

1. Cooksey F.S. Rehabilitation in vestibular injuries. Proc R Soc Med 1946;39:273–8.
2. Dix M.R. The physiological basis and practical value of head exercises in the treatment of vertigo. Practitioner 1976;217(1302):919–2.
3. Brandt T., Daroff R.B. Physical therapy for benign paroxysmal positional vertigo. Arch Otolaryngol 1980;106:484–5.
4. Shepard N.T., Telian S.A. Programmatic vestibular rehabilitation. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;112:173–82.
5. Babin R.W., Harker L.A. The vestibular system in the elderly. Otolaryngol Clin North Am 1982;15(2):387–93.
6. Bloom D., Hultcrantz M. Vestibular morphology in relation to age and circling behavior. Acta Otolaryngol 1994;114(4):387–92.
7. Lyon M.J., Wanamaker H.H. Blood flow and assessment of capillaries in the aging rat posterior canal crista. Hear Res 1993;67(1–2):157–65.
8. Fujii M., Goto N., Kikuchi K. Nerve fiber analysis and the aging process of the vestibulo-cochlear nerve. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990;99(11):863–70.
9. Alvarez J.C., DTaz C., Su3rez C. Neuronal loss in human medial vestibular nucleus. Anat Rec 1998;251(4):431–38.
10. Hall C.D., Heusel-Gillig L., Tusa R.J., Herdman S.J. Efficacy of gaze stability exercises in older adults with dizziness. J Neurol Phys Ther 2010;34:64–69.
11. Blatt P.J., Georgakakis G.A., Herdman S.J. et al. The effect of the canalith repositioning maneuver on resolving postural instability in patients with benign paroxysmal positional vertigo. Am J Otol 2000;21:356–63.
12. Shepard N.T., Telian S.A., Smith-Wheelock M., Raj A. Vestibular and balance rehabilitation therapy. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993;102:198–205.
13. Hamann K.F. Benign paroxysmal positioning vertigo: a disease explainable by inner ear mechanics. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2006;68:329–33.
14. Korres S.G., Balatsouras D.G., Papouliakos S., Ferekidis E. Benign paroxysmal positional vertigo and its management. Med Sci Monit 2007;13:275–82.
15. Крюков А.И., Федорова О.К., Антонян Р.Г., Шеремет А.С. Клинические аспекты болезни Меньера. М.: Медицина, 2006; 239 с.
16. Сагалович Б.М., Пальчун В.Т. Болезнь Меньера. М.: МИА, 1999; 524 с.
17. Shepard N.T., Telian S.A., Smith-Wheelock M. Habituation and balance retraining therapy. A retrospective review. Neurol Clin 1990;8:459–75.
18. Herdman S.J. Role of vestibular adaptation in vestibular rehabilitation. Otolaryngol Head Neck Surg 1998;119:49–54.
19. Herdman S.J., Whitney S.L. Intervention for the patient with vestibular hypofunction. In: Herdman S.J. Vestibular Rehabilitation. 3rd ed. Philadelphia: F.A. Davis Co., 2007;309–37.
20. Balaban C.D., Porter J.D. Neuroanatomic substrates for vestibulo-autonomic interactions. J Vestib Res 1998;8(1):7–16.
21. Zee D.S. Vestibular adaptation. In: Herdman S.J. Vestibular Rehabilitation. 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis Co., 2000;77–87.
22. Topuz O., Topuz B. Efficacy of vestibular rehabilitation on chronic unilateral vestibular dysfunction. Clin Rehabil 2004;18(1):76–83.
23. Mira E., Guidetti G., Ghilardi L. et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003;260:73–7.
24. Oosterveld W.J. Betahistine dihydrochloride in the treatment of vertigo of peripheral vestibular origin. A double-blind placebo-controlled study. J Laryngol Otol 1984;98:37–41.
25. Redon C., Lopez C., Bernard-Demanze L. Betahistine treatment improves the recovery of static symptoms in patients with unilateral vestibular loss. J Clin Pharmacol 2011;51(4):538–48.

Д.С. Данилов

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова УКБ № 3, НОКЦ «Психическое здоровье» ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Оптимизация терапии депрессий на современном этапе развития психофармакологии

Представлены современные психофармакологические подходы к терапии депрессий. Обсуждается эффективность антидепрессантов с моноаминергическим механизмом действия. Рассматривается возможность применения комбинированной терапии антидепрессантами и препаратами других фармакологических групп. Отдельное внимание уделяется средствам, антидепрессивный эффект которых не связан с воздействием на моноаминергическую систему.

Ключевые слова: антидепрессанты, механизм действия, депрессия, патогенез, ГАМКергические средства, алпразолам.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Данилов clinica2001@inbox.ru

Depression therapy optimization at the present stage of development of psychopharmacology

D.S. Danilov

S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, University Clinical Hospital Three, Mental Health Research, Education and Clinical Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper presents current psychopharmacological approaches to therapy for depressions. It discusses the efficacy of depressants with a monoaminergic mechanism of action. Whether combination therapy with antidepressants and drugs from other pharmacological groups may be used is considered. Separate attention is paid to the agents whose antidepressant effect is unrelated to their action on the monoaminergic system.

Key words: antidepressants, mechanism of action, depression, pathogenesis, GABAergic agents, alprazolam.

Contact: Dmitry Sergeyevich Danilov clinica2001@inbox.ru

Современная психиатрия располагает большим числом антидепрессантов, различающихся по механизму действия, особенностям фармакокинетики и профилю клинической активности. Однако у многих больных не удается достичь достаточного терапевтического эффекта [1]. Вследствие плохой переносимости пациенты нередко отказываются от продолжения лечения [2]. Это ограничивает возможность проведения адекватной психофармакотерапии. Поэтому в настоящее время продолжается поиск новых средств с антидепрессивной активностью в надежде на оптимизацию терапии.

Оптимизация терапии депрессий происходит в нескольких направлениях: 1) поиск новых антидепрессантов с традиционным механизмом действия (моноаминергическое действие) в расчете на то, что некоторые различия их нейрхимической и клинической активности расширят возможности лечения; 2) попытки использования комбинаций антидепрессантов с лекарственными средствами других фармакологических групп для потенцирования или расширения профиля антидепрессивной активности; 3) углубленное изучение нейрхимических основ патогенеза депрессий и создание антидепрессантов с принципиально новым механизмом действия.

В последние десятилетия было создано большое число антидепрессантов моноаминергического действия (табл. 1). Долгое время полагали, что все эти средства примерно равно эффективны и различаются лишь профилем и выраженностью побочных эффектов [3]. Однако накопленный в настоящее время опыт свидетельствует о более значительных различиях спектра их клинической активности. Это отчетливо продемонстрировал проведенный недавно метаанализ 127 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 25 928 больных. Его результаты показывают, что миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин более эффективны, чем дулоксетин, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и ребоксетин [4]. Одновременно высказывается мнение, что неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин) более эффективны, чем средства селективного действия [5]. Все чаще можно встретить указания на то, что трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) лидируют среди препаратов, ослабляющих проявления депрессий [6, 7]. Эти данные определяют необходимость дальнейшего поиска новых средств моноаминергического действия, применение которых позволит добиться лучших результатов лечения. Перспективное направление — создание нового поколения неселективных ингибиторов обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина¹ и антидепрессантов, эффект которых реализуется через воздействие на другие компоненты моноаминергической системы — прежде всего нейрорецепторы (5-НТ_{1А}-, 5-НТ_{1В}-, 5-НТ_{2С}-, 5-НТ₆-, 5-НТ₇-серотониновые рецепторы, β₃-норадреналиновые рецепторы и др.) [5, 8].

Еще одним направлением в оптимизации терапии депрессий стали попытки применения комбинаций анти-

депрессантов с лекарственными препаратами других фармакологических групп. Хотя эффективность этого подхода изучается уже долгое время, он не утратил актуальность. Исследуется возможность сочетания антидепрессантов с литием² [10—12], L-триптофаном и 5-гидрокситриптофаном³ [14, 15], гормонами щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин) [16, 17], атипичными нейролептиками [18—20], ω₃-жирными кислотами, некоторыми витаминами и другими биологически активными средствами. Предполагается, что такие комбинации потенцируют действие антидепрессантов или расширяют его спектр. Перечисленные лекарственные средства, вероятно, усиливают активность моноаминергической системы головного мозга. Литий способствует высвобождению серотонина (особенно в лимбической системе), подавляет высвобождение норадреналина и дофамина и оказывает влияние на многие ферменты мозговой ткани [8, 11]. Гормоны щитовидной железы усиливают выброс серотонина в синаптическую щель (за счет снижения активности аутоингибиторных 5-НТ_{1А}-серотониновых рецепторов) и повышают активность норадреналиновой системы [11, 16, 21]. Считается, что L-тироксин усиливает эффект антидепрессантов, а трийодтиронин ускоряет его развитие. Триптофан является естественным предшественником синтеза серотонина. Атипичные нейролептики (кветиапин, арипипразол, клозапин) усиливают высвобождение моноаминов в синаптическую щель за счет блокады 5-НТ_{2А}- и 5-НТ_{2С}-серотониновых рецепторов [22].

Наиболее инновационным направлением оптимизации терапии депрессий является создание антидепрессантов с принципиально новым механизмом действия. Хотя это направление только начинает развиваться, уже достигнуты определенные успехи. В последнее десятилетие были созданы антидепрессанты, нейрхимическая активность которых слабо связана с моноаминергической системой. К ним относится мелатонинергический антидепрессант агомелатин, который не влияет на внеклеточный уровень серотонина. Механизм его действия связан со стимуляцией мелатониновых МТ₁-, МТ₂- и блокадой серотониновых 5-НТ_{2С}-рецепторов. Одновременно обсуждается возможность реализации антидепрессивного эффекта агомелатина через ГАМКергическую систему [23]. Считается, что нейрхимическая активность агомелатина приводит к ресинхронизации циркадных ритмов и, как следствие, к ослаблению симптомов депрессии [24]. В перспективе нейрхимическими мишенями действия новых антидепрессантов могут стать различные виды центральных нейрорецепторов и ферментативных систем. Разные фазы клинических испытаний проходят средства, ингибирующие фосфодиэстеразу, влияющие на никотиновые (Н₃), нейрокининовые (NK₁), глутаматные (NMDA, AMPA), вазопрессинные, глюкокортикоидные рецепторы, рецепторы кортикотопин-рилизинг фактора (CRH) и др. [5, 20, 25—27]. Активно изучаются средства, влияющие на σ₁-рецепторы головного мозга. Установлено, что их агонисты обладают антидепрессивной активностью благодаря восстановлению

¹Фактически происходит отход от общепринятой многие годы позиции предпочтительности использования антидепрессантов селективного действия и возврат к применению средств с традиционным неизбирательным механизмом действия.

²Нормотимический эффект лития хорошо известен. Однако в качестве монотерапии депрессий он применяется редко из-за слабости антидепрессивного действия и длительности его развития [9].

³Ряд исследований показал нестойкость антидепрессивного эффекта триптофана, применявшегося в виде монотерапии [13].

Таблица 1. Классификация современных антидепрессантов по механизму нейрохимической активности*

Механизм действия**	Группа	Селективность действия***	Некоторые представители
Влияние на захват моноаминов	Ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина.	Неселективные	Амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, мапротилин.
	Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.	Полуселективные	Венлафаксин, милнаципран, дулоксетин.
	Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина.	»	Бупропион
	Ингибиторы обратного захвата серотонина.	Селективные	Флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, сертралин.
Влияние на рецепторы	Блокаторы 5-НТ ₂ -серотониновых рецепторов и α ₂ -адренорецепторов.	Неселективные	Миртазапин, миансерин
	Стимуляторы мелатониновых МТ ₁ -, МТ ₂ - и блокаторы серотониновых 5-НТ _{2c} -рецепторов	»	Агомелатин****
Влияние на захват моноаминов и влияние на рецепторы	Блокаторы 5-НТ ₂ -серотониновых рецепторов и α ₁ -адренорецепторов и ингибиторы обратного захвата серотонина	Неселективные	Тразодон, нефазодон

Примечание. * — не представлены антидепрессанты группы ингибиторов моноаминоксидазы; ** — разделение антидепрессантов по механизму действия условно и окончательно не проведено. Ряд антидепрессантов рассматривается в рамках разных нейрохимических групп. Например, венлафаксин некоторые авторы относят к ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина [52], другие — к ингибиторам обратного захвата серотонина [53]; миансерин — к ингибиторам обратного захвата норадреналина [54] или к блокаторам 5-НТ₂-серотониновых и α₂-адренергических рецепторов [52]; тразодон и нефазодон — к блокаторам постсинаптических 5-НТ₂-серотониновых и α₁-адренорецепторов [52] или к средствам, которые наряду с блокадой этих рецепторов ингибируют обратный захват серотонина [55]; *** — селективность действия в отношении одного из медиаторов моноаминергической системы (серотонин, норадреналин, дофамин). Понятие «селективность» довольно условно и означает, что антидепрессант в большей степени влияет на определенный медиатор и в меньшей степени — на другие медиаторы. Например, сила блокады обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина «ингибитором обратного захвата серотонина» сертралином определяется как 2:5:3 [56]; **** — активность «инновационного» антидепрессанта агомелатина связывается большинством исследователей с его способностью стимулировать мелатониновые рецепторы. Однако незадуманно оставляют без внимания то, что агомелатин, как и многие другие антидепрессанты, влияет на серотонинергическую систему.

нейропластичности, нарушенной при депрессиях⁴ [3, 28–30]. Также есть данные, что σ₁-рецепторы регулируют высвобождение норадреналина [8]. Интересно, что некоторые хорошо известные антидепрессанты (флувоксамин и др.) также стимулируют σ₁-рецепторы.

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

В 80-х годах прошлого века было обнаружено, что бензодиазепиновый транквилизатор алпразолам, основные эффекты которого связаны со стимуляцией ГАМК_A-рецепторов, обладает антидепрессивной активностью. Это доказывалось результатами плацебоконтролируемых исследований [31–33]. Одновременно сравнительные двойные слепые исследования продемонстрировали, что алпразолам ослабляет проявления депрессий различной тяжести и генеза почти в той же степени, что и трициклические антидепрессанты [31, 34–36] (табл. 2). Хотя полученные результаты не всегда подтверждаются в условиях клинической практики, они нашли отражение в ряде фундаментальных руководств по клинической психиатрии, в которых алпразолам рассматривался в

группе «атипичных антидепрессантов» с «умеренной антидепрессивной активностью» [37]. Долгое время его использовали не только в качестве анксиолитика при тревоге в рамках различных симптомокомплексов (особенно невротического регистра) [38–44], но и для ослабления депрессивного аффекта. Многие авторы указывали на предпочтительность его применения при синдромах, в структуре которых наблюдается сочетание тревожной и депрессивной симптоматики [45]. После внедрения в психиатрию принципов доказательной медицины результаты исследований антидепрессивной активности алпразолама уже не выглядели столь обнадеживающими. Основываясь на них, некоторые психиатры стали отрицать эффективность алпразолама при лечении депрессий [46]. Однако результаты метаанализов, проведенных в последние годы, вновь подтвердили возможность антидепрессивной активности этого бензодиазепинового транквилизатора. В одном из них были обобщены данные 22 рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовало 2693 больных [33]. Было выявлено, что алпразолам более эффективен, чем плацебо, и примерно так же эффективен, как трициклические антидепрессанты. Несмотря на эти данные, необходимо отметить невысокую валидность результатов исследований, включенных в метаанализ (короткий период наблюдения, разнородность критериев эффективности и др.). Поэтому его авторы подчеркивают предварительность сделанных выводов

⁴Восстановлению нейропластичности придается большое значение при описании механизма действия антидепрессанта тианептина, «первичный» нейрохимический эффект которого уникален и заключается в стимулировании обратного захвата серотонина.

Таблица 2. Результаты исследований эффективности алпразолама при лечении депрессивных расстройств

Препараты сравнения	Пациенты и методы исследования	Основные результаты	Источник
Рандомизированные двойные слепые исследования			
Алпразолам/ имипрамин/ плацебо	126 больных с диагнозом «паническое расстройство», у которых одновременно был установлен второй диагноз: «депрессивный эпизод» или «дистимия». Длительность наблюдения – 16 нед	1) Алпразолам и имипрамин эффективны* в отношении тревоги, фобий и депрессии; 2) равная эффективность** алпразолама и имипрамина при лечении депрессии	[31]
Алпразолам/ имипрамин/ диазепам/плацебо	241 больной с диагнозом «большое депрессивное расстройство». Длительность наблюдения – 6 нед	1) Алпразолам и имипрамин эффективны* в отношении симптомов депрессии; 2) неэффективность диазепама* при лечении депрессий	[32]
Алпразолам/ амитриптилин	130 больных непсихотической депрессией средней и тяжелой степени. Длительность наблюдения – 6 нед. 104 больных невротической или реактивной депрессией. Длительность наблюдения – 4 нед. 43 больных депрессией умеренной тяжести. Длительность наблюдения – 6 нед	1) Оба средства эффективны*** в отношении симптомов депрессии; 2) равная эффективность обоих средств в отношении симптомов депрессии**;	[35]
		3) алпразолам более эффективен в отношении тревоги**;	[34]
		4) лучшая переносимость алпразолама****	[57]
		1) Оба средства эффективны*** в отношении симптомов депрессии; 2) равная эффективность через 4 нед наблюдения**;	
		3) амитриптилин более эффективен в первые 2 нед терапии**	
		1) Оба средства эффективны*** в отношении симптомов депрессии; 2) амитриптилин более эффективен**;	
		3) лучшая переносимость алпразолама****	
Алпразолам/ имипрамин	208 больных с диагнозом «большое депрессивное расстройство». Длительность наблюдения – 6 нед	1) Оба средства эффективны*** в отношении симптомов депрессии; 2) лучшая переносимость**** алпразолама	[58]
Метаанализы сравнительных рандомизированных исследований и обзор литературы			
Алпразолам/ плацебо	7 рандомизированных исследований	Эффективность алпразолама при лечении депрессий	[33]
Алпразолам/ трициклические антидепрессанты	11 рандомизированных исследований	1) Равная эффективность при лечении депрессий;	[36]
	20 рандомизированных исследований	2) необходимы дальнейшие исследования с длительным периодом наблюдения Равная эффективность обоих средств	[33]

Примечание. * – статистически значимые различия тяжести симптоматики по сравнению с группой больных, принимавших плацебо; ** – статистически значимые различия тяжести симптоматики между группами; *** – статистически значимые различия тяжести симптоматики к концу наблюдения по сравнению с исходным уровнем; **** – статистически значимые различия частоты побочных эффектов между группами.

и необходимость дальнейшего изучения эффективности алпразолама при лечении депрессивных расстройств.

Данные клинических исследований эффективности алпразолама при лечении депрессий (а значит, представление о вовлеченности в их патогенез ГАМКергической системы) подтверждаются результатами нейрохимических исследований. Показано, что при депрессивных расстройствах происходит снижение концентрации ГАМК в плазме крови и коре головного мозга [47, 48]. Применение антидепрессантов и электросудорожной терапии приводит к нормализации уровня этого нейромедиатора, что свидетельствует об участии ГАМКергической системы в патогенезе депрессивных расстройств [47]. Показано, что комбинированная терапия антидепрессантами и некоторыми нейрорептиками (особенно атипичными) влияет на интенсивность синтеза глутаматдекарбоксилазы – фермента, участвующего в синтезе ГАМК [19]⁵.

Несмотря на данные об участии в патогенезе депрессий ГАМКергической системы и предположительную эффективность при их лечении алпразолама, необходимо отметить отсутствие антидепрессивной активности в спектре действия других бензодиазепинов, эффект которых реализуется за счет стимуляции ГАМК_A-рецепторов. Такое противоречие разрешается результатами исследований, свидетельствующих о том, что для развития антидепрессивного эффекта необходима избирательная стимуляция определенных подтипов ГАМК_A-рецепторов: α_2 и α_3 [50]. В настоящее время средства с подобным избирательным эффектом рассматриваются в качестве потенциальных антидепрессантов. Вероятно, антидепрессивное действие алпразолама также объясняется особенностями его влияния на ГАМКергическую систему. В то же время предполагается, что антидепрессивный эффект алпразолама связан с воздействием на моноаминергические нейромедиаторные системы (вероятно, за

⁵Атипичный нейрорептилик клозапин, нормотимическая активность которого обсуждается в настоящее время [49], также влияет на синтез этого фермента [19].

счет модулирующего влияния ГАМКергической системы на моноаминергическую нейротрансмиссию). Интересны данные о биполярности нейрхимического действия алпразолама в зависимости от исходного эмоционального состояния: при депрессии алпразолам способствует усилению норадреналинергической активности (особенно в префронтальной коре и гиппокампе), а при тревоге — ее ослаблению [51].

Безусловно, полученных в настоящее время данных недостаточно, чтобы однозначно судить о наличии у алпразолама антидепрессивного эффекта и рекомендовать его для лечения депрессий. Длительная монотерапия депрессий алпразоламом вряд ли возможна из-за риска развития привыкания, бензодиазепиновой зависимости и феномена рикошета. Однако вполне оправданным представляется его кратковременное назначение (в течение нескольких недель) в сочетании с антидепрессантами. Использование такой комбинации наиболее рационально в ранние сроки терапии (до развития соб-

ственного эффекта антидепрессантов) при наличии в структуре симптомокомплекса тревожного компонента (тревожные и ажитированные депрессии). В этих случаях выраженное анксиолитическое действие алпразолама способствует ослаблению тревоги, а предположительный антидепрессивный эффект — потенцированию действия антидепрессантов.

Таким образом, накопленные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что развитие антидепрессивного эффекта связано с различными нейрхимическими механизмами в их тесной взаимосвязи. Для лечения депрессий кроме антидепрессантов с традиционным моноаминергическим действием (блокада обратного захвата моноаминов, блокада моноаминовых рецепторов) предлагается использовать средства, влияющие на многие другие нейротранмиттерные системы головного мозга (в том числе ГАМКергическую). Дальнейшие исследования в этом направлении откроют новые возможности в лечении депрессий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов П.В. Терапия депрессии и тревожных расстройств в современной психиатрии. Психиатр и психофармакотер 2005;7(3):166–8.
2. Бородин В.И., Пучков И.И. Факторы, обуславливающие отказы от психофармакотерапии больных депрессивными расстройствами. Психиатр и психофармакотер 2004;6(5):216–20.
3. Романов Д.В. σ -рецепторы как потенциальная мишень психофармакотерапии. Психиатр и психофармакотер 2011;13(6):56–60.
4. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Сравнение эффективности и переносимости 12 антидепрессантов нового поколения: результаты метаанализа. Психиатр и психофармакотер 2009;11(2):43–52.
5. Millan M.J. Препараты с двойным и тройным механизмом действия для лечения ядерных и коморбидных проявлений большой депрессии: новые концепции, новые препараты. Психиатр и психофармакотер 2009;11(3):4–20.
6. Краснов В.Н. Современные подходы к терапии депрессий. РМЖ 2002;10(12–13):553–5.
7. Смулевич А.Б. Психические расстройства в клинической практике. М.: Медпресс-информ, 2011; 720 с.
8. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под ред. А.Г. Гилмана. М.: Практика, 2006; 1648 с.
9. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Клинические рекомендации по терапии депрессии при биполярном расстройстве (проект). Совр тер псих расстр 2007;3:71–81.
10. Bauer M., Dopfner S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. J Clin Psychopharmacol 1999;19(5):427–34.
11. Cowen P.J. New drugs, old problems: Revisiting... Pharmacological management of treatment-resistant depression. Advanc Psychiatr Treatm 2005;11:19–27.
12. Kennedy N., Paykel E.S. Treatment and response in refractory depression: results from a specialist affective disorders service. J Affect Dis 2004;81(1):49–53.
13. Мазо Г.Э., Крижановский А.С. Специфический нейробиологический профиль терапевтически резистентной депрессии: pro et contra. Совр тер псих расстр 2012;1:2–7.
14. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. Л.: Медицина, 1988; 264 с.
15. Shaw K.A., Turner J., Del Mar C. Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression. Cochrane Database Systematic Rev 2002, Issue 1.
16. Altshuler L.L., Bauer M., Frye M.A. et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. Am J Psychiatry 2001;158(10):1617–22.
17. Bauer M., Hellweg R., Graf K.-J. et al. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. Neuropsychopharmacology 1998;18(6):444–55.
18. Аведисова А.С. Новая стратегия повышения эффективности терапии депрессивных расстройств, определяемая первичным ответом. Психиатр и психофармакотер 2011;13(1):12–17.
19. Мазо Г.Э. Атипичные антипсихотики в лечении депрессивных нарушений. Психиатр и психофармакотер 2009;11(3):32–6.
20. Намон М. Рецепторные профили антидепрессантов. Обзор психиатр и мед психол 2009;2:67–72.
21. Gordon J.T., Kaminski D.M., Rozanov C.B. et al. Evidence that 3,3,5-triiodothyronine is concentrated in and delivered from the locus coeruleus to its noradrenergic targets via anterograde axonal transport. Neuroscience 1999;93(3):943–54.
22. Marek G.J., Carpenter L., McDougle C.J. et al. Synergistic action of 5-HT_{2A} antagonists and selective serotonin reuptake inhibitors in neuropsychiatric disorders. Neuropsychopharmacology 2003;28(2):402–12.
23. Tenn C.C., Niles L.P. The antidopaminergic action of S-20098 is mediated by benzodiazepine/GABA(A) receptors in the striatum. Brain Res 1997;756(1–2):293–6.
24. Gorwood P. Нормализация циркадианных ритмов: новый путь к успешной терапии депрессии (реферат). Психиатр и психофармакотер 2011;13(5):37–41.
25. Baghai T.C., Volz H.-P., Molle H.-J. Депрессивные расстройства: достижения в медикаментозной терапии и перспективные направления фармакологического воздействия (расширенный реферат). Совр тер псих расстр 2007;3:21–32.
26. Kramer M.S., Winokur A., Kelsey J. et al. Demonstration of the efficacy and safety of a novel substance P (NK1) receptor antagonist in major depression. Neuropsychopharmacology 2004;29(2):385–92.
27. Zobel A.W., Nickel T., Kunzel H.E. et al. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. J Psychiatry Res 2000;34(3):171–81.
28. Морозов П.В. Энигма σ -рецепторов. Психиатр и психофармакотер 2009;11(2):58–60.
29. Сюняков Т.С. Аффективные расстройства — междисциплинарная проблема. Новые возможности в диагностике, лечении и профилактике. Психиатр и психофармакотер 2012;14(1):69–72.
30. Hayashi T., Stahl S.M. σ -Рецепторы и их роль при лечении аффективных расстройств. Психиатр и психофармакотер 2009;11(5):32–8.
31. Keller M.B., Lavori P.W., Goldenberg I.M. et al. Influence of depression on the treatment of panic disorder with imipramine, alprazolam and placebo. J Affect Dis 1993;28(1):27–38.
32. Rickels K., Chung H.R., Csanalosi I.B. et al. Alprazolam, diazepam, imipramine, and placebo in outpatients with major depression. Arch General Psychiatry 1987;44(10):862–6.
33. Van Marwijk H., Allick G., Wegman F. et al.

- Alprazolam for depression. Cochrane Database Systematic Rev 2012, Issue 7.
34. Banerji J.R., Brantingham P., McEwan G.D. et al. A comparison of alprazolam with amitriptyline in the treatment of patients with neurotic or reactive depression. A report of a randomised, double blind study by a General Practitioner Working Party. Irish J Med Sci 1989;158(5):110–3.
35. Singh A.N., Nair N.P., Suranyi-Cadotte B. et al. A double blind comparison of alprazolam and amitriptyline hydrochloride in the treatment of nonpsychotic depression. Canad J Psychiatry 1988;33(3):218–22.
36. Srisurapanont M., Boonyanaruthee V. Alprazolam and standard antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of the antidepressant effect. J Med Assoc Thailand 1997;80(3):183–8.
37. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия. Т. 2. М.: Медицина, 1994; 528 с.
38. Бондарев В.Г., Ширяев Г.П., Павлова Е.Н. Алпразолам как средство экстренной помощи при острых стрессовых расстройствах (практические наблюдения). Совр тер псих расстр 2007;4:32–3.
39. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В. и др. Панические атаки. СПб.: Институт медицинского маркетинга, 1997; 304 с.
40. Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Петрова Е.П. и др. Эффективность алпразолама в терапии панических расстройств. Журн неврол и психиатр 1995;95(4):9–13.
41. Калинин В.В. Алпразолам и клоназепам при лечении панического расстройства. В кн.: Новые достижения в терапии психических заболеваний. Под ред. С.Н. Мосолова. М.: Бином, 2002;445–9.
42. Калинин В.В., Засорина М.А., Волошин В.М. и др. Симптоматика панического расстройства, алекситимия и эффективность терапии алпразоламом. Соц и клин психиатр 1993;3(3):100–6.
43. Смулевич А.Б., Колоцкая Е.В. Отчет о клиническом испытании препарата алпразолам. М.: НЦПЗ РАМН, 1995.
44. Ястребов Д.В. Алпразолам сегодня: 30 лет дискуссии об индивидуальных показаниях и безопасности. Психиатр и психотерапевт 2012;14(1):62–8.
45. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 13-е изд. Т. 1. Харьков: Торсинг, 1997; 560 с.
46. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств. М.: Бином, 2004; 416 с.
47. Sanacora G., Mason G.F., Rothman D.L. et al. Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. Am J Psychiatry 2002;159(4):663–5.
48. Serretti A., Olgiate P. Biochemistry of depressive disorders. Role of serotonin, amino acid neurotransmitters, substance P and neurosteroids. Clin Neuropsychiatry 2008;5(5):225–41.
49. Данилов Д.С. Атипичный нейролептик клозапин (азалептин): спектр терапевтических эффектов и повторная оценка эффективности при лечении шизофрении. Соц и клин психиатр 2011;21(4):58–63.
50. Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. Neuropharmacology 2012;62(1):42–53.
51. Petty F., Trivedi M.H., Fulton M. et al. Benzodiazepines as antidepressants: Does GABA play a role in depression? Biol Psychiatry 1995;38(9):578–91.
52. Мосолов С.Н. Фармакотерапия психических расстройств. В кн.: Психиатрия (справочник практического врача). Под ред. А.Г. Гофман. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010;371–445.
53. Балдессарини Р. Медикаментозное лечение депрессии и тревожных расстройств. В кн.: Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под ред. А.Г. Гилмана. М.: Практика, 2006;350–82.
54. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М.: МИА, 2010; 256 с.
55. Аведисова А.С. Современные классификации антидепрессантов: возможности повышения эффективности и безопасности. Психиатр и психотерапевт 2000;3(2):74–7.
56. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Актуальные вопросы фармакотерапии депрессий. В кн.: Новые достижения в терапии психических заболеваний. Под ред. С.Н. Мосолова. М.: Бином, 2002;211–31.
57. Lapierre Y.D., Browne M., Oyewumi K. et al. Alprazolam and amitriptyline in the treatment of moderate depression. International Clin Psychopharmacol 1994;9(1):41–5.
58. Murthy R.S., Chatterjee S., Sriram T.G. et al. A double-blind evaluation of alprazolam and imipramine in the treatment of major depression. Ind J Psychiatry 1991;33(2):104–7.

И.В. Дамулин

Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Гетерогенность постинсультных когнитивных нарушений: диагностические и терапевтические аспекты

Рассматриваются клинические особенности и механизмы восстановления двигательных и когнитивных функций после перенесенного инсульта. Подчеркивается, что максимально ранняя терапия инсульта в немалой степени определяет успех проводимых в последующем реабилитационных мероприятий. Наиболее значительное восстановление наблюдается в первые 3 мес после развития инсульта, после 6 мес, как правило, возможно только незначительное улучшение. Однако у ряда больных процесс восстановления может продолжаться и более продолжительное время. Приводятся данные о применении препарата ницерголин (Сермион®) у данной категории больных.

Ключевые слова: постинсультные нарушения, восстановление после инсульта, лечение, ницерголин.

Контакты: Игорь Владимирович Дамулин igor_damulin@mtu-net.ru

Heterogeneity of poststroke cognitive disorders: Diagnostic and therapeutic aspects

I.V. Damulin

Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper considers the clinical features and mechanisms of recovery of motor and cognitive functions after prior stroke. To treat stroke as soon as possible is emphasized to determine to a large extent the success of further rehabilitation measures. The most significant recovery is