

Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике



Мосолов С.Н.^{1,2}, Парфенов В.А.³, Амелин А.В.⁴, Медведев В.Э.⁵, Менделевич В.Д.⁶,
Усов Г.М.⁷, Сиволап Ю.П.⁵, Боголепова А.Н.^{8,9}, Мхитарян Э.А.¹⁰, Петелин Д.С.^{11,12}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁵кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва; ⁶ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁷ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск; ⁸ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ¹⁰Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹¹кафедра психиатрии и психосоматики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ¹²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, 119034, Москва, Кропоткинский пер., 23; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ⁴Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ⁵Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ⁶Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁷Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12; ⁸Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ¹⁰Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; ¹¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ¹²Россия, 115552, Москва, Каширское шоссе, 34

Депрессия является одной из ведущих медицинских причин инвалидизации и смертности среди пациентов всех возрастных групп. Депрессивные расстройства могут встречаться в практике врачей разных специальностей, как психиатров, так и неврологов и терапевтов. В настоящей работе приведен краткий обзор литературы, посвященной современным представлениям об эпидемиологии, классификации, клинической картине депрессии. Рассматриваются актуальные подходы к диагностике и терапии депрессивных расстройств в неврологической и психиатрической практике. Детально излагаются современные фармакотерапевтические стратегии лечения депрессий у различных групп пациентов. Текущая клиническая практика указывает на высокую значимость междисциплинарного подхода в диагностике и ведении пациентов с симптомами депрессии в России. В публикации предложены организационные и образовательные стратегии, которые могут быть рекомендованы для повышения эффективности оказания медицинской помощи пациентам с депрессивными расстройствами.

Ключевые слова: депрессия; антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; депрессия с нарушениями сна; депрессия с когнитивными нарушениями.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Мосолов СН, Парфенов ВА, Амелин АВ, Медведев ВЭ, Менделевич ВД, Усов ГМ, Сиволап ЮП, Боголепова АН, Мхитарян ЭА, Петелин ДС. Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):54–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-54-64

Depressive disorders and their pharmacotherapy in routine clinical practice

Mosolov S.N.^{1,2}, Parfenov V.A.³, Amelin A.V.⁴, Medvedev V.E.⁵, Mendelovich V.D.⁶,
Usov G.M.⁷, Sivolap Yu.P.⁵, Bogolepova A.N.^{8,9}, Mkhitarayan E.A.¹⁰, Petelin D.S.^{11,12}

¹V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁴Department of Neurology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

of Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁵Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow; ⁶Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁷Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk; ⁸N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁹Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow; ¹⁰Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹¹Department of Psychiatry and Psychosomatics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ¹²Mental Health Research Center, Moscow ¹³23, Kropotkinskiy Lane, Moscow 119034, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ⁴6-8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ⁵6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; ⁶49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ⁷12, Lenina St., Omsk 644099, Russia; ⁸1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ⁹21, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ¹⁰16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia; ¹¹8, Trubrtskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ¹²34, Kashirskoe Sh., Moscow 115522, Russia

Depression is one of the most common medical causes of disability and mortality in patients of all ages. Depressive disorders are common in the practice of physicians of a variety of specialties, including psychiatrists, neurologists, and physicians. This paper provides a summary review of the literature on modern ideas about the epidemiology, classification, and clinical picture of depression. Current approaches to the diagnosis and treatment of depressive disorders in neurological and psychiatric practice are discussed. Modern pharmacotherapeutic strategies for the treatment of depression in various patient populations are described in detail. Current clinical practice indicates the high importance of an interdisciplinary approach in the diagnosis and management of patients with depressive symptoms in Russia. The paper suggests organizational and educational strategies that can be recommended to improve the effectiveness of medical care for patients with depressive disorders.

Keywords: depression; antidepressants; selective serotonin reuptake inhibitors; depression with sleep disorders; depression with cognitive impairment.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Mosolov SN, Parfenov VA, Amelin AV, Medvedev VE, Mendeleevich VD, Usov GM, Sivolap YuP, Bogolepova AN, Mkhitarjan EA, Petelin DS. Depressive disorders and their pharmacotherapy in routine clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(5):54–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-54-64

Депрессия и депрессивные расстройства представляют собой серьезную проблему для глобального здравоохранения и национальных служб охраны здоровья. Согласно данным исследования глобального бремени заболеваний (Global Burden of Disease, GBD), в 2019 г. в мире было зарегистрировано около 280 млн пациентов с депрессией; таким образом, заболеванием страдает 3,8% людей в общей популяции, 5% взрослых и около 6% пожилых людей [1]. При этом ежегодно регистрируется не менее 700 тыс. смертей, ассоциированных с депрессией [1], и депрессия является одной из ведущих причин утраты трудоспособности [2]. Важно отметить, что глобальные данные по эпидемиологии депрессии не вполне отражают реальную ситуацию. Согласно результатам опроса, проведенного в США, в течение года до 10% взрослых могут испытывать симптомы депрессии, а в течение жизни распространенность депрессивных симптомов превышает 20% [3]. Бремя депрессивных расстройств остается крайне высоким [1]. При этом до трети пациентов, получающих терапию антидепрессантами, не могут достигнуть желаемого клинического эффекта, а у половины пациентов после достижения ремиссии отмечается рецидив симптомов заболевания [4].

Кроме того, по данным GBD, в период пандемии новой коронавирусной инфекции (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) наблюдалось повышение риска развития депрессии, особенно среди женщин, при этом период пандемии был ассоциирован с выявлением дополнительных 53,2 млн случаев депрессии в 2020 г., ставших причиной 44,5 млн лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (Disability-adjusted life years, DALY) [5]. Нельзя исклю-

чить, что депрессия может развиваться отсроченно и быть длительным последствием COVID-19 [6].

В России, согласно данным исследования ЭССЕ-РФ, в течение жизни с симптомами депрессивного расстройства сталкивается 25,6% взрослого населения [7], и этот показатель значительно выше, чем в других странах — как с высоким уровнем доходов (США, Италия, Франция, Бельгия), так и со средним/низким уровнем доходов (Бразилия, Индия, Мексика) [8]. Для России в настоящее время характерна низкая осведомленность пациентов и специалистов здравоохранения о депрессивных расстройствах. А.В. Голенков и соавт. [9] в 2021 г. опубликовали результаты опроса среди населения в возрасте от 18 до 83 лет, согласно которым осведомленными о симптомах и признаках депрессии оказались лишь 39% респондентов. При этом участники опроса чаще предлагали пациентам с симптомами депрессии получение психологической помощи (45%), нежели обращение к врачам (34%). Кроме того, часто опрошенные указывали на возможную эффективность народных методов лечения. Сходные данные приводят и зарубежные авторы. Так, V.L. Patel и соавт. [10] указывали, что лишь 50% опрошенных людей без медицинского образования и без депрессии в анамнезе были способны в точности установить диагноз депрессии для простых клинических случаев и 38% — для сложных случаев.

Важно отметить, что затруднения пациента в распознавании признаков депрессии далеко не всегда вызваны низкой осведомленностью о заболевании, особенно о соматических симптомах, которые встречаются приблизительно у 70% пациентов [11]. J. Dunne и соавт. [12] установили, что

как тяжелые, так и более легкие формы депрессии ассоциированы с нарушением interoцепции, связи внутренних органов, кровеносных и лимфатических сосудов, скелетных мышц с центральной нервной системой, проявляющимся в сниженном внимании к своему организму и эмоциональному состоянию.

К барьерам в выявлении депрессии также стоит отнести неосведомленность врачебного сообщества о заболевании. А.Д. Таборко и соавт. [13] установили, что 41% студентов-медиков считали, что такого заболевания, как депрессия, не существует. Среди практикующих врачей осведомленность о депрессии также может быть недостаточной. J. Ishigooka и соавт. [14] по результатам онлайн-опроса пациентов и врачей установили, что когнитивные симптомы депрессии способны распознать только 82% врачей в случае тяжелой депрессии и 54% – при легких формах. Среди врачей 15% не были осведомлены о возможных соматических проявлениях депрессии.

Непростой путь пациента с депрессией к получению адекватного лечения в России часто является следствием как низкой осведомленности больных и специалистов здравоохранения о проблеме и возможных клинических проявлениях заболевания, так и опасения врачей неврологов и терапевтов, касающиеся формулировки определенных психиатрических диагнозов и стигматизации пациентов. Пациенты, получившие сведения о возможном наличии психического расстройства из альтернативных источников, могут обращаться за психологической помощью, что не гарантирует получения надлежащего и качественного лечения, поскольку психологи и психотерапевты также далеко не всегда имеют соответствующую профессиональную подготовку и недостаточно хорошо ориентированы в вопросах диагностики депрессии и выявления возможныхстораживающих признаков, не умеют или опасаются задавать правильные диагностические вопросы и не всегда имеют возможность направить пациента к психиатру.

Одним из основных и наиболее доступных маршрутов для пациента с депрессией остается обращение к специалистам первичного звена здравоохранения. Учитывая низкую осведомленность терапевтов о депрессивных расстройствах, жалобы пациентов при отсутствии выраженных клинических признаков депрессии расцениваются как проявления

«астеновегетативного синдрома», «невроза», «дисциркуляторной энцефалопатии», «хронической головной боли напряжения», «хронической боли в спине», «хронического суставного болевого синдрома», «инсомнии» и т. п., и пациент направляется на консультацию к неврологу.

Высокий уровень стигматизации психических расстройств в России, в свою очередь, приводит к тому, что многие пациенты с депрессией стараются избегать каких-либо обсуждений своего состояния, вследствие чего получение ими квалифицированной помощи откладывается в некоторых случаях до момента развития тяжелых депрессивных состояний с суицидальными попытками.

Пациенты, как правило, склонны скрывать симптомы депрессии по ряду причин: страх диагноза психического расстройства, представление о том, что депрессия не является настоящим заболеванием и, возможно, будет осуждаться окружающими, а также страх раскрытия персональных данных о заболевании из медицинской документации [15]. По этой причине большинство пациентов готовы к обсуждению симптомов депрессии только в случае прямых вопросов о настроении и при условии доверительного контакта с медицинским специалистом.

Таким образом, диагностика депрессии требует от невролога и врача общей практики междисциплинарного подхода, тщательного сбора анамнеза, высокого уровня внимания к выявлению симптомов заболевания. При подозрении о наличии у пациента расстройства депрессивного спектра основная задача врача на первичном приеме – активное выявление симптомов и оценка степени их тяжести. Дальнейшие действия определяются порядком оказания медицинской помощи [16].

Влияние депрессии на трудоспособность

Наличие у пациента депрессии часто становится причиной снижения трудоспособности или временной нетрудоспособности. Депрессивные расстройства приводят в среднем к 20 дополнительных дням временной нетрудоспособности в год, при этом на депрессию может приходиться до 8% всех дней нетрудоспособности [17]. Согласно результатам опроса по оценке влияния депрессии на работу в Европе (The Impact of Depression at work in Europe Audit, IDEA), большинство пациентов не сообщают работодателю о причинах нетрудоспособности в случае депрессии (рис. 1) [18].

Среди респондентов с депрессией каждый четвертый не дал работодателю никакой информации о причинах нетрудоспособности; из 25% респондентов, которые не сообщили работодателю ни о каких причинах нетрудоспособности, половина пациентов посчитали причины личной информацией, каждый третий пациент сообщил, что «чувствовал, что его не поймут», или посчитал причину нетрудоспособности угрозой для сохранения работы [18]. Результаты опроса указывают на высокую степень стигматизации депрессии в обществе, в том числе среди самих пациентов [15].

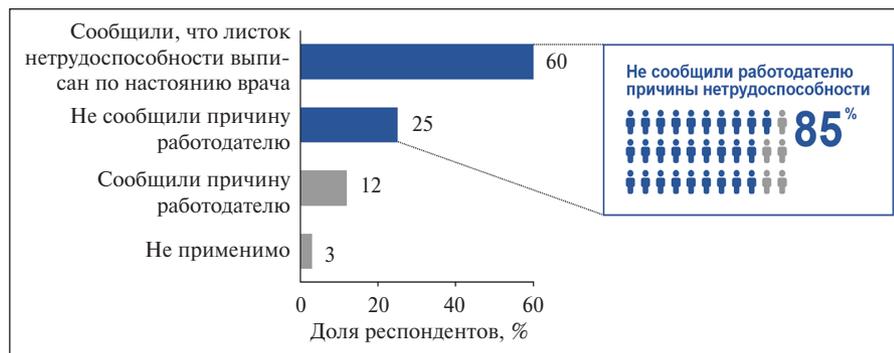


Рис. 1. Частота раскрытия работодателю причин нетрудоспособности со стороны пациентов с депрессией [18]

Fig. 1. Frequency of disclosure of reasons of disability to employer by patients with depression [18]

Классификация депрессии и трудности ее диагностики в общей практике

Согласно современной классификации Всемирной организации здравоохранения, основной клинической категорией при описании депрессии является депрессивный эпизод (ДЭ), который характеризуется как аффективное расстройство со снижением настроения, утратой интересов и удовольствия, снижением уровня энергии и активности, ассоциированным с повышенной утомляемостью. Наряду с основными признаками наблюдаются нарушение концентрации внимания, ухудшение самооценки и уверенности в себе, нарушение сна и аппетита, чувство вины и уничижения, а также другие признаки [16].

Значительная часть пациентов с депрессией переносят только один ДЭ, однако возможно рецидивирующее течение заболевания без значительного улучшения состояния, в таком случае говорят о рекуррентном депрессивном расстройстве (РДР) [16]. В амбулаторной клинической практике, как правило, наблюдаются ДЭ легкой степени тяжести.

Важно отметить, что у 6–7% пациентов с депрессией отмечается так называемое «маскированное», или «скрытое», течение, при котором пациент предъявляет жалобы преимущественно соматического характера, однако органической и функциональной причины симптомов установить не удается [19]. Вместе с тем при активном расспросе пациента удается выявить подверженный суточным колебаниям патологический аффект в виде преобладающей по утрам нетипичной грусти, уныния, тревоги или безразличия с чрезмерной фиксацией на своих телесных ощущениях [20]. Дополнительной сложностью в диагностике соматизированных депрессий в неврологической практике является высокая коморбидность данной популяции пациентов. Симптомы, которые могут считаться «масками», нередко оказываются проявлениями имеющихся у больных соматических заболеваний и патологических состояний (дорсопатия, артериальная гипертензия, ожирение и др.) [21]. Соматизированные депрессии часто не распознаются на этапе оказания помощи в рамках первичного звена здравоохранения [22]. Ряд формальных клинических признаков и симптомов ассоциированы с депрессией и должны настораживать врача в отношении этого заболевания. В перечень таких признаков входят инсомния, слабость, хроническая боль, недавние значительные изменения в жизни или стресс, оценка собственного здоровья как удовлетворительного или плохого, соматические симптомы без видимых причин. Выявление одного из перечисленных симптомов и признаков повышает вероятность диагноза ДЭ в 1,5–3,5 раза относительно общей популяции [23, 24].

Помимо очевидных трудностей диагностики депрессивных расстройств в общей клинической практике, остро стоит вопрос правомерности ведения пациента с депрессией неврологами и врачами общей практики. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) кодировка диагноза ДЭ (F32) и РДР (F33) происходит только с использованием психиатрических кодов, которые не могут применять специалисты первичного звена здравоохранения, а также неврологи. При этом именно неврологам и специалистам первичного звена зачастую отводится важная роль в ведении пациентов с депрессивными расстройствами. Ведущим фактором для этого является острый дефицит кадров врачей-психиатров, в особенности спе-

циалистов, имеющих опыт работы в условиях поликлиник и соматических стационаров. Из работающих в России 16,5 тыс. психиатров и 2 тыс. психотерапевтов в первичной медицинской помощи задействовано только 3,3 тыс. человек. Кроме того, большинство данных специалистов работают в психоневрологических диспансерах, и только незначительная часть – в поликлиниках и многопрофильных больницах [25]. В сложившейся ситуации для врача-невролога единственным возможным выходом остается постановка синдромального диагноза. Так, для пациентов с депрессией используется формулировка «депрессивный синдром», а у пациентов с тревогой – «тревожный синдром» или «тревожно-депрессивный синдром». Врачи неврологи и терапевты могут назначать антидепрессанты в рамках установленных показаний, соблюдая требования к оформлению рецептов на препараты, содержащие психотропные вещества [26].

Профессиональный стандарт «врач-невролог» допускает получение дополнительного профессионального образования и профессиональную переподготовку для повышения квалификации [27]. При этом в доступном профессиональном стандарте «специалист в области психиатрии» от 2015 г. отражено, что медицинскую помощь по профилю «психиатрия» могут оказывать специалисты здравоохранения, которые прошли профессиональную переподготовку [28].

Таким образом, на сегодняшний день врачи-неврологи наделены правом проводить лечение пациентов с сопутствующим основному неврологическому расстройству «депрессивным синдромом», однако не имеют права постановки диагноза «Депрессивный эпизод» (F32), «Рекуррентное депрессивное расстройство» (F33) и других диагнозов с кодом «F» без консультации психиатра; если даже они прошли профессиональную переподготовку и указывают данный диагноз, то медицинские услуги не будут оплачены страховой компанией. Учитывая, что пациенты в первичном звене здравоохранения с симптомами и соматическими проявлениями депрессии часто обращаются к неврологу, в настоящее время существует дисбаланс между запросом пациентов и правами неврологов в отношении оказания медицинской помощи при ДЭ.

Подходы невролога к диагностике и терапии депрессии

Как и врачам других специальностей, неврологам следует опираться на действующие порядки оказания медицинской помощи в случае выявления у пациента признаков депрессии. При опросе пациента необходимо стараться активно выявить «симптомы тревоги» в отношении депрессии. К неврологу часто обращаются пациенты с соматическими симптомами, у которых депрессия представляет собой коморбидное расстройство, что осложняет выбор эффективной фармакотерапии для таких групп пациентов. Учитывая, что в практике невролога не используются коды группы F для психиатрических диагнозов, на первичном этапе возможна постановка синдромального диагноза. При этом пациенту с подозрением на депрессию необходимо рекомендовать консультацию профильного специалиста для уточнения диагноза и совместного определения эффективного подхода к лечению. В случае необходимости назначения терапии депрессии невролог должен руководствоваться действующими клиническими рекомендациями по

лечению ДЭ и РДР [16], а также утвержденными Минздравом России инструкциями по медицинскому применению соответствующих лекарственных средств.

Основой эффективной фармакотерапии депрессии является использование антидепрессантов. Назначение данных препаратов необходимо проводить с учетом сопутствующей соматической и неврологической патологии, преимущественной выраженности тех или иных симптомов депрессии и другой проводимой терапии для достижения оптимального эффекта и предотвращения лекарственных взаимодействий [29]. Препараты должны назначаться в дозах, указанных в инструкции по медицинскому применению, и в течение достаточно длительного времени.

Диагностика и терапия депрессии с точки зрения психиатра

Действия врача-психиатра при диагностике и ведении пациента с ДЭ и РДР регламентированы Клиническими рекомендациями [16]. Процесс диагностики депрессивных расстройств является клиническим и основывается на критериях МКБ-10. Кроме того, в реальной практике часто встречается синдромальная диагностика. Согласно действующим Клиническим рекомендациям, для оценки тяжести депрессивного эпизода и терапевтической динамики состояния пациента используются рейтинговые шкалы Гамильтона для оценки депрессии и Монтгомери–Асберг для оценки депрессии [30–32].

Основные симптомы и признаки депрессии представлены в таблице.

Первыми признаками возможной депрессии для врача-психиатра являются подавленное настроение больного, двигательная и идеаторная заторможенность; пациент отмечает снижение энергии, физической и социальной активности. Неуверенность в себе, снижение концентрации внимания, самооценки и самоуничижение регистрируются даже у пациентов с легкими ДЭ. Настроение может несколько улучшаться к вечеру [16]. Для уточнения диагноза и назначения конкретной терапии важно выяснение сопутствующих симптомов. Так, у пациентов с субсиндромальными

*Обязательные и дополнительные симптомы/признаки депрессии
Core and additional symptoms/signs of depression*

Обязательные/ типичные симптомы	Прочие распространенные симптомы
<ul style="list-style-type: none"> • Подавленное настроение • Потеря интереса или чувства удовольствия • Снижение энергии и повышенная утомляемость 	<ul style="list-style-type: none"> • Значительная потеря или набор массы тела • Возбуждение или заторможенность • Инсомния или гиперсомния • Чувство вины и самоуничижение • Мысли о суициде • Сниженная самооценка • Снижение способности размышлять и концентрироваться

маниакальными симптомами в анамнезе возможно заподозрить наличие биполярного аффективного расстройства второго типа [33, 34].

Первичный выбор терапии во многом определяется тяжестью заболевания. Легкая депрессия сочетает два-три из основных симптомов и два и более дополнительных, минимальная длительность ДЭ составляет 2 нед, а симптомы слабо выражены. Для депрессии средней тяжести число дополнительных симптомов составляет три и более. У пациента с тяжелой депрессией без психотического компонента наблюдаются три основных и четыре и более дополнительных признака. Наличие любого числа признаков депрессии в сочетании с бредом, галлюцинациями и депрессивным ступором указывает на тяжелую депрессию с психотическими симптомами. Для оценки тяжести ДЭ и мониторинга состояния в процессе терапии возможно использование клинических шкал Гамильтона или Монтгомери–Асберг [16].

Терапия депрессии

План лечения должен учитывать анамнез пациента, включая эффективность и переносимость предшествующей терапии, а также злоупотребление психоактивными веществами. При выборе тактики лечения необходимо оценить особенности состояния пациента, например наличие тревоги и нарушений сна, тяжесть болезни и риск суицида [16].

Стандартом стартовой терапии депрессии является использование антидепрессантов. Выбранный препарат назначают в минимальной эффективной дозе; таким образом, для пациента подбор дозы проводится методом эскалации. Как правило, развитие терапевтического эффекта занимает от 3 до 8 нед. Для пациентов с легкими формами ДЭ рекомендовано амбулаторное использование антидепрессантов, предпочтение отдается селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС) [16].

Рекомендация по использованию СИОЗС в качестве терапии первого выбора у пациентов с легким ДЭ основана прежде всего на том, что они переносятся значительно лучше трициклических антидепрессантов и, таким образом, ассоциированы с лучшей приверженностью лечению [16]. Кроме того, одной из ведущих гипотез причин развития депрессии является серотониновая теория [35], которая основывается на снижении концентрации серотонина в центральной нервной системе и других нарушениях в активности данного нейромедиатора [36]. Другим преимуществом использования СИОЗС в лечении депрессии является их эффективность при ДЭ различного генеза и степени тяжести, включая психотические депрессии [37, 38].

Результаты клинических исследований и метаанализов указывают на сопоставимую клиническую эффективность СИОЗС при терапии ДЭ, однако не существует прямых сравнительных исследований, которые позволили бы говорить о преимуществе одного представителя класса СИОЗС над другим; таким образом, выбор СИОЗС для старта или продолжения терапии основан, в частности, на данных о возможных лекарственных взаимодействиях и вторичных фармакологических эффектах (рис. 2) [39].

Одним из часто назначаемых представителей класса СИОЗС, который сочетает в себе оптимальный баланс эффективности и переносимости в связи с высокоселективным серотонинергическим действием и дополнительными фармакологическими эффектами, является флувоксамин.

В сравнении с другими антидепрессантами, препарат может реже вызывать сексуальную дисфункцию и нарушение архитектуры сна, реже вызывает увеличение массы тела и синдром отмены [40–42]. Согласно данным ряда клинических исследований, прием СИОЗС не ассоциирован с кардиотоксическими эффектами и безопасен у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе у пожилых [43, 44]. Меньший риск побочных эффектов может способствовать формированию приверженности пациентов длительной противорецидивной антидепрессивной терапии [45].

При депрессивных расстройствах зачастую выявляются разнообразные когнитивные нарушения, связанные чаще всего со снижением памяти, внимания и исполнительных функций. Когнитивная дисфункция может длительно персистировать после купирования аффективной симптоматики при РДР, нарушая повседневное функционирование пациентов, поэтому одной из важных целей современной антидепрессивной терапии является достижение когнитивной ремиссии [46, 47]. Вместе с тем известные способы терапевтического воздействия на депрессию направлены преимущественно на устранение собственно аффективного компонента. Согласно данным многочисленных клинических исследований и метаанализов, СИОЗС, СИОЗСН и вортиоксетин способствуют улучшению когнитивных показателей у пациентов с депрессией [48–51]. Результаты нескольких открытых исследований указывают на положительное влияние флувоксамина на когнитивные функции при терапии депрессии, связанное с его высоким аффинитетом к сигма-1-рецепторам [52–55], тогда как применение трициклических антидепрессантов может приводить к ухудшению когнитивных показателей в связи с наличием у них антихолинергического действия [56]. Требуется дополнительные крупные исследования для сравнения степени влияния различных видов психофармакотерапии на когнитивные симптомы.

Нарушения сна при депрессии

Нарушения сна часто сопутствуют депрессивным расстройствам. Согласно МКБ-10, инсомния (F51.0) определяется наличием нарушения засыпания, сна или качества сна в целом, беспокойством по поводу негативных последствий инсомнии, в особенности в ночное время, а также нарушением активности в дневное время [57]. Среди пациентов с депрессией симптомы инсомнии отмечаются в 93% случаев, при этом у 64% больных нарушения выявляются на всех стадиях сна [58]. Кроме того, наличие инсомнии может быть фактором риска возникновения депрессии или же являться одним из ранних симптомов ее развития. По данным метаанализа, у пациентов с инсомнией риск ДЭ был в 2,3–2,6 раза выше, чем у людей без

нарушений сна [59, 60]. Также важно отметить, что при депрессии эффективное лечение инсомнии способствует редукции основных симптомов заболевания [61]. У пациентов с депрессией отмечаются три основные группы нарушений сна: нарушения засыпания и непрерывности сна, нарушение архитектуры медленного сна и усиление парадоксальной фазы сна или фазы быстрого движения глаз [61, 62].

Одним из механизмов нарушения сна при депрессии является изменение метаболизма мелатонина. У пациентов с депрессией отмечается понижение плазменной концентрации мелатонина в ночное время, когда она физиологически высокая, а также наблюдается аномальный ритм секреции мелатонина [63, 64].

Большинство антидепрессантов, в том числе СИОЗС, обладают выраженным влиянием на архитектуру сна, особенно на REM-сон, а также на медленноволновой сон и субъективное восприятие качества сна, поскольку их основные и вторичные фармакологические свойства реализуются посредством воздействия на нейромедиаторные системы. Некоторые антидепрессанты также вызывают дневную сонливость. Таким образом, в большинстве случаев назначение антидепрессанта не улучшает сон у пациента с депрессией, а усугубляет имеющиеся инсомнические нарушения [62, 65].

Наибольший интерес для практикующих врачей представляют антидепрессанты, оказывающие положительное влияние на сон, т. е. способствующие облегчению засыпания, поддержанию непрерывности сна и восстановлению

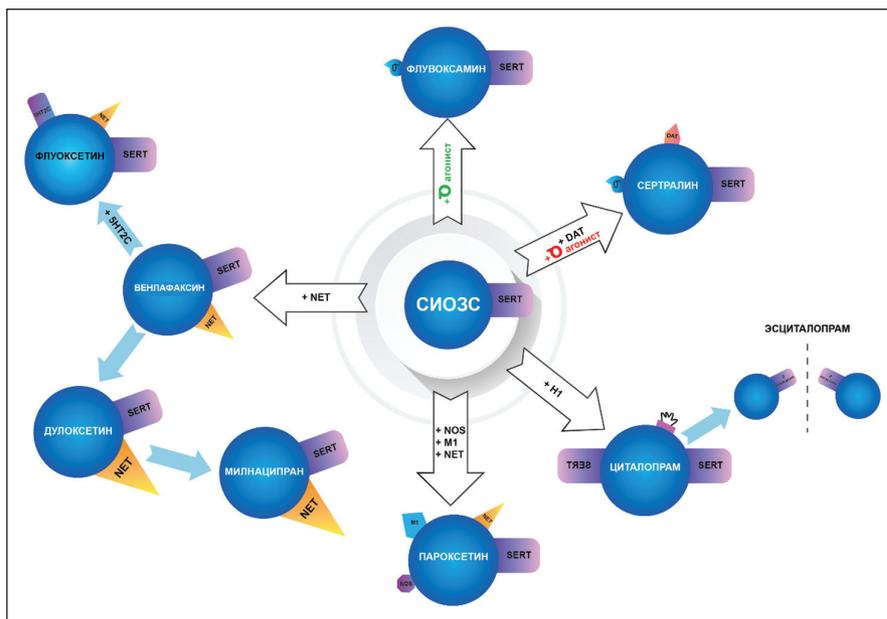


Рис. 2. Вторичные фармакологические эффекты СИОЗС и СИОЗСН [39].

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; SERT – транспортер серотонина; σ – сигма-рецепторы; DAT – транспортер дофамина; NET – транспортер норадреналина; NOS – синтаза оксида азота; H1 – гистаминовые рецепторы 1-го типа; M1 – M-холинорецепторы 1-го типа; 5-HT_{2C} – серотониновые рецепторы типа 2C

Fig. 2. Secondary pharmacological effects of selective serotonin reuptake inhibitors and selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors [39]

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

его нормальной архитектуры. Среди препаратов, зарегистрированных в России, такими свойствами обладают флувоксамин, агомелатин, мirtазапин и тразодон. Снотворное действие флувоксамина, тразодона и мirtазапина связано с их вторичными фармакологическими свойствами, агомелатин реализует снотворный эффект за счет агонизма к мелатониновым (MT1- и MT2-) и антагонизма к серотониновым 5-HT_{2C}-рецепторам [62, 65, 66]. Однако, например, тразодон имеет достаточно длительный период полувыведения, поэтому часто пациенты предъявляют жалобы на дневную сонливость на фоне приема препарата [62, 67]. Среди СИОЗС особое место занимает флувоксамин, который улучшает архитектуру сна у пациентов с депрессией. Данный эффект антидепрессанта обусловлен его способностью блокировать процесс биотрансформации мелатонина в печени путем мощного ингибирования цитохрома P450 1A2 (CYP1A2). Такой эффект приводит к повышению ночной концентрации эндогенного мелатонина в крови и улучшению сна у пациентов с депрессией [62, 65, 66, 68–70]. В клиническом исследовании было показано, что на фоне приема флувоксамина концентрация мелатонина в плазме крови значительно увеличивалась с первой недели терапии [68]. При этом в другом исследовании установили, что у пациентов с депрессией и инсомнией прием флувоксамина в течение 8 нед значительно повышает продолжительность и эффективность сна, а также снижает частоту ночных пробуждений [69].

Пожилые пациенты

Инсомния является также одним из ведущих факторов риска возникновения депрессии у пожилых. К другим факторам риска относят женский пол, социальную изоляцию (к примеру, проживание в доме престарелых), наличие сопутствующих заболеваний, в том числе ассоциированных с болевым синдромом, функциональные и когнитивные нарушения [71]. При этом депрессия у пожилого человека является значимым фактором риска суицида: в США на популяцию пожилых людей (13% жителей страны) приходится 24% попыток суицида, завершившихся смертью пациента [72].

Терапия депрессии у людей старшего возраста и пожилых представляет собой сложную клиническую задачу [73]. В целом отмечают сопоставимую эффективность разных классов антидепрессантов у пациентов старше 55 лет [74]. В то же время для пожилых людей более актуальны вопросы безопасности терапии, ее переносимости и лекарственных взаимодействий. СИОЗС, по данным двух метаанализов клинических исследований, являются более безопасным вариантом терапии депрессии у лиц старшего возраста, чем трициклические антидепрессанты [75, 76]. В то же время использование флуоксетина чаще всего не рекомендуют у пожилых людей в связи с длительным периодом полувыведения и возможным продолжительным присутствием побочных эффектов [77]. У пациентов в возрасте старше 60 лет, принимающих циталопрам, доза препарата должна быть ограничена 20 мг/сут в связи с повышением риска удлинения интервала Q–T [78]. Важным аспектом выбора антидепрессанта у пожилых является отсутствие адренергического действия, ответственного за развитие ортостатической гипотензии и падений с серьезными травматическими последствиями [79].

У пожилых пациентов стартовые дозы антидепрессантов, как правило, вдвое ниже, чем у людей среднего возраста, однако врачу необходимо сверяться с инструкцией по применению для оценки необходимого алгоритма действий по подбору дозы у пожилых пациентов [77, 80].

Другим аспектом выбора препарата для терапии депрессии в пожилом возрасте является риск лекарственных взаимодействий. До половины препаратов в целом и около 80% психотропных лекарственных средств являются субстратами метаболизма с участием CYP2D6 [29, 81, 82]. Среди СИОЗС флуоксетин и пароксетин являются сильными ингибиторами CYP2D6, сертралин – умеренным ингибитором [83]. В то же время флувоксамин, циталопрам и эсциталопрам оказывают минимальное влияние на данную изоформу CYP [84, 85]. Флувоксамин при этом оказывает выраженное ингибирующее воздействие на CYP1A2, CYP2C19 и умеренное – на CYP2C9 и CYP3A4 [84, 85]. Кроме того, при сочетании нескольких антидепрессантов возрастает риск развития серотонинового синдрома [86].

Заключение

Текущая клиническая практика указывает на высокую значимость междисциплинарного подхода в диагностике и ведении пациентов с депрессивными расстройствами в России. Для повышения эффективности оказания медицинской помощи пациентам с депрессивными расстройствами могут быть рекомендованы следующие организационные и образовательные стратегии:

- Создание циклов дополнительного профессионального образования и программ усовершенствования для врачей неврологов и терапевтов по диагностике и терапии депрессии.
- Возможное внесение изменений в нормативно-правовую основу оказания помощи при симптомах депрессии врачами-неврологами (обновить порядок оказания неврологической помощи – дополнить возможностью диагностики некоторых форм депрессий и назначения антидепрессантов).
- Создание междисциплинарных профессиональных сообществ по изучению и лечению депрессий с привлечением психиатров, неврологов и других специалистов.
- Организация кабинетов психического и ментального здоровья на базе амбулаторных медицинских учреждений с дополнительным обучением психиатров, ведущих прием в таких кабинетах.
- Создание клинических рекомендаций по ведению пациентов с различными неврологическими расстройствами и симптомами депрессии (совместно обществами неврологов и психиатров).
- Дополнительное обучение специалистов помогающих профессий (психологов и др.) основам диагностики депрессии и других психических расстройств для своевременной маршрутизации пациентов.
- Психосоциальное образование пациентов с обеспечением их доступной информацией о депрессии и возможностью получения более доступной квалифицированной помощи на амбулаторном этапе и привлечение внимания к проблеме ментального здоровья трудоспособного населения как социально значимой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Depression. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression> (accessed 07.12.2022).
2. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
3. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018 Apr 1;75(4):336-46. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4602
4. Cuijpers P. The Challenges of Improving Treatments for Depression. *JAMA*. 2018 Dec 25;320(24):2529-30. doi: 10.1001/jama.2018.17824
5. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1700-12. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7. Epub 2021 Oct 8.
6. Мосолов СН. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. *Современная терапия психических расстройств*. 2021;(3):2-23. doi: 10.21265/PSYPH.2021.31.25.001 [Mosolov SN. Long-term mental disorders after acute coronavirus infection SARS-CoV-2. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2021;(3):2-23. doi: 10.21265/PSYPH.2021.31.25.001 (In Russ.)].
7. Шальнова СА, Евстифеева СЕ, Деев АД и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив*. 2014;86(12):53-60. doi: 10.17116/terarkh2014861253-60 [Shal'nova SA, Evstifeeva ES, Deev AD, et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). *Terapevticheskii arkhiv*. 2014 Dec 15;86(12):53-60. doi: 10.17116/terarkh2014861253-60 (In Russ.)].
8. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*. 2011 Jul 26;9:90. doi: 10.1186/1741-7015-9-90
9. Голенков АВ, Бонкало ТИ, Камынина НН, Шмелева СВ. Осведомленность населения о депрессии и методах ее лечения. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021;65(5):425-31. [Golenkov AV, Bonkalo TI, Kamynina NN, Shmeleva SV. Population awareness of depression and treatment methods. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2021;65(5):425-31 (In Russ.)].
10. Patel VL, Branch T, Mottur-Pilson C, Pinard G. Public awareness about depression: The effectiveness of a patient guideline. *Int J Psychiatry Med*. 2004;34(1):1-20. doi: 10.2190/YN2K-THQ1-33VA-HQMQ
11. Tylee A, Gandhi P. The importance of somatic symptoms in depression in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005;7(4):167-76. doi: 10.4088/pcc.v07n0405
12. Dunne J, Flores M, Gawande R, Schuman-Olivier Z. Losing trust in body sensations: Interoceptive awareness and depression symptom severity among primary care patients. *J Affect Disord*. 2021 Mar 1;282:1210-9. doi: 10.1016/j.jad.2020.12.092. Epub 2020 Dec 31.
13. Таборко АД, Доманцевич ПН. Осведомленность студентов-медиков о проблеме депрессии. 2019. Доступно по ссылке: <http://elib.gsmu.by:80/handle/GomSMU/5287> (дата обращения 08.12.2022). [Taborko AD, Domantsevich PN. *Osvedomlennost' studentov-medikov o probleme depressii* [Awareness of medical students about the problem of depression]. 2019. Available from: <http://elib.gsmu.by:80/handle/GomSMU/5287> (accessed 08.12.2022) (In Russ.)].
14. Ishigooka J, Hoshino T, Imai T, et al. Patient and Physician Perspectives of Depressive Symptoms and Expectations for Treatment Outcome: Results from a Web-Based Survey. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 Sep 10;17:2915-24. doi: 10.2147/NDT.S324968
15. Bell RA, Franks P, Duberstein PR, et al. Suffering in silence: reasons for not disclosing depression in primary care. *Ann Fam Med*. 2011 Sep-Oct;9(5):439-46. doi: 10.1370/afm.1277
16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Депрессивный эпизод, Рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации. 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/301_2 (дата обращения 08.12.2022). [Ministerstvo zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. *Depressivnyy epizod, Rekurrentnoe depressivnoe rasstroystvo. Klinicheskie rekomendatsii* [Ministry of Health of the Russian Federation. Depressive episode, Recurrent depressive disorder. Clinical guidelines]. 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/301_2 (accessed 08.12.2022) (In Russ.)].
17. De Graaf R, Tuithof M, van Dorsselaer S, ten Have M. Comparing the effects on work performance of mental and physical disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012 Nov;47(11):1873-83. doi: 10.1007/s00127-012-0496-7. Epub 2012 Mar 21.
18. Volz HP, Bartecku E, Bartova L, et al. Sick leave duration as a potential marker of functionality and disease severity in depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2022 Nov;26(4):406-16. doi: 10.1080/13651501.2022.2054350. Epub 2022 Apr 2.
19. Miodek A, Szemraj P, Kocur J, Rys A. [Masked depression – history and present days]. *Pol Merkur Lekarski*. 2007 Jul;23(133):78-80.
20. Смудевич АБ. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей. Москва: МИА; 2007. 252 с. [Smulevich AB. *Depressii v obshchey meditsine: Rukovodstvo dlya vrachev* [Depression in General Medicine: A Guide for Physicians]. Moscow: MIA; 2007. 252 p. (In Russ.)].
21. Дробижев МЮ, Федотова АВ, Кикта СВ. Маскированные депрессии в неврологической практике. Попытка беспристрастного анализа. *Фарматека*. 2014;10(3):53-7. [Drobizhev MYu, Fedotova AV, Kikta SV. Masked depression in neurologic practice. An attempt at an unbiased analysis. *Farmateka = Pharmateka*. 2014;10(3):53-7 (In Russ.)].
22. Bridges KW, Goldberg DP. Somatic presentation of DSM III psychiatric disorders in primary care. *J Psychosom Res*. 1985;29(6):563-9. doi: 10.1016/0022-3999(85)90064-9
23. Callahan CM, Hendrie HC, Dittus RS, et al. Depression in late life: the use of clinical characteristics to focus screening efforts. *J Gerontol*. 1994 Jan;49(1):M9-14. doi: 10.1093/geronj/49.1.m9
24. Conde MV, Williams JW, Mulrow CD. Targeting depression interviewing: an exercise in diagnostic reasoning. *J Gen Intern Med*. 1998 Apr;13(4):262-5. doi: 10.1046/j.1525-1497.1998.00077.x
25. Гурович ИЯ. Реформирование психиатрической помощи: организационно-методический уровень. В сб.: Материалы XIV съезда психиатров России 15–18 ноября 2005. Москва: Медпрактика-М; 2005. С. 49-50. [Gurovich IYa. Reforming psychiatric care: organizational and methodological level. In: *Materialy XIV s'ezda psikhiatrov Rossii 15–18 noyabrya 2005* [Proceedings of the XIV Congress of Psychiatrists of Russia November 15–18, 2005]. Moscow: Medpraktika-M; 2005. P. 49-50 (In Russ.)].
26. Закон РФ от 02.07.1992 N 3185-1 (ред. от 30.12.2021) «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». [Law of the Russian Federation of July 2, 1992 N 3185-1 (as amended on December 30, 2021) "On psychiatric care and guarantees of the rights of citizens in its provision" (In Russ.)].

27. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 29.01.2019 № 51н «Об утверждении профессионального стандарта “Врач-невролог”». [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of January 29, 2019 N 51n “On approval of the professional standard “Neurologist” (In Russ.)].
28. Проект Приказа Министерства труда и социальной защиты РФ «Об утверждении профессионального стандарта “Специалист в области психиатрии”» (подготовлен Минтрудом России 14.12.2015). [Draft Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation “On approval of the professional standard “Specialist in the field of psychiatry” (prepared by the Ministry of Labor of Russia on December 14, 2015) (In Russ.)].
29. Мосолов СН, Малин ДИ, Рывкин ПВ, Сычов ДА. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике. *Современная терапия психических расстройств*. 2019;(S1):2-33. doi: 10.21265/PSYPH.2019.50.40828 [Mosolov SN, Malin DI, Ryvkin PV, Sychov DA. Psychotropic drugs interaction. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2019;(S1):2-33. doi: 10.21265/PSYPH.2019.50.40828 (In Russ.)].
30. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967 Dec;6(4):278-96. doi: 10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x
31. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Aug;45(8):742-7. doi: 10.1001/archpsyc.1988.01800320058007
32. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 Apr;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
33. Mosolov S, Ushkalova A, Kostukova E, Shafarenko A, et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *Bipolar Disord*. 2014 Jun;16(4):389-99. doi: 10.1111/bdi.12192. Epub 2014 Mar 1.
34. Mosolov SN, Ushkalova AV, Kostukova EG, Shafarenko AA, et al. Validation of the Russian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the detection of Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *J Affect Disord*. 2014 Feb;155:90-5. doi: 10.1016/j.jad.2013.10.029. Epub 2013 Oct 30.
35. Мосолов СН. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11-2):29-40. [Mosolov SN. Current biological hypotheses of recurrent depression (review). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11-2):29-40 (In Russ.)].
36. Левчук ЛА. Динамика содержания кортизола и серотонина в процессе фармакотерапии аффективных расстройств. Казань; 2015. [Levchuk LA. *Dinamika sodержaniya kortizola i serotonina v protsesse farmakoterapii affektivnykh rasstroystv* [Dynamics of the content of cortisol and serotonin in the process of pharmacotherapy of affective disorders]. Kazan; 2015 (In Russ.)].
37. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015 Dec;49(12):1087-206. doi: 10.1177/0004867415617657
38. Петрова НН, Маркин АВ. Открытые вопросы психотической депрессии. *Современная терапия психических расстройств*. 2023;(2):31-6. doi: 10.21265/PSYPH.2023.67.97.004 [Petrova NN, Markin AV. Open questions of psychotic depression. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2023;(2):31-6. doi: 10.21265/PSYPH.2023.67.97.004 (In Russ.)].
39. Andrade C. Stahl’s Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. *Mens Sana Monogr*. 2010;8(1):146-50.
40. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Jun;29(3):259-66. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a5233f
41. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010 Oct;71(10):1259-72. doi: 10.4088/JCP.09r05346bu
42. Хасанова АК, Мосолов СН. Синдром отмены приема антидепрессантов (алгоритм профилактики и коррекции). *Современная терапия психических расстройств*. 2023;(2):37-47. doi: 10.21265/PSYPH.2023.15.79.005 [Khasanova AK, Mosolov SN. Antidepressant withdrawal syndrome (algorithm for the prevention and management). *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2023;(2):37-47. doi: 10.21265/PSYPH.2023.15.79.005 (In Russ.)].
43. Westenberg HGM, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants: tolerability and safety of fluvoxamine. *Int J Clin Pract*. 2006 Apr;60(4):482-91. doi: 10.1111/j.1368-5031.2006.00865.x
44. Малин ДИ, Рывкин ПВ, Булатова ДР. Синдром удлинённого интервала QT при применении антипсихотических и антидепрессивных препаратов. *Современная терапия психических расстройств*. 2023;(2):48-56. doi: 10.21265/PSYPH.2023.69.57.006 [Malin DI, Ryvkin PV, Bulatova DR. QT prolongation syndrome with Antipsychotic and Antidepressant Drugs. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2023;(2):48-56. doi: 10.21265/PSYPH.2023.69.57.006 (In Russ.)].
45. Костюкова ЕГ. Современные подходы к противорецидивной терапии рекуррентной депрессии. *Современная терапия психических расстройств*. 2021;(3):47-56. doi: 10.21265/PSYPH.2021.92.95.005 [Kostukova EG. Modern approaches to the relapse prevention therapy of recurrent depression. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2021;(3):47-56. doi: 10.21265/PSYPH.2021.92.95.005 (In Russ.)].
46. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, et al. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Med*. 2016 Jan 22;14:9. doi: 10.1186/s12916-016-0560-3
47. Chakrabarty T, Hadjipavlou G, Lam RW. Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: Assessment, Impact, and Management. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2016 Apr;14(2):194-206. doi: 10.1176/appi.focus.20150043. Epub 2016 Apr 7.
48. Российское общество психиатров. Проект Клинических рекомендаций «Депрессивный эпизод, Рекуррентное депрессивное расстройство». 2023. Доступно по ссылке: <https://psychiatr.ru/> (дата обращения 01.08.2023). [Russian Society of Psychiatrists. Draft clinical guidelines “Depressive episode, recurrent depressive disorder”. 2023. Available from: <https://psychiatr.ru/> (accessed 01.08.2023) (In Russ.)].
49. Prado CE, Watt S, Crowe SF. A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. *Neuropsychol Rev*. 2018 Mar;28(1):32-72. doi: 10.1007/s11065-018-9369-5. Epub 2018 Feb 14.
50. Blumberg MJ, Vaccarino SR, McInerney SJ. Pro-cognitive Effects of Antidepressants and Other Therapeutic Agents in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *J Clin Psychiatry*. 2020 Jul 21;81(4):19r13200. doi: 10.4088/JCP.19r13200
51. Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A Network Meta-Analysis Comparing Effects of Various Antidepressant Classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a Measure of Cognitive Dysfunction in Patients with Major Depressive Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018 Feb 1;21(2):97-107. doi: 10.1093/ijnp/pyx070
52. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2010 Apr;25(3):193-200. doi: 10.1002/hup.1106

53. Bobrov A, Krasnoslobodtseva L, Mutnykh E. Effects of Fluvoxamine on Cognitive Function in Outpatients with Depression in Remission: Results of an Open-Label Pilot Study. *J Psychiatry [Internet]*. 2017;20(5). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/effects-of-fluvoxamine-on-cognitive-function-in-outpatients-with-depression-inremission-results-of-an-openlabel-pilot-study-2378-5756-1000417.php?aid=94034> (accessed 12.08.2023).
54. Mandelli L, Serretti A, Colombo C, et al. Improvement of cognitive functioning in mood disorder patients with depressive symptomatic recovery during treatment: An exploratory analysis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Oct;60(5):598-604. doi: 10.1111/j.1440-1819.2006.01564.x
55. Khade A, Mohamemed Bashir MS, Kale AS, Turankar A. Study of the Effect of Nortriptyline and Fluvoxamine on Psychomotor Functions in Healthy Volunteers. *Indian J Psychol Med*. 2010 Jul;32(2):104-7. doi: 10.4103/0253-7176.78506
56. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;403:17-25. doi: 10.1111/j.1600-0447.2000.tb10944.x
57. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017 Dec;26(6):675-700. doi: 10.1111/jsr.12594. Epub 2017 Sep 5.
58. Park SC, Kim JM, Jun TY, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Insomnia in Depressive Disorders: The CRESCEND Study. *Psychiatry Investig*. 2013 Dec;10(4):373-81. doi: 10.4306/pi.2013.10.4.373. Epub 2013 Dec 16.
59. Li L, Wu C, Gan Y, et al. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2016 Nov 5;16(1):375. doi: 10.1186/s12888-016-1075-3
60. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*. 2011 Dec;135(1-3):10-9. doi: 10.1016/j.jad.2011.01.011. Epub 2011 Feb 5.
61. Gebara MA, Siripong N, DiNapoli EA, et al. Effect of insomnia treatments on depression: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2018 Aug;35(8):717-31. doi: 10.1002/da.22776. Epub 2018 May 21.
62. Мосолов СН, редактор. Хронобиологическая теория аффективных расстройств. Москва: Аванпорт; 2014. 352 с. [Mosolov SN, editor. *Khronobiologicheskaya teoriya affektivnykh rasstroystv* [Chronobiological theory of affective disorders]. Moscow: Avaport; 2014. 352 p. (In Russ.)].
63. Васильев АН, Кокин ИВ, Комарова НО. Уровень мелатонина и депрессивные расстройства. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014;(3):24-9. [Vasiliev AN, Kokin IV, Komarova NO. Melatonin levels and depressive disorders. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin*. 2014;(3):24-9 (In Russ.)].
64. Wirz-Justice A, Graw P, Kräuchi K, et al. Morning or night-time melatonin is ineffective in seasonal affective disorder. *J Psychiatr Res*. 1990;24(2):129-37. doi: 10.1016/0022-3956(90)90053-s
65. Usov GM, Kolomytsev DYu, Lomiashvili LM. Impact of different classes of antidepressants on sleep and wakefulness regulation in depression. *RJTAO*. 2022 Feb 26;14(1):82-8.
66. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 4th ed. Cambridge; New York: Cambridge University Press; 2013. 608 p.
67. Никитина АЮ, Левин ОС. Применение trazодона при нейропсихиатрических расстройствах у пожилых. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;(4):43-8. doi: 10.21265/PSYPH.2022.60.29.006 [Nikitina AYU, Levin OS. The Use of Trazodone in neuropsychiatric Disorders in the Elderly. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2022;(4):43-8. doi: 10.21265/PSYPH.2022.60.29.006 (In Russ.)].
68. Sunami E, Usuda K, Nishiyama Y, et al. A preliminary study of fluvoxamine maleate on depressive state and serum melatonin levels in patients after cerebral infarction. *Intern Med*. 2012;51(10):1187-93. doi: 10.2169/internalmedicine.51.6699. Epub 2012 May 15.
69. Hao Y, Hu Y, Wang H, et al. The Effect of Fluvoxamine on Sleep Architecture of Depressed Patients With Insomnia: An 8-Week, Open-Label, Baseline-Controlled Study. *Nat Sci Sleep*. 2019 Nov 4;11:291-300. doi: 10.2147/NSS.S220947. eCollection 2019.
70. Härtter S, Wang X, Weigmann H, et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Apr;21(2):167-74. doi: 10.1097/00004714-200104000-00008
71. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2003 Jun;160(6):1147-56. doi: 10.1176/appi.ajp.160.6.1147
72. Hoyert DL, Kochanek KD, Murphy SL. Deaths: final data for 1997. *Natl Vital Stat Rep*. 1999 Jun 30;47(19):1-104.
73. Мосолов СН. Клиническое применение современных антидепрессантов. Санкт-Петербург: Медицинское информационное агентство; 1995. 568 с. [Mosolov SN. *Klinicheskoye primeneniye sovremennykh antidepressantov* [Clinical use of modern antidepressants]. St. Petersburg: Medical Information Agency; 1995. 568 p. (In Russ.)].
74. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;2006(1):CD003491. doi: 10.1002/14651858.CD003491.pub2
75. Wilson K, Mottram P. A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Aug;19(8):754-62. doi: 10.1002/gps.1156
76. Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E, et al. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med*. 2000 May 2;132(9):743-56. doi: 10.7326/0003-4819-132-9-200005020-00011
77. Wiese B. Geriatric depression: The use of antidepressants in the elderly. *BCM J*. 2011;53(47):341-7.
78. Center for Drug Evaluation and FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide). FDA [Internet]. 2021 Jan 7. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-abnormal-heart-rhythms-associated-high-doses-celexa-citalopram> (accessed 08.12.2022).
79. Хасанова АК. Применение антидепрессантов и риск падения у пациентов старшего возраста. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;(4):25-33. doi: 10.21265/PSYPH.2022.74.75.004 [Khasanova AK. Antidepressant use and risk of falls in elderly patients. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2022;(4):25-33. doi: 10.21265/PSYPH.2022.74.75.004 (In Russ.)].
80. Agüera-Ortiz L, Claver-Martin MD, Franco-Fernández MD, et al. Depression in the Elderly. Consensus Statement of the Spanish Psychogeriatric Association. *Front Psychiatry*. 2020 May 20;11:380. doi: 10.3389/fpsy.2020.00380. eCollection 2020.
81. Maier W, Zobel A. Contribution of allelic variations to the phenotype of response to antidepressants and antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Mar;258 Suppl 1:12-20. doi: 10.1007/s00406-007-1004-z
82. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(11):689-723. doi: 10.2165/11318030-000000000-00000
83. Чучалин АГ, Яснецов ВВ, редакторы. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XIII. Москва; 2012.

[Chuchalin AG, Yasnetsov VV, editors. *Federal'noye rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema)* [Federal Guidelines for the Use of Medicines (formulary system)]. Is. XIII. Moscow; 2012 (In Russ.)].

84. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, et al. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Arch Toxicol.*

2008 Oct;82(10):667-715. doi: 10.1007/s00204-008-0332-8. Epub 2008 Jul 11.

85. Brown CM, Reisfeld B, Mayeno AN. Cytochromes P450: a structure-based summary of biotransformations using representative substrates. *Drug Metab Rev.* 2008;40(1):1-100. doi: 10.1080/03602530802309742

86. Михеенкова НМ, Рывкин ПВ, Мосолов СН. Серотониновый синдром:

клиника, патофизиология и терапия. *Современная терапия психических расстройств.* 2022;(2):53-63. [Mikheenkova NM, Ryvkin PV, Mosolov SN. Serotonin syndrome: clinical aspects, pathophysiology and treatment. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstrojstv = Current Therapy of Mental Disorders.* 2022;(2):53-63. doi: 10.21265/PSYPH.2022.90.61.006 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.06.2023/06.09.2023/08.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Мосолов С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>

Медведев В.Э. <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>

Менделевич В.Д. <https://orcid.org/0000-0002-8476-6083>

Усов Г.М. <https://orcid.org/0000-0002-7619-1179>

Сиволап Ю.П. <https://orcid.org/0000-0002-4494-149X>

Боголепова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Мхитарян Э.А. <http://orcid.org/0000-0003-2597-981X>

Петелин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>