкале оценки тревоги Гамильтона HARS [26] осуществляли при поступлении и через 28 дней от начала терапии. Гормональные исследования проводили до начала терапии, через 14 дней и через 28 дней терапии. К респондерам относили пациентов, у которых отмечалось снижение суммарного балла по шкале оценки депрессии Гамильтона более чем на 50 % к 28-му дню терапии по сравнению с исходными значениями. Сравнительный анализ гормональных показателей проводили как между группами, так и внутри каждой группы.

Уровни гормонов ТТГ, Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> св. определяли натощак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования Multiscan Agent («LabSystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». Референсные значения гормонов: ТТГ – 0,23–3,4 мКМЕ/мл; Т<sub>3</sub> – 1,0–2,8 нмоль/л; Т<sub>4</sub> св. – 10–23,5 пмоль/л.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием компьютерной статистической программы Statistica версии 6.0 (Statsoft Inc., USA) с вычислением средних значений ( $M$ ) и ошибки среднего ( $\pm SE$ ). Для сравнения показателей применяли непараметрические методы

статистической оценки: для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона, анализ межгрупповых различий проводили с помощью теста Манна – Уитни. Для исследования взаимосвязи между переменными использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ). Различия считали значимыми при  $p < 0,01$ .

## Результаты

Основные клинико-демографические показатели у исследованных больных приведены в таблице.

Как видно из данных таблицы, группы были сопоставимы по возрасту и средним дозам антидепрессанта. Средние значения длительности заболевания были значимо ( $p = 0,003$ ) выше во второй группе.

Также во 2-й и 3-й группах преобладали больные женского пола.

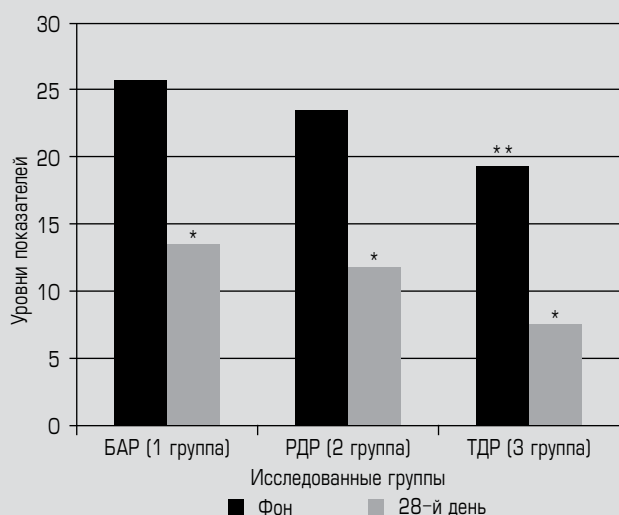
Результаты динамической оценки выраженности депрессии и тревоги у обследованных пациентов представлены на рис.1 и 2.

Согласно полученным данным, фоновые средние баллы по шкалам HDRS и HARS составили в 1-й группе  $25,5 \pm 5,8$  и  $9,1 \pm 3,3$  баллов; во 2-й группе –  $23,2 \pm 4,9$  и  $11,2 \pm 5,3$  баллов, в 3-й группе –  $19,4 \pm 2,7$  и  $28,1 \pm 10,3$  баллов для каждой шкалы соответственно. Самый низкий показатель по шкале HDRS и самый высокий по шкале HARS отмечен в 3-й группе пациентов. Значимые межгрупповые различия составили: HDRS – 1-й и 3-й группы ( $p = 0,015$ ); 2-й и 3-й группы ( $p = 0,009$ ); HARS – 1-й и 3-й группы ( $p = 0,019$ ); 2-й и 3-й группы ( $p = 0,007$ ).

**Таблица.** Клинико-демографические показатели больных с расстройствами аффективного спектра

| Показатели                            | Группа           |                  |                                |
|---------------------------------------|------------------|------------------|--------------------------------|
|                                       | I                | II               | III                            |
| Диагноз                               | БАР (F31.3)      | РДР (F33.1)      | Тревожное расстройство (F41.2) |
| Количество пациентов общее            | 24               | 32               | 16                             |
| Количество мужчин                     | 10<br>41,6 %     | 10<br>31,3 %     | 4*<br>25 %                     |
| Количество женщин                     | 14<br>58,4 %     | 22<br>68,7 %     | 12<br>75 %                     |
| Средний возраст, лет                  | $41,2 \pm 12,3$  | $46,5 \pm 12,4$  | $44,1 \pm 13,1$                |
| Средняя длительность заболевания, лет | $5,7 \pm 2,1$    | $9,3 \pm 3,2^*$  | $7,4 \pm 3,2$                  |
| Средние дозы венлафаксина, мг         | $148,2 \pm 42,4$ | $142,3 \pm 36,2$ | $132,4 \pm 25,4$               |

\*  $p < 0,01$ .

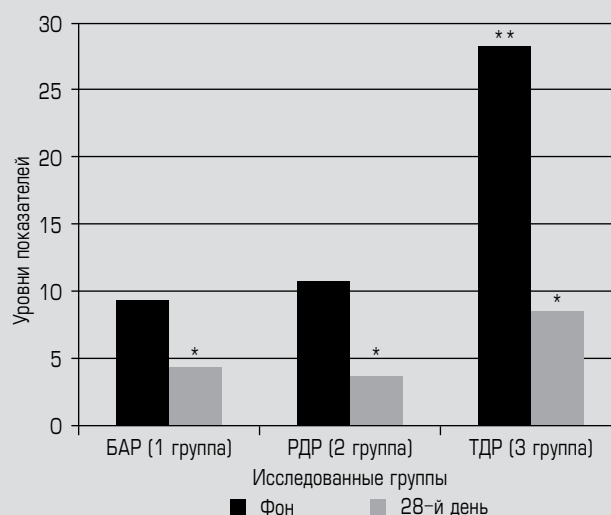


**Рисунок 1.** Динамика показателей HDRS у исследованных больных:

БАР – биполярное аффективное расстройство;  
РДР – рекуррентное депрессивное расстройство;  
ТДР – тревожно-депрессивное расстройство

\*  $p < 0,01$  – критерий Вилкоксона;

\*\*  $p < 0,01$  – критерий Манна – Уитни



**Рисунок 2.** Динамика показателей HARS у исследованных больных:

БАР – биполярное аффективное расстройство;  
РДР – рекуррентное депрессивное расстройство;  
ТДР – тревожно-депрессивное расстройство

\*  $p < 0,01$  – критерий Вилкоксона;

\*\*  $p < 0,01$  – критерий Манна – Уитни

К 28-му дню терапии отмечено значимое ( $p \leq 0,01$ ) снижение средних показателей по шкалам HDRS и HARS во всех группах: в 1-й группе – до  $13,1 \pm 2,3$  и  $4,0 \pm 1,9$  баллов; во 2-й группе – до  $11,5 \pm 2,7$  и  $3,4 \pm 0,9$  баллов, в 3-й группе – до  $7,4 \pm 1,2$  и  $6,7 \pm 1,7$  баллов. Значимых межгрупповых различий по показателям шкал к 28-му дню терапии не выявлено.

Данные динамики уровней ТТГ представлены на рис. 3.

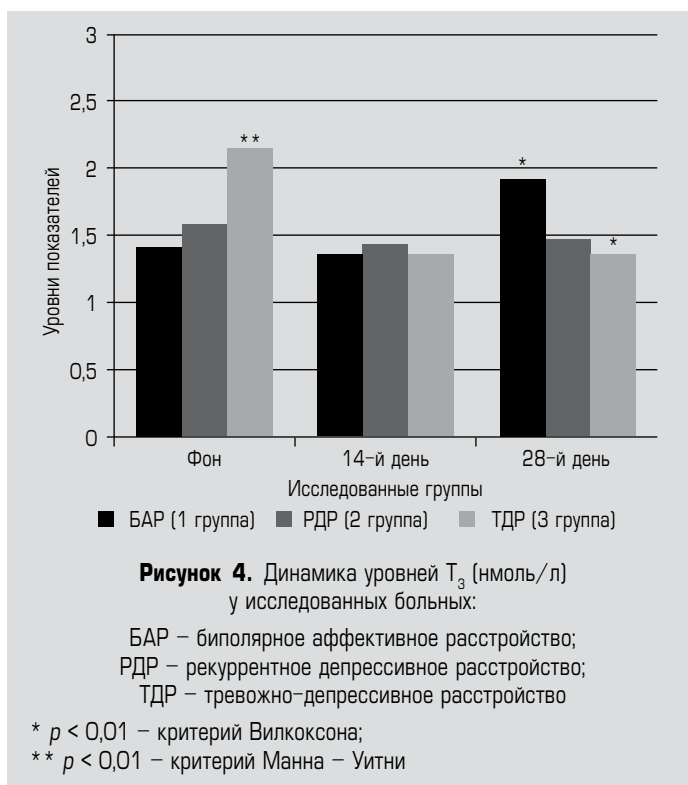
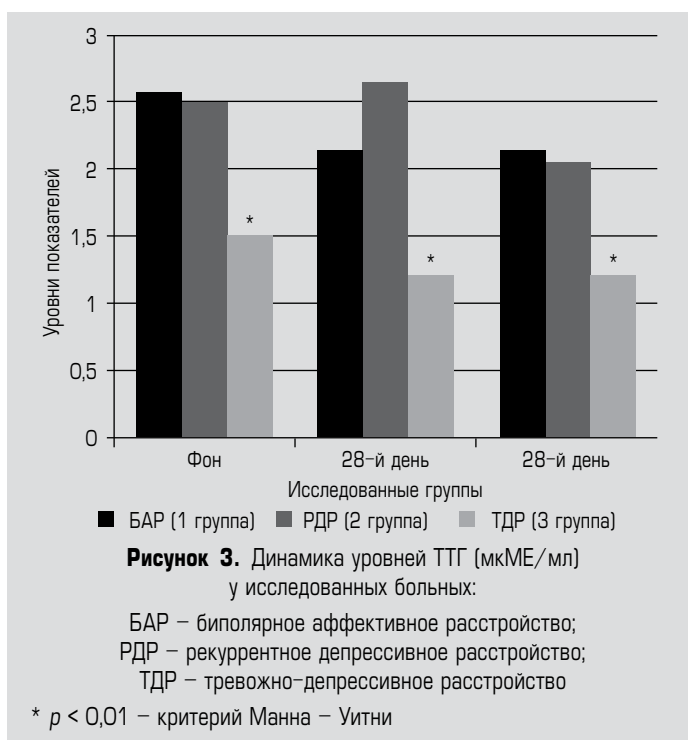
Средний уровень ТТГ на всех этапах исследования у больных в группах находился в пределах нормативных показателей. Средние фоновые значения по группам составили: 1-я группа –  $1,88 \pm 0,84$  мкМЕ/л; 2-я группа –  $1,81 \pm 0,65$  мкМЕ/л; 3-я группа –  $1,12 \pm 0,60$  мкМЕ/л. Значимые различия обнаружены между 1-й и 3-й группами ( $p = 0,035$ ) и между 2-й и 3-й группами ( $p = 0,02$ ). Вместе с тем у 8,3 % пациентов с БАР, у 6,25 % с РДР и у 12,5 % с ТДР отмечался повышенный уровень гормона ( $4,81 \pm 0,98$  мкМЕ/л;  $4,50 \pm 0,21$  мкМЕ/л;  $3,80 \pm 0,78$  мкМЕ/л соответственно). Через 14 дней терапии повышенный уровень ТТГ сохранялся только у 6,25 % пациентов 2-й группы ( $4,75 \pm 0,34$  мкМЕ/л,  $4,25 \pm 0,28$  мкМЕ/л соответственно). К 28-му дню исследования показатели гормона нормализовались у всех пациентов.

У пациентов с БАР средний уровень ТТГ на 14-й день терапии снижался до  $1,57 \pm 0,76$  мкМЕ/л и на 28-й день оставался без изменений ( $1,59 \pm 0,91$  мкМЕ/л). У пациентов с РДР и ТДР выявлены незначительные колебания уровня гормона: 2-я группа –  $1,95 \pm 0,65$  мкМЕ/л,  $1,88 \pm 0,78$  мкМЕ/л и 3-я группа –  $0,86 \pm 0,69$  мкМЕ/л,  $0,93 \pm 0,41$  мкМЕ/л (2-й и 3-й этапы соответственно). Значимых различий не выявлено. Отметим, что на 2-м и 3-м этапах терапии средний уровень ТТГ в 3-й группе был самым низким и значимо различался между 1-й и 2-й группами: 14-й день –  $p = 0,032$ ,  $p = 0,018$ , 28-й день –  $p = 0,046$ ,  $p = 0,039$ , соответственно.

Динамика уровней трийодтиронина ( $T_3$ ) у исследованных больных представлена на рис. 4.

Средние фоновые значения в группах находились в референсных пределах и составили: 1-я группа –  $1,38 \pm 0,64$  нмоль/л; 2-я группа –  $1,40 \pm 0,61$  нмоль/л; 3-я группа –  $2,11 \pm 1,20$  нмоль/л. Значимые различия обнаружены между 1-й и 3-й группами ( $p = 0,004$ ) и между 2-й и 3-й группами ( $p = 0,0019$ ). У 8,3 % пациентов с БАР и у 6,25 % с РДР отмечался пониженный уровень гормона ( $0,85 \pm 0,17$  нмоль/л;  $0,90 \pm 0,11$  нмоль/л соответственно). Через 14 и 28 дней терапии пониженный уровень  $T_3$  сохранялся только у пациентов 2-й группы: 18,75 % ( $0,73 \pm 0,27$  нмоль/л) на 14-й день терапии и у 12,5 % ( $0,67 \pm 0,30$  нмоль/л) на 28-й день терапии.

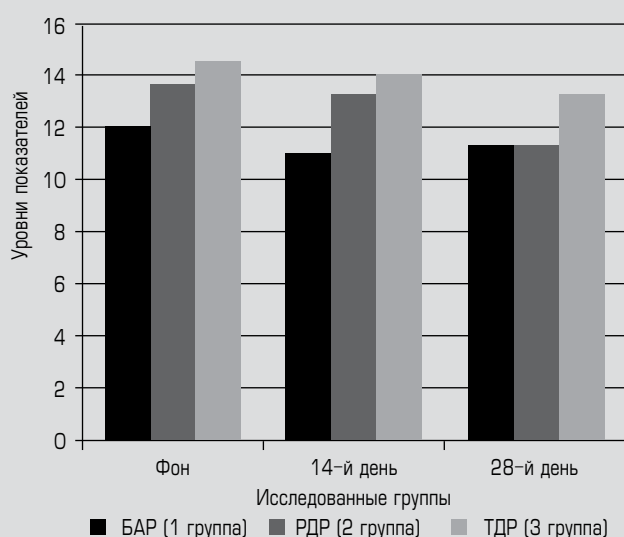
Как видно на рис. 4, средние значения  $T_3$  у больных 1-й группы значимо ( $p = 0,018$ ) повышались к 28-му дню терапии (14-й день –  $1,35 \pm 0,84$  нмоль/л; 28-й день –  $1,92 \pm 1,01$  нмоль/л). У пациентов с РДР не выявлено значимых изменений (14-й день –  $1,40 \pm 0,61$  нмоль/л, 28-й день –  $1,48 \pm 0,91$  нмоль/л). Напротив, у больных 3-й группы средний уровень  $T_3$  значимо ( $p = 0,02$ ) снижался (14-й день –  $1,36 \pm 0,91$  нмоль/л; 28-й день –  $1,42 \pm 0,98$  нмоль/л).



Анализ динамики средних значений тироксина ( $T_4$ ) у всех исследованных больных не выявил значимых внутригрупповых изменений в процессе терапии (рис. 5).

Отмечалась незначительная тенденция к снижению уровней  $T_4$ . Значимые межгрупповые различия выявлены между 1-й и 3-й группами: фоновые значения и показатели через 14 дней у пациентов с ТДР были значимо выше по сравнению с БАР ( $14,46 \pm 7,12$  пмоль/л





**Рисунок 5.** Динамика уровней  $T_4$  св. (пмоль/л) у исследованных больных:

БАР – биполярное аффективное расстройство;  
РДР – рекуррентное депрессивное расстройство;  
ТДР – тревожно-депрессивное расстройство

и  $12,02 \pm 5,07$  пмоль/л;  $p = 0,046$ ;  $13,95 \pm 5,12$  пмоль/л и  $11,07 \pm 6,02$  пмоль/л;  $p = 0,0012$  соответственно); средние значения у пациентов 3-й группы на 28-й день исследования были значимо выше по сравнению с РДР ( $13,2 \pm 7,22$  пмоль/л и  $11,55 \pm 6,22$  пмоль/л;  $p = 0,044$ ). Вместе с тем отметим, что у больных с БАР в 8,3 % случаев фоновый уровень гормона был снижен ( $9,6 \pm 0,38$  пмоль/л) и у 8,3 % был повышен ( $26,18 \pm 2,13$  пмоль/л); у больных с РДР в 6,25 % также отмечались значения ниже референсных ( $8,60 \pm 0,29$  пмоль/л). У больных с ТДР все показатели находились в референсных пределах. Через 14 дней терапии у пациентов с БАР уже в 25 % случаев отмечались пониженные значения  $T_4$  ( $9,31 \pm 0,64$  пмоль/л), а в группе РДР у 18,75 % ( $9,63 \pm 0,25$  пмоль/л). К окончанию исследования доля пациентов со сниженными показателями в группе БАР оставалась без изменений ( $9,15 \pm 0,74$  пмоль/л), а у пациентов с РДР доля таких пациентов возросла до 37,5 % ( $9,45 \pm 0,18$  пмоль/л).

## Обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования, монотерапия венлафаксином в течение четырех недель была эффективной по оценке респонса (снижение более 50 % по шкале HDRS) у всех обследованных пациентов с расстройствами аффективного спектра. С учетом длительности терапии эффективность по достижению ремиссии в представленном исследовании не оценивали.

Фоновые показатели состояния ГГТ-оси позволили констатировать наличие субклинического гипотиреоза у 8,3 % пациентов с БАР и у 6,25 % с РДР. Динамика уровней тиреоидных гормонов на фоне терапии венлафаксином различалась.

У больных с БАР отмечалось улучшение функционирования ГГТ-оси, на что указывает значимое

( $p = 0,018$ ) повышение уровня трийодтиронина ( $T_3$ ) к 28-му дню терапии, а также значимые отрицательные корреляции между ТТГ и  $T_3$  на 2-м и 3-м этапах исследования, несмотря на незначительные колебания в сторону снижения уровней  $T_4$  у 25 % пациентов. У пациентов с РДР к 14-му и к 28-му дням терапии увеличивалось число больных со снижением уровней периферических гормонов на фоне достаточно стабильных показателей ТТГ, что может свидетельствовать о наличии функционального гипотиреозного состояния. У пациентов с ТДР к 14-му дню значимо снижались только уровни  $T_4$  (колебания в референсных пределах) на фоне незначительных колебаний ТТГ и  $T_3$ .

Проведенное исследование свидетельствует о том, что терапия венлафаксином – первым синтезированным селективным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) высокоэффективна у депрессивных больных в рамках различных диагностических категорий, что согласуется с данными литературы [27–30]. Полученные данные подтверждают гипотезу патогенеза депрессий, которая, с одной стороны, связывает патогенетические механизмы депрессии и тревоги с дефицитом серотонина и норадреналина в структурах головного мозга [31], а с другой – соотносится с сформулированным S. Kasper представлением, согласно которому депрессия и тревога контролируются не абсолютными уровнями серотонина и норадреналина, а «балансом» в их содержании и активности этих систем [32]. Установленное наличие тесной взаимосвязи между нейромедиаторными системами и секрецией гормонов гипоталамуса, гипофиза и периферических гормонов означает, что нормализация концентрации серотонина или норадреналина в синаптической щели с помощью антидепрессантов, селективно ингибирующих обратный захват этих моноаминов из синаптической щели, в большинстве случаев способствует нормализации функционирования ГГТ-оси [10].

К ограничениям настоящего исследования относятся небольшая выборка пациентов с ТДР и ограниченность временных рамок исследования (28 дней). Вместе с тем полученные результаты дают основание для проведения дальнейших исследований с целью уточнения влияния терапии различными классами антидепрессантов на состояние ГГТ-оси.

## Заключение

Несмотря на значительный объем научной литературы, касающейся связи депрессии и тревоги с дисфункцией щитовидной железы, а также влияния АД на функционирование тиреоидной оси, к настоящему времени не сложилось единого мнения по данному вопросу [33–36]. По всей вероятности, это связано с высокой коморбидностью аффективных расстройств и гипотиреоза, общностью патогенетических механизмов указанных патологий, а также механизмами действия АД. С одной стороны, в большинстве исследований приводятся данные о характерной дисфункции ГГТ оси у больных депрессией и тревогой, которые заключаются в увеличении

концентрации  $T_4$ , снижении концентрации  $T_3$  в плазме крови и увеличении секреции ТТГ. С другой стороны, терапия ТЦА и СИОЗС довольно часто приводит к изменениям секреции гормонов щитовидной железы, что отражает функциональные нарушения, которые могут быть связаны с проводимой фармакотерапией. Терапия СИОЗСН, по данным литературы, не оказывает влияния на уровни гормонов ГГТ-оси. В нашем исследовании показано, что венлафаксин в течение четырех недель, помимо высокой эффективности, также продемонстрировал свою безопасность в отношении влияния на тиреоидную ось. На

это указывают нормативные показатели средних значений гормонов ГГТ-оси у пациентов в процессе терапии. Кроме того, отмечалась нормализация повышенных фоновых показателей ТТГ у пациентов всех групп. Можно предположить, что снижение уровня периферических гормонов у ряда пациентов с РДР может быть связано с основным заболеванием. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований влияния АД на состояние ГГТ оси у больных с аффективными расстройствами с целью своевременного выявления формирования функционального гипотиреоза.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Costache A., Riza A.L., Popescu M. et al. TSH and  $T_4$  levels in a cohort of depressive patients // *Curr Health Sci J.* – 2020. – Vol. 46 (2). – Pp. 117–122. – DOI: 10.12865/CHSJ.46.02.03
- Nobis A., Zalewski D., Waszkiewicz N. Peripheral markers of depression // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9 (12). – Art. 3793. – DOI: 10.3390/jcm9123793
- Данилов Д.С. Антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: взгляд через призму 30-летней истории // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2018. – Vol. 10 (4). – Pp. 4–12. – DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-4-12
- Baumgartner A., Campos-Barros A. Chronic desipramine treatment enhances thyroxine deiodination in rat brain // *Psychiatr Res.* – 1990. – Vol. 34. – Pp. 217–219.
- Comby F., Jambut-Absil A.C., Buxeraud J. et al. Spectroscopic analysis of charge transfer complex formation between neuroleptics and iodine // *Chem Pharm Bull.* – 1989. – Vol. 37, no. 1. – Pp. 151–154.
- Joffe R. T., Singer W. The effects of tricyclic antidepressants on basal thyroid hormone levels in depressed patients // *Pharmacopsychiatry.* – 1990. – Vol. 23. – Pp. 67–69.
- Rousseau A., Comby F., Buxeraud J. et al. Spectroscopic analysis of charge transfer complex formation and peroxidase inhibition with tricyclic antidepressant drugs: Potential anti-thyroid action // *Biol Pharmacol Bull.* – 1996. – Vol. 19, no. 5. – Pp. 726–728.
- Shelton R.C., Winn S., Ekhatore N. et al. The effects of antidepressants on the thyroid axis in depression // *Biol Psychiatry.* – 1993. – Vol. 33. – Pp. 120–126.
- Rang H.P., Dale M.M. Pharmacology. 3rd ed. – New York: Churchill Livingstone, 1995.
- Uzbekov M.G., Maximova N.M. The relationship between monoaminergic and hormonal systems and endogenous intoxication in mixed anxiety-depressive disorder // *Neurochem J.* – 2014. – Vol. 8, no. 4. – Pp. 311–318.
- Atterwill C.K., Catto L.C., Dickens T.A., Heal D.J., Holland C.W. Secretion of TSH and thyroid hormones following treatment of rats with desipramine or ECS // *Br J Pharmacol.* – 1988. – Vol. 92. P. 671.
- Lyons D.J., Ammari R., Helysaz A., Broberger C. Serotonin and antidepressant SSRIs inhibit rat neuroendocrine dopamine neurons: Parallel actions in the lactotrophic axis // *J Neurosci.* – 2016. – Vol. 36 (28). – Pp. 7392–7406. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4061-15.2016
- Scanlon M.F., Peters J., Foord S. et al. The clinical relevance of TRH in diagnosis and investigation // Griffiths E.L., Bonnet G.W. (eds.). *Thyrotropin-Releasing-Hormone.* – New York: Raven Press, 1983. – Pp. 303–314.
- Brady K.T., Anton R.F. The thyroid axis and desipramine treatment in depression // *Biol Psychiatry.* – 1989. – Vol. 25. – Pp. 703–709.
- Morley J.E., Brammer G.L., Sharp B. et al. Neurotransmitter control of hypothalamic-pituitary-thyroid function in rats // *Eur J Pharmacol.* – 1981. – Vol. 70. – Pp. 263–271.
- Ansseau M., von Frenckell R., Mertens C., de Wilde J., Botte L., Devoitille J.M., Evrard J.L., De Nayer A., Darimont P., Dejaiffe G. et al. Controlled comparison of two doses of milnacipran (F2207) and amitriptyline in major depressive inpatients // *Psychopharmacology (Berl).* – 1989. – Vol. 98. – Pp. 163–168.
- Gitlin M., Altshuler 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.
- De Carvalho G.A., Bahls S.C., Boevig 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.
- 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.
- Costache A., Riza A.L., Popescu M. et al. TSH and  $T_4$  levels in a cohort of depressive patients // *Curr Health Sci J.* – 2020. – Vol. 46 (2). – Pp. 117–122. – DOI: 10.12865/CHSJ.46.02.03
- Nobis A., Zalewski D., Waszkiewicz N. Peripheral markers of depression // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9 (12). – Art. 3793. – DOI: 10.3390/jcm9123793
- Danilov D.S. Antidepressants – inhibitory obratnogo zakhvata serotoninina i noradrenalina: vzglyad cherez prizmu 30-letnei istorii // *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika.* – 2018. – Vol. 10 (4). – Pp. 4–12. – DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-4-12
- Baumgartner A., Campos-Barros A. Chronic desipramine treatment enhances thyroxine deiodination in rat brain // *Psychiatr Res.* – 1990. – Vol. 34. – Pp. 217–219.
- Comby F., Jambut-Absil A.C., Buxeraud J. et al. Spectroscopic analysis of charge transfer complex formation between neuroleptics and iodine // *Chem Pharm Bull.* – 1989. – Vol. 37, no. 1. – Pp. 151–154.
- Joffe R. T., Singer W. The effects of tricyclic antidepressants on basal thyroid hormone levels in depressed patients // *Pharmacopsychiatry.* – 1990. – Vol. 23. – Pp. 67–69.
- Rousseau A., Comby F., Buxeraud J. et al. Spectroscopic analysis of charge transfer complex formation and peroxidase inhibition with tricyclic antidepressant drugs: Potential anti-thyroid action // *Biol Pharmacol Bull.* – 1996. – Vol. 19, no. 5. – Pp. 726–728.
- Shelton R.C., Winn S., Ekhatore N. et al. The effects of antidepressants on the thyroid axis in depression // *Biol Psychiatry.* – 1993. – Vol. 33. – Pp. 120–126.
- Rang H.P., Dale M.M. Pharmacology. 3rd ed. – New York: Churchill Livingstone, 1995.
- Uzbekov M.G., Maximova N.M. The relationship between monoaminergic and hormonal systems and endogenous intoxication in mixed anxiety-depressive disorder // *Neurochem J.* – 2014. – Vol. 8, no. 4. – Pp. 311–318.
- Atterwill C.K., Catto L.C., Dickens T.A., Heal D.J., Holland C.W. Secretion of TSH and thyroid hormones following treatment of rats with desipramine or ECS // *Br J Pharmacol.* – 1988. – Vol. 92. P. 671.
- Lyons D.J., Ammari R., Helysaz A., Broberger C. Serotonin and antidepressant SSRIs inhibit rat neuroendocrine dopamine neurons: Parallel actions in the lactotrophic axis // *J Neurosci.* – 2016. – Vol. 36 (28). – Pp. 7392–7406. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4061-15.2016
- Scanlon M.F., Peters J., Foord S. et al. The clinical relevance of TRH in diagnosis and investigation // Griffiths E.L., Bonnet G.W. (eds.). *Thyrotropin-Releasing-Hormone.* – New York: Raven Press, 1983. – Pp. 303–314.
- Brady K.T., Anton R.F. The thyroid axis and desipramine treatment in depression // *Biol Psychiatry.* – 1989. – Vol. 25. – Pp. 703–709.
- Morley J.E., Brammer G.L., Sharp B. et al. Neurotransmitter control of hypothalamic-pituitary-thyroid function in rats // *Eur J Pharmacol.* – 1981. – Vol. 70. – Pp. 263–271.
- Ansseau M., von Frenckell R., Mertens C., de Wilde J., Botte L., Devoitille J.M., Evrard J.L., De Nayer A., Darimont P., Dejaiffe G. et al. Controlled comparison of two doses of milnacipran (F2207) and amitriptyline in major depressive inpatients // *Psychopharmacology (Berl).* – 1989. – Vol. 98. – Pp. 163–168.
- Gitlin M., Altshuler 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.
- De Carvalho G.A., Bahls S.C., Boevig 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.
- 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.

20. 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.
21. Горобец Л.Н., Павлова Т.А., Доровских И.В. Нейроэндокринные аспекты патогенеза и психофармакотерапии панического расстройства // *Психиатрия*. – 2016. – № 72 (04). – С. 55–69.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Hamilton M. A rating scale for depression // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – Pp. 56–62.
26. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Br J Med Psychol*. – 1959. – Vol. 32. – Pp. 50–55.
27. Байкова И.А. Эффективность венлаксора (венлафаксина) при лечении депрессивных расстройств // *Здравоохранение*. – 2009. – № 4. – С. 41–44.
28. Марута Н.А., Семикина Е. Е. Эффективность препарата венлаксор при лечении депрессивных расстройств // *Украинский вестник психоневрологии*. – 2007. – Т. 15, вып. 2 (51). – С. 139–142.
29. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Городничев А.В. и соавт. Клиническая эффективность и переносимость препарата венлафаксин (Велаксин) при лечении умеренной и тяжелой депрессии // *Трудный пациент*. – 2007, Ноябрь. – URL: <https://t-pacient.ru/articles/6214/> (дата обращения 12.04.2021).
30. Lenox-Smith A.J., Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care // *Br J Gen Pract*. – 2003. – Vol. 53. – Pp. 772–777.
31. Ressler K.J., Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // *Depression and Anxiety*. – 2000. – Vol. 12, Suppl. 1. – Pp. 2–19.
32. Kasper S. Depression and anxiety – separate or continuum // *World J Biol Psychiatry*. – 2001. – Vol. 2. – Pp. 162–163.
33. Berent D., Zboralski K., Orzechowska A., Galecki P. Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder // *Mol Biol Rep*. – 2014. – Vol. 41 (4). – Pp. 2419–2425. – DOI: 10.1007/s11033-014-3097-6
34. Gommoll C.P., Greenberg W.M., Chen C. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of flexible doses of levomilnacipran ER (40–120 mg/day) in patients with major depressive disorder // *J Drug Assess*. – 2014. – Vol. 3, no. 1. – Pp. 10–19.
35. Montgomery S.A., Mansuy L., Ruth A., Bose A., Li H., Li D. Efficacy and safety of levomilnacipran sustained release in moderate to severe major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study // *J Clin Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74, no. 4. – Pp. 363–369.
36. Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Стратегия аугментации как один из видов комбинированной терапии у больных с депрессивными расстройствами (литий и тиреоидные гормоны) // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2020. – Т. 30, № 2. С. 52–61.
20. 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.
21. Gorobets L.N., Pavlova T.A., Dorovskikh I.V. Neuroendokrinnye aspekty patogeneza i psikhofarmakoterapii panicheskogo rasstroistva // *Psikhiatriya*. – 2016. – № 72 (04). – S. 55–69.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Hamilton M. A rating scale for depression // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – Pp. 56–62.
26. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Br J Med Psychol*. – 1959. – Vol. 32. – Pp. 50–55.
27. Baikova I.A. Effektivnost' venlaksora (venlafaksina) pri lechenii depressivnykh rasstroistv // *Zdravookhranenie*. – 2009. – № 4. – S. 41–44.
28. Maruta N.A., Semikina E. E. Effektivnost' preparata venlaksor pri lechenii depressivnykh rasstroistv // *Ukrainskii vestnik psikhonevrologii*. – 2007. – T. 15, vyp. 2 (51). – S. 139–142.
29. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Gorodnichev A.V. i soavt. Klinicheskaya effektivnost' i perenosimost' preparata venlafaksin (Velaksin) pri lechenii umerennoi i tyazhelei depressii // *Trudnyi patsient*. – 2007, Noyabr'. – URL: <https://t-pacient.ru/articles/6214/> (data obrashcheniya 12.04.2021).
30. Lenox-Smith A.J., Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care // *Br J Gen Pract*. – 2003. – Vol. 53. – Pp. 772–777.
31. Ressler K.J., Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // *Depression and Anxiety*. – 2000. – Vol. 12, Suppl. 1. – Pp. 2–19.
32. Kasper S. Depression and anxiety – separate or continuum // *World J Biol Psychiatry*. – 2001. – Vol. 2. – Pp. 162–163.
33. Berent D., Zboralski K., Orzechowska A., Galecki P. Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder // *Mol Biol Rep*. – 2014. – Vol. 41 (4). – Pp. 2419–2425. – DOI: 10.1007/s11033-014-3097-6
34. Gommoll C.P., Greenberg W.M., Chen C. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of flexible doses of levomilnacipran ER (40–120 mg/day) in patients with major depressive disorder // *J Drug Assess*. – 2014. – Vol. 3, no. 1. – Pp. 10–19.
35. Montgomery S.A., Mansuy L., Ruth A., Bose A., Li H., Li D. Efficacy and safety of levomilnacipran sustained release in moderate to severe major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study // *J Clin Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74, no. 4. – Pp. 363–369.
36. Mazo G.E., Gorobets L.N. Strategiya augmentatsii kak odin iz vidov kombinirovannoi terapii u bol'nykh s depressivnymi rasstroistvami (litii i tireoidnye gormony) // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2020. – T. 30, № 2. С. 52–61.