

*В.Д.Мишиев***ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Киевская городская клиническая психоневрологическая больница № 1

Ключевые слова: психофармакотерапия, депрессии, клинические проявления, дифференциация.

Большинство современных авторов единодушны во мнении об увеличении абсолютного количества депрессивных больных в популяции за последние годы [3, 7, 16]. Среди факторов, способствующих данному явлению, называются стрессирующие жизненные обстоятельства, лекарственный патоморфоз психических заболеваний, облегчающий психопатологический регистр психозов и приводящий к увеличению фазно протекающих расстройств, тенденция к затяжному течению, появление стертых, вялых форм депрессивных расстройств, увеличение продолжительности жизни и т.д. [22, 50].

Однако, несмотря на значительные успехи фармакотерапии и появление большого количества новых эффективных антидепрессантов, отмечается, что "терапевтический ответ на воздействие антидепрессивных средств отличается чрезвычайным полиморфизмом" [6], "приблизительно в 1/3 случаев применение медикаментов оказывается безрезультатным" [2], "показатели эффективности терапии эндогенной депрессии существенно не улучшились с 60-х годов" [23], "к концу 70-х годов у 30% женщин и 10% мужчин течение депрессий приобрело хронический характер" [1, 21, 32] и т.д.

Анализ литературы и собственные клинические наблюдения позволяют предполагать, что одной из главных причин отсутствия эффекта антидепрессивной терапии является неточность нозологической и феноменологической квалификации депрессивного состояния, а также использование препаратов без учета их прицельного клинического спектра действия соматотропного, нейротропного и, прежде всего, психотропного.

Целью настоящей работы явилось краткое описание общих принципов психофармакотерапии аффективных расстройств различной этиологии и прогноза эффективности основных современных антидепрессивных средств на основании данных собственных клинических наблюдений и литературных источников.

1. Нейрофизиологические и биохимические аспекты антидепрессивной терапии.

По представлениям современных авторов [11, 18, 43] большинство фармакологических эффектов антидепрессантов и их лекарственных взаимодействий происходит на уровне синаптической нейротрансдачи. Ингибиторы МАО блокируют метаболические пути разрушения нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина), а трициклические антидепрессанты их обратный захват (реаптейк) пресинаптической мембраной (механизм реаптейка в норме предотвращает гиперстимуляцию рецепторов постсинаптической мембраны). Итогом этого в обоих случаях является повышение содержания свободных нейромедиаторов в синаптической щели, вследствие чего продолжительность и интенсивность их возбуждающего воздействия на постсинаптическую мембрану повышается.

По-прежнему большинство теорий, объясняющих лечебное действие трициклических антидепрессантов, основываются преимущественно на пресинаптическом уровне воздействия этих веществ. В качестве биохимической причины развития депрессии выдвигается дефицит нейромедиатора в серотонинергических синапсах [20, 41].

Физиологическая роль серотонина в головном мозге человека рассматривается в связи с регуляцией таких психоэмоциональных реакций, как импульсивное влечение, агрессивность, тревога, половое поведение, что позволило некоторым авторам образно определить серотонин как "нейромедиатор хорошего самочувствия". На отношении нарушений обмена серотонина и/или функций серотониновых регуляторов к патогенезу депрессивных и тревожных состояний указывает не одно поколение исследователей [27, 38, 49].

Механизм действия рецепторов серотонина (5-НТ) в функционировании ЦНС и патогенезе депрессивных состояний до конца не изучен, однако известно, что высвобождение серотони-

на в синаптическую щель регулируется по принципу отрицательной обратной связи за счет наличия ингибиторных 5-НТ-ауторецепторов, локализованных на пресинаптической мембране. По своим фармакологическим характеристикам эти рецепторы отличаются от 5-НТ2 и относятся к 5-НТ1-типу (рецепторы серотонина в головном мозге подразделяются в настоящее время на 5-НТ1 рецепторы, связывающие 3Н-серотонин и обнаруженные в различных структурах головного мозга, и 5-НТ2 рецепторы, связывающие нейрелептик 3Н-спиперон и обнаруженные лишь в коре головного мозга) [13, 37].

В то время как потенцирование серотонинергических структур мозга связывается с основным тимоаналептическим действием антидепрессантов, потенцирование норадренергических - с общим активирующим, в том числе психомоторную сферу, действием. Норадреналину в последние годы приписываются также функции нейромедиатора, поддерживающего уровень бодрствования (вигинитет) организма и принимающего участие в формировании когнитивных адаптационных реакций. Норадренергические нейроны находятся в голубом пятне (*Locus coeruleus*), гиппокампе и в большей части коры головного мозга. Различные типы альфа- и бета-адренергических рецепторов обнаружены во многих структурах мозга.

Коррекция физиологических и биохимических эффектов серотонина и норадреналина в головном мозге лежит в основе фармакологических эффектов многих лекарственных средств психотропного действия и других нейротропных препаратов, регулирующих действие ЦНС, в частности, нейрелептиков, антидепрессантов, антиманиакальных средств, анксиолитиков, гипотензивных препаратов из класса алкалоидов раувольфии, средств, регулирующих периферическое кровообращение и т.д. Так, показано, что серотонинергические нейроны принимают участие в каталептогенном действии нейрелептиков [5, 44], а пиренперон-избирательный антагонист галлюциногенных серотонинергических рецепторов, обладает высоким сродством с рецепторами для нейрелептиков, локализованных в коре лобной доли головного мозга [35]. Длительное введение хлорпромазина приводит к снижению в коре головного мозга количества участков, связывающих 3Н-спиперон-специфический лиганд 5-НТ2-рецепторов [19, 26].

Действие гетероциклических (трициклических и тетрациклических) антидепрессантов тесно связано с регуляцией функции серотониновых рецепторов. Хорошо известно, что моноами-

нергическая система головного мозга, в частности, рецепторы, взаимодействующие с норадреналином и 5-НТ, играют существенную роль в патогенезе аффективных расстройств [10, 48].

Ю.И. Губский с соавторами [11] указывает, что у больных с депрессией, совершавших суицидальные действия, обнаружен дефицит серотонина в головном мозге. Причем, наиболее низкие уровни концентрации 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) определялись в спинномозговой жидкости лиц, совершавших суициды наиболее насильственными способами.

Отмечается снижение чувствительности постсинаптических 5-НТ-рецепторов к серотонинергическим агонистам [19, 49]. Изучение имипрамин-связывающих участков на серотонинергических нейронах лобной коры выявило значительное снижение их плотности у лиц, погибших от самоубийств [11]; у пациентов с депрессией уменьшено связывание 3Н-имипрамина с тромбоцитами [39].

Экспериментальным путем была определена сила блокирующего влияния на реаптейк норадреналина и серотонина различных антидепрессантов, большинство из которых в большей степени блокировали обратный захват норадреналина, чем серотонина [14, 33]. При этом лудиомил (мапротилин), например, является в 470 раз более сильным блокатором реаптейка норадреналина, чем серотонина; петилил (дезипрамин) в 380 раз; синэкван (доксепин) в 15 раз, а классические трициклические антидепрессанты имипрамин (мелипрамин) и амитриптилин соответственно только в 3,2 и в 2,8 раза. Тразодон же, напротив, в 26 раз, а кломипрамин (анафранил) в 5 раз сильнее блокируют реаптейк серотонина, чем норадреналина.

Не так давно появилась новая группа антидепрессантов, еще более избирательно блокирующих реаптейк серотонина. К ним относятся флувоксамин, флуоксетин (прозак), циталопрам, сертралин и пароксетин. При этом циталопрам в 3400 раз сильнее блокирует реаптейк серотонина, чем норадреналина, флувоксамин в 160 раз, а флуоксетин только в 23 раза [19]. На основании этих данных была сформулирована теория патогенеза развития депрессии, предполагающая дисбаланс серотонин-норадренергических систем мозга [42].

2. Клинические особенности основных современных антидепрессантов.

Среди существующих в настоящее время принципов классификации антидепрессантов (по химическому строению, по механизму и силе

действия) для практических целей наиболее удобной остается клинко-терапевтическая классификация, предложенная P.Kielholz (1965), с выделением препаратов с преимущественно седативным, сбалансированным либо стимулирующим действием. Краткая клиническая классификация антидепрессантов может быть представлена следующим образом (по мере убывания седативного и нарастания стимулирующего эффекта):*

антидепрессанты-седатики:

- фтораизин; тримипрамин (герфонал); доксепин (синэксан); амитриптилин; миансерин; азафен; альпрозолам** (ксанакс, кассада); оксилитин; мидофоксамин (гердаксил);

антидепрессанты сбалансированного действия:

- триптофан; мапротилин (лудамил); дибензипин (новерил); сертралин (золофт); пиразидол; кломипрамин (анафранил, гидифен);

антидепрессанты-стимуляторы:

- S-аденозилметионин (гептрал); инказан; имипрамин (мелипрамин, тофранил); дезипрамин (петилил); флуоксетин (прозак); индопан; сиднофен; ниаламид (нуредаль); ипрониазид (марсилит).

Наиболее высокая эффективность терапии большинством авторов [1, 8, 25] отмечается при относительно простой, мономорфной психопатологической структуре синдрома. Так, возможность успешного лечения типичного меланхолического варианта эндогенной депрессии в рамках циклотимии или МДП составляет 60-80% случаев, при биполярном течении вероятность благоприятного прогноза еще более повышается. Существенное снижение прогноза антидепрессивной терапии отмечается при появлении в клинической картине заболевания симптоматики гетерономной аффективному регистру (бредовой, психопатоподобной, сенесто-ипохондрической, обсессивно-фобической, деперсонализационной и т.д.). В зависимости от степени выраженности симптоматики предполагается, что в целом гармоничная гипотимическая депрессия хорошо лечится любыми антидепрессантами [9]. Однако следует иметь в виду, что при лечении более глубоких и выраженных депрессий (инволюционных, циркулярных) эффективность "малых" антидепрессантов (азафен, инказан, тразодон, цефедрин) значительно уступает классическим антидепрессантам. Большинство авто-

ров [12, 28] отмечает, что различия в эффективности антидепрессантов при пероральном и инфузионном применении носят невыраженный характер и преимуществом последнего является лишь более раннее начало терапевтического действия. Тем не менее, безусловными показаниями к назначению интенсивной тимолептической терапии (внутривенного капельного введения больших доз антидепрессантов с быстрым нарастанием дозы до 150-200 мг/сут) являются состояния меланхолического раптусса, наличие суицидальных намерений, меланхолической паранернии, депрессивно-деперсонализационной симптоматики и т.д.

Появление большого количества атипичных депрессивных состояний и их малая чувствительность к традиционным антидепрессантам способствовали появлению, с одной стороны, препаратов нового класса с избирательным тимолептическим действием, с другой - разработке новых методик терапии аффективных расстройств. Основным принципом лечения атипичных депрессий, анестетической меланхолии, депрессии с явлениями психической анестезии (anaesthesia psychica dolorosa), ипохондрических депрессий, депрессий с обсессивно-фобическими проявлениями до недавнего времени был переход от комбинированной психофармакотерапии, с учетом ее малой или недостаточной эффективности даже при интенсивных методиках проведения, к электросудорожной терапии (ЭСТ).

При назначении типичных и атипичных антидепрессантов необходимо учитывать следующие общие принципы:

типичные антидепрессанты:

- более эффективны при классических эндогенных депрессивных синдромах, протекающих с явлениями витальности, заторможенности, тревоги и болезненной анестезии, при прогрессирующих формах шизофрении, в случаях терапевтической резистентности; лечение в меньшем числе случаев приводит к хронификации депрессивного состояния; побочные эффекты обнаруживаются реже, но в то же время наблюдаются и наиболее тяжелые из них (мышечная слабость, головокружение, сонливость, снижение АД, задержка мочеиспускания, острая спутанность).

атипичные антидепрессанты:

- эффективность варьирует в более широких пределах, отмечается большее постоянство эф-

* - первым указывается генерическое название препарата, в скобках - торговое.

** - не относится прямо к антидепрессантам, но, обладая особым, по сравнению с другими бензодиазепинами, клиническим строением, обнаружил отчетливые тимоаналептические свойства в сочетании с сильным анксиолитическим и умеренным седативным действием.

фективности в различных группах больных, однако число случаев с очень хорошим эффектом меньше, чем в случае применения типичных антидепрессантов; более эффективны при вялотекущей шизофрении, психопатиях, невротической и невротоподобной депрессиях (обсессивно-фобические, истерические, сенесто-ипохондрические состояния), а также адинамической (анергической) депрессии; терапевтическое улучшение состояния обнаруживается значительно быстрее (в среднем на 3-4 день после начала терапии); тимолептический компонент в индивидуальном спектре действия представлен умеренно, не является ведущим и уступает по своей интенсивности более выраженному активирующему или анксиолитическому эффектам.

Современные антидепрессанты не прерывают фазу, а лишь купируют симптоматику. Несвоевременная отмена препаратов приводит к возобновлению депрессии, а иногда к удлинению приступа. Поэтому отменять лекарства следует крайне осторожно. Снижение доз начинается лишь после достижения полного терапевтического эффекта и проводится постепенно: обычно доза уменьшается через каждые 4-5 суток на 25-50 мг, причем последующее снижение осуществляется лишь при условии, что не наступило ухудшение после предыдущего снижения дозировки.

Быстрая отмена показана лишь при переходе депрессивной симптоматики в маниакальную или при полной уверенности, что наступила спонтанная интермиссия, что возможно у больных со стереотипными депрессивными фазами [3, 7, 11].

3. Терапия психотических и постпсихотических депрессивных состояний.

Общепринятыми являются следующие требования к лечению эндогенных психотических заболеваний, протекающих с аффективными нарушениями на ранних и последующих этапах болезненного процесса: клиническая обоснованность, комплексность, строгая индивидуализированность, симптоматичность и патогенетичность [40]. При этом рекомендуется учитывать клинко-психопатологические и возрастные особенности. По-прежнему представляет значительные трудности лечение больных шизофренией с различными аффективными расстройствами, особенно на ранних стадиях болезненного процесса, в связи с полиморфизмом клинических проявлений, течения и исходов этого заболевания. Главная задача лечения больных шизофренией заключается в купировании психотических

расстройств, а также в "сдерживании" развития (прогредиентности) шизофренического процесса [46]. Для купирования депрессивных приступов эндогенного типа при приступообразной шизофрении психофармакологические средства более адекватны, чем применявшаяся ранее инсулинокоматозная и симптоматическая терапия, поскольку быстрее нормализуют состояние больных. Вне зависимости от степени выраженности аффективной симптоматики назначение нейролептиков считается обязательным [24]. Активность болезненного процесса и преобладающая психопатологическая симптоматика определяют выбор нейролептического средства. Так, аминазин, галоперидол и стелазин показаны при параноидной и галлюцинаторно-параноидной формах шизофрении, а френолон, мажептил и модитен-депо оказывают более благоприятный эффект при вялотекущей простой, невротоподобной, ипохондрической и депрессивно-апатической формах заболевания. К средствам, сочетающим в себе нейролептические и тимоаналептические свойства, что позволяет авторам называть их "поливалентными препаратами" или "тимонейролептиками", относятся хлорпротиксен (тарактан, труксал), френолон (метофеназин), карбидин, эглонил (сульпирид, догматил). Хлорпротиксен купирует возбуждение, как и другие алифатические производные фенотиазинового ряда, по пути "аффективной блокады", а не "антипсихотического действия" (что характерно для пиперазиновых фенотиазинов). Из аффективных синдромов наиболее чувствительны к хлорпротиксену тревожно-депрессивные состояния. Однако не менее сильно, чем аминазин, препарат действует и на маниакальные состояния. "Чистое" антидепрессивное действие у хлорпротиксена, по мнению ряда авторов [15], отсутствует. Седативное действие френолона, в отличие от алифатических производных фенотиазина, характеризуется мягкостью и значительно меньшей выраженностью. Оно скорее сходно с успокаивающим действием транквилизаторов. В целом, воздействие френолона не сопровождается вялостью, подавленностью, сомнолентностью, физической слабостью, а, напротив, приводит к субъективному улучшению самочувствия больных, появлению бодрости, доступности, приветливости, настроение становится ровным, больной успокаивается, но не становится заторможенным. Стимулирующее действие френолона проявляется при применении не только малых, но и средних доз и отличается мягкостью, которая клинически проявляется в естественности поведения больных, адекватно-

сти эмоциональных проявлений, пластичности движений. Наиболее выраженными "тимоней-ролептическими" свойствами обладают карбидин и эглонил. Оба препарата эффективны при депрессивно-параноидных состояниях. Причем терапевтический эффект тем более выражен, чем ближе структура синдрома к типичным депрессивно-бредовым состояниям в рамках периодической шизофрении. В психотропных свойствах обоих препаратов преобладает стимулирующий эффект.

Известным антидепрессивным действием обладает соннапакс (тиоридазин, меллерил), действие которого проявляется при наличии в клинической картине сложных синдромов и происходит в результате редукции компонентов депрессивного синдрома, связанного прежде всего с тревогой [11, 47].

Следует помнить, что особенность действия аминазина такова, что аффективные расстройства, связанные с психомоторным возбуждением под его воздействием, как правило, подвергаются обратному развитию, в то время как симптоматика, имеющая депрессивную окраску, не только не уменьшается, но и усиливается. Особенно резистентны к аминазину "чистые" депрессивные синдромы, протекающие с заторможенностью [36].

В комплексной терапии депрессий в рамках прогрессивных психотических состояний широкое применение получили антидепрессанты группы иминодобензола (амитриптилин) и имипрамина (мелипрамин). Следует помнить об усилении психотической симптоматики при изолированном использовании антидепрессантов для лечения депрессивно-бредовых расстройств [24, 45].

Для лечения постпсихотических депрессий, при которых традиционная антидепрессивная терапия не только неэффективна, но и возможно парадоксальное усиление депрессивных расстройств при увеличении доз, рекомендуются различные способы преодоления резистентности, в частности, путем повышения иммуноактивности. Для этих целей может быть использован декарис (левамизол) - препарат из группы фенилимидазолов. Назначается декарис перорально по 150 мг на прием 3-х дневными циклами с перерывом на 1 день в течение 3-х недель. По данным Р.А. Томпсона [28], 150 мг являются минимальной эффективной дозой. Психотропная терапия на период приема декариса остается неизменной. Побочные явления, как правило, отсутствуют. Выход из депрессии в большинстве случаев литический. Наилучшие

показатели наблюдаются при астено-динамических депрессиях, а также у больных с большой давностью заболевания и повторными приступами (что объясняется наличием у данных больных выраженных явлений вторичного иммунодефицита). Низкий терапевтический эффект наблюдается при апатических депрессиях, наличии сенесто-ипохондрических и анестетических расстройств.

Длительную ремиссию периодических депрессивно-бредовых состояний обеспечивают только антидепрессанты без сочетанного их применения с нейролептиками [6, 19, 44].

4. Особенности антидепрессивной терапии поздних депрессий.

Терапия депрессий позднего возраста требует особых подходов как вследствие особенностей аффективных нарушений в периоде старения, так и ввиду наличия в этом возрастном периоде значительной соматической и церебро-органической патологии [9, 29].

Достаточно эффективна при депрессиях как инволюционного, так и старческого возраста терапия три- и тетрациклическими антидепрессантами. Тем не менее, мапротилин (лудиомил) имеет определенное преимущество у больных, достигших глубокой старости, так как позволяет добиться значительной редукции депрессивных расстройств уже на начальных этапах лечения. Монотерапия три- и тетрациклическими антидепрессантами в адекватных возрасту дозах достаточно безопасна для подавляющего большинства больных, в том числе и достигших глубокой старости. Предпочтение отдается препаратам с минимальным спектром побочных явлений и лекарственных взаимодействий. К ним относятся, например, тетрациклические антидепрессанты (мапротилин, миансерин), обратимые ингибиторы МАО (пиразидол, инказан, бифол и др.), селективные серотонинергические антидепрессанты (флувоксамин, сертралин, пароксетин). Применение флуоксетина (прозак) в пожилом возрасте несколько ограничивает длительный период элиминации препарата из организма, хотя с возрастом его фармакокинетические параметры, в отличие от других антидепрессантов, практически не изменяются [45].

Многочисленные сравнительные и контрольные исследования подтверждают высокую эффективность новых поколений антидепрессантов и прежде всего сертралина (золофт). В терапии депрессий лиц пожилого возраста сертралин привлекателен не только мягким широ-коспекторным действием, но и почти полным

отсутствием побочного эффекта, что чрезвычайно важно для лечения соматически ослабленных возрастных пациентов.

При апатическом варианте депрессии следует отдавать предпочтение антидепрессантам с легким стимулирующим действием: нуредаль, петилил, цефедрин, инказан.

Препарат инказан обладает относительно быстрым антидепрессивным эффектом. Основной точкой приложения препарата являются адинамические депрессии (вялость, чувство слабости, нежелание заняться делом, невозможность заставить себя выполнять обычную работу, отсутствие интереса к происходящим вокруг событиям) с идеаторной заторможенностью и снижением работоспособности. Наряду со средней силой тимолептического эффекта инказан обладает значительным стимулирующим и активирующим влиянием. Нозологическое приложение препарата - депрессивные расстройства неглубокого уровня: невротические депрессии, депрессивные расстройства при психопатиях, циклотимии [15, 20].

Больные отмечают улучшение самочувствия уже через 4-7 дней после назначения препарата. В течение последующих 1-2 недель у больных появляется ощущение "просветления" в голове, способность к умственной работе, возможность сосредотачиваться. Полная редукция подавленности отмечается через 2,5-3 недели после начала лечения. Амбулаторные больные во время приема препарата способны выполнять привычную для них работу. Среднетерапевтические дозировки препарата 50-150 мг в сутки. Препарат хорошо переносится больными, что позволяет назначать его лицам разного возраста.

При более глубоких и выраженных депрессиях (инволюционных, циркулярных, в рамках шизофрении) инказан по тимолептическому эффекту уступает имипрамину и другим классическим антидепрессантам.

При тревожно-депрессивных, депрессивно-бредовых и депрессивно-ипохондрических состояниях инказан способен обострять симптоматику, что также объясняется стимулирующими свойствами препарата.

Тревожно-дисфорическая симптоматика требует назначения антидепрессантов со сбалансированным действием: пиразидол, миансерин.

Пиразидол-антидепрессант сбалансированного действия, обладающий анксиолитическим и активирующим свойствами. Выбор этого препарата в геронтопсихиатрической практике, а также в случаях сочетания депрессии с соматической патологией обусловлен положитель-

ным влиянием пиразидола на соматическую патологию.

Миансан по сравнению с пиразидолом более эффективен при депрессивно-параноидных состояниях и тревожных депрессиях с сенестопохондрическим компонентом.

По темпу редукции симптоматики у миансана отмечается некоторое преимущество по скорости наступления эффекта. У миансана более выраженный анксиолитический и гипнотический эффект. В отношении астенической симптоматики и идеомоторной заторможенности, которые в известной степени отражают стимулирующий компонент действия антидепрессантов, пиразидол оказывал более выраженный эффект и к окончанию курса терапии статистически достоверно превосходил миансан.

Максимальные дозы пиразидола-400 мг; миансана-180 мг.

Препараты обладают хорошей переносимостью и позволяют рекомендовать их назначение в первую очередь лицам пожилого возраста и имеющим сопутствующую органическую недостаточность головного мозга.

Миансан эффективен при тревожных и особенно тревожно-ипохондрических депрессиях. Кроме того, его применение может оказаться полезным при анестетической депрессии и депрессивно-параноидных состояниях, в том числе и резистентных к предшествующей терапии, а также при других атипичных вариантах эндогенной депрессии, развивающейся на фоне органически неполноценной почвы.

Эффект терапии традиционными антидепрессантами более выражен при большей тяжести депрессии и большей выраженности в ее структуре симптомов, характерных для классических меланхолических состояний [3, 6, 12, 31].

Терапия депрессивных состояний позднего возраста должна основываться на следующих общих принципах:

- дозы препаратов должны быть в 2-3 раза меньше, чем в молодом или среднем возрасте, назначаться в течение суток дробно для предотвращения нежелательного пролонгированного эффекта и одновременного уменьшения риска побочных действий и осложнений; предпочтение должно отдаваться препаратам быстрого действия, что особенно актуально при амбулаторном лечении, когда желательно, чтобы лекарственное средство давало терапевтический эффект уже в ближайшее от начала приема время; применять антидепрессанты необходимо дифференцированно в соответствии с различиями в типологии выявляемых депрессивных рас-

стройств; для лечения депрессивных расстройств легкого, невротического уровня необходимо широко использовать транквилизаторы, в т.ч. как в комбинациях с различными антидепрессантами, так и самостоятельно; психотропные препараты необходимо комбинировать с соматическими средствами, улучшающими переносимость основной терапии; обязательной составляющей лечебного компонента должна быть рациональная психотерапия, что особенно важно для пожилых пациентов, впервые обратившихся за психиатрической помощью.

5. Профилактика расстройств аффекта.

Практика показывает, что предотвратить повторные фазы длительным профилактическим применением антидепрессантов не удается. Вопрос о переходе к профилактической терапии обычно решается индивидуально. Основными критериями являются тип, частота, общее число и тяжесть предшествующих эпизодов. С.Н. Мосолов [19] указывает, что несомненно нуждаются в фармакопрофилактике больные с биполярным и униполярным течением, перенесшие за год не менее двух отчетливых аффективных эпизодов (особенно, если потребовалось стационарное лечение или наблюдались суицидальные тенденции). Начинать ее раньше автор рекомендует у больных с плохой социально-семейной ситуацией (особенно в подростковом возрасте) и наследственной отягощенностью расстройствами аффективного спектра. Обычно к профилактической терапии прибегают при наличии не менее двух отчетливых эпизодов за последний год. Однако последние рекомендации ВОЗ советуют начинать длительную терапию низкими дозами солей лития (с содержанием в плазме крови 0,5-0,7 ммоль/л), если больной перенес более чем один значительный аффективный эпизод (WHO, 1989).

Г.Я. Авруцкий [3] методы медикаментозной профилактики подразделяет в зависимости от полярности психоза. При униполярном течении МДП в виде поддерживающей или профилактической терапии автор отмечал эффективное использование мелипрамина. В первом случае антидепрессант продолжают применять после исчезновения острой симптоматики. Этот метод основан на предположении о том, что тимолептическая терапия подавляет депрессивную симптоматику, но не уничтожает ее, причем патофизиологические закономерности, несмотря на исчезновение внешних проявлений психоза, подчиняются своим механизмам развития. Такая терапия обычно занимает около 6 мес. При про-

филактической терапии лечение назначают в межприступном периоде в надежде на предотвращение последующих эпизодов болезни. В некоторых случаях поддерживающая терапия становится профилактической. Профилактическая терапия мелипрамином эффективна лишь для предотвращения депрессивных приступов. При биполярном течении психоза у 67% больных имизин провоцирует возникновение маний.

Несмотря на появление новых препаратов, обладающих нормотимическим действием [18], по-прежнему с успехом применяются карбонат лития и финлепсин, причем профилактическое действие финлепсина оценивается гораздо выше: положительный эффект наблюдается во всех случаях лечения больных эндогенными аффективными психозами и в подавляющем большинстве случаев у больных шизоаффективным психозом. Финлепсин неопределенно длительный период времени принимается в дозе от 600 до 1000 мг в сутки. Меньшее количество лекарства требуется, как правило, в пожилом возрасте, когда суточная доза не выходит за пределы 300-500 мг. Нормотимическое действие финлепсина отмечается более чем у 80% больных. При этом эффект как у лиц, страдающих МДП, так и у больных шизофренией с преобладанием в клинической картине циркулярных аффективных нарушений практически одинаковый, однако у больных шизофренией достоверно преобладает полное исчезновение фаз, а у больных МДП - частичный эффект. Менее удовлетворительные результаты отмечаются в случаях склонности к затяжному течению фаз, при наличии в картине депрессий выраженного апатического компонента, а также у больных преклонного возраста с наличием органического поражения головного мозга. Длительная терапия солями лития (карбонат лития) также позволяет предотвратить возникновение повторной фазы или добиться более короткого и неглубокого течения фаз. Лучшее всего поддаются лечению карбонатом лития циклические формы, т.е. собственно МДП.

Далее следуют периодические депрессии. Эндогенно-депрессивные расстройства при прочих психических заболеваниях поддаются такому лечению в незначительной степени. Терапевтический эффект отмечается при концентрации лития в сыворотке в дозе 0,6-0,8 ммоль/л и выше. Однако даже при средней дозировке в значительном числе случаев отмечаются побочные явления (тремор, желудочно-кишечные расстройства, диарея, мышечная слабость), что вынуждает в отдельных случаях прекратить дальнейший прием медикаментов. Концентрация препа-

рата, превышающая 1,2-1,4 ммоль/л, является токсической. Рекомендуется определять уровни лития в крови еженедельно в течение 1-го месяца приема препарата, а затем один раз в неделю в течение 2-го месяца лечения. Профилактическое действие лития длится столько, сколько продолжается его прием при условии достаточной концентрации в крови. Литий действует по закону "все или ничего", поэтому перерыв в лечении и назначение недостаточных доз препятствуют превентивному эффекту [3, 45].

В целом, следует придерживаться мнения большинства исследователей о большей профилактической эффективности солей лития при биполярном течении, а антидепрессантов при униполярном [30]. Нормотимики рекомендуются включать также в комплексную терапию депрессивных состояний с элементами смешанного аффекта для предупреждения инверсии фазы.

В последние годы появились данные о высокой профилактической эффективности антидепрессантов нового поколения. Исследования подтверждают и обнаруживают подобные свойства у селективных серотонинергических антидепрессантов - пароксетина (паксил), сертралина (золофт), циталопрама (ципрамин), лудиомила, миансерина и некоторых других. Ряд авторов отмечает эффективность серотонинергических препаратов не только при униполярном, но и при биполярном течении аффективного психоза, в том числе и при его быстроциклическом варианте [18, 47]. Особенность использования антидепрессантов нового поколения для профилактики аффективных фаз состоит в том, что в отличие от трициклических антидепрессантов, дозы которых снижают при длительном приеме, лечение селективными антидепрессантами проводится обычно в тех же дозах, что и при депрессии. Частота побочных эффектов данных препаратов значительно меньше, чем при применении других профилактических медикаментозных средств [11, 19, 36].

6. Лечение терапевтически резистентных депрессий.

Несмотря на появление все новых антидепрессантов, по мнению различных авторов [10, 34], в 25-30% случаев лечение оказывается безрезультатным или малоэффективным. По мнению Ю.Л.Нуллера [20], большая частота неудач обусловлена не терапевтической резистентностью депрессивных состояний, а неправильным лечением. Этой точки зрения придерживается и J.Angst [32], и некоторые другие авторы [5]. В то же время около 15% депрессий, независимо

от интенсивности и адекватности проводимой терапии, приобретают хроническое течение, т.е. продолжаются более 2 лет [12]. Помимо предрасполагающих к развитию резистентности факторов (неблагоприятное социальное и семейное положение, интеркуррентные соматические и неврологические заболевания, женский пол и поздний возраст и т.д.), одной из причин формирования резистентности авторы считают неадекватность дозировок, когда начало лечения с малых доз и медленное их наращивание могут способствовать возникновению резистентности к данной группе антидепрессантов, так как при такой тактике активация систем, элиминирующих антидепрессанты, увеличивается параллельно с наращиванием доз.

Традиционной стала точка зрения о более высокой терапевтической чувствительности депрессивных синдромов с преобладающей меланхолической, тревожной, адинамической и астено-вегетативной симптоматикой (эффективность до 80%). Менее курабельными депрессивными синдромами в рамках фазнопротекающих эндогенных психозов считаются расстройства с преобладающей анестетической, обсессивно-фобической и сенесто-ипохондрической симптоматикой (эффективность терапии 30-50%) [21, 34].

Авторы указывают на рецидивирование депрессий при преждевременной отмене терапии даже при полном регрессе симптоматики. При этом отмечается, что возобновившаяся депрессия в ряде случаев хуже поддается лечению. Положительный эффект в этих случаях часто дает присоединение к трициклическим антидепрессантам пирроксана или фентоламина. К методам, повышающим терапевтическую чувствительность, относят также сочетание традиционных трициклических антидепрессантов с хлорацизином, при этом недельные курсы хлорацизина (60-90 мг/сут) рекомендуется чередовать с недельными курсами парентерально вводимого трициклического антидепрессанта. Кроме того, рекомендуется использование метода обрыва [3].

К улучшению состояния больного с резистентной депрессией приводит, по данным Montigny с соавт. [42], присоединение к применяемому антидепрессанту (лучше с серотонинергическим действием) или ингибитору МАО карбоната лития. Уже небольшие дозы лития (концентрация в крови 0,4-0,6 ммоль/л) в течение нескольких дней, по мнению автора, дают эффект. Однако следует помнить, что проводить лечение комбинацией антидепрессантов с солями лития нужно осторожно, поскольку повышенные дозировки могут привести к развитию нейроток-

сических реакций (миоклонические мышечные подергивания, атаксия, ажитация, спутанность). Курс терапии в этих случаях не превышает, как правило, 4 недель.

Р.М. Graham, L.Tanum [40, 47] считают эффективным присоединение к трициклическому антидепрессанту, ингибитору МАО или серотонинергическому антидепрессанту миансерина (леривон, миансан), блокатора альфа-2-пресинаптических адренорецепторов. По мнению авторов, одновременное пресинаптическое и постсинаптическое воздействие усиливает норадренергическую и серотонинергическую нейротрансдукцию. Доза трициклических антидепрессантов обычно не превышает 150 мг/сут, а миансерина 60-90 мг/сут.

Считается, что для комбинированной терапии (политимоаналепсии) лучше использовать антидепрессанты с коротким периодом полувыведения [38].

Нередко эффективными в резистентных к трициклическим антидепрессантам или ингибиторам МАО случаях оказываются серотонинергические препараты (сертралин, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин). В отличие от трициклических антидепрессантов, селективные серотонинергические антидепрессанты больше адресуются к широкому кругу депрессивных состояний невротического и мягкого психотического уровня и обладают большей шириной спектра психотропного действия при меньшем числе вызываемых побочных эффектов. Ядерные варианты меланхолического синдрома эндогенной депрессии с типичной циркадной симптоматикой, тяжелые (психотические) депрессии и депрессивно-бредовые состояния хуже реагируют на терапию избирательными ингибиторами обратного захвата серотонина. Напротив, депрессивные состояния с обсессивно-фобической, ипохондрической, деперсонализационной и тревожной симптоматикой невротического уровня (особенно, если она коррелирует с преморбидными личностными особенностями) лечатся достаточно успешно [19, 50]. Из препаратов этой группы хорошо себя зарекомендовал золофт (сертралин, люстрал), который в последнее время все более широко используется для лечения депрессивных расстройств различной синдромологической и нозологической принадлежности. Препарат является мощным селективным ингибитором реаптейка серотонина, поэтому практически не обладает кардиотоксическим, холинолитическим и седативными свойствами. Пик концентрации в крови достигается через 6-8 часов после приема внутрь. Первые признаки

улучшения развиваются уже к концу 1 недели, видимый эффект к концу 2-3 недели. По некоторым данным препарат особенно эффективен при соматических и атипичных депрессиях с явлениями булимии и увеличением веса тела. Препарат применяется для лечения обсессивно-фобических расстройств. В небольших дозах (50 мг) препарат применяется в профилактических целях [38].

Несмотря на появление новых препаратов и новых методик, сохраняется точка зрения, что основным способом сокращения резистентных к терапии депрессий является правильный выбор метода лечения. В тех же случаях, когда действие какой-либо группы антидепрессантов является недостаточно эффективным, несмотря на большие дозы, парентеральное введение и обоснованность их назначения, первым шагом является смена препарата, причем новый антидепрессант должен принадлежать к другой группе. Так, трициклические антидепрессанты заменяются ингибиторами МАО, "атипичными" антидепрессантами или (при их недостаточной эффективности) ЭСТ.

7. Нетрадиционные методы терапии депрессивных расстройств.

Среди "нетрадиционных" медикаментозных методов терапии депрессивных расстройств следует указать на пирроксан и витамин U.

Пирроксан рекомендуется в суточной дозировке 60-90 мг и выше. Показаниями для назначения является эндогенная депрессия с анергическими проявлениями. В большинстве случаев отмечается критическая редукция симптоматики. Не показан пирроксан для лечения тревожно-депрессивных состояний и, особенно, депрессивно-деперсонализационных синдромов.

При лечении депрессий с вегетативными нарушениями отмечается купирование или смягчение симпатотонических компонентов депрессии. Однако сочетание вегетативной симптоматики с тревожным аффектом уменьшает антидепрессивные свойства пирроксана. По данным Нуллера Ю.Л. [20] наиболее эффективен пирроксан при моторной заторможенности, снижении интересов и общительности.

Другим "нетрадиционным" медикаментозным методом терапии депрессивных расстройств является S-метилметионин (витамин U) [3, 26]. Авторы указывают на возможность использования его как в сочетании с трициклическими антидепрессантами, так и самостоятельно. Суточная доза от 150 до 600 мг. Длительность терапии 1-2 месяца. S-метилметионин в основном показан при циркулярной депрессии. Пре-

имущество использования данного препарата в незначительном числе побочных явлений.

Положительные результаты получены авторами [8, 36] при лечении больных депрессией триптофаном в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы и мадопаром. При лечении меланхолических состояний положительный эффект получен при использовании циклодола (16-24 мг в сутки) [37]. При лечении больных депривацией сна, заключающейся в 36-часовом (день, ночь, день) его лишении, наилучшие результаты после 6-8 сеансов терапии были достигнуты у пациентов с типичным меланхолическим синдромом [6, 39].

Среди общебиологических методов лечения психически больных (инсулинокоматозная, амониевая судорожная терапия, атропинокоматозная, пирогенная, парнополяризационная, сульфазинотерапия) электросудорожная терапия (ЭСТ) (Meduna, 1933), несмотря на отдельные периоды спада интереса к ней и существенные успехи фармакотерапии, остается наиболее распространенным "шоковым" методом лечения и имеет свое четко определенное место в современной терапии психических расстройств. До настоящего времени ЭСТ рассматривается как чисто эмпирический метод. При наличии многочисленных и противоречивых точек зрения на механизм ЭСТ [4, 20] общим для всех их является признание, что основой лечебного действия являются центральные механизмы развернутого судорожного припадка (но не сами мышечные судороги). Существует точка зрения, что вызванный электротоком с лечебной целью судорожный припадок приводит к значительным изменениям в метаболизме нейроромонов и иммунологических показателей, которые играют важную роль в деятельности нервной системы. Нормализуя эти нарушения обмена, электросудорожный припадок оказывает лечебное воздействие на ряд психических заболеваний, в патогенезе которых участвуют вышеуказанные вещества [15, 23]. Есть данные [3, 24], что ЭСТ нормализует сосудистый тонус головного мозга и тем самым оказывает патогенетическое лечебное действие на депрессии, развитие которых тесно связано с нарушением церебральной гемодинамики. Общепринятыми показаниями для назначения ЭСТ являются: выраженные аффективные нарушения в рамках циркулярного либо прогрессивного заболевания; затяжные депрессивные состояния в рамках шизофрении, МДП и инволюционной меланхолии резистентные к фармакотерапии; депрессии с деперсонализацией; синдром Котара; фебрильная шизофрения;

стойкие суицидальные тенденции. В последние годы появились данные об эффективном использовании ЭСТ при злокачественном нейролептическом синдроме [28] и континуальном течении терапевтически резистентных аффективных и шизоаффективных психозов [9, 17].

Побочные явления и осложнения, наблюдавшиеся в прошлом, и крайне редко в настоящее время, а также brutality ЭСТ, резко контрастирующая с мягкой, безопасной, лишенной сколь-нибудь существенных побочных эффектов современной терапией нейро-психотропными средствами, породили у врачей и пациентов определенное предубеждение в отношении данной методики. Все это привело к необоснованному игнорированию данного метода терапии аффективных расстройств. ЭСТ имеет свое четко определенное место в арсенале лечения депрессивных расстройств и должна использоваться по показаниям.

Ряд авторов [3, 28] указывает на эффективное использование для лечения депрессий акупунктурного воздействия. Указывается, что лучшие результаты рефлексотерапии (РТ) наблюдаются в группе больных тоскливой депрессией, худшие - у больных тревожной и апатической депрессией. По силе антидепрессивного действия РТ условно располагается авторами между большими (мелипрамин, амитриптилин) и малыми (пиразидол, азафен) антидепрессантами, ближе к последним. Отмечается, что РТ наиболее эффективна при невротической и циклотимической депрессии, заметно уступая по эффективности у больных депрессиями психического уровня трициклическим антидепрессантам (особенно вводимым внутривенно-капельно в максимальных дозах и с одномоментными отменами). Рекомендуется использование следующих акупунктурных точек (АТ): Е-36, МС-5, МС-6, С-7, Gi-4, АТ шэнь-мэнь, АТ аффекта, АТ нулевая. Длительность курса 12-15 процедур, длительность сеанса 15-30 мин. РТ фактически не вызывает побочного действия и осложнений. Эффективность РТ расценивалась как незначительная при глубоких депрессиях, в случаях осложнения структуры депрессий (в основном за счет сенестопихондрических и деперсонализационных расстройств), а также в случае увеличения длительности депрессий при наличии органической неполноценности ЦНС.

Таким образом, в большинстве случаев не представляет трудностей лечение типичных вариантов простой депрессии (*melancholia simplex* Крепелина), астенической депрессии, заторможенной, тревожной. При преобладании тоски

и заторможенности назначаются препараты с преимущественно стимулирующими и тимоаналептическими свойствами (мелипрамин, петилил, прозак), а при преобладании тревожного аффекта и психомоторной ажитации - антидепрессанты с седативным действием (амитриптилин, герфонал, азафен). В случае смешанного тревожно-тоскливого аффекта чаще назначают антидепрессанты широкого спектра или сбалансированного действия (пипразидол, анафранил, лудиомил)

С.Н. Мосолов (1995) указывает, что в целом гармоничная гипотимическая депрессия хорошо лечится любыми антидепрессантами. Однако следует иметь в виду, что при лечении более глубоких и выраженных депрессий (инволюционных, циркулярных) эффективность классических антидепрессантов значительно выше, чем "малых" (азафен, инказан, тразодон, цефедрин).

Сравнение эффективности типичных антидепрессантов и атипичных показывает:

1. Эффективность атипичных антидепрессантов варьирует в более широких пределах;
2. Типичные антидепрессанты более эффективны в терапевтически резистентных случаях;
3. Лечение атипичными антидепрессантами сопровождается меньшим числом случаев с очень хорошим эффектом (нозологическая зависимость);
4. Большая эффективность типичных антидепрессантов наблюдается при прогрессивных формах шизофрении;
5. Большой положительный эффект атипичных антидепрессантов имеет место при вяло-

текущей шизофрении, психопатиях, невротических депрессиях (синдромальная зависимость);

6. При неврозоподобной (обсессивно-фобические, истерические, ипохондрически-невропатические синдромы), а также адинамической (анергической) депрессиях более эффективны атипичные антидепрессанты;

7. Типичные антидепрессанты более эффективны при классических эндогенных депрессивных синдромах, протекающих с явлениями витальности, заторможенности, тревоги и болезненной анестезии;

8. Лечение атипичными антидепрессантами в большем числе случаев приводит к хронификации депрессивного состояния.

9. Терапевтическое улучшение состояния при лечении атипичными антидепрессантами обнаруживается значительно быстрее (в среднем на 3-4 день после начала терапии);

10. Побочные эффекты чаще возникают при лечении атипичными антидепрессантами, в то же время наиболее тяжелые из них (мышечная слабость, головокружение, сонливость, снижение АД, задержка мочеиспускания, острая спутанность) наблюдаются при терапии типичными антидепрессантами.

11. Тимолептический компонент в индивидуальном спектре действия атипичных антидепрессантов представлен умеренно, не является ведущим и уступает по своей интенсивности более выраженному активирующему или анксиолитическому эффектам.

Своевременность и точность психофармакотерапии являются основным условием успешного лечения аффективных расстройств.

В.Д.Мишиев

ДИФЕРЕНЦІЙНА ПСИХОФАРМАКОТЕРАПІЯ ДЕПРЕСИВНИХ СТАНІВ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Київська міська психоневрологічна лікарня № 1.

На основі особистого клінічного досвіду та літературних даних надається коротке описання загальних принципів психофармакотерапії афективних розладів різної етіології та прогноз ефективності сучасних антидепресивних засобів, а також клінічна характеристика важливих антидепресивного лікування осіб похилого віку. Окремі розділи статті присвячені профілактиці афективних розладів та нетрадиційним медикаментозним методам лікування депресивних станів різної етіології. (Журнал психіатрії та медичної психології. - 1998. - № 1 (4). - С. 83-94).

DIFFERENTIAL PSYCHOPHARMACOTHERAPY OF DEPRESSIVE STATES OF DIFFERENT ETIOLOGY

City psychoneurological hospital № 1. c.Kyev.

On the basis of own clinical experience and literary data a short description of modern methods of psychopharmacotherapy of affective disorders of different etiology has presented. Therapeutic recommendations according to the treatment of psychotic and postpsychotic depressive states were worked out. The peculiarities of the treatment of late period depressions has been described. Separate part of the article is devoted to the problem affective disorders' prevention using the untraditional pharmacological methods. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. - 1998. - № 1 (4). - P. 83-94).

Литература

1. Авербух Е.С., Ефименко В.Л. Особенности применения антидепрессантов у больных в позднем возрасте с учетом структуры депрессивных синдромов и клиники заболевания у них. // Фармакологические основы антидепрессивного эффекта. - Под ред. И.П.Лапина. - Л., 1970. - С. 145-147.
2. Авруцкий Г.Я., Вертоградова О.П. Новый советский антидепрессант азафен и его место в лечении депрессий // Новые лекарственные средства (экспресс-информация). - 1973. - N 1. - С.9-20.
3. Авруцкий Г.Я., Прохорова И.С., Райский В.А. // Журн. невропат. и психиатр.-1987.-N 4.-С.573-578.
4. Авруцкий Г.Я., Недува А.А., Мошевитин С.Ю. и др. Применение ЭСТ в психиатрической практике // МЗ СССР. - Метод. рекомендации. - М., 1989. - 26с.
5. Александровский Ю.А., Коне Г.Э. Общие принципы терапии психически больных // Руководство по психиатрии.-М.: Медицина, 1988, Т.2.-С.463-476.
6. Вертоградова О.П. Возможные подходы к типологии депрессий // Депрессия (психопатология, патогенез). - М., 1980. - С.9-16.
7. Вертоградова О.П. Общие принципы терапии и прогноза депрессий. В кн.: Психофармакологические и патогенетические аспекты прогноза и терапии депрессий. М.1985, с.5-10.
8. Вертоградова О.П., Звягельский М.А. // Журн. невропат. и психиатр. - 1990. - N 4. - С. 57-61.
9. Вовин Р.Я., Аксенова И.О. Затяжные депрессивные состояния. - Л., 1982. - 182 с.
10. Громова В.В. К вопросу о резистентности к антидепрессантам // Вопросы психофармакологии. - М., 1976. - С. 95-105.
11. Губский Ю.И., Шаповалова В.А., Кутько И.И., Шаповалов В.В. Лекарственные средства в психофармакологии. Киев "Здоров'я" 1997. 280с.
12. Кутько И.И., Стефановский В.А. Депрессивные расстройства. - Киев.: Здоров'я, 1992. - 153с.
13. Машковский М.Д., Андреева Н.И., Полежаева А.И. Фармакология антидепрессантов. - М., "Медицина", 1983. - 240 с. -
14. Машковский М.Д., Андреева Н.И. // Журн. невропатол. и психиатр.-1984.-N 3.-С.410-413.
15. Машковский М.Д., Андреева Н.И., Паршин В.А. // Журн. невропатол. и психиатр.-1989.-N 2.-С.129-135.
16. Мишиев В.Д. Организация специализированной психиатрической помощи больным. В сборнике научно-практических работ: Оптимизация системы охраны здоровья г.Киева. К.- 1997.-С.165-167.
17. Мишиев В.Д. Опыт применения электросудорожной терапии в лечении эндогенных депрессивных расстройств различной нозологической и типологической принадлежности. Український вісник психоневрології. - 1997. - Вып. 3. - С. 241-246.
18. Мосолов С.Н., Шаров А.И. и др. // Журн. невропатол. и психиатр.-1990.-В 4.-С.108-114.
19. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. - Санкт-Петербург.: Медицинское информационное агентство, -1995.-565с.
20. Нуллер Ю.Л. Михаленко И.Н. Аффективные психозы.-Л., Медицина, 1988.-264с
21. Савенко Ю.С. Скрытые депрессии и их диагностика. - Методические рекомендации. - М., 1978. - 15 с.
22. Синицын В.Н. Особенности терапии депрессивных состояний у соматических больных // Психопатологические и патогенетические аспекты прогноза терапии депрессий. - М., 1985. - С. 26-32.
23. Смулевич А.Б., Воробьев В.Ю., Завидовская Г.И. Вопросы дифференцированной терапии фазно протекающих депрессий // Журн. невропатол. и психиатр., 1974, N 6. - С. 912-918.
24. Снежневский А.В. Руководство по психиатрии. - М. 1983. - Т.1.- 480 с.; Т.2. - 544 с.
25. Сонник Г.Т., Шульга А.И. и др. // Журн. невропатол. и психиатр.-1990.-N 10.-С.71-73.
26. Столяров Г.В., Мысько Г.Н. Лечение депрессивных состояний метилметионином (витамин U) // Журн. невропатол. и психиатр., 1981, N 8. - С. 1209-1212.
27. Раюшкин В.А. // Журн. невропатол. и психиатр.-1988.-N 9.-С.68-74.
28. Томпсон Р.А. Последние достижения в клинической иммунологии: Пер.с англ. М., 1983. - 496 с.
29. Штернберг Э.Я. Современные вопросы клиники и лечения депрессивных состояний // Клиническая медицина, 1969, Т. 47, N 9. - P. 20-25.
30. Ackenheil M., The mechanism of action of antidepressants revised // J. Neural.Transm. - 1990. - Vol. 32. - P. 29-37.
31. Altamura A.C., Percudani M. The use of antidepressants for long-term treatment of recurrent depression: Rational, current methodologies, and future directions // J. clin. Psychiat. - 1993. - Vol. 54, N 8. - P. 29-38.
32. Angst J. The course of affective disorders // Psychopathology. - 1986. - Vol. 19, N 2. - P. 47-52.
33. Ban Th.A. Psychopharmacology for the Aged.-Basel, 1980.
34. Baraldi M., Poggioli R., Santi M. et al. Antidepressants and opiate interactions: Pharmacological and biochemical evidences // Pharmacol. Res. Commun. - 1983. - Vol. 15. - P.413-422.
35. Bielski R.J., Friedel R.O. Prediction of tricyclic antidepressant response // Arch. gen. Psychiat. - 1976. - Vol. 33. - P. 1479-1489.
36. Clarc L.A., Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications // - 32 - J. abnorm. Psychol. - 1991.- Vol. 100.- P.316-336.
37. Cole J. O., Friedman L., Gold R. et al. Tricyclic use in the cognitively impaired elderly // J.clin. Psychiat. - 1983. - Vol. 44. - P. 14-19.
38. Dilsaver C., Greden J.F. Antidepressant withdrawal phenomena // Biol.Psychiatry.-1984.-Vol.261.-P.2229-2235.
39. Hall H., Ogren S.O. Effects of antidepressant drugs on different receptors in the brain // eur.J.Pharmacol. - 1981. - Vol. 70. - P.393-407.
40. Graham P.m. Combined Tranylcypromine / Mianserin as a treatment for depression // J. Psychopharmacol. - 1987. N 1. - P.75-81.
41. Liebowitz M.R. Antidepressant specificity in atypical depression // Arch.gen.Psychiat.-1988.-Vol.45.-P.129-137.
42. Montigni C., Cournoyer G., Morrissette R. et al. Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression // Arch. gen. Psychiat., 1983. - N 40. - P. 1327-1334.
43. Noyes R., DuPont R.L., Peckhold J.C. et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Results from multicenter trial // Arch. gen. Psychiat. - 1988. - Vol. 45. - P.423-428.
44. Pindel R.M. Mianserin: Pharmacological and clinical correlates // Nord. Psychiat. Tidsskr.- 1991. - Vol. 45, N 24.- P.13-26.
45. Ravindran A.V., Bialik R.J. Therapeutic efficacy of specific serotonin reuptake inhibitors in dysthymia // Can. J.Psychiat. - 1994. - Vol. 39. - P. 21-30.
46. Spar J.E. Psychopharmacology of major depressive disease // Psychiat. Ann.-1984.-N 14.-P.186-189.
47. Tanum L. Combination therapy with antidepressants // - 33 - Abstract. - Management of treatment-resistant depression. - Proceedings of satellite symposium / H.J.Moller (Ed.). - 9 World Congress of WPA, Rio de Janeiro, 1993. - P.7.
48. Tellenbach H. Melancholie: Problem geschichte Endogenital Typologie Pathogenese Klinik. - Berlin, 1986.
49. Winokur G. //New Resultats in Depression Research/ Eds Hippins H., Klerman C.L., Matussek N. - Berlin, 1986.-S.-70-78.
50. Winokur G // Arch. gen. Psychiat. - 1989. - Vol.28. - P.68-74.

Поступила в редакцию 23.10.97г.