

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

КРЫЛАТЫХ ВИКТОРИЯ ЮРЬЕВНА

**ДЕПРЕССИИ НЕПСИХОТИЧЕСКОГО УРОВНЯ В АМБУЛАТОРНОЙ  
ПРАКТИКЕ (КЛИНИКА, ТЕРАПИЯ, ПРОГНОЗ)**

3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки)

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, доцент  
Алешкина Галина Андреевна

Москва – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1. Современное состояние проблемы депрессий в амбулаторном звене медицинской помощи .....	14
1.2. Диагностика депрессий в амбулаторном звене медицинской помощи ....	16
1.3. Нозологические и типологические характеристики депрессий непсихотического уровня у амбулаторных пациентов .....	21
1.4. Лечение непсихотических депрессий в амбулаторной практике .....	25
1.5. Механизм действия вортиоксетина .....	28
1.6. Клинические свойства вортиоксетина .....	37
1.7. Безопасность и переносимость вортиоксетина.....	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
2.1. Дизайн исследования .....	56
2.2. Характеристика клинического материала.....	58
2.3. Методы исследования .....	63
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ НЕПСИХОТИЧЕСКОГО УРОВНЯ ....	66
3.1. Структура депрессивных расстройств .....	66
3.2. Клинические характеристики депрессивных расстройств.....	67
3.2.1. Депрессивные состояния в рамках шизотипического расстройства (псевдоневротической шизофрении) (F 21.3).....	67
3.2.2. Аффективные расстройства (F32, F 33, F 34.1) .....	70
3.2.3. Расстройства адаптации (F43.20, F43.21).....	72
3.2.4. Сравнительный анализ характеристик депрессивных состояний, протекавших в рамках шизотипического расстройства, аффективных расстройств и расстройств адаптации.....	73
3.3. Синдромальная структура депрессивных расстройств .....	76

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ДЕПРЕССИЯМИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ВОРТИОКСЕТИНОМ И ЦИТАЛОПРАМОМ.....	79
4.1. Анализ клинической динамики по периодам: «7-й день», «14-й день», «21-й день» и «28-й день» в изучаемых группах пациентов .....	79
4.2. Клиническая динамика у пациентов с депрессивными состояниями эндогенной природы (в группе 1 и 2).....	80
4.3. Клиническая динамика у пациентов с депрессивными реакциями в группах 3 и 4.....	89
4.4. Анализ динамики значений шкалы HDRS и HARS по периодам наблюдения в группах 1, 2, 3, 4.....	96
4.5. Результаты сравнительного анализа используемых суточных дозировок вортиоксетина и циталопрама .....	97
4.6. Результаты анализа переносимости и безопасности вортиоксетина и циталопрама .....	102
ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ.....	109
5.1. Прогнозирование наличия остаточных симптомов, регистрируемых через 6 недель от начала лечения.....	110
5.2. Прогнозирование значений шкалы CGI-S $\geq$ 2 на 28 день терапии.....	113
5.3. Прогнозирование значений шкалы CGI-I $\geq$ 2 на 28-й день терапии .....	116
5.4. Прогнозирование применения максимальной терапевтической дозировки на 4-й неделе терапии .....	119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	134
ВЫВОДЫ .....	149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	155

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Депрессия остается одной из основных проблем психиатрии на протяжении последних десятилетий в силу ее главенствующей роли в структуре психической заболеваемости и приносимых ею социально-экономических последствий [98, 135, 138]. Она является главной причиной глобального бремени болезней в мире [115, 186]. Количество людей, страдающих от депрессивных расстройств, растет пропорционально росту мирового населения. Так, в 2017 году сообщалось о 322 миллионах случаев заболевания депрессией [228], в 2019 году от этой болезни страдали более 350 миллионов человек. Глобальная распространенность различных видов депрессии в течение жизни составляет до 20,8% населения [15], она поражает 21,7% женщин и 12,7% мужчин [115]. Около 7% населения испытывает депрессию в течение текущих 12 месяцев [209].

Статистические данные по России свидетельствуют о 5-15% частоте депрессии среди населения. При этом размер экономического урона равняется 523,5 млрд рублей, что составляет 1,26% валового внутреннего продукта [26].

Пик заболеваемости депрессией приходится на трудоспособный возраст, и она находится на первом месте в списке основных причин инвалидности [96, 229], приводя к ней 7,5% больных с этим состоянием [108].

Спектр проявлений депрессии включает эмоциональные, когнитивные и физические симптомы и затрагивает все основные функции организма. Индивидуальные страдания, нарушение межличностного взаимодействия, снижение возможности для получения образования и работы, ухудшение профессиональной деятельности, приводят к значительному снижению качества жизни у лиц с депрессивными состояниями [15, 115]. Это обуславливает высокий риск самоубийств среди таких больных [124] – на их долю приходится 26% всех

совершаемых в мире суицидов [95], уносящих ежегодно почти 800 000 человеческих жизней [108]. Частота самоубийств кумулятивно увеличивается в случае присоединения коморбидной патологии на 3,8–6,6% для каждого дополнительного психического расстройства. При этом сопутствующие психические заболевания у пациентов с депрессиями диагностируются в 72% случаев. Они представлены тревожными расстройствами (59,2%), а также алкоголизмом и наркоманией (24%), расстройствами импульсного контроля в форме игромании, булимии и других компульсивных форм поведения (30%) [71].

Влияние депрессии на здоровье сопоставимо с вредом от курения и влечет за собой повышение риска смерти на 50% [124], что связано с ухудшением течения уже имеющихся соматических заболеваний и провоцированием развития новых. Установлена тесная связь между возникновением инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний, инфекционных болезней, иммунных и эндокринных нарушений и депрессией. Такое сочетание влечет за собой использование дорогостоящей и неотложной медицинской помощи, а также повышение числа летальных исходов [24, 27, 159, 203, 211]. По данным анализа 83 перекрестных исследований (n=41344), среди больных с различной соматической патологией, наблюдавшихся в амбулаторных условиях, по разным нозологиям было выявлено от 17% до 53% лиц с депрессией. Ее самая высокая частота отмечалась у пациентов с отоларингологическими (53%), дерматологическими (39%) и неврологическими (35%) заболеваниями [170].

Большинство лиц с симптомами депрессии обращаются в учреждения амбулаторной помощи [209], но только половина из них демонстрируют положительную динамику в ответ на применение первого антидепрессанта [90]. В условиях амбулаторной практики разочарование в результатах терапии приобретает особенное значение, поскольку амбулаторные пациенты самостоятельно принимают назначенные препараты и планируют визиты к врачу. Важнейшим условием сохранения их мотивации к продолжению лечения является ощутимое улучшение [62, 189], при отсутствии которого прекращение терапии происходит уже на ее начальных этапах в более, чем в четверти случаев. Это

значительно снижает шансы на достижение ремиссии, так как ее вероятность, согласно статистике, высока у тех больных, которые посещали врача для контроля и коррекции лечения 3 или более раз. Низкая приверженность лечению у больных депрессией относится к ряду самых важных проблем мирового здравоохранения [103, 189] и связана с еще одним базовым фактором - степенью выраженности симптомов депрессии. Пациенты с менее тяжелыми аффективными расстройствами хуже выполняют терапевтические рекомендации. При этом именно в амбулаторной практике состояния, не соответствующие диагностическим критериям большой депрессии, встречаются в 2–3 раза чаще, чем соответствующие ей [58].

Длительные, хронические, рецидивирующие депрессии являются обычным явлением для амбулаторной психиатрической практики [158], они связаны с большей продолжительностью лечения, выраженным нарушением физического благополучия, высокой коморбидностью, более серьезными нарушениями социального, психологического и эмоционального функционирования, увеличением использования ресурсов здравоохранения, более частым стационарированием и возрастанием риска суицида [91, 192].

Потребность в качественной амбулаторной помощи для больных депрессией остается неудовлетворенной, о чем косвенно свидетельствует их большая доля среди пользователей дорогостоящих медицинских услуг, к которым они прибегают в силу продолжающегося ухудшения состояния [59]. Оптимизация терапии депрессий в первичном звене необходима и позволила бы избегать этих затрат и большинства госпитализаций [96].

Антидепрессантами первой линии являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), однако их применение имеет субоптимальный результат. Накоплены данные о ряде серьезных недостатков этого класса лекарственных препаратов: их терапевтический ответ ограничен, частота достижения ремиссии довольно низкая, они не лишены и значимых побочных эффектов [21, 67, 92, 102, 159, 164]. Запоздалое начало антидепрессивного эффекта СИОЗС создает негативные последствия для

краткосрочных и долгосрочных клинических результатов. Задержка терапевтического действия на 2-3 недели нарушает приверженность терапии, мешает своевременной коррекции лечения и увеличивает риск самоубийств [106, 132].

Относительно низкие показатели ответа на лечение антидепрессантами первого ряда и вытекающие из этого негативные последствия, определяют важность раннего терапевтического вмешательства оптимального типа и интенсивности [1, 172, 192, 198]. Для реализации этой задачи антидепрессант должен обладать улучшенной эффективностью, быстрым началом действия, безопасностью, хорошей переносимостью; он должен предотвращать рецидивы и поддерживать ремиссию, а также не вызывать синдрома отмены [205].

Всем этим критериям соответствует антидепрессант с мультимодальным действием – вортиоксетин. Это молекула, обладающая разнообразными механизмами антидепрессивного действия, реализуемыми через взаимодействие с транспортером серотонина и несколькими подтипами пре- и постсинаптических серотониновых рецепторов. Он является агонистом к рецепторам 5-НТ1А, частичным агонистом рецепторов 5-НТ1В, антагонистом рецепторов 5НТ1D, 5-НТ3 и 5-НТ7. Этот специфический фармакологический профиль определяет ряд преимуществ вортиоксетина, одно из которых заключается в высокой скорости действия [106, 132].

В патогенез депрессии помимо серотонинергической вовлечены и другие нейротрансмиттерные системы. Аффинность вортиоксетина к рецепторам 5НТ1А, 5НТ1В, 5НТ1D, 5НТ3 и 5НТ7 позволяет ему реализовывать модуляцию всех нейромедиаторов, включая серотонин, норадреналин, дофамин, ацетилхолин, гистамин, глутамат и гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), что расширяет спектр его антидепрессивного действия [105, 147, 163, 166, 194].

Важным отличительным качеством вортиоксетина является его мощный анксиолитический потенциал [51, 75, 203], связанный со стимуляцией 5-НТ1А-ауторецепторов и гетерорецепторов 5-НТ1В [105], а также блокированием рецепторов 5-НТ3 и 5-НТ7 [105, 122, 129, 152].

Значительный процент пациентов, достигших симптоматической ремиссии после лечения антидепрессантами первой линии, не возвращаются к преморбидному уровню психосоциального функционирования из-за неполного восстановления когнитивных процессов. Кроме того, у более 20% пациентов, лечившихся СИОЗС в течение 6 месяцев, регистрируются когнитивные побочные эффекты, вызываемые самими этими препаратами [23, 85]. Способность вортиоксетина оказывать прямое, независимое от воздействия на симптомы депрессии влияние на когнитивную дисфункцию, была доказана многочисленными исследованиями [76, 199] и он признан единственным антидепрессантом с отдельными прокогнитивными свойствами [177, 185]. Компенсация нарушений познавательной сферы при этом может положительно влиять и на дальнейшее течение заболевания [23].

Ключевое влияние на прекращение лечения антидепрессантами оказывает опыт переживания побочных эффектов [62, 189]. Поэтому в учреждениях первичной медико-санитарной помощи так важно учитывать опасения пациентов относительно переносимости антидепрессантов, которые, главным образом, касаются потенциального увеличения веса, возникновения сексуальных расстройства и синдрома отмены, особенно при необходимости длительного лечения [21, 168]. Благоприятный профиль безопасности вортиоксетина для диапазона доз 5–20 мг/сут был установлен в многочисленных краткосрочных и долгосрочных клинических исследованиях [110, 163, 164, 173]. Вортиоксетин связан с более низким риском развития отдельных побочных эффектов по сравнению с антидепрессантами второго поколения. Он реже вызывает снижение аппетита, утомляемость, меньше связан с сексуальной дисфункцией, с прибавкой массы тела и синдромом отмены [57, 61, 87, 89, 161, 207].

Количество исследований, посвященных прямому сравнению вортиоксетина с препаратами из группы СИОЗС, ограничено, в основном опубликованы данные косвенных анализов. Это определяет необходимость дальнейшего изучения эффективности и безопасности вортиоксетина, как перспективного агента для лечения депрессивных расстройств [89, 109, 110, 167].

Несмотря на высокие показатели распространенности расстройств настроения среди контингента учреждений первичной психиатрической помощи, они мало изучены [19]. Основная доля исследований психопатологии и терапии депрессий производилась на выборках больных психиатрических стационаров. Анализ литературы показал, что тема депрессивных расстройств в амбулаторной практике рассматривалась в немногих работах [19, 35], единичными являются и публикации отечественных авторов, посвященных эффективности вортиоксетина у амбулаторных пациентов с депрессией.

Современное состояние проблемы подтверждает актуальность настоящего исследования, направленного на уточнение особенностей депрессий непсихотического уровня в амбулаторной практике и изучение эффективности и безопасности терапии вортиоксетином по сравнению с циталопрамом.

### **Цель исследования**

Оптимизация диагностики и лечения депрессивных расстройств непсихотического уровня в амбулаторной практике.

### **Задачи исследования**

1. Изучить нозологическую принадлежность и клинико-психопатологические особенности депрессивных расстройств непсихотического уровня.
2. Провести анализ клинической динамики депрессий в процессе терапии антидепрессантом класса СИОЗС и мультимодальным антидепрессантом (ММА).
3. Изучить безопасность и переносимость вортиоксетина в сравнении с циталопрамом.
4. Определить прогностические параметры, значимые для исхода депрессий непсихотического уровня.
5. Разработать оптимальные подходы к психофармакотерапии непсихотических депрессий у амбулаторных пациентов.

### **Научная новизна**

В результате настоящего исследования были проанализированы нозологические и психопатологические характеристики депрессивных состояний непсихотического уровня в амбулаторной практике, в условиях коммерческого медицинского учреждения. Было произведено изучение эффективности, безопасности и переносимости мультимодального антидепрессанта вортиоксетина в сравнении с циталопрамом у амбулаторных пациентов. Были выявлены факторы, позволяющие прогнозировать неполную ремиссию и предикторы эффективности психофармакотерапии, что позволяет повысить уровень оказания психиатрической помощи контингенту амбулаторных больных с депрессивными расстройствами непсихотического уровня.

### **Научная новизна исследования**

Полученные данные о психопатологии и ведущих синдромах непсихотических депрессивных расстройств у амбулаторных пациентов позволяют разработать стратегии лечения и профилактики этих состояний. Выделение предикторов эффективности фармакотерапии обеспечивает прогностические возможности на этапе планирования лечения и позволяет корректировать используемые дозы антидепрессантов в более ранние сроки для достижения ремиссии. Изученная эффективность и переносимость мультимодального антидепрессанта вортиоксетина дает возможность расширить терапевтические возможности лечения депрессивных расстройств непсихотического спектра в условиях амбулаторного звена. Выявленные преимущества переносимости вортиоксетина улучшат приверженность терапии у амбулаторных пациентов.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Депрессии непсихотического уровня, диагностируемые в амбулаторном звене психиатрической помощи, характеризуются выраженным тревожным

радикалом и являются нозологически гетерогенными состояниями, которые в изученной выборке представлены аффективными расстройствами, расстройствами адаптации и шизотипическим расстройством.

2. Вортиоксетин, по сравнению с циталопрамом, оказывает более выраженный антидепрессивный эффект через неделю от начала лечения у больных с эндогенными депрессиями и более выраженное противотревожное действие в первые три недели лечения эндогенных депрессий и депрессивных состояний, относящихся к расстройствам адаптации.
3. Применение вортиоксетина в амбулаторной практике безопасно и характеризуется хорошей переносимостью. По сравнению с циталопрамом, он значительно меньше приводит к сексуальной дисфункции, а вызываемые им побочные эффекты редуцируются быстрее.
4. Неполная ремиссия через 6 недель от начала терапии с вероятностью 83,3% отмечается в случае сочетания начала заболевания до 19 лет и легкой исходной тяжести депрессии (HDRS <14). Кроме того, с вероятностью более 78,8% на 42 день лечения полной ремиссии не достигнут пациенты с уровнями CGI-S  $\geq 2$  и CGI-I  $\geq 2$ , зарегистрированными на 28 день терапии.  
Неполная ремиссия на 28 день терапии (значения CGI-S  $\geq 2$  и CGI-I  $\geq 2$ ) с уровнем абсолютного риска в 52,5%, 75% и 36%, определяется возрастом манифестации болезни <19 лет, наличием сенситивных идей отношения и значением шкалы HARS на 14 день  $\geq 8$ .  
Не достигают полного выздоровления (CGI-S  $\geq 2$  на 28 день лечения) с вероятностью 65% больные, у которых продолжительность настоящего депрессивного состояния составляет более одного года с манифестацией заболевания до 19 лет.  
Не достигают выраженного улучшения (CGI-I  $> 2$  на 28 день лечения) с уровнем риска в 71,4% пациенты с возрастом манифестации болезни до 13 лет.
5. В основе алгоритма назначения оптимальных терапевтических доз вортиоксетина и циталопрама в максимально быстрые сроки могут

использоваться результаты однофакторного прогнозирования и метода «деревья классификации». Согласно этим статистическим инструментам, было установлено, что вероятность применения максимальных терапевтических дозировок вортиоксетина и циталопрама на 4-й неделе лечения в 5,1, 4,5 и 3,5 раза повышается при значении HDRS на 14-й день  $\geq 8$ , HARS на 7-й день  $\geq 12$  и HARS (14 день)  $\geq 8$  и составляет 77,8% при комбинации уровня HDRS на 14-й день  $\geq 8$ , HARS на 21-й день  $\geq 8$  при депрессии, протекающей в рамках расстройств адаптации или депрессии эндогенного генеза, для терапии которых применяется циталопрам.

### **Личный вклад автора**

Автором определены цель и задачи исследования, проведен анализ литературы по теме диссертационной работы, лично проведено клинико-психопатологическое обследование 134 пациентов с депрессиями непсихотического уровня, проходивших амбулаторное лечение в ООО «Центр психосоматической медицины и психотерапии» г. Москвы. Соискателем самостоятельно проанализированы и обобщены результаты исследования, осуществлена статистическая обработка полученных данных, сформулированы положения и выводы диссертации, разработаны практические рекомендации. Диссертация написана самостоятельно.

### **Апробация результатов**

Основные положения диссертационного исследования были доложены на следующих конференциях: CINP Virtual World Congress (26-28 февраля, 2021); V Российская конференция с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии» (17-18 мая, Томск 2023); II международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы пограничной психической патологии (биопсихосоциальный подход)», посвященная 20-летию кафедры психиатрии и психосоматики (18-19 мая, Курск, 2023).

Апробация диссертации состоялась 24 января 2024 года на совместном заседании кафедры психиатрии и наркологии и кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы внедрены и используются в практике лечебной работы ООО «Центр психосоматической медицины и психотерапии», а также на кафедре психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

### **Публикации**

По результатам исследования опубликовано 7 печатных работ, в том числе: научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 3; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 1; статей в других изданиях – 1; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2.

### **Объем и структура работы**

Диссертационная работа изложена на 185 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы содержит 232 источника (45 отечественных и 187 иностранных). Работа иллюстрирована 18 рисунками, 50 таблицами и тремя клиническими примерами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современное состояние проблемы депрессий в амбулаторном звене медицинской помощи

На протяжении многих лет эпидемиологические данные последовательно подтверждали высокую распространенность депрессивных расстройств в общемедицинской практике. Согласно результатам клинико-эпидемиологического исследования КОМПАС (2002-2003 гг.), которое охватило 35 российских городов, расстройства депрессивного спектра были выявлены у 45,9% пациентов сети первичной помощи. Похожую с общероссийской тенденцию показало обследование больных на уровне городской поликлиники, установившее 30,4% частоту депрессивных состояний у наблюдающихся там больных [31].

По оценкам, учитывающим распространенность депрессивных и тревожно-депрессивных состояний в общемедицинском звене здравоохранения, ее разброс составляет от 7,8% до 46% [30].

10% от всех случаев обращения к врачам общей и семейной практики связаны с жалобами на проявления депрессии. И в ведении именно непсихиатрических медицинских служб находится от 50 до 80% больных непсихотическими депрессиями [45]. На первый план у таких пациентов часто выступают физические, соматовегетативные, а не психопатологические симптомы. Это объясняет большой удельный вес депрессий в учреждениях первичной медицинской сети, который может достигать 57%, при этом примерно половина больных посещает консультации терапевта и примерно каждый десятый лечится в отделении физиотерапии. О выявлении 46,3% пациентов с клинически выраженными симптомами депрессии и тревоги сообщается в исследовании, проведенном в отделении общей медицины (n=121). При этом, у 66,1% больных состояние имело пролонгированную форму [68].

Обследование пациентов 24 учреждений первичной медико-санитарной помощи (n=1485) также показало, что расстройства настроения – это одна из наиболее частых диагностических категорий (18,4%), выявляемая почти наравне с суицидальностью (18,6%) и несколько превалирующая над тревожными расстройствами (15,8%) [131].

Частота встречаемости большой депрессии в условиях первичной медицинской помощи равна 3,7% [68], о более высокой частоте, в 5-10%, свидетельствуют другие данные [133].

Рост распространенности депрессивных расстройств в амбулаторном звене неуклонно продолжается [150], что не может не вызывать обеспокоенность у клиницистов различных специальностей как само по себе, так и за счет ухудшения при этих состояниях текущих соматических болезней [37, 45].

Увеличение частоты непсихотических депрессий в общей врачебной практике наблюдается во всех возрастных категориях, в том числе у подростков и молодых людей и несет негативные социальные последствия [45]. Если в юношеском периоде страдает социализация, то для амбулаторных больных пожилого возраста на первый план выходит проблема затяжного течения депрессии [68].

Исследование депрессий невротического уровня (n=91), включавшее, главным образом, амбулаторных больных (84%) продемонстрировало, что они были представителями социально активной части населения и имели высокий уровень образования и профессиональной реализованности [5]. Схожий социально-демографический портрет был характерен и для выборки пациентов с непсихотическими депрессивными расстройствами другого исследования (n=385), включившего 312 амбулаторных больных. Их средний возраст равнялся  $38,4 \pm 11,9$  лет, большинство имели высшее или неполное высшее образование (56,1%), работали 55,8% [12]. Однако, данные другого исследования свидетельствуют о значительном социальном неблагополучии у больных с невротическими депрессиями. Результаты изучения выборки этих пациентов (n=60) показали, что примерно половина из них длительно не работала - 56,7%; на содержании у

родных находились 43,3%, имея при этом, в большинстве случаев, высшее образование [34].

Снижение уровня социального и профессионального функционирования у 66,7% амбулаторных больных непсихотической депрессией (n=40) было выявлено и в другом исследовании: 26,7% пациентов лишились работы из-за последствий болезни, 14,3% на фоне депрессивного состояния были нетрудоспособны, 52,3% лишь частично справлялись с трудовыми обязанностями и только 33,4% больных сохранили привычный уровень профессионального функционирования. Больные непсихотическими депрессиями несут серьезное бремя болезни, но наряду с ними, выраженный субъективный дистресс испытывают и члены их семей. Снижение качества их жизни верифицируется уже при легких и умеренных степенях тяжести депрессивного состояния у родственника и продолжает ухудшаться по мере нарастания его выраженности [26]. Диагностика депрессий в амбулаторном звене медицинской помощи.

## **1.2. Диагностика депрессий в амбулаторном звене медицинской помощи**

«Феномен айсберга», суть которого заключается в значительном преобладании доли пациентов с депрессивными состояниями в общей практике по сравнению с их долей в психиатрическом звене, был описан еще 40 лет назад. Однако его актуальность продолжает сохраняться [30]. До сих пор две трети больных с депрессивными расстройствами курируют врачи интернисты [33].

По-прежнему, большинство больных депрессиями в первую очередь прибегают к помощи специалистов соматического профиля, в поликлиники, где их состояние часто неверно расценивается, как «соматическое», и только 10–30% непсихотических депрессивных расстройств распознается на уровне первичного звена здравоохранения [45].

Правильный диагноз не ставится половине пациентов с депрессией и только каждый 5-й из диагностированных больных получает адекватную терапию,

которая в амбулаторных условиях может быть такой же результативной, как стационарная курация [58].

Согласно результатам работы Н.Н. Петровой, М.М. Шатиль (2021), до момента верификации непсихотической депрессии проходит около 6 месяцев и в 43,3% случаев устанавливается данный диагноз не врачами психиатрами. Кроме того, 26,7% пациентов перед обращением к психиатру, занимались самолечением, принимая антидепрессанты [26].

Одной из причин позднего обращения пациентов с депрессией в психиатрические службы является алекситимия и опасения стигматизации. Помимо этого, часто сопутствующие депрессии соматоформные симптомы маскируют ее проявления, затрудняя своевременную диагностику. При изучении психопатологических профилей пациентов амбулаторного соматического звена с соматоформными расстройствами (n=98), депрессия разной степени выраженности (за исключением тяжелой), была выявлена у большинства больных (76%). Формирование выборки было крайне затруднено из-за низкой комплаентности пациентов, значительная часть которых не удалось включить в исследование из-за отказа от обследования у психиатра из страха «постановки психиатрического диагноза» и отрицания проблем с психикой, связанного со сложностью разделения чувств и физических симптомов. Свое мнение пациенты не были готовы изменить, несмотря на многолетнее бесплодное лечение у специалистов соматического профиля [14].

В амбулаторной практике преобладают депрессии, ограниченные невротическим уровнем (52,8% – 80,2%) [32], что также сказывается на уровне обращаемости. Так, обращаясь за амбулаторной психиатрической помощью, пациенты с депрессивными расстройствами непсихотического уровня (n=517), предъявляли, в первую очередь жалобы физического и вегетативного порядка, при этом у них отсутствовала полноценная критика к своему истинному состоянию и отмечалось нежелание получать помощь у психиатра [43].

Таким образом, формируется контраст между высокой распространенностью и недостаточным выявлением непсихотических депрессивных расстройств в первичном звене здравоохранения [96].

В этом плане показательны результаты анализа психического здоровья пожилого населения Нижнего Новгорода, для которого были отобраны 582 никогда ранее не посещавших психиатра жителей, а также 76 лиц с синдромом легких когнитивных нарушений и 20 человек с сочетанием легких когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств. Расстройства непсихотического уровня были диагностированы у 51,5% обследованных, при этом в 19,6% они были представлены депрессивными расстройствами [13].

Низкая обращаемость пациентов с депрессией была подтверждена при изучении клинических характеристик и типологии амбулаторно протекающих депрессивных расстройств среди пациентов психоневрологического диспансера (г. Москва). Так, в течение года эти состояния регистрировались у 12% получающих лечебно-консультативную помощь пациентов, но их большая часть протекала в рамках шизофрении. Состояние только 3,1% (n=12 из 392) соответствовало диагнозу «аффективное расстройство». Среди общего числа пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении, такие случаи составляли 2,8%, (204 из 7257). Полученные показатели не соответствовали эпидемиологическим данным о частоте аффективных расстройств в общей популяции, согласно которым она достигает 20% [35].

Вместе с тем, доля аффективной патологии непсихотического уровня, выявленной в амбулаторном отделении частной клиники «Преображение» в период с 2002 по 2009 годы (n=2071) составила 23,1%. Было также зарегистрировано увеличение запросов на амбулаторную психиатрическую помощь. При изучении социально-демографических аспектов обращаемости в негосударственную психиатрическую службу, было установлено, что пациентами клиники были, в основном, лица молодого возраста (до 35 лет), с высоким образовательным уровнем, материально обеспеченные, для которых главным

мотивом обращения была стигматизация и отсутствие доверия к отдельным врачам государственных медицинских учреждений [38].

Еще одной важной причиной, определяющей трудности диагностики депрессии в первичном медицинском звене, являются ее разнообразные связи с соматическими заболеваниями. Депрессивное состояние часто может имитировать наличие соматической болезни. В то же время реальное заболевание может быть пусковым фактором развития депрессивного расстройства, или присоединяться к уже текущей депрессии, усложняя ее картину [33]. Известно, что депрессивные состояния развиваются в постинфарктном периоде у 15–65% пациентов, в постинсультном у 5–54% больных, у страдающих онкопатологией в 8–57% случаев. Обследование, проведенное на базе поликлинического отделения ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины МЗ России, выявило, что из 193 пациентов, обратившиеся к врачам терапевтических специальностей, у 38,3% была диагностирована депрессия: легкая в 74,3% случаев, средней степени у 23%, и тяжелая в 2,7% случаев [30].

Высокая коморбидность соматической патологии и депрессии у амбулаторных пациентов подтверждена перекрестным исследованием, в котором сравнивалась заболеваемость соматическими расстройствами у лиц с депрессией (N = 6,3 млн) и в группе контроля (N = 25,2 млн). Его результаты показали, что почти все соматические болезни были представлены у лиц с депрессией, по крайней мере, в два раза чаще и этот показатель возрастал при увеличении тяжести депрессивного состояния. Наиболее распространенными были дорсопатии, гипертония и метаболические нарушения, их частота была высокой при депрессии любой выраженности. Значимые ассоциации были установлены между депрессией и заболеваниями центральной нервной системы - рассеянным склерозом, мигренью и эпилепсией, а также с нарушениями сна. Среди пациентов с различными неврологическими заболеваниями депрессия была представлена в 2-3 раза чаще, чем в контрольной группе. Данные этого исследования продемонстрировали гораздо более частое использование медицинской помощи лицами с депрессией, что подчеркивает клиническую и экономическую

значимость раннего выявления и адекватного лечения депрессивных симптомов на амбулаторном уровне [150].

Не меньшее значение для сложности диагностики депрессивных расстройств в амбулаторной практике имеет их коморбидность с другими психическими расстройствами, которая в выборке, изученной E. Rancans, J. Zambori, M. Dalsgaard, C. Vaayen, et al. (2020) находилась в диапазоне от 2,9% до 53,3% случаев [131].

Высокая коморбидность депрессии с другими нозологиями была выявлена и у впервые обследуемых психиатрами пожилых лиц. Депрессивные эпизоды, верифицированные в амбулаторном порядке у 111 больных (19,1% от общей выборки), сочетались с легкими когнитивными расстройствами (57,1%), генерализованным тревожным расстройством (ГТР) (48,2%), соматоформными расстройствами (в 30,4%). И наоборот, коморбидная депрессия имела место у 54,9% пациентов с ГТР, у 31,8% больных с социальной фобией, у 33% пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством [13].

Депрессивные состояния могут развиваться в рамках шизотипического расстройства и иметь разный диапазон выраженности: от субсиндромальных до клинически очерченных форм. Значительный полиморфизм продуктивной симптоматики, как правило, относящейся к легким регистрам и атипичная психопатологическая структура депрессии, определяют трудности клинической диагностики. Широкую распространенность депрессивных расстройств среди лиц, страдающих шизотипическим расстройством, показало невыборочное обследование 102 пациентов с соответствующим диагнозом: признаки депрессии разных степеней тяжести с обязательным присутствием тревожного аффекта были выявлены у 96,1% [10], а в исследовании лиц с невротической депрессией (n=60) шизотипическое расстройство было диагностировано у 35% [34]. Депрессивные нарушения в рамках шизотипического расстройства отличаются большим типологическим разнообразием, что тоже вносит определенный вклад в затруднения при диагностике такого рода расстройств настроения. Так, у пациенток молодого возраста с шизотипическим расстройством был описан

дисморфобический, тревожно-меланхолический, гебоидный, экзистенциальный, психастеноподобный, деперсонализационный вариант депрессии, а также разновидность с явлениями юношеской астенической несостоятельности [20]. Определенные сложности создают и негативные симптомы, которые могут расцениваться, как следствие эндогенного процесса, но при этом быть вызванными депрессией [41]. Аффективные нарушения оказывают большое влияние на течение эндогенного процесса и неврозоподобную симптоматику [10], которая, в свою очередь, приводит к углублению, хронификации депрессии и нарастанию социальной дезадаптации [36].

### **1.3. Нозологические и типологические характеристики депрессий непсихотического уровня у амбулаторных пациентов**

Выполненные в рамках соответствующей тематики работы продемонстрировали типологическую и нозологическую неоднородность непсихотических депрессивных состояний.

Среди 1360 человек, обратившихся за амбулаторной психиатрической помощью в Медицинский центр Центрального Банка России г. Санкт-Петербурга, депрессивная симптоматика непсихотического уровня была обнаружена у 517 пациентов (42,7 %). Клиническая картина депрессивных симптомокомплексов, характеризовавшаяся изменчивостью, неоднородностью, была отдельно изучена в опытной группе, у служащих Центрального Банка России (n=302) и в контрольной группе – у членов их семей (n=215). В структуре депрессий у служащих были отмечены тревожно-депрессивный (50,3 %), соматоформно-депрессивный (32,6 %), астено-депрессивный (15,2 %) и тоскливо-депрессивный (1,9%) симптомокомплекс. Удельный вес этих симптомокомплексов у членов семей служащих Центрального Банка был иным: астено-депрессивный составлял 40,0 %, тоскливо-депрессивный – 23,7%, тревожно-депрессивный – 20,5% и соматоформно-депрессивный – 15,8%. Это объяснялось разницей воздействующих психотравмирующих факторов, которые в случае служащих государственного учреждения представляли собой события, несущие вероятность потери работы, в то

время как члены их семей сталкивались чаще с семейно-бытовыми трудностями [43].

Депрессивные состояния, наблюдаемые в амбулаторной практике, часто регистрируются у женщин на фоне гормональных изменений. Так, изучение состояния 150 женщин в возрасте 45-55 лет с патологическим климактерическим синдромом, развившемся в перименопаузе, позволило выявить у 81 из них депрессивные состояния расстройства непсихотического уровня, среди которых превалировал тревожно-депрессивный вариант ( $n=46$ , 38,3%) с высоким уровнем тревоги, пониженным настроением с его суточными колебаниями, апатией, идеаторной и двигательной заторможенностью и нарушениями сна. Для этих пациенток на фоне частых симпатоадреналовых кризов, были характерны навязчивые мысли и страхи за свою жизнь. Астено-депрессивный вариант ( $n=35$ , 29,2%), сопровождался множественными вегетативными жалобами, астенией и подавленностью [40].

Причиной формирования депрессивных состояний у женщин часто становятся проблемы с репродуктивным здоровьем. Предварительное обследование показало наличие депрессии легкой степени у более половины пациенток, обратившихся в отделение вспомогательных репродуктивных технологий ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий». Из 324 пациенток с установленными пограничными психическими расстройствами, развившимися на фоне бесплодия, тревожно-депрессивные расстройства были выявлены у 21% ( $n=68$ ) женщины. Их состояние характеризовали устойчивые соматовегетативные симптомы, раздражительность, тревога за исход лечения, сниженное настроение, плаксивость, подавленность, тоскливость, чувство вины за невозможность забеременеть. У 7% ( $n=24$ ) пациенток были верифицированы депрессивные расстройства в рамках F43.2: кратковременные депрессивные реакции (F43.20) в 3 случаях, пролонгированные депрессивные реакции (F43.21) в 5 случаях, смешанные тревожные и депрессивные реакции (F43.22) в 12 случаях, смешанные расстройства эмоций и поведения (F43.25) в 4 случаях [7].

Исследование депрессий невротического уровня (n=91), включавшее преимущественно амбулаторных больных (составили 84 % от общего числа участников) с легкими и умеренными депрессивными эпизодами, показало преобладание диагностических рубрик F 33.0 и F 33.1 (48%). На втором месте по частоте встречаемости были рубрики F 32.0, F 32.1 – 35%, дистимия (F 34.1) была диагностирована в 12% случаев, пролонгированная депрессивная реакция (F 43.21) в 5% случаев. Синдромальное распределение выявило высокую частоту анергического синдрома (42%), тоскливо-депрессивный синдром отмечался в 33%, реже был представлен тревожно-депрессивный синдром – в 25% случаев [5].

Другая работа включала непсихотические депрессивные состояния всех степеней тяжести с суммарным числом баллов по шкале депрессии Гамильтона –  $17 > 13$ . В нее также были включены большей частью амбулаторные больные (312 участников из 385). Состояние большей части больных (53,8%) тоже чаще соответствовало диагнозу «рекуррентное депрессивное расстройство», чем «депрессивному эпизоду» (46,2%). Средняя степень тяжести (54,8%), регистрировалась чаще, чем тяжелая (26,2%), реже всего (19%) наблюдалась легкая степень тяжести. Тревожный вариант депрессии (34,6%) наблюдался чаще всего, астеническая форма составляла 18,7% случаев, истерическая – 16,9% случаев, апатическая – 14,3% случаев, тоскливая – 10,7% случаев, ипохондрическая – 4,7% случаев, депрессия с навязчивостями – 0,3% [12].

С результатами двух предыдущих работ соотносятся и данные исследования, посвященного депрессивным состояниям у больных первичной медико-санитарной помощи: рекуррентное депрессивное расстройство у пациентов психотерапевтического кабинета поликлиники, диагностировалось чаще других нозографических категорий – в 36% случаев, в то время как депрессивные эпизоды отмечались в 22% случаев, депрессии субклинического уровня в рамках других непсихотических расстройств в 12,2 %, дистимия – в 9% случаев [19].

При изучении клинических характеристик пациентов с непсихотической депрессией в условиях психоневрологического диспансера (n=40) было

зарегистрировано доминирование депрессивных расстройств, соответствующих диагностическим категориям расстройства адаптации (F43.2, 36,7%) и депрессивного эпизода (F32.1, 30%). Преобладающими синдромами изученных состояний были астено-депрессивный (51,9%) и тревожно-депрессивный (29,6%). Лёгкая и умеренная степень депрессии отмечались примерно с равной частотой: в 53,3% и 46,7% случаев [26].

На преобладание легких и средних степеней тяжести депрессии среди амбулаторных больных тревожно-депрессивными состояниями указывают и результаты работы Н.И. Распоповой, М.Ш. Джамантаевой, Е.М. Нуркатова, с др. (2020) (n=40). 60% изученных состояний были отнесены к психогениям, 33,3% - к соматогениям и 6,7% признаны экзогенно-органическими. При этом при соматогениях на первый план выходили депрессивные симптомы, а для психогений был характерен высокий уровень тревоги [33].

Типологии депрессивных состояний, связанных со стрессом, было посвящено исследование А.С. Боброва и Е.Г. Магоновой (2009), в которое были включены 59 амбулаторных пациентов. К тревожному типу депрессия была отнесена в 54,3% случаях (n=32), к тоскливо-тревожному – в 45,7% случаев (n=27). При этом было подтверждено влияние субъективного значения стрессогенных факторов на характер эмоциональных переживаний в структуре возникшей депрессии. Тоскливо-тревожный вариант депрессии значительно и достоверно чаще формировался под действием событий, объединенных понятием «утраты» (близкого, отношений, социальных аспектов). В его составе преобладали жалобы на сниженное настроение. Тревожный тип депрессии развивался достоверно чаще, как результат произошедших событий, имевший значение «угрозы» (предполагаемого риска какого-либо серьезного неблагополучия) и «вызова» (появления вторгающихся в жизнь непреодолимых обстоятельств). Для этого вида депрессивного состояния было характерно более частое наличие астении [3].

При рассмотрении клинических проявлений депрессивных состояний в рамках шизотипического расстройства у пациентов психоневрологического

диспансера, было установлено, что для них были свойственны множественные телесные сенсации, сверхценные ипохондрические образования, идеи отношения, патологические интересы, беспредметная тревога, астения. У 46,1 % больных были отмечены фобии (ипохондрические, агорафобия, мизофобия) у 15,3 % - обсессии (контрастные или визуализация негативных событий), у 84,6 % - мысли об утрате смысла существования, в 15,4 % случаев имели место суицидальные попытки. У обследованных пациентов преобладали тяжелые депрессии (53,3 %), реже (26,7 %) были представлены переходные от умеренных к тяжелым и умеренные (20 %) [11].

#### **1.4. Лечение непсихотических депрессий в амбулаторной практике**

Тема эффективности терапии непсихотических депрессий в амбулаторном звене в отечественных источниках представлена небольшим количеством работ.

Согласно данным работы, в которой рассматривалось лечение депрессий невротического уровня, самый высокий уровень ремиссии (63%) был достигнут у пациентов, получавших кломипрамин. При использовании эсциталопрама была отмечена ремиссия у 42% больных, для пирлиндолы она составила 40%. Однако, терапия кломипрамином была связана с более высокой частотой отказов от лечения из-за плохой переносимости этого антидепрессанта [5].

На уровень ремиссии, составивший 45,5%, указывают данные другого исследования, изучившего эффективность антидепрессантов из группы СИОЗС (эсциталопрам, пароксетин, флуоксетин) и из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (венлафаксин, милнаципран) при лечении непсихотических депрессивных расстройств. В этой работе, включавшей преимущественно амбулаторных больных, сообщается о случаях полного отсутствия терапевтического эффекта или появления нежелательных побочных явлений, что привело к выбыванию 5,5% больных [12].

Анализ динамики депрессивных симптомов на фоне терапии сертралином, который назначался поликлиническим пациентам, выявил уровень ремиссии, равный 27,8 %. В 66,7 % случаев результат исчерпывался только улучшением

состояния. Наибольшую эффективность сертралин продемонстрировал при рекуррентном депрессивном расстройстве, наименьшую – у больных с дистимией и депрессией в рамках биполярного расстройства (0% ремиссий) [19].

Таким образом, приведенные данные о результатах лечения соотносятся с современными представлениями о том, что СИОЗС И СИОЗСН могут обеспечить лишь ограниченный антидепрессивный ответ [92], что может приводить к хронификации депрессий. Это подтверждается сведениями о том, что у 52,2 % амбулаторных пациентов с депрессивным расстройством любой нозологической категории имеют затяжное течение болезни [19].

Сведения об эффективности терапии депрессивных расстройств другими группами антидепрессантов при амбулаторном лечении, также немногочисленны и не указывают на хорошее качество ремиссии.

На редукцию депрессивной симптоматики соматогенного происхождения, составившей 58,8% и редукцию депрессивных проявлений, составившей 49,2% при психогенной депрессии, указывается в работе Н.И. Распоповой, М.Ш. Джамантаевой, Е.М. Нуркатовой и др. (2020), в которой изучалась эффективность миансерина в амбулаторных условиях. Редукция тревожных симптомов через 6 недель терапии была достигнута на уровне 70% [33].

Данные о применении вортиоксетина у амбулаторных пациентов широко не освещены. В литературе описано превосходство вортиоксетина над пароксетином ( $p=0,002$ ) в отношении вегетативной дисфункции и его одинаковую эффективность с пароксетином по уровню достигнутой ремиссии ( $p = 0,3$ ) у 39 амбулаторных пациенток с постменопаузальной депрессией [160].

Результаты лечения 100 взрослых амбулаторных пациентов с тяжелой депрессией и тяжелым сопутствующим ГТР, получавших вортиоксетин в качестве первого препарата для лечения текущего депрессивного эпизода или перешедших на вортиоксетин из-за неадекватного ответа на предыдущий антидепрессант, представлены в открытом 8-недельном исследовании, продемонстрировали, что терапия, начатая дозой вортиоксетина 10 мг/сут, была продолжена дозой 20 мг/сут со второй недели без ущерба для переносимости. Вортиоксетин

продемонстрировал эффективность в значительном уменьшении симптомов как депрессии, так и тревоги: на 8-й неделе частота ответа по шкале оценки депрессии Монтгомери–Асберга (MADRS) и частоте ремиссии составила 61% и 35% соответственно. Соответствующие показатели ответа и ремиссии по шкале шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS) составили 55% и 42%. Ответ по обеим шкалам был зафиксирован у 52% пациентов; а ремиссия у 31% [82].

Проспективное многоцентровое исследование эффективности суточных доз вортиоксетина 5-20 мг/сут у амбулаторных пациентов с депрессией (n = 336), продолжавшееся в течение 3 месяцев, показало достижение функционального восстановления (оценка по шкале инвалидности Шихана – SDS  $\leq$  6) у 14,6% пациентов через 1 мес лечения и у 48,4% пациентов через 3 мес. Более высокие дозы вортиоксетина - 15-20 мг/сут, были связаны со значительно большим улучшением функционирования, сохраняющиеся нарушения которого после редукции аффективных симптомов являются предикторами последующего рецидива [176].

Результаты 8-недельного применения вортиоксетина у 37 больных кардиологического профиля, страдавших ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения 2-3 функционального класса (I 20.8 по МКБ-10) с сопутствующей депрессией (F 32.10 по МКБ-10) были представлены в работе Филипповой Н.В., Барыльник Ю.Б., Богдановой Т.М., с др. (2023). Согласно ее данным, после 4 недель комплексной терапии вортиоксетином и базовыми препаратами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, получаемой в стационарных условиях, и 4 недель амбулаторного лечения, была достигнута редукция депрессивной симптоматики в 89% случаев. Положительное влияние на частоту сердечных сокращений, артериальное давление, на толерантность к физической активности, урежение ангинозных болей реализовалось не только за счет улучшения настроения, показателей когнитивного и социального функционирования, но и за счет того, что комфортное эмоциональное состояние способствовало соблюдению врачебных рекомендаций [44]. Ранее проведенный анализ эффективности вортиоксетина в гибких дозах 10-15 мг/сут у амбулаторных

пациентов с депрессией средней тяжести (n=29), показал, что через 2 недели лечения у 58,6% больных была достигнута выраженная редукция в первую очередь тревожной симптоматики, для остальных 44,4% потребовалось повышение дозы препарата до 15 мг/сут. Через 8 недель терапии у больных отмечалась значительное улучшение в отношении тревожных и депрессивных проявлений (согласно динамике показателям госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS), а также в отношении социального (применялся опросник UPSA-B) и когнитивного функционирования (опросника воспринимаемого дефицита PDQ-20) [22].

Несмотря на разнообразие антидепрессантов и увеличение доступности лечения, распространенность депрессии не снизилась со временем. Одним из объяснений этого факта является неутешительная тенденция к уменьшению настойчивости в обращении за помощью после предшествующего неудачного лечения. Тема результативности терапии депрессий была рассмотрена во всемирном обследовании психического здоровья, в рамках которого 2726 участников из 16 стран, имевших опыт лечения депрессии, были опрошены на предмет полученной пользы от проведенной терапии. О бесполезном лечении, после которого они перестали обращаться за помощью, сообщили 31,8% респондентов. Было выявлено, что 93,9% пациентов, планомерно искавших действенную помощь, в итоге достигли положительных результатов от терапии, но для этого им пришлось пройти через консультацию 10 специалистов. При этом подобное терпение смогла проявить лишь малая часть респондентов – 21,5% [119]. Такое положение дел определяет продолжение поиска новых, более эффективных подходов к лечению депрессивных расстройств.

### **1.5. Механизм действия вортиоксетина**

В 2012 году к применению в клинической практике был одобрен новый мультимодальный антидепрессант вортиоксетин [52], который был впоследствии лицензирован более чем в 80 странах мира [176].

Наивысшее сродство вортиоксетин проявляет к транспортеру серотонина, что позволяет ему действовать как СИОЗС. Потенциал его прямой модуляции серотониновых рецепторов неодинаков и усиливается по мере увеличения дозы, возрастая в следующем порядке: 5HT1D, 5HT1B, 5HT7, 5HT1A, 5HT3 [194].

Таким образом, в первую очередь дополнительные терапевтические возможности вортиоксетина связаны с взаимодействием с рецепторами 5-HT<sub>3</sub>, представляющими собой лиганд-управляемые ионные каналы, поры которых под действием нейротрансмиттера открываются для ионных потоков, вызывающих деполяризацию нейронов и высвобождение ими серотонина. Синаптические 5-HT<sub>3</sub> рецепторы обеспечивают фазную нейротрансмиссию, а extrasинаптические 5-HT<sub>3</sub> рецепторы регулируют тоническую нейрональную активность. Изучение молекулярной основы ингибирования вортиоксетином рецепторов 5-HT<sub>3</sub> на их структурной модели показало, что она заключается в уникальном тормозном механизме в виде начального короткого агонистического ответа, быстро сменяющегося длительной десенсibilизацией. Стойкое и выраженное торможение 5-HT<sub>3</sub> рецепторов усиливает анксиолитический потенциал вортиоксетина, способствует его положительному воздействию на сон и оказывает противорвотное действие [97, 112, 142, 145, 152, 195]. Антагонизм вортиоксетина к рецепторам 5-HT<sub>3</sub> приводит к снижению ГАМКергических сигналов от интернейронов гиппокампа, что, в свою очередь, увеличивает опосредованную серотонином активацию глутаматергических нейронов в лобной коре. Это противодействует начальному подавлению нейротрансмиссии серотонина после его ингибирования, определяя быстрое начало антидепрессивного действия [132]. Поскольку рецепторы 5-HT<sub>3</sub> в значительной степени опосредуют гипералгезирующую активность серотонина, возникающую в ответ на повреждение нервных волокон, антагонизм вортиоксетина к этим рецепторам определяет наличие у него анальгезирующих свойств, что открывает перспективу использования этого препарата при лечении депрессий, коморбидных с нейропатической болью [154].

Ключевая роль 5-НТ1А-рецепторов при депрессии и тревоге была признана на протяжении почти четырех десятилетий [84], поэтому связывание вортиоксетина с ними является следующим по клинической значимости аспектом его действия.

Агонизм к пресинаптическим 5-НТ1А- ауторецепторам, являющимися основными соматодендритными рецепторами серотонинергических нейронов, определяет его быстрое терапевтическое действие, без задержек, свойственных СИОЗС, а также меньшую частоту некоторых побочных явлений, в частности сексуальной дисфункции. Данный подтип серотониновых рецепторов является главным звеном в реализации механизма отрицательной обратной связи, поддерживающего гомеостаз серотониновой системы. В ответ на выделение серотонина рецепторы 5-НТ1А оказывают ингибирующее влияние на пресинаптический нейрон, прекращая дальнейшее высвобождение медиатора в синаптическую щель. Это ограничивает излишний выброс серотонина, а значит, предотвращает постсинаптический нейрон от избыточной серотонинергической активации. При применении СИОЗС происходит значительное увеличение количества внеклеточного серотонина в ядрах шва, где плотность серотониновых рецепторов самая большая, что приводит к гиперактивации механизма обратной связи. За счет этого снижается продукция и трансмиссия серотонина передним мозгом, что мешает в должной мере активироваться постсинаптическим 5-НТ-рецепторам, ответственным за формирование клинического антидепрессивного эффекта. С этим и связано уменьшение потенциального действия СИОЗС и отложенный по времени ответ при их применении [64, 70, 74]. Вортиоксетин, как и другие агонисты 5-НТ1А, непосредственно взаимодействует с пресинаптическими рецепторами 5-НТ1А и вызывает их быструю десенситилизацию, способствуя более быстрому терапевтическому ответу [77]. При этом «чистые» 5-НТ1А-агонисты не способны преодолеть ингибирующие эффекты пресинаптических 5-НТ1А-гетерорецепторов в норадренергических, дофаминергических или глутаматергических синапсах, что ограничивает их терапевтическое влияние, вследствие чего они могут служить лишь адъювантами

к традиционным антидепрессантам. Для полноценного клинического действия препарат должен, помимо 5-НТ1А-агонистической активности, обладать другими возможностями - ингибировать обратный захват моноаминов или затрагивать другие подтипы серотониновых рецепторов [94, 121], что в полной мере свойственно вортиоксетину, который за счет сочетания блокады транспортера серотонина и одновременного связывания серотониновых рецепторов, индуцирует более высокие уровни внеклеточного высвобождения серотонина в гиппокампе [171]. Кроме того, было доказано, что однократное и длительное введение вортиоксетина увеличивает передачу серотонина за счет усиления тонической активации 5-НТ1А-рецепторов пирамидных нейронов [144].

Большая численность постсинаптических 5-НТ1А гетерорецепторов обнаружена в гиппокампе, они также экспрессированы в дендритах и соме глутаматергических пирамидных нейронов лимбической области и терминалях аксонов ГАМКергических и холинергических нейронов [182], где регулируют высвобождение нейротрансмиттеров, отличных от серотонина, что дает вортиоксетину возможность реализовывать дополнительное влияние на патогенез депрессии. Введение вортиоксетина повышает внеклеточные уровни норадреналина, дофамина и моноаминовых нейротрансмиттеров, включая ацетилхолин и гистамин [121, 163, 171], опосредуя разнообразную фармакологическую активность в центральной нервной системе (ЦНС). Действуя во многих областях мозга, вортиоксетин оказывает анксиолитические, антипанические, прокогнитивные, противоэпилептические и анальгезирующие эффекты [46]. В частности, через модуляцию нарушенной серотонинергической и дофаминергической трансмиссии, лежащей в основе развития фибромиалгии, вортиоксетин заметно облегчает тактильную аллодинию и оказывает противотревожные эффекты [181].

Гетерорецепторы 5-НТ1А высоко экспрессированы в энторинальной, лобной коре и в латеральной перегородке, несколько меньше - в миндалине, верхнем колликулуме, грушевидной коре и межпозвоночном ядре, а также в нескольких ядрах гипоталамуса и таламуса. Их активация опосредует

гиперполяризационный ответ на выброс серотонина, подавляющий возбудимость нейронов, что оказывает анксиолитическое действие. Противотревожные эффекты развиваются также при стимуляции 5-HT<sub>1A</sub>- ауторецепторов, которая уменьшает выделение серотонина и передачу серотонинергических сигналов на постсинаптических рецепторах-мишенях [122]. В условиях *in vivo* было доказано, что модуляция соответствующих рецепторных систем действительно является одним из компонентов противотревожного профиля вортиоксетина. При этом, в отличие от СИОЗС или СИОЗСН, требовавших в использованной модели для снижения тревоги субхронического или хронического введения, анксиолитический эффект вортиоксетина развивался быстро и был сходным с действием хлордiazепоксида [165].

Взаимодействие вортиоксетина с рецепторами 5-HT<sub>7</sub> позволяет ожидать клинических эффектов, опосредованных их влиянием на рост возбудимости нейронов. Как и все рецепторы к серотонину 1 типа, они являются трансмембранными доменами и участвуют в реализации познавательных процессов [123, 155], а при их ингибировании развивается анксиолитическое [129] и быстрое антидепрессантоподобное действие. Так, согласно исследованию М. Okada, R. Matsumoto, Y. Yamamoto, et al. (2021), однократное введение терапевтических концентраций вортиоксетина в медиодорсальное ядро таламуса подавляло таламокортикальную глутаматергическую передачу посредством прямого ингибирования 5-HT<sub>7R</sub>. Субхроническое введение эффективных доз вортиоксетина (в течение 7 дней) также снижало таламокортикальную глутаматергическую передачу, предварительно активированную агонистом 5-HT<sub>7R</sub>, при этом этот антидепрессивный эффект верифицировался уже на 3-й день [157].

Связывание клинически значимых доз вортиоксетина с рецепторами 5-HT<sub>1B</sub> подтверждено данными позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), полученными в ходе экспериментов на приматах [102]. Рецепторы 5-HT<sub>1B</sub> имеют одинаковый принцип действия с рецепторами 5-HT<sub>1A</sub>: они также подавляют возбудимость нейронов за счет их гиперполяризации и снижения концентрации

клеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Сгруппированные в области лобной коры, полосатом теле и базальных ганглиях, ауторецепторы 5-НТ1В блокируют высвобождение серотонина, а гетерорецепторы 5-НТ1В подавляют выброс норадреналина, дофамина, глутамата, ГАМК и ацетилхолина [105], определяя прокогнитивные, анксиолитические и антидепрессивные эффекты их агонистов [47, 104]. В литературе представлены данные о том, что десенсибилизация вортиоксетином 5-НТ1В-ауторецепторов является одним из компонентов его антидепрессивного действия [144].

Клиническое значение антагонизма вортиоксетина к 5-НТ1D рецепторам не описано. Гораздо меньше представленные по сравнению 5-НТ1В рецепторами, они располагаются с ними в непосредственной близости, коэкспрессируясь с образованием гетеродимеров и самостоятельного значения, по-видимому, не имеют [105].

Помимо влияния на серотониновые рецепторы, вортиоксетин оказывает ряд других значимых эффектов в ЦНС. Одним из компонентов его влияния на патогенез депрессии является иммуномодуляция. Вортиоксетин способствует сдвигу макрофагов от фенотипа М1, экспрессирующим провоспалительные цитокины к фенотипу М2, способствующему восстановлению тканей. Таким образом, через поляризацию микроглии от М1 к М2, он оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие, что обеспечивает формирование ремиссии [140, 217].

Еще одним направлением антидепрессивной активности вортиоксетина является его возможностью оказывать влияние на сигнальный путь цАМФ / транскрипционный фактор (CREB) /главный нейротрофический фактор мозга (BDNF). Действуя на транскрипционный фактор CREB, регулирующий ген BDNF и ряд других нейропептидов: соматостатин, энкефалин, кортиколиберин, вортиоксетин улучшает нейрональную пластичность, нарушенную при депрессии [179].

Вортиоксетин способен непосредственно модулировать наиболее важный из всех нейротрофических факторов мозга – BDNF, экспрессия которого снижается

при депрессии. Так, в экспериментальной модели депрессии было выявлено значительное увеличение оптической плотности BDNF и количества BDNF-позитивных клеток в гиппокампе животных после 21 дней применения вортиоксетина [107, 191].

BDNF опосредует нижестоящую передачу сигнала через рецепторную тирозинкиназу В (Trk В). Сверхэкспрессия этого фермента стимулирует продукцию астроцитов и увеличивает количество молодых нейронов, уменьшает базальный уровень кортикостерона, что, в совокупности, обеспечивают антидепрессивные эффекты BDNF и Trk В [151, 210]. Было доказано, что вортиоксетин увеличивает экспрессию этих белков, способствуя через этот механизм купированию депрессии [108].

Экспериментальные данные о регуляции вортиоксетином BDNF, соотносятся с результатами, полученными в клинических условиях: в сыворотке пациентов с депрессией, лечившихся вортиоксетином, также было зарегистрировано значительное повышение содержания BDNF [111].

Сходным по значению с BDNF, является IGF-1, обладающий плеiotропным влиянием на метаболизм, пролиферацию нервной ткани, дифференциацию ее клеток и все элементы нейропластичности. Снижение его церебральной концентрации считается одним из звеньев патогенеза депрессии. В исследовании Levada, O.A. (2020) были получены данные, свидетельствующие, что на фоне 8-недельной терапии вортиоксетином у больных депрессией происходило выраженное снижение компенсаторно повышенного уровня периферического IGF-1, вырабатываемого печенью, что сопровождалось нормализацией значений MADRS и когнитивных функций. Таким образом, действие вортиоксетина на содержание инсулиноподобного фактора роста 1 типа (IGF-1) – это еще один из путей реализации его антидепрессивного механизма [138].

Исследования S.A. Torrisi, F. Geraci, M.R. Tropea, M. Grasso, et al. (2019) и R.S. Duman (2020) показали, что применение вортиоксетина на моделях болезни Альцгеймера обеспечивало восстановление уровня TGF- $\beta$ 1 и необходимых для синаптической передачи синаптофизина, синаптотагмина и белка

постсинаптического уплотнения (PSD-95), снижение количества которых сопровождало у грызунов вызванный дефицит памяти, формирование депрессивно-подобного фенотипа и тревожного поведения [100, 120].

Вортиоксетин повышает уровень TGF- $\beta$ 1 и предотвращает апоптоз нейронов при острой ишемии. Поэтому нейропротекторные свойства вортиоксетина могли бы быть полезны при целевом лечении расстройств настроения, вторичных по отношению к гипоксическим травмам [212].

Влияние вортиоксетина на познавательные процессы может реализовываться как через индукцию их опосредующих генов и посредством прямого воздействия на различные элементы синаптической пластичности, например, на долгосрочное потенцирование интенсивности межнейрональной синаптической передачи [56, 227].

Помимо влияния на мощность синаптической передачи, вортиоксетин обладает способностью улучшать и ее емкость через изменение архитектуры дендритов, приводя к росту количества дендритных шипиков и их ремоделированию, а также к увеличению численности потенциально функциональных синапсов [220, 227].

Результаты исследования F. Chen, J. Danladi, M. Ardalan, B. Elfving, et.al. (2018), показали, что вортиоксетин стимулирует экспрессию генов и белков, являющихся митохондриальными и синаптическими маркерами, что сопровождается увеличением численности митохондрий и функциональных синаптических соединений и повышает уровень продукции BDNF, ответственного за стимуляцию роста новых нейронов и дальнейшую поддержку их количества, а также за дифференциацию синапсов и клеток мозга [49].

Положительное влияние вортиоксетина на нейропластичность пирамидальных клеток гиппокампа и улучшение синаптической передачи было подтверждено в условиях *in vitro* [101], а с помощью электроэнцефалограмм (ЭЭГ) было установлено, что в нейронной сети гиппокампа, прелимбической коры и таламуса, он усиливает процессы синхронизации [60].

Исследования показали, что вортиоксетин может увеличивать экспрессию маркеров иммунной активации и поляризации микроглии из провоспалительного фенотипа M1 в противовоспалительный фенотип M2 в дорсальной и вентральной частях гиппокампа грызунов, подвергнутых действию эндотоксина липополисахарида (ЛПС), дезинтегрирующим деятельность нервной, эндокринной и иммунной системы и вызывающим у людей и животных тревогу, депрессию и когнитивные нарушения [219].

Данные J.V. Jensen, et al. (2014) свидетельствуют о том, что вортиоксетин может устранять когнитивную дисфункцию через нормализацию серотониновой трансмиссии: он полностью нормализовал нарушения памяти, вызванные необратимым ингибитором триптофангидроксилазы (PCPA) у крыс, который истощил содержание серотонина и связал его более чем на 90% [224].

Подавляя нейротрансмиссию ГАМК, вортиоксетин обеспечивает активацию системы глутамата, что улучшает качество когнитивного функционирования [215]. Электрофизиологические данные показали, что одним из механизмов подавления вортиоксетином ингибирующих влияний ГАМК является его выраженный антагонизм к 5-HT<sub>3</sub>-рецепторам [105]. Изучение эффектов вортиоксетина в отношении ГАМК и глутамата на единой модели субхронического фенциклидинового влияния показало, что его введение значительно увеличивало аффинитет к рецепторам ГАМК и усиливало глутаматергические сигналы, а это ослабляло дефицит внимания и нарушения памяти [222].

Вортиоксетин может влиять на когнитивные процессы через гистаминергическую систему, которая принимает в них участие в тесной связке с серотониновой системой. Измерение концентрации гистамина в микродиализатах префронтальной коры и вентрального гиппокампа крыс после введения им вортиоксетина, показало нарастание трансмиссии гистамина активированным туберомаммилярным ядром [130].

Действие вортиоксетина на холинергическую нейротрансмиссию также вносит некоторый вклад в его прокогнитивные эффекты. Так, разовое введение

высоких доз вортиоксетина устраняло вызванные скополамином нарушения социальной памяти и способности к распознаванию объектов у грызунов [193].

Таким образом, мультимодальный механизм вортиоксетина определяют широкий спектр его действия на различные составляющие патогенеза депрессии, что побудило интерес к клиническим исследованиям этого препарата<sup>1</sup>.

### **1.6. Клинические свойства вортиоксетина**

Эффективность вортиоксетина в дозах от 5 до 20 мг / сут в отношении депрессивных симптомов последовательно подтверждалась результатами произведенных клинических исследований, согласно которым он демонстрировал значительное превосходство над плацебо по параметрам MADRS, CGI-I, SDS и частоте ответа [50, 86, 95, 121, 129, 131, 134, 190, 196]. Углубленное систематическое рассмотрение фармакологических свойств вортиоксетина было осуществлено в обзоре всех опубликованных плацебо-контролируемых и активных исследований, который убедительно подтвердил ранее полученные данные относительно его эффективности при депрессии [94]. Преимущество вортиоксетина над плацебо по скорости ответа продемонстрировали и результаты сетевого метаанализа, изучавшего его эффективность с использованием многомерных моделей [80].

Оценке эффективности разных суточных доз вортиоксетина был посвящен ряд исследований. Так, при оценке результативности дозы 15 мг/сут и 20 мг/сут по сравнению с плацебо у 614 испытуемых с депрессией, наибольшее значительное снижение значений MADRS на 8-й неделе было зарегистрировано при использовании дозы 20 мг/сут [52].

Эффективность трех суточных доз вортиоксетина – 5, 10 и 20 мг, была проанализирована в ходе двойного слепого, плацебо-контролируемого 8 недельного исследования, включившего 600 пациентов с депрессией, которые были распределены (1: 1: 1: 1) для приема вортиоксетина или плацебо. Оценка

---

<sup>1</sup>Алешкина, Г.А. Вортиоксетин. Клинические аспекты мультимодальности (обзор литературы) / Г.А. Алешкина, В.Ю. Крылатых, Л.М. Барденштейн // Психическое здоровье. – 2020. – №2. – С. 61–74.

изменения значений MADRS по сравнению с исходными, которая производилась с использованием смешанной модели для повторных измерений, выявила номинально значимые улучшения по сравнению с плацебо для доз вортиоксетина 10 и 20 мг/сут. Улучшения были зарегистрированы и для дозы 10 мг/сут на вторичных конечных точках: по частоте ответа (снижение MADRS на  $\geq 50\%$ ) и по функционированию (по данным шкалы SDS) [174].

С этими данными соотносятся результаты работы, в которой, помимо краткосрочной эффективности вортиоксетина в дозах 5-20 мг/сут при депрессии, изученной в 8-недельном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании (n=366), были представлены данные долгосрочного, 52-недельного открытого расширенного последующего исследования (n = 119). Краткосрочное исследование не показало статистически значимой разницы по динамике значений MADRS в опытной и контрольной группах. Долгосрочное исследование выявило продолжающуюся редукцию депрессивной симптоматики (по значениям MADRS, CGI-I и CGI-S), которое отмечалась вплоть до 52 недели лечения [175].

Имеющиеся на сегодняшний день данные об эффективности рекомендуемых доз вортиоксетина (5, 10 и 20 мг / день) противоречивы и окончательно дозировка вортиоксетина для лечения депрессии до сих пор не определена. С целью восполнения этого пробела эффективность различных дозировок вортиоксетина была изучена при помощи метаанализов, один из которых на основании снижения значений MADRS продемонстрировал выраженное превосходство вортиоксетина над плацебо во всех представленных дозах; 5, 10, 20 и 10-20 мг /сут. Однако, поскольку прекращение лечения из-за нежелательных явлений также оценивалось в этой работе и увеличение дозировки вортиоксетина до 20 мг/сут сопровождалось наряду с повышением эффективности ухудшением переносимости, то авторы признали дозу 10 мг / день оптимальной для терапии депрессии [110]. Другой метаанализ, включивший 8 РКИ вортиоксетина у взрослых пациентов с депрессией (n=2354), направленно рассматривал применение дозы вортиоксетина 10 мг / сут, которая достоверно преобладала над плацебо по частоте ответа и достижения ремиссии, снижению значений шкалы

MADRS, SDS и шкалы общего клинического впечатления – улучшения (CGI-I) ( $p < 0,00001$ ) [232].

Сопоставление вортиоксетина с другими антидепрессантами – венлафаксином, дулоксетином и агомелатином, было произведено в метаанализе, объединившем 12 краткосрочных, 6–12-недельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. На основании изменения показателей шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) (24 пункта) или MADRS, а также по частоте ответа и ремиссии было выявлено превосходство вортиоксетина над плацебо и его равная эффективность с другими антидепрессантами. Прекращение лечения из-за недостаточной эффективности было значительно реже среди тех, кто получал вортиоксетин, чем среди тех, кто получал плацебо. Существенной разницы в частоте прекращения приема вортиоксетина и препаратов сравнения из-за неэффективности найдено не было, что также свидетельствовало в пользу их сравнимой эффективности [223].

Косвенное сравнение эффективности вортиоксетина с более широким кругом антидепрессантов было произведено с помощью анализа, включившего 8 исследований дулоксетина, 3 исследования эсциталопрама, 5 исследований левомилнаципрана, 1 исследование сертралина, 4 исследования венлафаксина, 2 исследования вилазодона и 11 исследований вортиоксетина. В качестве критерия эффективности в этом анализе учитывалось снижение значений шкалы Гамильтона для оценки тревоги (HARS) или MADRS на 50% от базовой линии и соотношение частоты ответа на терапию и отказов от нее из-за нежелательных побочных явлений. Полученные результаты продемонстрировали схожую эффективность вортиоксетина и сравниваемых антидепрессантов, однако вортиоксетин в 5,1 раза чаще был связан с ответом, чем с прекращением лечения из-за побочных эффектов [83].

О сопоставимой с антидепрессантами первой линии эффективности вортиоксетина, доказанной данными систематических обзоров, метаанализов, рандомизированных исследований, сообщается также в работе K.R. Connolly, M.E. Thase (2016) [93].

Сравнительной эффективности вортиоксетина был посвящен еще один обзор, для которого были отобраны 15 рандомизированных контролируемых исследований вортиоксетина ( $n=7746$ ). 7 из них были плацебо-контролируемыми, в 8 для сравнения помимо плацебо использовались СИОЗСН. Данные 14 работ ( $n=6220$ ) продемонстрировали преимущество вортиоксетина относительно плацебо по частоте ответа и формированию ремиссии, результаты еще 14 исследований ( $n=5566$ ) показали его превосходство по снижению значений MADRS. Сравнение с СИОЗСН выявило сходную динамику MADRS ( $n=2807$ ) и сопоставимую частоту ремиссии ( $n=3155$ ). По данным мета-анализа 2 исследований, где препаратом сравнения выступал венлафаксин ( $n=767$ ), антидепрессивное действие вортиоксетина ( $n=701$ ) статистически значимо не отличалось от антидепрессивной активности венлафаксина. Однако, результаты 6 исследований, сравнивавших вортиоксетин с дулоксетином ( $n=2392$ ), указали на преимущество дулоксетина по скорости терапевтического ответа (6 исследований,  $n=2392$ ) и его выраженности, отраженной динамикой баллов MADRS (6 исследований,  $n=2106$ ). Но, поскольку эквивалентные дозы антидепрессантов фигурировали только в 2 работах, то чувствительность осуществленного обзора не была однозначно убедительной, что определяет необходимость дальнейших прямых сравнительных исследований вортиоксетина [218].

Одно из немногих прямых сравнений с венлафаксином замедленного высвобождения (XR) было реализовано в рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании, в которое включались пациенты с повторными депрессивными эпизодами ( $MADRS \geq 26$ , шкала общего клинического впечатления – тяжести заболевания ( $CGI-S$ )  $\geq 4$ ). 209 участников получали вортиоксетин в фиксированной дозе 10 мг/сут, 215 больных – венлафаксин XR-в дозе 150 мг/сут. Вортиоксетин превзошел венлафаксин по скорости антидепрессивного действия и показал одинаковую эффективность по скорости редукции симптомов тревоги, количеству респондеров, улучшению показателей общего функционирования и качества жизни [183].

Прямые сравнения эффективности вортиоксетина, дулоксетина, венлафаксина XR, пароксетина, левомилнаципрана, вилазодона у амбулаторных больных с депрессией, осуществленные в рамках многомерного сетевого метаанализа, также показали в целом сходную эффективность сравниваемых препаратов [109].

Важнейшей задачей при терапии депрессии является купирование тревоги, так как пациенты с ее тревожной разновидностью наиболее склонны к формированию резистентных форм. Способность вортиоксетина обеспечивать редукцию тревожного радикала была оценена метаанализом 10 рандомизированных плацебо-контролируемых 6/8-недельных исследований с участием пациентов с депрессией с выраженной тревогой (HARS  $\geq 20$ ). 1497 обследуемым (18- 75 лет) был назначен вортиоксетин в дозе 5, 10 и 20 мг / сут, а 860 человек получали плацебо. В опытной группе было зафиксировано более выраженное снижение значений MADRS и HARS. По сравнению с плацебо, все используемые дозы вортиоксетина обеспечивали более значительную редукцию психических симптомов шкалы HARS. Преимущество вортиоксетина при этом увеличивалось с ростом его суточной дозировки [51].

Анксиолитическое действие этого антидепрессанта может быть эффективным в отношении тревоги, как симптома в составе депрессии, и в отношении самостоятельных тревожных расстройств [25]. Данные открытого 10-недельного исследования действия гибких доз вортиоксетина (5-20 мг/сут) у пациентов с паническим расстройством с/ без агорафобии, показали достоверное уменьшение частоты панических атак и повышение качества жизни на фоне лечения [187].

Метаанализ 4 краткосрочных исследований, посвященных применению вортиоксетина при другом тревожном расстройстве – ГТР, протекавшем в тяжелой форме, выявил его значительное превосходство над плацебо [223].

Обобщение имеющихся данных об эффективности вортиоксетина при лечении тревожных расстройств было произведено в обзоре, объединившем данные 7-ми клинических испытаний. Изменение показателей шкалы HARS на 8-

й неделе терапии выявило превосходство вортиоксетина над плацебо, что поддерживает возможность использования вортиоксетина при тревожных расстройствах [231].

Одним из ключевых диагностических критериев депрессии является ангедония, сопровождающая ее в почти 75% случаях. Нарушая мотивационные аспекты и оценку происходящего, она влечет за собой выраженное снижение психосоциального функционирования. Ангедония может наблюдаться в качестве остаточного симптома у пациентов, получающих антидепрессанты. Кроме того, переживание ограниченного диапазона эмоций может быть неблагоприятным эффектом от терапии СИОЗС и СИОЗСН: до 60% пациентов, получающих препараты этих классов, предъявляют жалобы на эмоциональное притупление разной степени выраженности [147]. Изучение действия на ангедонию гибких доз вортиоксетина (10–20 мг/сут) у 100 пациентов с депрессией, показало, что через 8 недель он обеспечивал снижение показателей ангедонии шкалы MADRS и значений шкалы SHAPS. Эти изменения коррелировали с индексом благосостояния всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), значениями суммарных баллов шкалы SDS ( $p < 0,0001$ ) и уменьшением общей тяжести депрессивных симптомов [200].

Для расширения понимания влияния вортиоксетина на ангедонию, был предпринят анализ более крупной популяции пациентов с депрессией. В него были включены 11 краткосрочных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (фиксированная доза вортиоксетина составляла 5–20 мг / день) ( $n=4988$ ) и краткосрочное рандомизированное активно-контролируемое исследование гибкой дозировки вортиоксетина (10–20 мг / день) по сравнению с агомелатином (25–50 мг / день) ( $n=495$ ). С помощью смешанной модели для повторных измерений в этом исследовании были оценены средние изменения исходного уровня значений шкалы MADRS и ее подшкалы «ангедония», шкалы SDS и показателей социального функционирования шкалы SDS. По сравнению с пациентами, получавшими плацебо или агомелатин, пациенты, принимавшие вортиоксетин, демонстрировали значительно большие

дозозависимые улучшения всех проявлений депрессии, собственно ангедонии и показателей функционирования. Корреляционный анализ показал, что влияние вортиоксетина на функционирование в основном было обусловлено воздействием на симптомы ангедонии [147].

Еще одним проявлением депрессии являются физические симптомы, в отношении которых эффективность вортиоксетина была подтверждена метаанализом 5 двойных слепых, плацебо-контролируемых, многонациональных исследований (n=2105). Вортиоксетин использовался в суточных дозах 5 или 10 мг у пациентов 18-75 лет с депрессивным эпизодом 3-х месячной продолжительности, у которых оценивались все элементы шкалы HDRS, отражающие физические симптомы и все соматические элементы шкалы HARS. Полученные результаты выявили значительное превосходство вортиоксетина над плацебо по редукции баллов подпунктов HDRS, измерявших физические симптомы, за исключением тех, что касались желудочно-кишечных нарушений и потери веса ( $p < 0,05$ ). Общие соматические симптомы, желудочно-кишечные симптомы и вегетативные симптомы шкалы HARS претерпели более выраженную редукцию при применении вортиоксетина по сравнению с плацебо. Дополнительный анализ клинической динамики в выделенной подгруппе пациентов с высоким исходным уровнем тревоги ( $HARS \geq 20$ ) также продемонстрировал значительное влияние вортиоксетина на физические симптомы депрессии [113].

Вортиоксетин выделяется из ряда других антидепрессантов самостоятельной, независимой от тимоаналептического действия способностью восстанавливать сон [169].

Эффекты, оказываемые вортиоксетином на архитектуру сна, были описаны в работе S. Wilson, et al. (2015). Это было рандомизированное двойное слепое четырехфакторное перекрестное плацебо-контролируемое исследование с участием 24 здоровых молодых мужчин, в котором препаратом сравнения выступал пароксетин. Во всех случаях применения препаратов значительно увеличивалось время от начала сна до начала первого периода фазы быстрого

движения глаз и уменьшилось время, проведенное в фазе быстрого сна (за счет ее подавления). Наблюдалось также улучшение эффективности сна за счет снижения количества пробуждений. Фармакокинетический и фармакодинамический анализ показал, что связь между параметрами подавления фазы быстрого движения глаз и занятостью переносчика серотонина значительно различалась между вортиоксетином и пароксетином, несмотря на его одинаковую занятость при действии сравниваемых препаратов, что свидетельствовало об отличиях их фармакологического профиля [97].

Независимым от влияния на уровень депрессии и тревожности был и положительный эффект вортиоксетина в отношении синдрома раздраженного кишечника (СРК), выявленный в двойном слепом, плацебо-контролируемом рандомизированном 6-недельном исследовании у взрослых с этим заболеванием ( $n=80$ ). Мониторинг симптомов СРК, тревоги, депрессии и показателей качества жизни, производимый в ходе исследования каждые две недели, продемонстрировал значительное повышение качества жизни и при использовании вортиоксетина и при использовании плацебо (оба значения  $P < 0,001$ ), но при этом вортиоксетин превосходил плацебо ( $p < 0,001$ ). Анализ ковариаций доказал самостоятельность влияния вортиоксетина на качество жизни при СРК ( $p = 0,002$ ) [181].

Одной из основных целей лечения является достижение функционального восстановления, невозможного без нормализации когнитивных функций [76]. Направленное влияние вортиоксетина на когнитивные домены последовательно подтверждалось работами, посвященными этой теме. Так, результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования включившем 453 пожилых пациента с депрессией, показали, что вортиоксетин в дозе 5 мг / день, в отличие от плацебо, улучшил скорость обработки, вербального обучения и расширил области воспоминаний. По сравнению с дулоксетином в дозе 60 мг / день он нормализовал большее количество когнитивных областей. При этом, апостериорный анализ показал, что более двух третей воздействия вортиоксетина на когнитивные функции было прямым эффектом, не связанным с редукцией

депрессивных симптомов (как в случае дулоксетина) [134]. Согласно данным двойного слепого 8 недельного РКИ, включившем более молодых пациентов с депрессией, эффект «доза-ответ» также не распространялся на когнитивные показатели, хотя доза вортиоксетина 20 мг/сут больше снижала значения шкалы MADRS, чем доза 10 мг/сут. Меньшая доза вортиоксетина при этом обеспечивала охват познавательной области в 64%, а применение дозы 20 мг/сут – в 48%. По сравнению с плацебо вортиоксетин в фиксированной дозе 10–20 мг / сут был значительно эффективнее, что отражала динамика значений теста на замещение цифровых символов (DSST) и ( $p < 0,0001$ ) [145].

Независимое от редукции депрессии положительное влияние вортиоксетина на показатели познавательной сферы было подтверждено работой, в которой анализировалась эффективность гибких доз вортиоксетина (10–20 мг/сут) у пациентов с депрессией в сравнении с дулоксетином. Оба препарата значительно улучшили показатели внимания / концентрации и планирования / организации, но только вортиоксетин обеспечил восстановление исполнительной функции и функциональных возможностей за счет более быстрой когнитивной обработки [142].

Динамика когнитивных симптомов не находилась в зависимости от изменения значений MADRS и по данным метаанализа, объединившего 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в котором было установлено превосходство фиксированных и гибких доз вортиоксетина (10–20 мг / день) в отношении когнитивных симптомов [199].

Данные нейровизуализации подтвердили непосредственное воздействие вортиоксетина на нейронные цепи, дисфункция которых определяет когнитивный дефицит. Этим объясняется прямая и диссоциированная от влияния препарата на настроение активность вортиоксетина в отношении познавательных способностей [221].

Результаты метаанализа, включавшего 9 плацебо-контролируемых исследований ( $n=2550$ ), позволили сравнить эффективность вортиоксетина с 6 другими антидепрессантами в отношении разных познавательных областей при

депрессии. Согласно полученным данным, вортиоксетин по сравнению с дулоксетином, пароксетином, циталопрамом, фенелзином, нортриптилином и сертралином оказал наибольшее воздействие на скорость психомоторных реакций, исполнительный и когнитивный контроль [180]. Сопоставление вортиоксетина с эсциталопрамом по действию на когнитивные нарушения у 56 больных депрессией, также показало, что на 8 неделе наблюдения он оказывал гораздо более значимое влияние на кратковременную память и исполнительные функции, внимание и скорость обработки данных, а также на рабочее, социальное, семейное и общее функционирование [137].

Данные плацебо-контролируемого исследования J.E. Harrison, et al. (2016) выявили независимое от антидепрессивного действия вортиоксетина (в дозах 10 и 20 мг/день) улучшение им исполнительных функций, внимания, скорости обработки информации и памяти, которое было отмечено уже на ранних стадиях лечения и продолжало развиваться на протяжении 8 недель наблюдения [128]. Что касается долгосрочного применения вортиоксетина, изученных в рамках открытого исследования, то улучшение когнитивных параметров, функциональных результатов и производительности труда у работающих пациентов с депрессией, принимавших этот препарат в течение 52-недель, было признано значительным [139].

Прокогнитивные качества вортиоксетина позволяют его использовать в качестве дополнения к СИОЗС у пациентов, находившихся в полной или частичной ремиссии, но имеющих остаточные когнитивные симптомы. В таких случаях было отмечено улучшение характеристик познавательной сферы под влиянием вортиоксетина [156].

Расширенный терапевтический спектр вортиоксетина определил интерес к его применению в случае рецидивирующих депрессивных состояний. В частности, он был использован в двойном слепом, 8-недельном исследовании, включавшем японских пациентов в возрасте 20-75 лет с повторными эпизодами депрессии (исходный балл по шкале MADRS $\geq$ 26). По окончании периода наблюдения вортиоксетин в дозе 10 мг (n = 165) и 20 мг (n = 163) демонстрировал

большее снижение суммарных баллов MADRS по сравнению с плацебо ( $n = 161$ ) ( $p < 0,01$ ). Частота ответа и ремиссии были также значительно выше при применении вортиоксетина, чем при приеме плацебо ( $p < 0,05$ ). Выраженная положительная динамика была отмечена и по показателям шкалы HDRS -17, CGI-I, SDS и данных опросника для оценки субъективной когнитивной дисфункции у лиц с депрессией (PDQ-5) [175].

Рецидивирующий характер течения депрессии с ослабленным ответом на лечение свойственен пациентам с опытом психологической травмы, перенесенной в детстве, что повышает риск возникновения более тяжелого течения депрессивного расстройства, часто сопровождаемого суицидальными попытками. Травма в критические периоды развития вызывает отклонения в когнитивных функциях по показателям вознаграждения, мотивации, прогноза, поэтому вортиоксетин, способный смягчать подобный дефицит, может быть особенно эффективен в таких случаях [63, 72, 113]. Анализ эффективности вортиоксетина в дозе 5-20 мг /сут у 1113 больных депрессией, участвовавших в 4 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых краткосрочных исследований и сообщивших об истории детской и / или недавней травмы, показал значительное снижение баллов шкалы MADRS, HARS, CGI-I и SDS относительно исходного уровня по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ ). Кроме того, были проанализированы данные 198 пациентов с опытом травмы, включенных в долгосрочное исследование вортиоксетина по профилактике рецидивов депрессии. Изучение этих данных выявило значительно более низкую вероятность рецидива у получавших вортиоксетин, обследуемых по сравнению с плацебо ( $p = 0,0019$ ) [113].

Прямое влияние вортиоксетина на рецепторы 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>3</sub> в конечном итоге ведет к активации глутаматергических нейронов во фронтальной коре головного мозга. Это может ускорять начало антидепрессивного действия [69]. Например, однократное внутривенное введение 17 мг вортиоксетина амбулаторным пациентам с депрессией (возраст 18-65 лет) на фоне 2-х недельного приема 10 мг перорального вортиоксетина, обеспечило снижение

исходных показателей шкалы MADRS ( $\geq 30$ ) на 14 пунктов по сравнению с исходным уровнем уже на 7 день терапии. При этом первые улучшения регистрировались в течение первых 24 часов, в течение которых была достигнута постоянная концентрации вортиоксетина в плазме крови. При введении плацебо таких ощутимых изменений отмечено не было [132]. Мнение о целесообразности внутривенного введения вортиоксетина, как средства быстрого достижения терапевтического уровня вортиоксетина в крови, поддержали результаты еще одного 7-дневного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в которое были включены госпитализированные больные с депрессией в возрасте 18-65 лет, лечившиеся СИОЗС или СИОЗСН (MADRS  $\geq 30$ ). У пациентов, переведенных после 1-дневного вводного периода однократного внутривенного введения плацебо, на терапию однократной внутривенной дозой вортиоксетина 25 мг и пероральный прием 10 мг вортиоксетина, в течение 24 часов достигалась стабильная концентрации в плазме крови. При этом вортиоксетин по сравнению с плацебо демонстрировал более значительный противотревожный эффект [131].

Полный перевод на вортиоксетин 82 пациентов с депрессией, ранее получавших другие антидепрессанты (СИОЗС, СИОЗСН, трициклические антидепрессанты (ТЦА), миртазапин или агомелатин), обеспечил дополнительную к уже достигнутой редукцию депрессивной симптоматики, что позволяет его использовать для смены лечения при частичном ответе, устойчивости к терапии или в случае возникновения рецидива [88].

### **1.7. Безопасность и переносимость вортиоксетина**

Хорошая переносимость и безопасность антидепрессанта является обязательным условием для поддержания у пациента приверженности лечению. Возникновение побочных эффектов приводит к прекращению терапии у 43% принимающих антидепрессанты, и это касается как ТЦА, так и представителей класса СИОЗС и СИОЗСН, в отношении нежелательного действия которых в настоящее время накоплено большое количество данных [61]. Механизм действия

вортиоксетина, отличающийся от антидепрессантов первого и второго поколения, определяет и особенности профиля его безопасности и переносимости. Также, как и ТЦА, он модулирует серотонинергическую, норадреналинергическую, дофаминергическую, гистаминергическую, ацетилхолинергическую системы, но при его действии происходит не подавление, а активация нейротрансмиссии ацетилхолина и гистамина. В силу этого при его применении отсутствуют свойственные ТЦА побочные эффекты в виде сонливости, сухости во рту, запоров, повышения аппетита, нарушений сердечного ритма, аккомодации и мочеиспускания. Улучшение уровня бодрствования и внимания, обеспечиваемые вортиоксетином, делают его использование особенно актуальным в амбулаторной практике во всех возрастных группах. Результаты плацебо-контролируемых исследований вортиоксетина дают возможность охарактеризовать его профиль безопасности, как сопоставимый с антидепрессантами первой линии [93, 99, 153].

Подробный анализ безопасности и переносимости вортиоксетина был проведен D.S. Baldwin, et al. (2016). Он объединил 11 краткосрочных (6-8 недельных) рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с фиксированными дозами вортиоксетина (n=3018) и 5 долгосрочных (до 52 недель) открытых исследований (n=2457), а также 4 краткосрочных (8-недельных) плацебо-контролируемых исследований у пациентов с ГТР. Возраст участников 10-ти краткосрочных исследований варьировал от 18 до 75 лет, в одно исследование были включены пожилые пациенты, чей возраст в среднем составлял 65 лет. Для оценки чувствительности анализа в 6 исследованиях была использована активная ссылка на венлафаксин или дулоксетин. Степень зарегистрированных за первые 8 недель нежелательных явлений была, в основном, легкой или умеренной. Выраженные побочные эффекты в случае применения вортиоксетина в дозе 5–20 мг/сут (5,8%) встречались незначительно чаще, чем при использовании плацебо (4,6%), но значительно реже, чем при лечении дулоксетином – 8,2% и венлафаксином XR – 11,5%. Участников, прекративших лечение из-за нежелательных явлений, было ощутимо меньше среди получавших вортиоксетин в дозах 5 мг/сут и 10 мг/сут, чем среди

принимавших дулоксетин и венлафаксин XR. Выбывание из краткосрочных исследований среди лечившихся вортиоксетином в дозе 5 мг/сут и 10 мг/сут, было сопоставимо с плацебо: 4,5% против 3,7% и 4,8 % против 3,8%. Применение вортиоксетина в дозе 15 и 20 мг/сут приводило к отказу от терапии чаще, чем плацебо: 7,8% против 3,8% и 7,1% против 3,3%, но значительно реже, чем использование венлафаксина XR в дозе 225 мг/сут (14,2%) и дулоксетина в дозе 60 мг/сут (8,8%). В ходе краткосрочных испытаний самыми частыми ( $\geq 5\%$ ) побочными эффектами вортиоксетина были преходящие тошнота и рвота, которые по сравнению с плацебо наблюдались в 2 раза чаще. Эти жалобы наблюдались в течение первых двух недель терапии вортиоксетином и были более характерны для дозы вортиоксетина 15 мг/сут. Свойственные большинству антидепрессантов сухость во рту, гипергидроз, запоры, цефалгии, головокружения, нарушения сна, сонливость, вялость, а также более редкие суицидальные идеи, акатизия, прибавка массы тела, были зафиксированы на уровне «плацебо». Сопоставимой с плацебо была и безопасность вортиоксетина в отношении биохимических, гематологических параметров и сердечно-сосудистой системы. Не было отмечено значимого влияния на реполяризацию сердца, артериальное давление и интервал QT. Схожий профиль переносимости суточных доз вортиоксетина 5 и 10 мг/сут был выявлен у пациентов с ГТР. В группе пожилых пациентов, получавших вортиоксетин, общая частота нежелательных явлений была на уровне плацебо: 63,4% против 59,8%, серьезными они были редко и по сравнению с плацебо встречались почти одинаково: 0,6% для любых доз вортиоксетина (от 5 до 20 мг/сут) против 0,5% для плацебо. Частота сексуальных дисфункций, вызванных лечением, среди мужчин и женщин, не зависела от дозы вортиоксетина и отмечалась на уровне плацебо: 1,6–1,8% против 1,0%. У женщин этот побочный эффект по сравнению с плацебо был отмечен в 0,6–1,1% против 0,7%, против 4,8%- для венлафаксина XR и 1,2%- для дулоксетина. Для мужчин этот показатель равнялся 2,8–3,6% для против 1,6% - для плацебо, против 21,6%- для венлафаксина XR и 11,7%- для дулоксетина. При долгосрочной терапии вортиоксетином не возникало новых нежелательных

явлений. После отсеивания побочных эффектов, отмеченных за первые 8 недель лечения, их частота не превышала 10% и со временем они самостоятельно купировались. У 39 женщин на фоне терапии вортиоксетином или вскоре после ее отмены наступила беременность, которая завершилась в 13 случаях родами без осложнений с рождением здоровых детей и в 10 случаях выкидышем. Остальные пациентки приняли решение беременность не сохранять. Выбывание из долгосрочных испытаний чаще всего случалось из-за тошноты, сохранявшейся при лечении вортиоксетином в дозе 15–20 мг/сут (2,7%), реже – в случае применения дозы 5–10 мг/сут (0,8%). Нарушение сексуальной функции в 52-недельных исследованиях также чаще отмечалось для дозы вортиоксетина 10-20 мг/сут (2,3%) по сравнению с дозой 5–10 мг (1,7%) [204].

Целенаправленная оценка безопасности, переносимости вортиоксетина у здоровых взрослых японцев, произведенная по данным 1-й фазы 3-х рандомизированных одноцентровых исследований (n=130), показала, что использование однократных увеличивавшихся доз у мужчин и многократных фиксированных доз у мужчин и женщин, сопровождалось возникновением только умеренных и сопоставимых по частоте с плацебо нежелательных явлений, чаще всего представленных диареей, тошнотой и головной болью (от 16,7% до 33,3% у мужчин и от 50,0% до 66,7% у женщин). В случае применения однократных доз только у 7 обследуемых при введении 40 мг вортиоксетина отмечалась диарея или рвота. Лица пожилого возраста хорошо переносили однократный прием 10 мг вортиоксетина: об 1 или более легком побочном эффекте сообщили 4 пациента из 20. Описанные результаты подтвердили данные, ранее полученные в неазиатских популяциях [164].

Объединенные данные двух открытых исследований фазы I у здоровых китайских субъектов (n=79) и одного двойного слепого исследования фазы III у пациентов с депрессией (n=107) не вызвали никаких новых опасений по поводу безопасности применения разовой дозы вортиоксетина 10 мг и использования многократных дневных доз вортиоксетина 10 и 20 мг. Эти результаты показали

сопоставимый с представителями некитайской популяции профиль переносимости вортиоксетина [163].

Хорошая переносимость суточных доз вортиоксетина 5, 10 или 20 мг была выявлена у пациентов с депрессией (n=600), включенных в 8 недельное исследование. По сравнению с плацебо, вортиоксетин чаще вызывал преходящие тошноту, запор, сухость во рту, головокружение и бессонницу [174]. Метаанализ 8 КИ (n=2354), посвященный изучению безопасности суточной дозы вортиоксетина 10 мг, также не выявил серьезных побочных реакций. Как и в предыдущих работах, по сравнению с плацебо регистрировалось более частое возникновение тошноты (OR = 4,18; P <0,00001) и запора (OR = 1,88; P = 0,01) [232].

На слабую или умеренную выраженность большинства возникших на фоне приема вортиоксетина побочных эффектов указывают и данные обзора из 5 клинических испытаний у пациентов с тревожными расстройствами [231]. Для таких больных особенно важно, чтобы риск усиления тревоги на начальных этапах терапии был сведен к минимуму. Возбуждение, нервозность, гнев и соматические эквиваленты тревоги часто возникают в начале лечения СИОЗС – от 4 до 65% случаев, в то время как вортиоксетин, наоборот, снижает риски их появления за счет антагонизма к серотониновым рецепторам 5-НТ3 и 5-НТ7. Согласно отчетности о нежелательных явлениях управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), частота обострения тревоги в пуле побочных реакций, вызванных вортиоксетином, составляет всего 0,002–3,5% [106].

Особенность механизма действия вортиоксетина с менее выраженным (по сравнению с СИОЗС) серотонинергическими эффектами, определяет также низкий риск сексуальной дисфункции, негативное влияние которой на качество жизни часто недооценивается, хотя она является одним из определяющих факторов переносимости. Дистресс пациента и/или его партнера относятся к главным причинам несоблюдения режима лечения или его прекращения. Сексуальная дисфункция может быть побочным эффектом многих

антидепрессантов, чаще всего это нежелательное явление вызывают препараты с высокой селективностью к серотонину: венлафаксин, пароксетин, флуоксетин, циталопрам и сертралин. О появлении сексуальных нарушений сообщает 80% пациентов с депрессией, участвовавших в различных РКИ. Результаты 2-х исследований контролируемого перевода пациентов с СИОЗС на вортиоксетин показали, что он значительно улучшил общие показатели сексуальной функции-желание / частоту, желание / интерес, возбуждение / эрекцию и все три фазы непосредственно сексуального функционирования (желание, возбуждение и оргазм) [61, 81].

Результаты перевода пациентов с сексуальной дисфункцией, вызванной циталопрамом, пароксетином и сертралином на гибкие дозы вортиоксетина или эсциталопрама (10-20 мг/сут), полученные в ходе 8-недельного рандомизированного двойного слепого прямого исследования, продемонстрировали преимущество вортиоксетина над эсциталопрамом по положительному влиянию на сексуальную сферу пациентов [87].

Оценка сексуальной функции у здоровых мужчин и женщин в возрасте 18-40 лет (n=361), не имевших ранее сексуальных отклонений, произведенная в рамках 5- недельного многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования, показала, что вортиоксетин в дозе 10 мг ассоциировался со значительно меньшими проявлениями сексуальной дисфункции и лучшими параметрами сексуального функционирования. Пароксетин при этом был значительно чаще связан с сексуальными нарушениями [161].

Серьезным негативным эффектом при использовании СИОЗС и СИОЗСН может быть нарушение регуляции метаболизма. Результаты 8 недельного применения вортиоксетина (10 мг / сут) и сертралина (75 мг / сут) у 50 больных в возрасте от 18 до 60 лет из клиники диабета с депрессией (HDRS  $\geq 14$ ) и уровнем гликозилированного гемоглобина  $\geq 7,5$ , показали, что оба препарата обеспечили частичную ремиссию, но применение вортиоксетина сопровождалось значительным снижением гликозилированного гемоглобина и умеренным

уменьшением веса, уровня глюкозы, холестерина и триацилглицерина. На фоне приема сертралина наблюдалось увеличение массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и ухудшение всех биохимических маркеров. Таким образом, вортиоксетин может стать фармакологической альтернативой для лечения депрессии у пациентов с диабетом 2-го типа, способствуя формированию ремиссии депрессии и контролю гликемии [207].

О том, что вортиоксетин имеет действительно многообещающий профиль переносимости, свидетельствуют данные его исследований в особенно уязвимых к побочным эффектам возрастных группах. В частности, вортиоксетин не вызывал отрицательного воздействия на психомоторные и когнитивные функции, сердечно-сосудистую и эндокринную системы у пожилых лиц [218], а также детей и подростков [48].

Применение вортиоксетина в выборке пациентов с ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения 2-3 функционального класса (I 20.8 по МКБ-10), страдавших депрессией, (n=37, средний возраст  $57,1 \pm 1,1$  года), было безопасным в отношении сердечно-сосудистых параметров как на госпитальном, так и на амбулаторном этапе лечения. Профиль переносимости вортиоксетина был благоприятным, нежелательные явления в виде легкого головокружения в 2 случаях, тошноты в 2 случаях и сонливости в 1 случае, отмечались у 13,5% больных. Они самостоятельно купировались и не привели к отказу от лечения [44].

Анализ тематических тенденций и структуры исследований лекарственной терапии депрессии, с использованием библиометрического анализа и анализа социальных сетей выявил новые «горячие точки», среди которых были обозначены антидепрессивные агенты, побочные эффекты антидепрессантов второго поколения, депрессивное расстройство. Это свидетельствует о недостаточной разработке в настоящее время этих тематических кластеров и необходимости новых исследований [178], что подтверждают и представленные в данном литературном обзоре данные.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе ООО «Центр психосоматической медицины и психотерапии» с 2018 по 2022 годы.

Подбор клинического материала осуществлялся путем анализа психического состояния амбулаторных больных, обратившихся с жалобами на депрессивные состояния, в соответствии с критериями включения и невключения.

### **Критерии включения в исследование:**

1. Пациенты с депрессивными расстройствами в рамках псевдоневротической шизофрении (F 21.3), расстройств адаптации (F43.2), аффективных расстройств (F32, F33, F34.1)

2. Непсихотический уровень психопатологических проявлений на всем протяжении заболевания

3. Соматическое благополучие пациента

4. Возраст пациентов от 18 до 60 лет

5. Наличие информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании

### **Критерии невключения в исследование:**

1. Психотические состояния

2. Биполярное аффективное расстройство

3. Коморбидные аддикции

4. Органическое поражение головного мозга

5. Декомпенсированные соматические заболевания

6. Беременность, кормление грудью

7. Возраст младше 18 лет или старше 60 лет

8. Отсутствие информированного согласия

## 2.1. Дизайн исследования

Для реализации поставленных задач было обследовано 134 пациента, проходивших амбулаторное лечение у врача-психиатра ООО «Центр психосоматической медицины и психотерапии». Исследование длилось в течение 6 недель. Контрольные осмотры проводились на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й день и на 6-й неделе. Психометрические шкалы применялись следующим образом: шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) и шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS) на момент обращения и на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й день лечения, шкала общего клинического впечатления - тяжести заболевания (CGI-S) в день обращения и на 28-й день терапии, шкала общего клинического впечатления – улучшения (CGI-I) – на 28-й день лечения. Через 6 недель проводилась клиническая оценка состояния исследуемых пациентов. Самоопросник по гипомании пациенты заполняли самостоятельно, на первом посещении. Связь с пациентами осуществлялась с помощью мобильного телефона.

Все необходимые данные регистрировались в специально разработанной регистрационной карте обследования: диагноз в соответствии с критериями МКБ-10; социально-демографические характеристики; анамнез жизни; анамнез заболевания; психический статус на момент включения в исследование; лечение, которое пациент получал во время исследования (названия препаратов, их дозы, наличие/отсутствие побочных эффектов); баллы по психометрическим шкалам в динамике.

В соответствии с нозологической принадлежностью и получаемым лечением пациенты были разделены на группы. Вортиоксетин был назначен 71 пациенту, из которых 45 больных страдали депрессивными состояниями в рамках эндогенных расстройств (15 обследуемых с аффективными расстройствами и 30 обследуемых с шизотипическим расстройством), а 26 больных – в рамках расстройств адаптации.

Циталопрам получали 63 больных, 39 из которых страдали депрессивными состояниями в рамках эндогенных заболеваний (18 обследуемых с аффективными

расстройствами и 21 обследуемый с шизотипическим расстройством), и 24 пациента в рамках расстройств адаптации (Таблица 2.1, Рисунок 2.1).

Таблица 2.1 – Нозологическая принадлежность депрессивных состояний у больных, получавших вортиоксетин и циталопрам

Заболевание	Используемый препарат		Уровень p*, (df=2)
	Вортиоксетин, (N=71)	Циталопрам, (N=63)	
Шизотипическое расстройство	30 (42,3%)	21 (33,3%)	0,4798
Расстройства адаптации	26 (36,6%)	24 (38,1%)	
Аффективные расстройства	15 (21,1%)	18 (28,6%)	

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Хи-квадрат Пирсона).

Из таблицы 2.1 можно сделать вывод о том, что по частоте встречаемости депрессивных состояний в рамках разных нозологий не обнаружены статистически значимые различия между больными, у которых использовался вортиоксетин и циталопрам ( $p=0,4798$ ). Больные с аффективными расстройствами преимущественно входили в группу пациентов, получавших циталопрам – 28,6%, в то время как среди пациентов, которым был назначен вортиоксетин, число таких больных составляло 21%. Полученные данные свидетельствуют об однородности изучаемых групп.

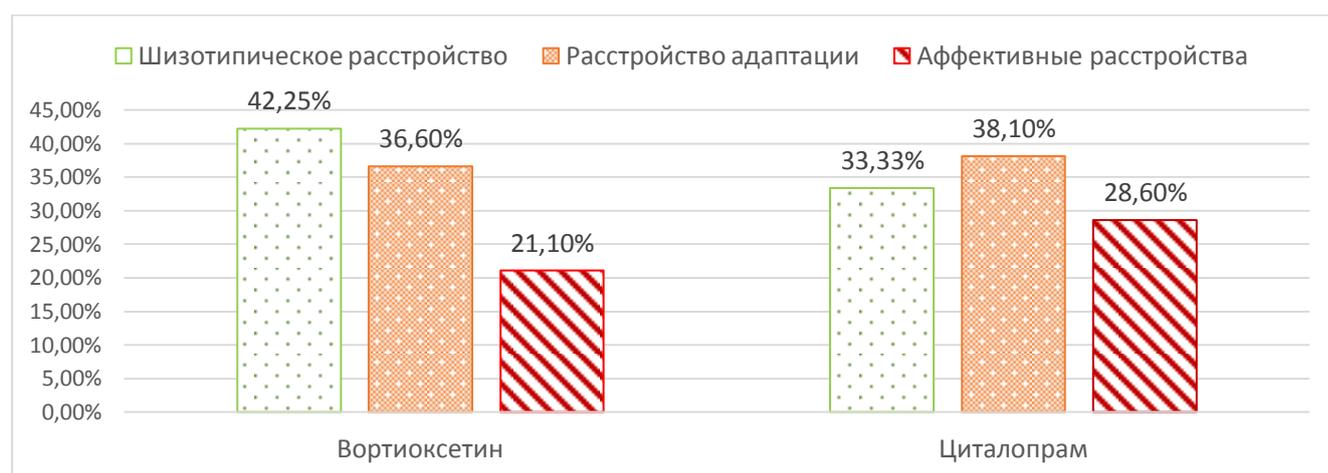


Рисунок 2.1 – Структура соотношений депрессивных состояний различной нозологической принадлежности в группах больных, получавших вортиоксетин и циталопрам

Далее пациенты, лечившиеся вортиоксетином и циталопрамом, были разделены на группы в соответствии с нозологической принадлежностью

депрессивных состояний (Таблица 2.2). Пациенты 1 и 2 группы имели эндогенные депрессии в рамках шизотипического расстройства и аффективных расстройств. Пациенты 3 и 4 группы страдали депрессией в рамках расстройств адаптации. Пациенты 1 и 3 группы получали вортиоксетин, пациенты 2 и 4 группы получали циталопрам. Для получения статистически подтвержденных данных об эффективности вортиоксетина и циталопрама, было осуществлено сравнение клинико-психопатологических показателей между 1 и 2 группой, а также между 3 и 4 группой.

Таблица 2.2 – Нозологическая принадлежность депрессивных состояний

Заболевание	Группы сравнения				Уровень p*, (df=6)
	Группа 1, (N=45)	Группа 2, (N=39)	Группа 3, (N=26)	Группа 4, (N=24)	
Шизотипическое расстройство	30 (66,7%)	21 (53,9%)	(0%)	(0%)	<b>&lt;0,0001</b>
Расстройства адаптации	(0%)	(0%)	26 (100%)	24 (100%)	
Аффективные расстройства	15 (33,3%)	18 (46,2%)	(0%)	(0%)	

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Хи-квадрат Пирсона).

На следующем этапе было произведено сравнение переносимости использованных антидепрессантов в 2 сводных группах, в одной из которых применялся вортиоксетин, а в другой – циталопрам.

В процессе исследования проводилась психофармакологическая коррекция выявленных психических нарушений вортиоксетином и циталопрамом, доза используемых антидепрессантов подбиралась индивидуально, с учетом выраженности и характера психопатологических симптомов.

## 2.2. Характеристика клинического материала

В результате проведенного обследования были отобраны 134 пациента. Возраст обследованных варьировал от 19 до 60 лет и в среднем составил  $32,7 \pm 9,9$  лет.

Большинство пациентов входили в возрастную группу от 26 до 39 лет – 57%. Доля пациентов юношеского возраста – от 18 до 25 лет составила 25%, от 40 до 50 лет – 10%, старше 50 лет – 8%. По полу пациенты распределились следующим образом: 26 мужчин (19%) и 108 женщин (81%) (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Распределение пациентов по возрасту и полу

Пол	Возраст в годах				Всего
	18-25	26-39	40-50	51-60	
Мужчины	9	15	0	2	<b>26</b>
	(7%)	(11%)	(0%)	(1%)	<b>(19%)</b>
Женщины	25	61	13	9	<b>108</b>
	(19%)	(45%)	(10%)	(7%)	<b>(81%)</b>
Итого	<b>34</b>	<b>76</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>134</b>
	<b>(25%)</b>	<b>(57%)</b>	<b>(10%)</b>	<b>(8%)</b>	<b>(100%)</b>

Среди пациентов преобладали лица с высшим образованием – 109 человек (81,3%), неоконченное высшее образование имели 19 человек (14,2%), среднее специальное – 5 человек (3,7%), только среднюю школу окончил 1 пациент (0,7%) (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Уровень образования

Образование	Всего	Доля, %
Высшее	109	81,3%
Незаконченное высшее	19	14,2%
Среднее профессиональное	5	3,7%
Школа	1	0,7%

На постоянном месте работы были трудоустроены 84 (62,7%) пациента. На временной работе были заняты 5 человек. Безработными являлись 10 человек (7,5%). 1 человек (0,7%) временно не работал вследствие своего состояния. 3 пациента (2,2%) являлись пенсионерами. Домохозяйками были 13 женщин (9,7%). Студентами дневных отделений учебных заведений были 13 человек (9,7%) (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Характер деятельности

<b>Характер деятельности</b>	<b>Всего</b>	<b>Доля, %</b>
Постоянная работа	84	62,7%
Студент	13	9,7%
Домохозяйка	13	9,7%
Безработный	10	7,5%
Отпуск по уходу за ребенком	5	3,7%
Непостоянная работа	5	3,7%
Пенсионер	3	2,2%
Трудовая дезадаптация в связи с настоящим заболеванием	1	0,7%

В официально зарегистрированном браке состояли – 50 человек (37,3%), в гражданском – 11 человек (8,2%). Разведены с супругами были 18 пациентов (13,4%). 4 обследуемых (3%) были вдовами. Не состоял в браке 51 человек (38,1%) (Таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Семейное положение обследуемых

<b>Семейный статус</b>	<b>Всего</b>	<b>Доля, %</b>
Холост\не замужем	51	38,1%
В браке	50	37,3%
Разведён(на)	18	13,4%
Гражданский брак	11	8,2%
Вдова(ец)	4	3,0%

Наследственная отягощенность психическими заболеваниями выявлена у 78 (58,2%) больных, при этом у 33 человек (24,6%) психические расстройства отмечались у 2-х и более членов семьи. Самой частой патологией среди родственников обследуемых, был алкоголизм (37 случаев). На втором месте по частоте встречаемости были аффективные и невротические расстройства – на каждое из них приходилось по 22 случая. На третьем месте была шизофрения и расстройства личности - по 19 случаев соответственно. О родственниках, совершивших суицид, сообщили 7 больных. В 2 случаях родственники больных страдали наркоманией (Таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Наследственная отягощенность психическими расстройствами

<b>Наследственная отягощенность психическими расстройствами</b>	<b>Число пациентов</b>
Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя	37
Аффективные расстройства	22
Тревожно-фобические расстройства	22
Шизофрения	19
Специфические расстройства личности	19
Суицид	7
Психические и поведенческие расстройства в результате употребления опиатов	2

Анализ пре- и перинатальной патологии показал, что акушерские осложнения, патология беременности и родов, часто сочетанные, выявлены у 29 пациентов (21,6%). Без патологии роды протекали у 17 пациентов (12,7%), остальные 88 человек (65,7%) не располагали сведениями о протекании перинатального периода (Таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Наличие пре- и перинатальной патологии

<b>Перинатальная патология</b>	<b>Абсолютное число</b>	<b>Доля, %</b>
Выявлена	29	21,6%
Отсутствует	17	12,7%
Сведений нет	88	65,7%

Перинатальная патология была представлена недоношенностью (6 случаев) переношенностью (3 случая), стремительными родами (5 случаев), осложнениями в родах в силу большого веса плода (2 случая) или его неправильного предлежания (2 случая), асфиксией из-за обвития пуповиной (4 случая), резус-конфликтом (1 случай), отслойкой плаценты (1 случай), родовой травмой (2 случая), внутриутробной гипотрофией (1 случай). Посредством кесарева сечения родились 3 пациента. У 8 пациентов имела место сочетанная патология перинатального периода.

Анализ характеристики триггерных факторов депрессивных состояний показал, что у 56,7% больных (n=76) депрессивное состояние развивалось на фоне действия различных психотравмирующих факторов, среди которых самыми

частыми были значительные трудности в профессиональной или образовательной сфере: таких пациентов насчитывалось 22,4% (n=30). 17,2% больных (n=23) переживали тяжелые семейные кризисы в виде разводов (n=12) и измен (n=11) (Таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Характер пусковых факторов

Показатель	Всего	Число случаев, абс	Доля случаев, %
Трудности в учебной или профессиональной сфере	134	30	22,4%
Симптомы псевдоневротической шизофрении	134	26	19,4%
Конфликт в семье	134	23	17,2%
Измена, развод	134	23	17,2%
Соматическое заболевание	134	15	11,2%
Смерть близкого	134	7	5,2%
Гормональные изменения	134	6	4,5%
Нарушение репродуктивного здоровья	134	4	3%

С такой же частотой (17,2%, n=23) пусковыми факторами депрессии становились трудноразрешимые конфликты в семье или с партнером. Тяжелые соматические заболевания (собственные или у близких родственников) отмечались в 11,2% случаев (n=15). Смерть близкого переживали 5,2% пациентов (n=7). В 3% (n=4) случаев депрессия была спровоцирована длительным лечением бесплодия. Изменения гормонального фона вследствие наступления климакса или родов были зарегистрированы в 4,5% случаев (n=6).

У 19% больных (n=26) депрессивное состояние развивалось на фоне течения шизотипического расстройства, неврозоподобные проявления которого снижали качество их жизни. У 19,4% обследуемых (n=26) депрессивное состояние развивалось аутохтонно, без связи с внешними факторами.

### 2.3. Методы исследования

Клиническая диагностика проводилась в соответствии с критериями действующей классификации психических болезней 10 пересмотра (МКБ-10). При выполнении работы применялись следующие методы:

1. Клинико-психопатологический метод, который включал в себя анализ данных, полученных в ходе осмотра и наблюдения, изучение анамнестических сведений, клинической картины и течения заболевания, а также его исхода.

2. Для исключения биполярного аффективного расстройства использовался самоопросник *Hypomania Checklist-32* [201].

3. Клинико-динамический метод. Данный метод применялся для изучения тенденций клинических проявлений депрессивных расстройств в динамике, на фоне проводимой терапии.

4. Дополнительно, для оценки выраженности психопатологической симптоматики и ее динамики, наряду с клиническими методами использовались следующие стандартизированные психометрические шкалы:

- шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS – 21) [126]. С помощью данного инструмента количественно определяли степень выраженности депрессивной симптоматики: 0-7 баллов – депрессия отсутствует, 8-15 баллов – малый депрессивный эпизод, 16 и более баллов – большой депрессивный эпизод. Оценка производилась на момент обращения и на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й день от начала лечения;

- шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS) [127], состоящая из 14 пунктов. В зависимости от суммарного балла делали заключение о степени тяжести тревожного синдрома: 0 баллов – отсутствие тревожного состояния; 8 баллов – наличие симптомов тревоги; 20 баллов и выше – тревожное расстройство. Шкала применялась на момент обращения и на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й день от начала лечения;

- шкала общего клинического впечатления - тяжести заболевания (CGI-S) [125] в день обращения и на 28-й день терапии. Оценка степени тяжести

состояния производилась на момент первичного осмотра пациента и на 28-й день терапии. Степень тяжести по данной шкале соответствует 1 баллу, если пациент здоров, 2 баллам при пограничном состоянии, 3 баллам – при легком расстройстве, 4 баллам – при умеренно выраженном расстройстве, 5 баллам – при выраженном расстройстве, 6 баллам – при тяжелом расстройстве и 7 баллам – при очень тяжелом расстройстве.

- шкала общего клинического впечатления – улучшения (CGI-I) [125]. Оценка улучшения состояния больных производилась на 28-й день терапии. Степень улучшения соответствует 1 баллу в случае выраженного улучшения, 2 баллам – при значительном улучшении, 3 баллам – при незначительном улучшении, 4 баллам – при отсутствии улучшения, 5 баллам – при незначительном ухудшении, 7 баллам – при выраженном ухудшении.

После установления диагноза больным назначалось психофармакологическое лечение – вортиоксетин в начальных суточных дозах от 5 до 10 мг/сут (n=71) или циталопрам от 10 до 20 мг/сут (n=63). Пациентам с шизотипическим расстройством назначался алимемазин в суточной дозе от 5 до 10 мг/сут. Осмотры с регистрацией данных психометрического обследования проводились на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й день лечения. На 42-й день проводился контроль психического состояния. На всех этапах исследования велась регистрация нежелательных побочных явлений.

## 5. Статистический

Анализ соответствия распределения значений переменной закону нормального распределения производился на основе критерия Шапиро-Уилка. Определенный в результате уровень статистической значимости  $P$  демонстрирует соответствие распределения нормальному закону (если  $p > 0,05$ , то распределение считается соответствующим нормальному распределению; если  $p \leq 0,05$ , то распределение считается несоответствующим нормальному распределению). Для описания количественных показателей применялись среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ».

На всех графиках для числовых показателей среднее арифметическое обозначено точкой, медиана обозначена горизонтальным отрезком, межквартильный размах представлен прямоугольником, минимальные и максимальные значения представлены вертикальными отрезками.

Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным показателям проводились на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Статистическая значимость различий групп для бинарных и категориальных шкал осуществлялась при помощи критерия Хи-квадрат Пирсона в случае независимых групп, и с использованием метода МакНеймера в случае зависимых выборок.

Анализ динамики переменных в случае сравнения двух периодов производился на основе непараметрического теста Уилкоксона, в случае сравнения трех и более периодов – на основе непараметрического метода Фридмана.

Для моделирования дихотомических исследуемых переменных применялись деревья классификации – метод, позволяющий прогнозировать вероятности целевых событий в зависимости от соответствующих уровней независимых показателей, а также сегментировать респондентов на рискованные классы. Для оценки качества построенных деревьев применялся ROC-анализ.

Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11 [4, 6, 28, 39].

## ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ НЕПСИХОТИЧЕСКОГО УРОВНЯ

### 3.1. Структура депрессивных расстройств

Клиническая квалификация, проведенная согласно критериям МКБ-10, позволила выявить неоднородный нозологический спектр депрессивных расстройств непсихотического уровня у обследуемых пациентов. Распределение больных по диагностическим рубрикам отражено в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Диагностические рубрики МКБ-10, в рамках которых выявлялись депрессии

Диагностические рубрики по МКБ-10	Количество больных (n)	Количество больных (%)
<i>Псевдоневрозическая шизофрения (F 21.3)</i>	51	38,1%
<i>Расстройства адаптации (F43.2)</i>	50	37,3%
Пролонгированная депрессивная реакция (F43.21)	41	30,6%
Кратковременная депрессивная реакция (F43.20)	9	6,7%
<i>Аффективные расстройства (F3)</i>	33	24,6%
Легкий депрессивный эпизод (F32.00)	2	1,5%
Умеренный депрессивный эпизод (F32.10)	14	10,4%
Умеренный депрессивный эпизод с соматическими симптомами (F32.11)	4	3%
Тяжелый депрессивный эпизод (F32.2)	1	0,7%
Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий легкий эпизод (F33.00)	3	2,2%
Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий легкий эпизод с соматическими симптомами (F33.01)	1	0,7%
Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий умеренный эпизод (F33.10)	3	2,2%
Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий умеренный эпизод с соматическими симптомами (F33.11)	4	3%
Дистимия (F34.1)	1	0,7%

Как видно из таблицы 3.1, практически с одинаковой частотой депрессивные состояния диагностировались в рамках псевдоневротической шизофрении (38,1%) и в рамках расстройств адаптации (37,3%). Расстройства адаптации были представлены гораздо чаще – пролонгированной депрессивной реакцией (30,6% – n= 41) и значительно реже кратковременной депрессивной реакцией (n= 9 – 6,7%).

Состояние остальных пациентов (24,6%) было отнесено к аффективным расстройствам. Таким образом, можно констатировать, что среди амбулаторных пациентов, обратившихся с жалобами на сниженное настроение, преобладают больные с эндогенными состояниями – псевдоневротической шизофренией и аффективными расстройствами (62,7% – 84 больных из 134). При этом расстройства настроения были по большей части представлены депрессивными эпизодами умеренной степени тяжести (25 из 33 случаев, 75,8%). Легкая степень тяжести была отмечена только у 7 больных из 33 (21,2%): в 5 случаях это были депрессивные эпизоды, в 1 случае была диагностирована дистимия.

### **3.2. Клинические характеристики депрессивных расстройств**

#### **3.2.1. Депрессивные состояния в рамках шизотипического расстройства (псевдоневротической шизофрении) (F 21.3)**

Псевдоневротическая шизофрения была выявлена у 51 обследуемого с депрессивным состоянием. Это были 39 женщин и 12 мужчин, их средний возраст составил  $26,3 \pm 10,9$  лет. Длительность заболевания в этой группе составила  $104,2 \pm 10,9$  месяца, его манифестация приходилась на возраст  $16,3 \pm 0,7$  лет. Первые признаки психического неблагополучия у части пациентов (n=5) отмечались уже в детском возрасте (с 5 до 9 лет) в виде повышенной тревожности, навязчивых страхов. У большинства больных данной группы неврозоподобная симптоматика манифестировала в подростковом и юношеском возрасте. На период пубертата у части обследуемых (n=9) пришлись и первые очерченные периоды сниженного настроения, присоединившиеся к уже

имеющимся неврозоподобным проявлениям. С течением времени клиническая картина болезни усложнялась. Так, у 18 пациентов к моменту обращения отмечалось одновременное сочетание 2-3 неврозоподобных симптомов и депрессивного состояния.

Неврозоподобная симптоматика была представлена в 12 случаях (23,5%) социофобическими явлениями, которые проявлялись страхом перед общением с незнакомыми людьми (включая телефонные разговоры), страхом перед приемом пищи в заведениях общественного питания, страхом перед публичными выступлениями. Эти симптомы сопровождались избегающим поведением.

В 16 случаях (31,4%) у больных отмечались приступы паники, которыми неврозоподобные проявления исчерпывались только у 4 пациентов, у остальных они сочетались в разных комбинациях с социофобией, навязчивостями, компульсивным перееданием, дисморфофобией. В большинстве случаев это были редкие панические атаки, которые пациенты воспринимали довольно «привычно» и не относили к своим основным проблемам. Регулярные приступы паники (2-3 раза в неделю на протяжении последнего месяца) испытывали 3 больных. В структуре панических атак присутствовали 4-5 вегетативных симптомов в разных сочетаниях: тахикардия, ощущение нехватки воздуха, дрожь, «ватность конечностей», слабость, чувство неустойчивости, потоотделение, озноб, тошнота, дискомфорт в кишечнике, а также чувство нереальности происходящего. Перечисленные ощущения сопровождались соответствующими страхами - потери рассудка и контроля над собой, сердечного приступа, остановки дыхания, возникновения рвоты, диареи, обморока.

Дисморфофобические явления были выявлены у 6 больных (11,8%).

Обсессии, сопровождаемые ритуалами отмечались у 11 больных (21,6%). Навязчивые страхи касались возможных неудач, ошибок, загрязнения и заражения, тяжелых заболеваний, аварий, несчастных случаев с детьми и их болезней, бытовых происшествий. В зависимости от содержания испытываемых переживаний, пациенты пытались снизить тревогу различными способами. Они прибегали к проверке своих действий на работе и в быту, многократно проверяли

краны и выключатели в доме, избыточно следили за гигиеной, немедленно обращались к врачам при появлении любых недомоганий, постоянно контролировали детей, «страховались» от возможных негативных событий, располагая предметы в определенном порядке.

Включения дереализации отмечались у 3 обследуемых, компульсивное переедание – у 3 больных. У 5 пациентов (9,8%) был диагностирован синдром раздраженного кишечника.

Настоящее депрессивное состояние к моменту обращения к врачу продолжалось  $13,3 \pm 2$  месяца, его развитие, как правило, происходило на фоне появления новых нагрузок: выход на работу, ее смена, начало учебы, рождение ребенка и т.д. Неврозоподобные проявления были постоянным источником тревоги и затруднений, поэтому пациенты не могли успешно адаптироваться к изменениям жизни, что порождало у них чувство безысходности. Присоединение депрессивного состояния, в свою очередь, приводило к утяжелению существующей неврозоподобной симптоматики, формировался своеобразный «порочный круг». На этом фоне почти у четверти пациентов (24%,  $n=12$ ) появлялись или усиливались сенситивные идеи отношения. Больные жаловались на подавленность, тоскливость, ощущение своей малоценности, несостоятельности. Характерной была жалоба на потерю интереса к прежним увлечениям, чувства удовольствия и переживание бессмысленности жизни. За счет апатии, снижения концентрации внимания и дефицита энергии была снижена продуктивность. Присутствовали нарушения аппетита, ранние пробуждения, потеря массы тела, ухудшение либидо. У 19 пациентов (38%) отмечалась витальная тоска, у 26 больных (51%) – суточные колебания настроения, которое могло ухудшаться у части обследуемых в утренние часы, а у части – с наступлением вечера. Симптомы деперсонализации сопровождали депрессию у 31 больного (62%). Средние суммарные баллы по шкале HDRS составили  $17,4 \pm 0,5$ , что соответствует средней степени тяжести депрессивного состояния.

Средние суммарные баллы по шкале HARS составляли  $22,3 \pm 0,7$  и отражали наличие наряду с неврозоподобной и неспецифической тревожной симптоматики,

определявшей нарушение засыпания, раздражительность, постоянное внутреннее напряжение, беспокойство, плаксивость, навязчивые опасения за будущее. Больные страдали от вегетативных проявлений тревоги в виде головных болей с чувством напряжения, потливости, тахикардии, мышечного напряжения, часто - тиков лицевой мускулатуры. Были характерны также нарушения со стороны пищеварительной системы: тошнота, вздутие кишечника, диарея, запоры.

Помимо описанных выше симптомов, всем пациентам данной группы были присущи парциальные дефицитарные проявления в виде замкнутости, снижения эмоциональной реактивности, побуждений, воли, энергопотенциала.

### **3.2.2. Аффективные расстройства (F32, F 33, F 34.1)**

Депрессия в рамках аффективных расстройств была выявлена у 33 больных (24,6%). Это были 27 женщин и 6 мужчин, средний возраст которых составил  $33,7 \pm 1,9$  года. Длительность заболевания составила  $45,3 \pm 10,8$  месяцев, длительность настоящего депрессивного состояния к моменту обращения составила  $13,5 \pm 2$  месяца. Только в 1 случае (3%) заболевание начиналось аутохтонно, без связи с внешними обстоятельствами. Все остальные пациенты отмечали влияние внешних факторов на развитие депрессии. Самым частым из них был стресс, связанный с профессиональной деятельностью ( $n=10$ , 30%). Конфликты в семье стали пусковым моментом развития депрессии в 18% ( $n=6$ ), переживание развода в 15% ( $n=5$ ), тяжелые заболевания родственников в 12% ( $n=4$ ), проблемы с деторождением в 9% ( $n=3$ ), утрата близкого родственника в 6% ( $n=2$ ). В 2 случаях (6%) депрессия развилась на фоне гормональных изменений (климакс, роды).

Состояние легкой степени тяжести отмечалось у 7 больных: легкий депрессивный эпизод в 2 случаях, текущий легкий эпизод в рамках рекуррентного депрессивного расстройства в 3 случаях, текущий легкий эпизод с соматическими симптомами в рамках рекуррентного депрессивного расстройства в 3 случаях, дистимия - в 1 случае. Снижение настроения было стойким, негативное восприятие не ограничивалось рамками переживаемых проблем, оно было диффузным,

распространяясь на все аспекты жизни. Это сопровождалось навязчивыми пессимистическими размышлениями о будущем. Все пациенты жаловались на апатию, недостаток энергии, нестабильный аппетит, снижение сексуального желания. Наряду со сниженным настроением всех больных беспокоила тревога, выражавшаяся в раздражительности, гипертрофированном реагировании на события. Беспокойные мысли нарушали засыпание. Вегетативный компонент тревоги определял частые головные боли с чувством напряжения, повышенную потливость, иногда - дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта в виде склонности к запорам, «вздутиям».

У 25 больных состояние соответствовало средней степени тяжести. Оно было представлено умеренным депрессивным эпизодом у 14 пациентов, умеренным депрессивным эпизодом с соматическими симптомами у 4 пациентов, текущим умеренным эпизодом в рамках рекуррентного депрессивного расстройства у 3 пациентов, текущим умеренным эпизодом с соматическими симптомами в рамках рекуррентного депрессивного расстройства у 4 пациентов. Тяжелый депрессивный эпизод имел место только в 1 случае.

Настроение пациентов характеризовалось подавленностью, безнадежностью, отмечалась плаксивость. Больные чувствовали себя малоценными, виноватыми за сложившиеся у них ситуации, ощущали бессмысленность жизни. Некоторую «отдельность, отгороженность» от окружающего мира отмечали 40% пациентов (n=12). Были выявлены суточные колебания настроения (n=18, 54,6%) с тенденцией в части случаев к утреннему (n=13), а части случаев – к вечернему ухудшению (n=5). У части пациентов присутствовала витальная тоска (n=8, 24,2%). Также отмечалась потеря интереса и мотивации к выполнению не только профессиональных и бытовых обязанностей, но и ко всем прежним интересам. Выраженный дефицит энергии, снижение концентрации внимания и памяти, еще больше усугубляли снижение продуктивности. Помимо трудностей с засыпанием, пациенты жаловались на поверхностный сон и ранние пробуждения. Стойкое снижение аппетита сопровождалось потерей веса. Компульсивное переедание было выявлено в одном

случае. Довольно выражено было снижение либидо. Проявления тревоги были характерны для всех больных. Беспокойство и внутреннее напряжение были постоянными, обуславливая появление ранее нехарактерной суетливости. Практически во всех случаях имели место 2-3 вегетативных симптома: головная боль, синдром раздраженного кишечника, тахикардия, чувство нехватки воздуха, нечеткости зрения. Пациенты становились мнительными, опасались за здоровье.

Средний суммарный балл по шкале HDRS-21 в группе больных с аффективными расстройствами составлял  $16,3 \pm 0,5$ , по шкале HARS –  $21,4 \pm 1$ .

### 3.2.3. Расстройства адаптации (F43.20, F43.21)

Кратковременная или пролонгированная депрессивная реакция, обусловленная расстройствами адаптации, была диагностирована в 50 случаях (42 женщины и 8 мужчин). Средний возраст больных равнялся  $35,7 \pm 1,2$  годам. Длительность заболевания составила  $5,4 \pm 0,7$  месяца.

Патологическое состояние развивались вслед за попаданием в условия психотравмирующей ситуации, чаще всего это были семейные кризисы в результате измен и переживание развода ( $n=17, 34\%$ ). Почти четверть пациентов не могли справиться с конфликтной ситуацией, сложившейся либо с партнером, либо с родственниками ( $n=12, 24\%$ ). К развитию депрессивных реакций приводили стрессы, происходившие в профессиональной сфере ( $n=8, 16\%$ ), соматические заболевания, с которыми сталкивались либо сами больные, либо их ближайшие родственники ( $n=7, 14\%$ ). Смерть близкого человека переживали 4 обследуемых (10%). Клиническая картина характеризовалась депрессивными симптомами, по интенсивности не превышающими легкий депрессивный эпизод (F32.0). Средний суммарный балл по шкале HDRS-21 составлял  $12 \pm 0,2$ . Снижение настроения не сопровождалось суточными колебаниями в большинстве случаев, но у 19 (38%) пациентов слабовыраженная разница между утренним и вечерним эмоциональным фоном присутствовала: с ухудшением по утрам у 15 больных и с ухудшением в вечерние часы у 4 больных. У 12% пациентов в моменты наибольшего ухудшения настроения наблюдалось невыраженное чувство

«отгороженности, неприсутствия в жизни», что расценивалось как легкая степень нарушения самовосприятия. 8,3% больных отмечали ощущение грусти на физическом уровне, как чувство «тяжести в груди». Все переживания пациентов исчерпывались темой случившегося. Больные продолжали вести привычную социальную деятельность, но с более низкой продуктивностью. Им требовалось усилие для переключения с мысли о произошедшем и тревожных опасений относительно исхода текущей ситуации. В моменты, когда внимание пациентов было отвлечено на выполнение профессиональных и бытовых обязанностей, их состояние временно улучшалось. Тревожный компонент облигатно присутствовал у всех наблюдавшихся - средний суммарный балл по шкале HARS составлял  $17,5 \pm 0,5$ . Больные испытывали внутреннее напряжение, раздражительность, соматовегетативные нарушения: головные боли, тахикардию, боли в области сердца, тошноту. У части больных наблюдалась тенденция к запорам, неустойчивый стул, вздутие живота. Большинство пациентов отмечали изменение аппетита в сторону снижения, некоторые, наоборот, проявляли стремление «заесть» проблему, которое в одном случае достигло уровня компульсивного переедания в единственном случае.

Все пациенты в той или иной мере жаловались на плохой сон в форме затруднения засыпания и периодических ранних пробуждений с дальнейшим засыпанием, утомляемость, рассеянность.

#### **3.2.4. Сравнительный анализ характеристик депрессивных состояний, протекавших в рамках шизотипического расстройства, аффективных расстройств и расстройств адаптации.**

Статистический анализ характеристик и проявлений депрессий у больных разной нозологической принадлежности показал, что длительность настоящего депрессивного состояния у больных с аффективными расстройствами ( $13,5 \pm 11,6$  мес.) и с шизотипическим расстройством ( $13,3 \pm 14,2$  мес.) не отличалась (при попарном сравнении  $p=0,7070$ ). При этом пациенты с расстройствами адаптации обратились к врачу значительно быстрее – в среднем через  $5,4 \pm 5,1$  месяца, чем

пациенты с аффективными расстройствами (при попарном сравнении  $p=0,0013$ ) и чем пациенты с шизотипическим расстройством (при попарном сравнении  $p=0,0066$ ).

Клиническая картина депрессии во всех группах больных характеризовалась выраженным тревожным радикалом: начальный уровень HARS составлял  $21,4 \pm 5,8$  у больных аффективными расстройствами,  $22,3 \pm 5,2$  у больных с шизотипическим расстройством и  $17,5 \pm 3,4$  у больных с расстройством адаптации ( $p < 0,0001$ ). Тревога у пациентов с аффективными расстройствами и шизотипическим расстройством имела одинаковую интенсивность (согласно попарному сравнению  $p=0,9263$ ).

Наряду с неспецифической тревогой, у пациентов встречались и ее соматические эквиваленты. Проявления синдрома раздраженного кишечника чаще отмечались у больных с аффективными расстройствами (18,2%), вдвое реже: 9,8% – у больных с шизотипическим расстройством, и лишь в 2% – у больных с расстройствами адаптации ( $p=0,0396$ ).

У больных с шизотипическим расстройством среднее количество выявленных симптомов было достоверно больше, чем у больных с аффективными расстройствами и расстройствами адаптации и составляло  $3,3 \pm 0,8$ . Они были представлены различными сочетаниями obsessions, ипохондрических проявлений, сенситивных идей отношения, дисморфофобии, дереализации и панических атак. Социофобические симптомы преобладали у больных с шизотипическим расстройством (23,5%) по сравнению с больными с аффективными расстройствами, у которых они отмечались в 3% случаев ( $p=0,0001$ ). Компульсивное переедание было представлено по 1 случаю в группе с аффективными расстройствами и расстройствами адаптации и в 3 случаях в группе с шизотипическим расстройством ( $p = 0,5714$ ). Количество симптомов в группе с аффективными расстройствами составляло  $2,5 \pm 0,6$ , а в группе с расстройствами адаптации -  $2,1 \pm 0,5$ , различий при попарном сравнении этих групп по данному показателю не выявлено ( $p=0,1798$ ).

В составе депрессивных состояний были выявлены суточные колебания настроения: у 54,6% больных в группе с аффективными расстройствами, у 51% больных в группе с шизотипическим расстройством и у 38% в группе с расстройствами адаптации ( $p=0,2587$ ). Деперсонализация отмечалась чаще всего (в 62%) в группе с шизотипическим расстройством, реже в группе с аффективными расстройствами (40%) и в 12% случаев в группе с расстройствами адаптации ( $p<0,0001$ ). Витальная тоска имела место у 38% пациентов у больных с шизотипическим расстройством, в 24,4% случаях в группе с аффективными расстройствами и у 8,3% больных в группе с расстройствами адаптации ( $p<0,0001$ ). Сенситивные идеи отношения были присущи только для больных с шизотипическим расстройством (в 24%).

Выявленные различия психопатологических проявлений депрессий представленных нозологических категорий представлены в таблице 3.2

Таблица 3.2 – психопатологические проявления депрессивных состояний, развившихся в рамках аффективных расстройств, шизотипического расстройства и расстройств адаптации.

Показатель	Нозологическая категория			Всего	Уровень Р (df=2)
	Аффективные расстройства (N=33)	Шизотипическое расстройство (N=51)	Расстройства адаптации (N=50)		
Приступы паники	0 (0%)	16 (31,4%)	0 (0%)	16	<0,0001
Обсессии и компульсии	0 (0%)	11 (21,6%)	0 (0%)	11	<0,0001
Синдром раздраженного кишечника	6 (18,2%)	5 (9,8%)	1 (2%)	12	0,0396
Социофобия	1 (3%)	12 (23,5%)	0 (0%)	13	0,0001
Дисморфофобия	0 (0%)	6 (11,8%)	0 (0%)	6	0,0060
Употребление алкоголя	0 (0%)	6 (11,8%)	0 (0%)	6	0,0060
Деперсонализация	12 (40%)	31 (62%)	6 (12%)	49	<0,0001
Сенситивные идеи отношения	0 (0%)	12 (24%)	0 (0%)	12	<0,0001
Витальная тоска	8 (24,2%)	19 (38%)	4 (8,3%)	31	0,0026

Хотя среди аффективных расстройств преобладала средняя степень тяжести депрессии, а у около трети больных шизотипическим расстройством депрессивное состояние достигало тяжелой степени, для этих пациентов было характерно откладывать обращение к врачу: до этого момента в среднем, проходило около года. Пациенты с расстройствами адаптации обращались к врачу быстрее – в среднем через 6 месяцев, однако выявленные у них включения легкой деперсонализации, витальной тоски и суточных колебаний настроения возможно, свидетельствуют о тенденции к углублению депрессии при несвоевременном начале лечения.

### **3.3. Синдромальная структура депрессивных расстройств**

В составе депрессивного синдрома у 100% больных отмечалась гипотимия, апатия, ангедония, астения, снижение концентрации внимания. Частотный анализ сопутствующих проявлений депрессии показал, что самым частым симптомом, сопровождающим депрессивное состояние, была тревога, отмечавшаяся у 130 больных (97%) (Таблица 3.3). Она имела как неспецифический характер, так и специфический, в форме приступов паники (11,9%), социофобии (9,7%), синдрома раздраженного кишечника (9%), обсессивно – компульсивных симптомов (8,2%). Более редкими явлениями были дисморфофобия (4,5%), компульсивное переедание (3,7%), ипохондрия 2,2%, субфебрилитет (2,2%). Единичными были случаи эректильной дисфункции (0,7%), вагинизма (0,7%), цефалгий (0,7%) и учащенных позывов на мочеиспускание (0,7%). 6 человек эпизодически прибегали к употреблению алкоголя для снижения тревоги (4,5%).

Таблица 3.3 – Симптомы, сопутствующие депрессии

Показатель	Всего	Число случаев, абс.	Доля случаев, %
Тревога	134	130	97%
Приступы паники	134	16	11,9%
Социофобия	134	13	9,7%
Синдром раздраженного кишечника	134	12	9%
Обсессии и компульсии	134	11	8,2%
Дисморфофобия	134	6	4,5%
Употребление алкоголя	134	6	4,5%
Компульсивное переедание	134	5	3,7%
Ипохондрия	134	3	2,2%
Субфебрилитет	134	3	2,2%
Цефалгия	134	1	0,7%
Учащенные позывы на мочеиспускание	134	1	0,7%
Эректильная дисфункция	134	1	0,7%
Вагинизм	134	1	0,7%

Анализ психопатологической симптоматики и психометрическое исследование позволили определить синдромальную структуру изученных расстройств у обследованных больных. Как видно из таблицы 3.4, в рамках всех нозологических категорий присутствует клинически значимый тревожный компонент, который в случае аффективных расстройств и псевдоневротической шизофрении соответствует тревожному состоянию (более 20 баллов по шкале HARS).

Таблица 3.4 – Среднее значение шкалы HDRS-21 и HARS при обращении

Диагноз	Суммарные баллы по шкалам	
	HDRS-21	HARS
Псевдоневротическая шизофрения (F 21.3)	17,4±0,5	22,3±0,73
Аффективные расстройства (F32, F 33, F 34.1)	16,3±0,5	21,4±1,0
Расстройства адаптации (F43.20, F43.21)	12±0,2	17,5±0,5

Таким образом, нозологическая структура депрессий непсихотического уровня у амбулаторных больных была представлена различными диагностическими категориями: шизотипическим расстройством (38,1%), аффективными расстройствами (24,6%) и расстройствами адаптации (37,3%).

Психопатологическое содержание выявленных клинических вариантов депрессий непсихотического уровня у амбулаторных больных определялось ведущим тревожно-депрессивным синдромом.

## ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ДЕПРЕССИЯМИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ВОРТИОКСЕТИНОМ И ЦИТАЛОПРАМОМ

### 4.1. Анализ клинической динамики по периодам: «7-й день», «14-й день», «21-й день» и «28-й день» в изучаемых группах пациентов

Анализ динамики значений шкалы HDRS и HARS на фоне проводимого лечения доказал наличие статистически значимых изменений этих показателей на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й день терапии (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Значения шкалы HDRS и HARS в день обращения (1-й день), 7 день, 14 день, 21 день и 28 день в группах 1, 2, 3 и 4

Группа	Показатель	М ± S, 1-й день	М ± S (%), 7 день	М ± S (%), 14 день	М ± S (%), 21 день	М ± S (%), 28 день	Уровень р*
Группа 1	HDRS	17,3 ± 3,6	10 ± 3,8 (- 42,2%)	6,2 ± 2,8 (- 64,1%)	3,6 ± 2,5 (- 78,9%)	2,2 ± 2,6 (- 87,5%)	<0,0001
Группа 1	HARS	21,5 ± 5,9	11,8 ± 4,7 (- 45,2%)	6,4 ± 2,9 (- 70,1%)	3,6 ± 2,6 (- 83,1%)	2,4 ± 2,6 (- 88,6%)	<0,0001
Группа 2	HDRS	16,6 ± 3,2	11,2 ± 3,1 (- 32,6%)	7,3 ± 2,7 (- 56,3%)	4,1 ± 2,2 (- 75,3%)	2,2 ± 2 (- 86,6%)	<0,0001
Группа 2	HARS	22,5 ± 5	14,6 ± 4,6 (- 35,2%)	8,8 ± 3,7 (- 61,1%)	5,1 ± 2,9 (- 77,59%)	3,1 ± 2,4 (- 86,5%)	<0,0001
Группа 3	HDRS	12,2 ± 1,5	6,9 ± 2,2 (- 43%)	4,4 ± 2,2 (- 63,6%)	2,4 ± 2,7 (- 80,1%)	0,9 ± 1,5 (- 92,4%)	<0,0001
Группа 3	HARS	17,1 ± 3,8	8,9 ± 3,6 (- 47,9%)	5,2 ± 3,1 (- 69,4%)	2,5 ± 2,6 (- 85,4%)	1,2 ± 2,2 (- 92,8%)	<0,0001
Группа 4	HDRS	11,9 ± 1,4	7,4 ± 2,1 (- 38,1%)	4,5 ± 1,8 (- 61,9%)	2,4 ± 1,6 (- 80,1%)	0,9 ± 1,5 (- 92,7%)	<0,0001
Группа 4	HARS	17,8 ± 2,8	11,2 ± 3,1 (- 37,4%)	7,3 ± 2,7 (- 59,1%)	3,8 ± 2,3 (- 78,7%)	1,2 ± 1,6 (- 93,5%)	<0,0001

Примечание – \* сравнения количественных переменных по периодам осуществлялись с помощью непараметрического критерия Фридмана.

Согласно таблице 4.1, значение шкалы HDRS на 7 день по отношению к исходному снизилось для четырёх групп на 42,2%, на 32,6%, на 43% и на 38,1%. Значение шкалы HDRS на 14 день по отношению к исходному снизилось для четырёх групп на 64,1%, на 56,3%, на 63,6% и на 61,9%. Значение шкалы HDRS на 21 день по отношению к исходному снизилось для четырёх групп на 78,9%, на

75,3%, на 80,1% и на 80,1%. Значение шкалы HDRS на 28 день по отношению к исходному снизилось для четырёх групп на 87,5%, на 86,6%, на 92,4% и на 92,7%.

Значение шкалы HARS на 7 день по отношению к исходному снизилось для четырёх групп: на 45,2%, на 35,2%, на 47,9% и на 37,4%. Значение шкалы HARS на 14 день по отношению к исходному снизилось для четырёх групп: на 70,1%, на 61,1%, на 69,4% и на 59,1%. Значение шкалы HARS на 21 день по отношению к исходному снизилось для четырёх групп: на 83,1%, на 77,6%, на 85,4% и на 78,7%. Значение шкалы HARS на 28 день по отношению к исходному снизилось для четырёх групп: на 88,6%, на 86,5%, на 92,8% и на 93,5%.

Приведенные данные подтверждают наличие клинического действия вортиоксетина и циталопрама во всех изучаемых группах.

#### **4.2. Клиническая динамика у пациентов с депрессивными состояниями эндогенной природы (в группе 1 и 2)**

После получения подтверждения статистической значимости происходящих изменений на всех этапах лечения, осуществлялось сравнение клинической эффективности вортиоксетина и циталопрама у пациентов с депрессиями эндогенной природы (в группе 1 и 2).

Перед проведением оценки эффективности вортиоксетина и циталопрама была проверена однородность групп 1 и 2. Для этого было определено равенство распределений всех рассматриваемых переменных в группах и выявление тех показателей, для которых нулевая гипотеза отвергается в пользу альтернативной с подтверждением наличия статистически значимых различий.

Сравнение социально-демографических характеристик, анамнестических сведений, количественных данных (длительности заболевания, длительности текущего депрессивного состояния, возраста манифестации болезни и количества наблюдаемых симптомов), характера наблюдаемой симптоматики и проявлений депрессии (суточных колебаний настроения, деперсонализации, подозрительности или идей отношения, obsessions и витальной тоски), а также тяжести исходного состояния, выявило несущественные различия между группой 1 и 2:

- в группе 2 было больше лиц с сопутствующими заболеваниями (на 19,3%;  $p = 0,0211$ ) и лиц с пре- и перинатальной патологией (на 29,2%;  $p = 0,0009$ )

- в группе 2 на 18,6% чаще встречались больные с синдромом раздраженного кишечника ( $p = 0,0116$ )

По всем остальным характеристикам 1 и 2 группа были однородными ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, дальнейшее сравнение эффективности вортиоксетина и циталопрама производилось в практически однородных группах, а выявленные различия не являлись принципиальными.

**На 7-й день от начала лечения** у пациентов в группе 1 отмечалась тенденция к выравниванию и улучшению настроения, сглаживанию его суточных колебаний, наблюдалось снижение интенсивности тревожной симптоматики.

Пациенты сообщали об уменьшении стойкости тревожных мыслей, выраженности физической и эмоциональной напряженности, они переставали испытывать плаксивость. В сторону нормализации изменялся аппетит, облегчался процесс засыпания. Часть больных заметили, что им ощутимо легче становилось сосредоточиться на текущей деятельности и что они стали более энергичны, менее апатичны, чем были до лечения. В целом, обследуемые положительно оценивали изменение своего состояния, связывая это, в первую очередь, с уменьшением тревоги и улучшением функционирования.

В группе 2 по сравнению с группой 1 динамика состояния была менее выраженной. Свой эмоциональный фон пациенты характеризовали по-прежнему как «стойко сниженный», хотя при этом он несколько стабилизировался и настроение в течение дня больше не достигало степени отчаяния. Пациенты отмечали, что стали немного более спокойными и у них частично улучшился сон. При этом у 4 пациенток было выявлено усиление тревоги.

Более выраженный антидепрессивный и анксиолитический эффект вортиоксетина по сравнению с циталопрамом отражают данные, представленные в таблице 4.2 и на рисунках 4.1–4.2.

Таблица 4.2 – Средние значения HDRS и HARS на 7-й день терапии

Показатель	Группа		Уровень р*
	Группа 1 (N=45)	Группа 2 (N=39)	
HDRS, 7 день	10 ± 3,8	11,2 ± 3,1	0,0440
HARS, 7 день	11,8 ± 4,7	14,6 ± 4,6	0,0043

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Манна-Уитни).

Значение шкалы HDRS в группе 2 по отношению к группе 1 различалось в среднем на 1,2 балла ( $p = 0,0440$ ), значение шкалы HARS в группе 2 по отношению к группе 1 различалось в среднем на 2,9 балла ( $p = 0,0043$ ).

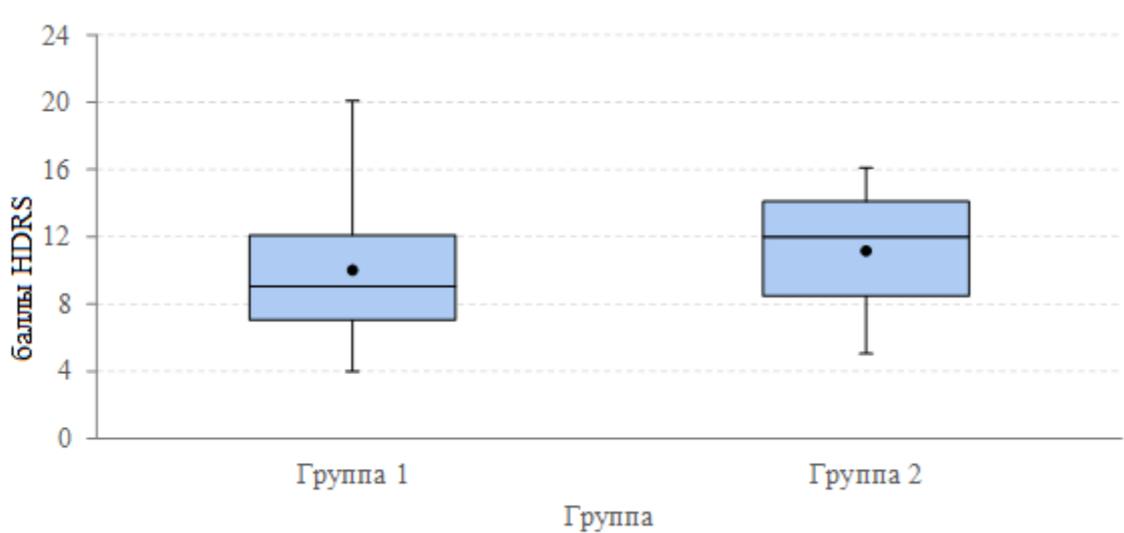


Рисунок 4.1 – Среднее значение шкалы HDRS на 7 день в группе 1 и 2

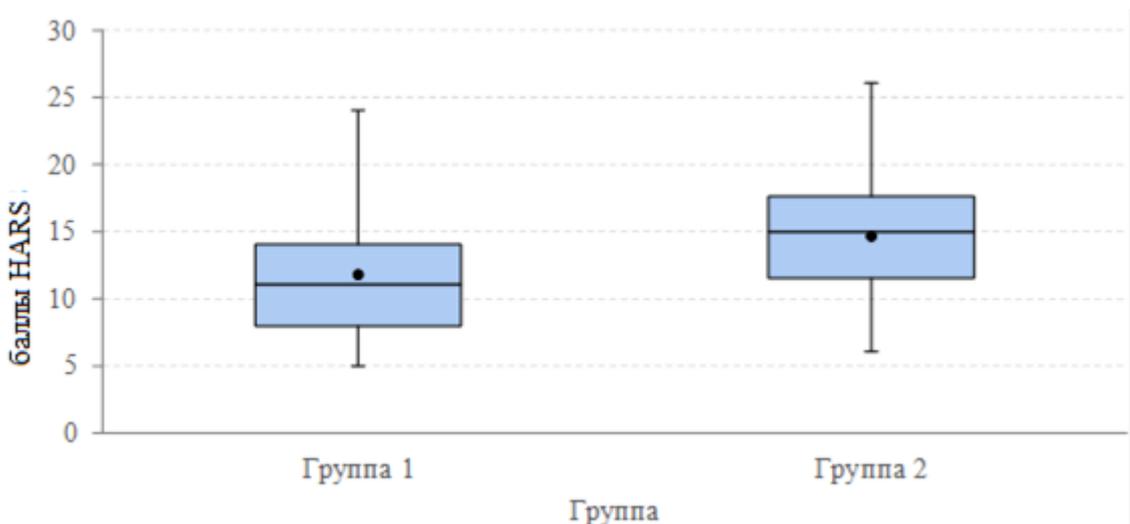


Рисунок 4.2 – Среднее значение шкалы HARS на 7-й день в группе 1 и 2

**Через 14 дней терапии** примерно у четверти больных (24,4%) из группы 1 был значительно снижен эмоциональный отклик на происходящее. Остальная

часть пациентов характеризовала настроение, как «ровное и больше нейтральное». При этом они сообщали, что их эмоциональный фон утратил компонент тягостности и у них исчезла «серость» и чувство бессмысленности. Суточные колебания настроения в течение дня обнаруживали тенденцию к «сглаживанию». Обследуемые отмечали заметный «прилив сил» и улучшение концентрации внимания, снижение апатии, что позволило им быть более продуктивными в работе. Эти изменения, по-видимому, можно связать с оказываемым вортиоксетиом прокогнитивного действия.

Большинство больных связывали улучшение состояния со снижением тревоги, которая за 14 дней лечения изменилась как в количественном, так и качественном отношении. Часть тревожных симптомов полностью редуцировалась, а степень выраженности оставшихся снизилась. Уменьшилось количество навязчивых негативных мыслей и страхов. Активные жалобы на выраженную сохраняющуюся тревогу предъявляли 37,8% пациентов.

У пациентов отмечались ощутимые положительные изменения сна. Те из них, у которых были трудности только с процессом засыпания, сообщали о его нормализации или значительном улучшении, чему способствовала редукция тревожных мыслей, ранее возникавших перед сном. Больные, которые наряду с нарушениями засыпания имели прерывистый сон и ранние пробуждения, стали хорошо засыпать, но пробуждения сохранялись, хотя происходил их сдвиг на более позднее время и появлялась возможность снова уснуть, хотя и поверхностно. Улучшился аппетит у тех больных, у которых он был снижен, а те пациенты, которые «заедали» тревогу, прекращали неумеренное употребление пищи. Также происходило повышение ранее сниженного либидо.

У пациентов из группы 1, страдающих шизотипическим расстройством, было отмечено улучшение в отношении свойственных им специфических симптомов. В частности, они сообщали об уменьшении социофобических, дисморфофобических страхов, obsessions и compulsions, о прекращении панических атак. Уменьшались на фоне лечения и явления деперсонализации и дереализации, также отмечавшиеся у части пациентов.

В группе 2 на 14-й день лечения процент пациентов с выражено сниженным настроением равнялся 35,9%. Эмоциональный фон больных остальных приобрел характер стабильного, они сообщали об уменьшении тоски и подавленности, исчезновении плаксивости. Часть больных характеризовали свое настроение как «никакое». Чувство бессмысленности у большей части обследуемых редуцировалось, при этом ощущение «малоценности» по-прежнему присутствовало. Уменьшалась амплитуда суточных колебаний настроения, которые по большей части имели характер утренних ухудшений. Вместе с этим несколько улучшалась концентрация внимания и память, снижалась выраженность апатии и астении. В отношении нарушений сна наблюдалась умеренная (по сравнению с динамикой в группе 1) положительная динамика – период засыпания становился короче, ранние пробуждения сохранялись, становясь несколько более редкими. Симптомы тревоги становились менее выраженными, хотя количественно изменились не так значительно, как в группе 1. Навязчивые тревожные мысли продолжали тяготить больных, но стали, по их словам, «мягче», легче контролируемы. Сохранение ощутимого тревожного дискомфорта отмечали 58,8% больных.

Пациенты отмечали улучшение аппетита, смягчались проявления булимии у тех пациенток, которые от нее страдали. Ни об одном случае улучшения либидо в группе 2 не сообщалось. Проявления шизотипического расстройства в виде obsessions и compulsions, навязчивых сомнений, страхов и социофобии к концу второй недели терапии циталопрамом выраженных изменений не претерпели.

Преимущество вортиоксетина над циталопрамом по анксиолитическому действию было подтверждено статистически, в то время как по антидепрессивному влиянию достоверные различия не были выявлены ( $p=0,0508$ ) (Таблица 4.3)

Таблица 4.3 – Средние значения шкалы HDRS и HARS на 14 день лечения в группе 1 и 2

Показатель	Группа		Уровень р*
	Группа 1 (N=45)	Группа 2 (N=39)	
<b>Показатели</b>			
HDRS, 14 день	6,2 ± 2,8	7,3 ± 2,7	0,0508
HARS, 14 день	6,4 ± 2,9	8,8 ± 3,7	0,0047

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Манна-Уитни).

Значение шкалы HARS в группе 2 по отношению к группе 1 отличается в среднем на 2,4 балла ( $p = 0,0047$ ). Это различие иллюстрирует рисунок 4.3.

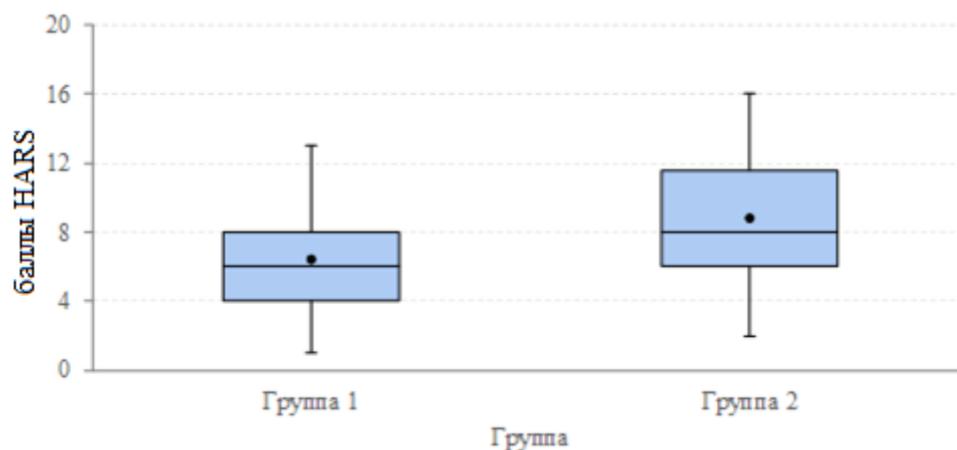


Рисунок 4.3 – Среднее значение HARS на 14 день в группе 1 и 2

**На 21-й день терапии** в группе 1 небольшая часть больных (9%) жаловались на сохраняющуюся подавленность. В отдельных случаях отмечалось наличие апатии, у некоторых не до конца был восстановлен энергетический потенциал, у некоторых сохранялись пробуждения в течение ночи. Большинство пациентов расценивали свое настроение, мотивацию и уровень активности, как приближающиеся к привычному. Значительная часть пациентов сообщала о нормализации концентрации внимания, восстановлении сил, желаний, побуждений и работоспособности.

Тревога на этом этапе лечения в группе 1 была ближе к подпороговому уровню. У основной части больных она приобрела привязку к конкретным

поводам и проявлялась в виде слабых или умеренно тревожных опасений за исход текущих событий, у некоторых пациентов – присутствовала в форме сохранявшихся страхов и навязчивостей. Соматическая тревога на этом этапе лечения у больных практически не встречалась. Исключением были гастроинтестинальные симптомы в составе синдрома раздраженного кишечника, которые медленно подвергались редукции. Суточные колебания настроения и витальная тоска, ранее отмечавшиеся у ряда больных, больше не выявлялись. Большинство больных сообщали о хорошем качестве сна, аппетита и либидо.

В группе 2 на 21-й день терапии состояние 12,8% было близким к уровню легкой депрессии. Эти пациенты характеризовали свой эмоциональный фон как ровный, но при этом они не испытывали полноценной радости, жаловались на сохранение апатии, также их беспокоили нарушения сна. Остальные считали свое настроение близким к привычному, у них был практически полностью восстановлен сон, аппетит. Небольшая часть обследуемых описывала свое настроение как ровное, но не до конца восстановившееся. На этом этапе лечения у большинства пациентов начиналось восстановление концентрации внимания, повышался уровень энергии, снижалась апатия. Суточные колебания настроения практически «сглаживались», редуцировалась витальная тоска. У пациентов с исходно выраженной инсомнией нарушения сна продолжали регистрироваться, чаще в виде ранних пробуждений.

На выраженную тревогу предъявляли жалобы 20,5% пациентов, подавляющее большинство из которых страдало шизотипическим расстройством. Их беспокойство было связано с сохраняющимися фобиями, связанными либо с социальным взаимодействием, либо с ипохондрическими страхами, либо со страхом повторения приступов паники при определенных обстоятельствах. Остальные больные испытывали умеренный тревожный дискомфорт в виде «фонового» беспокойства, опасений, раздражительности, отдельных вегетативных симптомов.

Неврозоподобные проявления шизотипического расстройства на 21-й день лечения несколько ослабевали вместе со снижением уровня тревоги и появлением более адекватного восприятия действительности.

Противотревожное действие вортиоксетина было достоверно более выраженным, чем у циталопрама, как и на предыдущих этапах лечения. Эффективность в отношении депрессивных симптомов у сравниваемых антидепрессантов оставалась одинаковой (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Средние значения шкалы HDRS и HARS на 21 день лечения в группе 1 и 2

Показатель	Группа		Уровень р*
	Группа 1 (N=45)	Группа 2 (N=39)	
HDRS, 21 день	3,6 ± 2,5	4,1 ± 2,2	0,1028
HARS, 21 день	3,6 ± 2,6	5,1 ± 2,9	0,0183

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Манна-Уитни).

Как видно из таблицы 4.4, средние значения шкалы HDRS статистически не различались. Значение шкалы HARS в группе 2 по отношению к группе 1 отличалось в среднем на 1,4 балла ( $p = 0,0183$ ). Различия продемонстрированы на рисунке 4.4.

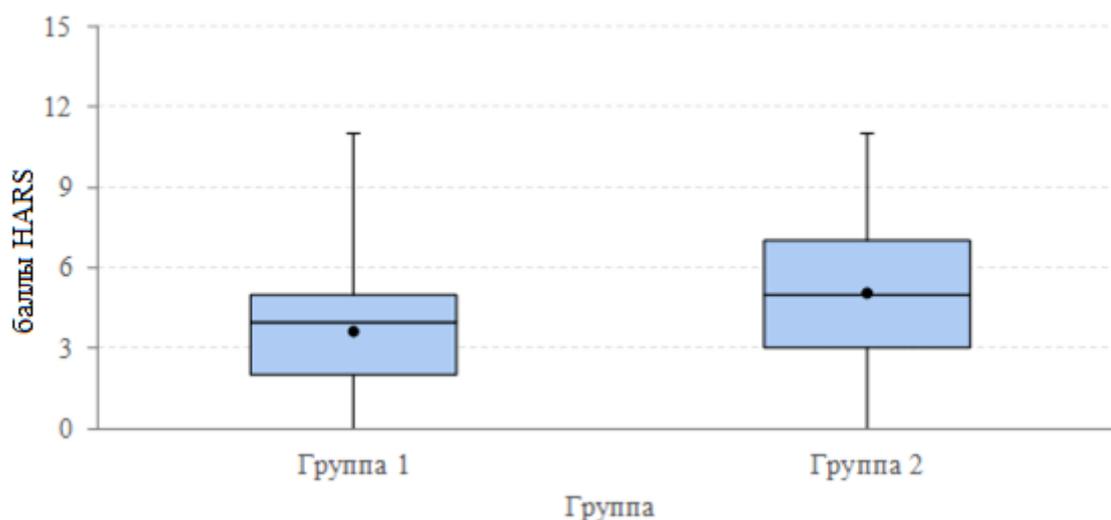


Рисунок 4.4 – Среднее значение шкалы HARS на 21 день в группе 1 и 2

**Спустя 4 недели лечения** большинство пациентов в группе 1 жалоб на настроение не предъявляло, они достигли выраженного улучшения. Состояние

28,9% больных было отнесено к пограничному или к легкому расстройству (CGI-S $\geq$ 2). В 6,7% случаев у пациентов имело место депрессивное состояние легкой степени, остальные не испытывали полного удовлетворения своим самочувствием из-за проявлений шизотипического расстройства, обуславливающих как периодическую тревожность, так и снижение настроения. По тем же причинам состояние 28,9% по шкале CGI-I соответствовало 2 и более баллам.

В группе 2 на 28-й день терапии состояние 5,1% пациенток было приближено к депрессии легкой степени, они жаловались на апатию, ангедонию, сниженную работоспособность. Остальные больные отмечали значительную нормализацию эмоционального фона и уровня функционирования. Высокий уровень тревоги отмечался в единственном случае, у больной с шизотипическим расстройством, страдавшей компульсивными переживаниями и дисморфофобией, которые и обуславливали ее стойкую тревожность. Подавляющее большинство пациентов с аффективными расстройствами на 28-й день не тяготились тревогой, пациенты с шизотипическим расстройством отмечали периодические тревожные опасения и страхи относительно значимых для них фобий, которые сопровождалась умеренным дискомфортом

Равную как в отношении тревожной, так и депрессивной симптоматики, эффективность вортиоксетина и циталопрама, наблюдаемую на 28-й день лечения в группе 1 и 2, демонстрируют данные таблицы 4.5

Таблица 4.5 – Средние значения шкалы HDRS, HARS, CGI-I и CGI-S на 28 день терапии

Показатель	Группа		Уровень р*
	Группа 1 (N=45)	Группа 2 (N=39)	
HDRS, 28 день	2,2 ± 2,6	2,2 ± 2	0,4666
HARS, 28 день	2,4 ± 2,6	3,1 ± 2,4	0,1763
CGI-S, 28 день	1,4 ± 0,8	1,4 ± 0,5	0,6558
CGI-I, 28 день	1,3 ± 0,6	1,4 ± 0,5	0,6003

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Манна-Уитни).

На основании таблицы 4.5 можно сделать вывод о том, что представленные показатели статистически значимо не различаются в двух сравниваемых группах.

Также было произведено сравнение группы 1 и 2 по количеству пациентов с уровнем шкалы CGI-S $\geq$ 2 и CGI-I $\geq$ 2 на 28-й день терапии и по количеству больных с остаточными симптомами через 6 недель наблюдения (субклиническими признаками заболевания), результаты которого представлены в таблице 4.6

Таблица 4.6 – Количество пациентов с уровнем шкалы CGI-S $\geq$ 2 и CGI-I $\geq$ 2 на 28-й день терапии и наличием остаточных симптомов через 6 недель наблюдения в группе 1 и 2

Показатель	Группа 1 (N=45)	Группа 2 (N=39)	Всего	Уровень p* (df=1)
CGI-S $\geq$ 2	13 (28,9%)	14 (35,9%)	27	0,4928
CGI-I $\geq$ 2	13 (28,9%)	14 (35,9%)	27	0,4928
Остаточные симптомы через 6 недель терапии	9 (20%)	11 (28,2%)	20	0,3786

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Хи-квадрат Пирсона).

По данным, представленным в таблице 4.6, на 28-й день лечения и спустя 6 недель терапии, число больных с неполной ремиссией было одинаково в двух сравниваемых группах ( $p>0,05$ ).

Таким образом, сравнение клинической динамики в группе 1 и группе 2 показало, что вортиоксетин обладает высоким противотревожным потенциалом. Он опережал циталопрам по анксиолитическому действию через 7-й, 14-й, и 21-й день от начала лечения и оказывал более выраженный антидепрессивный эффект в течение первой недели терапии. Через 28 дней лечения и спустя 6 недель от его начала эффективность препаратов была одинаковой<sup>2</sup>.

### 4.3. Клиническая динамика у пациентов с депрессивными реакциями в группах 3 и 4

Перед проведением оценки эффективности вортиоксетина и циталопрама была проверена однородность группы 3 и 4 (аналогично проверке однородности группы 1 и 2).

<sup>2</sup> Крылатых, В.Ю. Применение вортиоксетина у амбулаторных пациентов с эндогенными депрессиями / В.Ю. Крылатых // Российский медицинский журнал. – 2020. – Т.26 вып.6. – С. 369-377. <https://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-6-369-377>

Сравнение социально-демографических характеристик, анамнестических сведений, количественных данных (длительности заболевания, длительности текущего депрессивного состояния, возраста манифестации болезни и количества наблюдаемых симптомов), характера наблюдаемой симптоматики и проявлений депрессии (суточных колебаний настроения, деперсонализации, параноидных симптомов, obsessions и витальной тоски), а также тяжести исходного состояния, выявило некоторые различия между группой 3 и 4:

- в группе 4 было больше число лиц с наследственной отягощенностью ( $p=0,0193$ ) и переживанием измены или развода в качестве пускового фактора заболевания ( $p=0,0038$ ). Трудности в учебной или профессиональной сфере чаще отмечались в группе 3 ( $p=0,0283$ )

- в группе 4 длительность заболевания была больше в среднем на 2,9 мес. ( $p = 0,01772$ ).

По всем остальным характеристикам 3 и 4 группа были однородными ( $p>0,05$ ). Выявленные различия не влияли на объективность дальнейшего сравнения эффективности вортиоксетина и циталопрама.

Таким образом, при сравнении 3 и 4 группы была подтверждена их однородность практически по всем сравниваемым характеристикам. Выявленные различия (по анамнестическим данным и длительности заболевания) не имели принципиального значения для дальнейшего анализа.

**Через неделю от начала лечения** в группе 3 были отмечены первые изменения депрессивного состояния, которые, в первую очередь, затрагивали тревожную симптоматику, отдельные проявления которой начинали переходить из выраженной степени в умеренную. Так, пациенты сообщали о снижении плаксивости, уменьшении вегетативных нарушений (ощущения нехватки воздуха, нечеткости зрения, тахикардии, кардиалгий, учащенных позывов на мочеиспускание, тошноты, потливости). На этом сроке терапии выраженная тревога отмечалась у 57,7% пациентов.

«Подавленность» сохранялась у 61,5% больных. Они продолжали испытывать навязчивые переживания о психотравмирующей ситуации и, хотя их

эмоциональный фон сохранялся сниженным, он постепенно становился более стабильным. При этом положительные сдвиги наблюдались в отношении инсомнии: у больных улучшалось засыпание и им становилось легче снова уснуть после ранних пробуждений.

В группе 4 через 7 дней от начала лечения подавляющее большинство больных главным изменением своего самочувствия назвали то, что оно стало более стабильным. При этом настроение, сон и вегетативные симптомы не претерпели существенных изменений. На прежнем уровне оставались и тягостные представления, воспоминания и мысли, касающиеся пережитой психотравмы, «безнадежной» продолжали оценивать свою ситуацию 54,2% больных. Количество пациентов с жалобами на сильную тревогу в группе 4 составляло 83,3%, оно было больше, чем в группе 3, что свидетельствует о более выраженном анксиолитическом эффекте вортиоксетина по сравнению с циталопрамом. Это подтверждают и результаты сравнения группы 3 и 4 по данным HDRS и HARS на 7 день, представленные в таблице 4.7 и на рисунке 4.5

Таблица 4.7 – Средние значения шкалы HDRS, HARS на 7 день в группе 3 и 4

Показатель	Группа		Уровень p
	Группа 3 (N=26)	Группа 4 (N=24)	
<b>Показатели</b>			
HDRS, 7 день	6,9 ± 2,2	7,4 ± 2,1	0,5243
HARS, 7 день	8,9 ± 3,6	11,2 ± 3,1	0,0311

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Манна-Уитни).

На основании таблицы 4.7 можно сделать вывод о том, что средние суммарные баллы шкалы HDRS статистически значимо не различаются, в то время как значение шкалы HARS в группе 4 в среднем на 2,3 балла выше, чем в группе 3 (p = 0,0311).

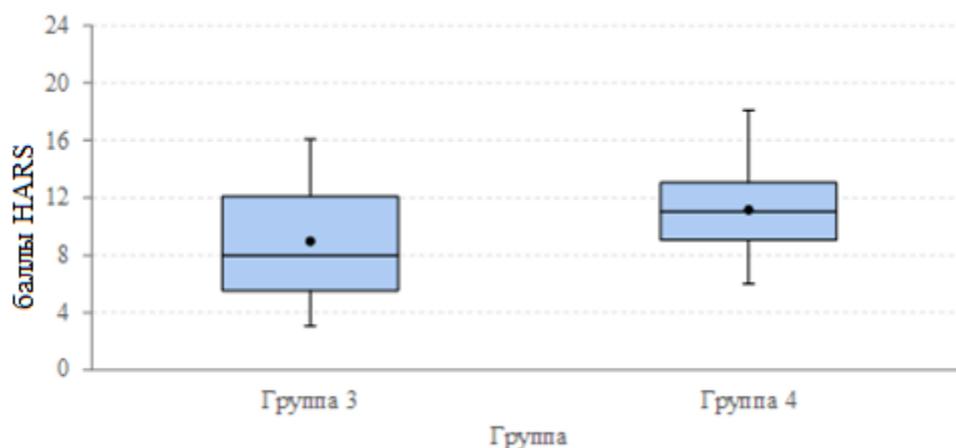


Рисунок 4.5 – Средние значения шкалы HARS на 7 день в группе 3 и 4

**Спустя 2 недели от начала терапии** в группе 3 состояние 15,4% больных соответствовало легкой депрессии. Большинство пациентов отметили, что их настроение начало приближаться к привычному и они стали более адекватно воспринимать происходящее. На этом этапе лечения у больных редуцировалось ощущение бессмысленности, уменьшилась апатия, начали появляться утраченные ранее желания, улучшилась концентрация внимания, энергопотенциал, выросла продуктивность. Мысли о психотравмирующей ситуации утратили характер постоянных. Пациенты сообщали о нормализации сна, аппетита и либидо.

Тревожная симптоматика также подверглась на фоне приема вортиоксетина значительной редукции. Количество пациентов со клинически значимой тревогой уменьшилось до 26,9%, у остальных тревожная симптоматика в виде опасений, раздражительности и преувеличенного реагирования на текущие ситуации была, в основном, умеренной или слабо выраженной. Вегетативные проявления тревоги больных практически не беспокоили.

В группе 4 количество пациентов с состоянием, соответствующим легкой депрессии, равнялось 16,7%. Остальные больные характеризовали свое настроение стабильным, адекватным происходящему. Однако многие обследуемые отмечали, что у них сохраняются «наплывы» сильного беспокойства, сопровождаемые болезненными воспоминаниями о произошедшей психотравме. По сравнению с пациентами из группы 3, пациенты, получавшие циталопрам, были сильнее фиксированы на мыслях о своих проблемах, у них

сохранялся более высокий уровень внутреннего напряжения и более острые реакции на негативные события. Количество пациентов с сохраняющейся сильной тревогой достигало 26,9%. По сравнению с группой 3, в группе 4 значительно чаще регистрировались нарушения сна в виде ранних пробуждений, также чаще фиксировалось снижение аппетита и либидо.

В таблице 4.8 и на рисунке 4.6 представлены результаты статистического анализа сравнения группы 3 и 4 по средним значениям шкалы HDRS и HARS в период «14 день».

Таблица 4.8 – Показатели шкалы HDRS и HARS на 14 день в 3 и 4 группе

Показатель	Группа		Уровень p
	Группа 3 (N=26)	Группа 4 (N=24)	
HDRS, 14 день	4,4 ± 2,2	4,5 ± 1,8	0,8209
HARS, 14 день	5,2 ± 3,1	7,3 ± 2,7	0,0123

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Манна-Уитни).

На основании таблицы 4.8 и рисунка 4.6 можно сделать вывод о том, что показатель HARS статистически значимо различается в группе 4 по отношению к группе 3 (в среднем на 2,1;  $p = 0,0123$ ), что демонстрирует сохранение преимущества вортиоксетина над циталопрамом по противотревожному действию спустя 14 дней после начала лечения.

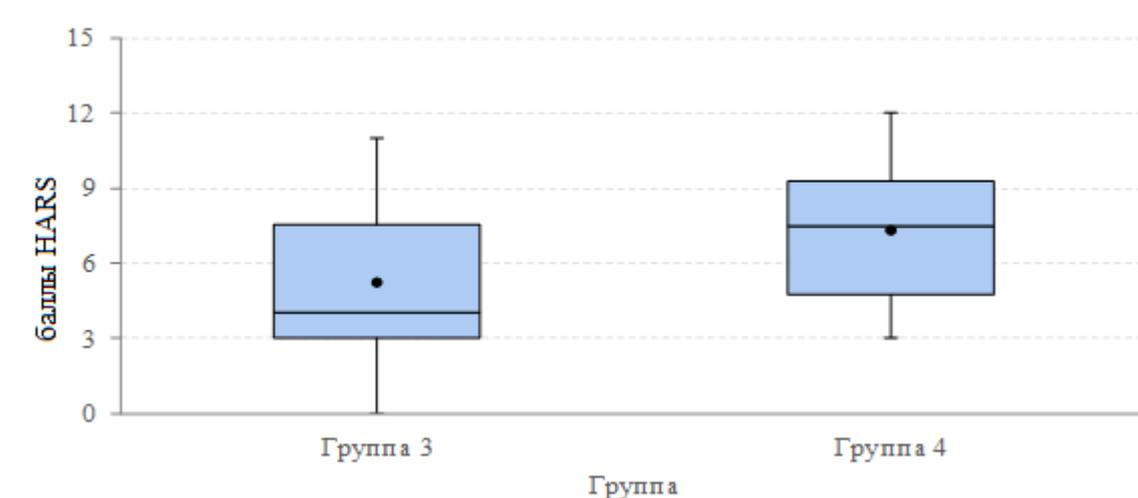


Рисунок 4.6 – Диаграммы размаха по значению HARS на 14 день в группе 3 и 4

**Через 3 недели лечения** состояние большинства пациентов в группе 3 стало стабильным. Фон их настроения приблизился к свойственному ранее. На этом этапе лечения мысли о перенесенных психотравмирующих событиях больше не доминировали в течение дня, появилось критическое отношение к ситуации. Был восстановлен сон, аппетит и либидо. У 27,7% больных из группы 3 симптомы депрессии и тревоги достигали клинического уровня. В группе 4 на 21-й день лечения пациенты не предъявляли активных жалоб на настроение, но продолжали испытывать симптомы тревоги в виде периодического беспокойства и преувеличенных эмоциональных реакций на происходящее. Кроме того, у части больных наблюдались нарушения сна в виде ранних пробуждений.

Результаты сравнения группы 3 и 4 по средним значениям шкалы HDRS и HARS на 21-й день терапии показывают, что анксиолитический эффект вортиоксетина был достоверно более выраженным по сравнению с циталопрамом. Антидепрессивное действие сравниваемых препаратов было сопоставимым ( $p=0,5220$ ) (Таблица 4.9, Рисунок 4.7).

Таблица 4.9 – Средние значения шкалы HDRS и HARS на 21 день в группе 3 и 4

Показатель	Группа		Уровень $p^*$
	Группа 3 (N=26)	Группа 4 (N=24)	
HDRS, 21 день	2,4 ± 2,7	2,4 ± 1,6	0,5220
HARS, 21 день	2,5 ± 2,6	3,8 ± 2,3	0,0424

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Манна-Уитни).

На основании таблицы 4.9 можно сделать вывод о том, статистически значимое различие составило для значения шкалы HARS в группе 4 по отношению к группе 3 (в среднем на 1,3;  $p = 0,0424$ )

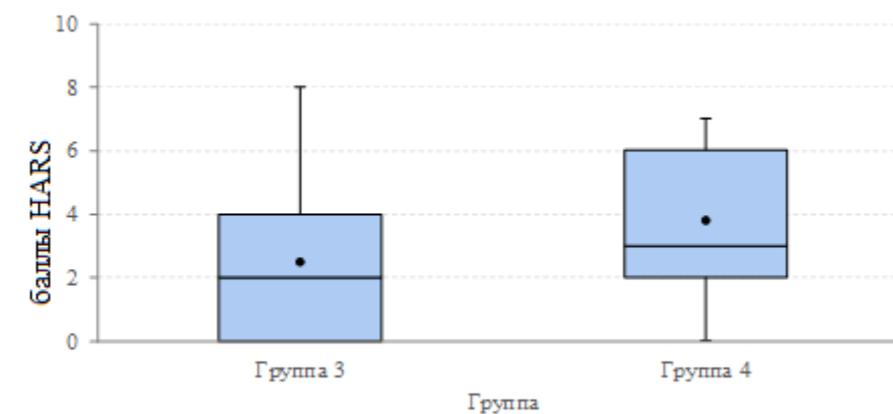


Рисунок 4.7 – Диаграммы размаха по показателю HARS на 21 день в группе 3 и 4

**В конце 4 недели лечения** в группе 3 и 4 подавляющее большинство больных достигло полного выздоровления. Состояние только 3 пациентов в каждой группе было отнесено к пограничному ( $CGI-S \geq 2$ ) и достигло выраженного, но не значительного улучшения ( $CGI-I \geq 2$ ), что составляло 11,5% и 12,5% соответственно. У этих больных сохранялась нестабильность состояния с периодическим снижением настроения и беспокойством, обусловленными характером психотравмирующей ситуации, в которой они находились.

Результаты статистического анализа средних значений шкалы HDRS, HARS, CGI-S и CGI-I на 28 день не выявили значимых различий между группой 3 и 4 ( $p > 0,05$ ) (Таблица 4.10), что свидетельствует о равной эффективности вортиоксетина и циталопрама на этом сроке наблюдения.

Таблица 4.10 – Средние значения шкалы HDRS, HARS, CGI-S и CGI-I на 28-й день в группе 3 и 4

Показатель	Группа		Уровень p
	Группа 3 (N=26)	Группа 4 (N=24)	
HDRS, 28 день	$0,9 \pm 1,5$	$0,9 \pm 1,5$	0,9083
HARS, 28 день	$1,2 \pm 2,2$	$1,2 \pm 1,6$	0,6508
CGI-S, 28 день	$1,1 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3$	0,9176
CGI-I, 28 день	$1,1 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3$	0,9176

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Манна-Уитни).

Для оценки эффективности вортиоксетина и циталопрама был сделан сравнительный анализ группы 3 и 4 по количеству пациентов с уровнем шкалы  $CGI-S-2 \geq 2$  и  $CGI-I \geq 2$  на 28-й день терапии и с остаточными симптомами через 6 недель наблюдения, результаты которого представлены в таблице 4.11

Таблица 4.11 – Количество пациентов с CGI-S $\geq$ 2 и CGI-I $\geq$ 2 на 28-й день терапии и с остаточными симптомами через 6 недель терапии в группе 3 и 4

Показатель, Период	Группа 3 (N=26)	Группа 4 (N=24)	Всего	Уровень p* (df=1)
CGI-S $\geq$ 2	3 (11,5%)	3 (12,5%)	6	0,9167
CGI-I $\geq$ 2	3 (11,5%)	3 (12,5%)	6	0,9167
Остаточные симптомы через 6 недель терапии	5 (19,2%)	3 (12,5%)	8	0,5166

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Хи-квадрат Пирсона).

На основании таблицы 4.11 можно сделать вывод о том, на 28-й день лечения и через 6 недель терапии в группе 3 и 4 число пациентов, не достигших выздоровления, статистически не различалось ( $p > 0,05$ ). Эти данные свидетельствуют об одинаковой эффективности вортиоксетина и циталопрама, зарегистрированной на данном сроке терапии.

Представленные данные о клинической динамике в 3 и 4 группах свидетельствуют о большей противотревожной эффективности вортиоксетина по сравнению с циталопрамом, отмеченной через 7, 14 и 21 день от начала лечения и о сравнимом анксиолитическом действии на 28 день терапии. Редукция депрессивной симптоматики на протяжении всего срока наблюдения происходила с одинаковой скоростью<sup>3</sup>.

#### 4.4. Анализ динамики значений шкалы HDRS и HARS по периодам наблюдения в группах 1, 2, 3, 4

Для обоснования сроков коррекции доз изучаемых антидепрессантов проводилось попарное сравнение средних значений HDRS и HARS между периодами их регистрации. Его результаты показали, что статистически значимая разница отмечается между показателями, регистрируемыми с разницей в 14 и более дней. Во всех группах отсутствовали статистически значимые различия по показателям HDRS и HARS между 1-м и 7-м днём, между 7-м и 14-м днём, между 14-м и 21-м днём, а также между 21-м и 28-м днём (Таблица 4.12).

<sup>3</sup> Крылатых, В.Ю. Сравнение эффективности и переносимости вортиоксетина и циталопрама при депрессиях, протекающих в рамках расстройств адаптации в амбулаторной практике/ В.Ю. Крылатых, Г.А. Алешкина // Психическое здоровье. – 2023. – Том 18, №10. – С. 3-17. <https://doi.org/10.25557/2074-014X.2023.10.3-17>

Таблица 4.12 – Значения шкалы HDRS и HARS по периодам: «0 день», «7 день», «14 день», «21 день» и «28 день» в 1, 2, 3, 4 группе

Группа	Показатель	Уровень р* (1 день - 7 день)	Уровень р* (0 день - 14 день)	Уровень р* (0 день - 21 день)	Уровень р* (0 день - 28 день)	Уровень р* (7 день - 14 день)	Уровень р* (7 день - 21 день)	Уровень р* (7 день - 28 день)	Уровень р* (14 день - 21 день)	Уровень р* (14 день - 28 день)	Уровень р* (21 день - 28 день)
1	HDRS	0,1894	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,1300	<0,0001	<0,0001	0,2093	0,0017	0,5521
1	HARS	0,1991	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,1159	<0,0001	<0,0001	0,1228	0,0053	0,8602
2	HDRS	0,2203	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,2203	<0,0001	<0,0001	0,1662	0,0009	0,5256
2	HARS	0,2203	0,0002	<0,0001	<0,0001	0,2448	<0,0001	<0,0001	0,1145	0,0009	0,6306
3	HDRS	0,2589	0,0004	<0,0001	<0,0001	0,2958	0,0013	<0,0001	0,3993	0,0160	0,7016
3	HARS	0,3354	0,0004	<0,0001	<0,0001	0,2249	0,0003	<0,0001	0,2958	0,0181	0,8235
4	HDRS	0,3348	0,0018	<0,0001	<0,0001	0,4027	0,0009	<0,0001	0,2540	0,0025	0,5507
4	HARS	0,3568	0,0015	<0,0001	<0,0001	0,3568	0,0011	<0,0001	0,3134	0,0021	0,4508

Примечание – \* сравнения количественных переменных по периодам осуществлялись с помощью непараметрического критерия Фридмана.

Исходя из этих данных, можно сделать вывод, что первые значимые результаты лечения вортиоксетином и циталопрамом наступают не ранее, чем через 2 недели, что определяет нецелесообразность коррекции дозы этих препаратов до наступления этого срока.

#### 4.5. Результаты сравнительного анализа используемых суточных дозировок вортиоксетина и циталопрама

Анализ среднесуточных доз применяемых препаратов выявил статистически значимое различие только на 1-й неделе терапии и только в отношении циталопрама. В группе 2 на 1-й неделе использовалась более низкая суточная доза препарата ( $15,1 \pm 5,1$  мг), чем в группе 4 ( $19,6 \pm 2$  мг) ( $p = 0,0039$ ), что подтвердили и результаты множественного попарного сравнения ( $p = 0,0334$ ). Это было связано с тем, что во 2-й группе у части пациентов в анамнезе были панические атаки, поэтому они получали в начале лечения половину суточной дозы циталопрама (Таблицы 4.13 и 4.14).

Таблица 4.13 – Суточные дозы вортиоксетина и циталопрама в 1 неделю лечения

Показатель	Группа				Уровень р* (df=3)
	Группа 1 (N=45)	Группа 2 (N=39)	Группа 3 (N=26)	Группа 4 (N=24)	
<b>Лечение</b>					
Суточная доза вортиоксетина, 1 неделя	9,2 ± 1,8		9,6 ± 1,4		0,8236
Суточная доза циталопрама, 1 неделя		15,1 ± 5,1		19,6 ± 2	0,0039

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Манна-Уитни).

Таблица 4.14 – Множественные попарные сравнения суточных доз в период «1 неделя»

Показатель	Уровень р* (Группа 1 - Группа 2)	Уровень р* (Группа 1 - Группа 3)	Уровень р* (Группа 1 - Группа 4)	Уровень р* (Группа 2 - Группа 3)	Уровень р* (Группа 2 - Группа 4)	Уровень р* (Группа 3 - Группа 4)
<b>Лечение</b>						
Суточная доза вортиоксетина, 1 неделя		0,9598				
Суточная доза циталопрама, 1 неделя					0,0334	

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Краскела-Уоллеса).

В таблице 4.15, 4.16 и 4.17 представлены использованные суточные дозы вортиоксетина и циталопрама в группах 1, 2, 3, 4 в периоды «2 неделя», «3 неделя» и «4 неделя».

Таблица 4.15 – Используемые суточные дозы препаратов в группе 1, 2, 3, 4 во 2-ю неделю лечения

Показатель	Группа				Уровень р* (df=3)
	Группа 1 (N=45)	Группа 2 (N=39)	Группа 3 (N=26)	Группа 4 (N=24)	
<b>Лечение</b>					
Суточная доза вортиоксетина, 2 неделя	10,7 ± 2,5		10		0,6184
Суточная доза циталопрама, 2 неделя		22,6 ± 6,8		22,5 ± 6,8	1,0000

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Манна-Уитни).

Таблица 4.16 – Используемые суточные дозы препаратов в группе 1, 2, 3, 4 на 3-й неделе терапии

Показатель	Группа				Уровень р* (df=3)
	Группа 1 (N=45)	Группа 2 (N=39)	Группа 3 (N=26)	Группа 4 (N=24)	
<b>Лечение</b>					
Вортиоксетин, 3 неделя	12,7 ± 4,5		12,3 ± 4,3		0,9905
Циталопрам, 3 неделя		26,2 ± 9,4		26,7 ± 9,6	0,9975

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Манна-Уитни).

Таблица 4.17 – Используемые суточные дозы препаратов в группе 1, 2, 3, 4 на 4-й неделе лечения

Показатель	Группа				Уровень р* (df=3)
	Группа 1 (N=45)	Группа 2 (N=39)	Группа 3 (N=26)	Группа 4 (N=24)	
<b>Лечение</b>					
Вортиоксетин, 4 неделя	12,9 ± 4,6		12,7 ± 4,5		0,9986
Циталопрам, 4 неделя		28,7 ± 10,1		26,7 ± 9,6	0,8866

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Манна-Уитни).

Множественные попарные сравнения группы 1 и 3, и 2 и 4 на 2-й, 3-й и 4-й неделе лечения не выявили статистически значимых различий по суточным дозировкам используемых антидепрессантов (уровень  $p > 0,05$ ). Таким образом, в описанные периоды терапии для депрессий эндогенного происхождения и депрессий в рамках расстройства адаптации требовались аналогичные дозировки вортиоксетина и циталопрама.

#### **Суточные дозы в эквиваленте таблеток в группах 1 и 2 на 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделях лечения**

Терапевтические дозы вортиоксетина и циталопрама для взрослых варьируют от 1 таблетки до 2: 10–20 мг для вортиоксетина и 20–40 мг для циталопрама. Поэтому, для получения более полного представления об используемых дозах сравниваемых антидепрессантов, статистические расчеты были произведены в эквиваленте таблеток. Результаты сравнения используемых

суточных дозировок вортиоксетина и циталопрама в группе 1 и 2 на 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе лечения в эквиваленте таблеток представлены в таблице 4.18.

Таблица 4.18 – Суточные дозы в эквиваленте таблеток в группах 1 и 2 на 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе лечения

Категория	Период	Показатель	М ± S (N=45) Группа 1	М ± S (N=39) Группа 2	Уровень р*
Количество таблеток	1 неделя	Суточная доза	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,0011
Количество таблеток	2 неделя	Суточная доза	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,4	0,2003
Количество таблеток	3 неделя	Суточная доза	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,5	0,6799
Количество таблеток	4 неделя	Суточная доза	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,5	0,1633

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Манна-Уитни).

Согласно таблице 4.18 значимая разница между 1 и 2 группой (0,92 таблетки вортиоксетина ± 0,18 против 0,76 таблеток циталопрама ± 0,25,  $p = 0,0011$ ) была обнаружена только на начальном этапе лечения – на 1 неделе, что связано с наличием в группе 2 больных с паническими атаками, получавших на 1-й неделе половину терапевтической дозы циталопрама. На более поздних сроках лечения разница в количестве таблеток в обеих группах отсутствовала. т.е. в обеих группах применялись равные суточные дозы антидепрессантов.

Результаты сравнения используемых суточных дозировок вортиоксетина и циталопрама в группе 3 и 4 на 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе лечения (в эквиваленте таблеток) представлены в таблице 4.19.

Таблица 4.19 – Суточные дозы в эквиваленте таблеток в группе 3 и 4 на 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе лечения

Категория	Период	Показатель	M ± S (N=26) Группа 3	M ± S (N=24) Группа 4	Уровень p*
Количество таблеток	1 неделя	Суточная доза лекарства	1 ± 0,1	1 ± 0,1	0,6036
Количество таблеток	2 неделя	Суточная доза лекарства	1	1,1 ± 0,3	0,0657
Количество таблеток	3 неделя	Суточная доза лекарства	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,5	0,4244
Количество таблеток	4 неделя	Суточная доза лекарства	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,5	0,6247

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Манна-Уитни).

Полученные данные показывают, что статистически значимая разница между 3-й и 4-й группой на всех этапах не обнаружена, т.е. в обеих группах потребовались одинаковые суточные дозы назначаемых препаратов.

В сравнительном аспекте было оценено число случаев применения максимальных суточных дозировок вортиоксетина и циталопрама в группе 1 и 2 на 2-й, 3-й и 4-й неделе терапии (в сроки коррекции доз соответствующих препаратов) (Таблица 4.20). На основании таблицы 4.20 можно сделать вывод о том, что статистически значимых различий между группой 1 и 2 по проценту больных, получавших максимальную терапевтическую суточную дозу, не было выявлено.

Таблица 4.20 – Количество пациентов, получавших максимальную терапевтическую суточную дозу вортиоксетина или циталопрама на 2-й, 3-й и 4-й неделе терапии в группе 1 и 2 соответственно

Показатель, Период	Группа 1 (N=45)	Группа 2 (N=39)	Всего	Уровень p* (df=1)
Максимальная дозировка на 2-й неделе	3 (6,7%)	5 (12,8%)	8	0,3379
Максимальная дозировка на 3-й неделе	12 (26,7%)	12 (30,8%)	24	0,6781
Максимальная дозировка на 4-й неделе	13 (28,9%)	17 (43,6%)	30	0,1608

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Хи-квадрат Пирсона).

На основании таблицы 4.20 можно сделать вывод о том, что статистически значимых различий между группой 1 и 2 по проценту больных, получавших максимальную терапевтическую суточную дозу, не было выявлено.

В сравнительном аспекте были оценены используемые суточные дозы вортиоксетина и циталопрама в группе 3 и 4 на 2-й, 3-й и 4-й неделе терапии (в сроки коррекции доз соответствующих препаратов) (Таблица 4.21).

Таблица 4.21 – Количество пациентов, получавших максимальную терапевтическую суточную дозу вортиоксетина или циталопрама на 2-й, 3-й и 4-й неделе терапии в группе 3 и 4

Показатель, Период	Группа 3 (N=26)	Группа 4 (N=24)	Всего	Уровень р* (df=1)
Максимальная дозировка на 2-й неделе	0 (0%)	3 (12,5%)	3	0,0630
Максимальная дозировка на 3-й неделе	6 (23,1%)	8 (33,3%)	14	0,4197
Максимальная дозировка на 4-й неделе	7 (26,9%)	8 (33,3%)	15	0,6212

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Хи-квадрат Пирсона).

На основании таблицы 4.21 можно сделать вывод о том, что максимальные терапевтические дозы в группе 3 и 4 использовались одинаково часто.

Таким образом, для лечения депрессивных состояний вортиоксетином и циталопрамом в группе 1 и 2 и группе 3 и 4 использовались идентичные терапевтические дозы этих антидепрессантов. Было также выявлено, что для депрессивных состояний эндогенного и психогенного генеза требовались аналогичные дозировки сравниваемых препаратов.

#### **4.6. Результаты анализа переносимости и безопасности вортиоксетина и циталопрама**

На следующем этапе исследования проводилось сравнительное исследование переносимости и безопасности вортиоксетина и циталопрама. В течение всего периода наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая возникновения серьезных нежелательных явлений. Не было зафиксировано и случаев выбывания из исследования по причине возникновения побочных эффектов.

**Сравнение группы больных, получавших вортиоксетин и группы больных, получавших циталопрам, по наличию побочных эффектов**

В таблице 4.22 представлены результаты статистического анализа сравнения двух групп по наличию побочных эффектов.

Таблица 4.22 – Сравнение двух групп по наличию побочных эффектов

<b>Показатель</b>	<b>Вортиоксетин (N=71)</b>	<b>Циталопрам (N=63)</b>	<b>Всего</b>	<b>Уровень p (df=1)</b>
Наличие побочных эффектов	56 (78,9%)	45 (71,4%)	101	0,3181

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 4.22 свидетельствует о том, что по частоте встречаемости побочных явлений статистически значимых различий между двумя сравниваемыми группами не было отмечено, т.е. в группе больных, получавших вортиоксетин и циталопрам, побочные эффекты наблюдались одинаково часто.

Далее производилась сравнительная оценка группы больных, получавших вортиоксетин и группы больных, получавших циталопрам, по частоте зарегистрированных побочных эффектов согласно их характеру. На основании таблицы 4.23 можно сделать вывод о том, что в категории «Побочные эффекты» 3 из 17 показателей статистически значимо различаются между двумя сравниваемыми группами. Наиболее значимые различия обнаружены по наличию зевоты в группе, получавшей циталопрам по отношению к группе, где использовался вортиоксетин (на 6,4%;  $p = 0,0311$ ).

Наиболее однородные распределения между двумя группами наблюдаются по наличию тошноты, снижения аппетита и сухости во рту ( $p > 0,7798$ ). Различия отмечались по частоте сонливости, которая чаще наблюдалась в группе, где использовался циталопрам: 13 случаев (20,6%) против 6 (8,5%) ( $p=0,0436$ ). Головная боль была отмечена только в группе, где применялся вортиоксетин: 5 случаев (7%) ( $p= 0,0318$ ) (Таблица 4.23).

Таблица 4.23 – Побочные эффекты в группе, лечившихся вортиоксетином и группе, получавшей циталопрам

Показатель, Период	Вортиоксетин (N=71)	Циталопрам (N=63)	Всего	Уровень p* (df=1)
<b>Побочные эффекты</b>				
Тошнота	31 (43,7%)	26 (41,3%)	57	0,7798
Снижение аппетита	6 (8,5%)	5 (7,9%)	11	0,9138
Усиление тревоги	14 (19,7%)	14 (22,2%)	28	0,7220
Сонливость	6 (8,5%)	13 (20,6%)	19	0,0436
Диарея	2 (2,8%)	1 (1,6%)	3	0,6311
Головокружение	2 (2,8%)	1 (1,6%)	3	0,6311
Нарушение зрения	1 (1,4%)	0 (0%)	1	0,3444
Рвота	2 (2,8%)	1 (1,6%)	3	0,6311
Нарушение сна	6 (8,5%)	2 (3,2%)	8	0,1982
Потливость	0 (0%)	1 (1,6%)	1	0,2866
Сухость во рту	1 (1,4%)	1 (1,6%)	2	0,9321
Головная боль	5 (7%)	0 (0%)	5	0,0318
Тремор	2 (2,8%)	0 (0%)	2	0,1795
Слабость	2 (2,8%)	1 (1,6%)	3	0,6311
Зевота	0 (0%)	4 (6,4%)	4	0,0311
Нечеткость восприятия	1 (1,4%)	0 (0%)	1	0,3444
Зуд	2 (2,8%)	0 (0%)	2	0,1795

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Хи-квадрат Пирсона).

### Сравнение группы больных, получавших вортиоксетин и группы больных, получавших циталопрам, по длительности побочных эффектов

В таблице 4.24 представлены результаты статистического анализа сравнения двух групп по длительности побочных эффектов.

Таблица 4.24 – Длительность побочных эффектов в группе, получавшей вортиоксетин и группе, получавшей циталопрам

Показатель	Используемый препарат		Уровень p*
	Вортиоксетин (N=71)	Циталопрам (N=63)	
Длительность побочных эффектов, дни	10,6 ± 1	12,6 ± 11	0,0216

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Манна-Уитни).

На основании таблицы 4.24 можно сделать вывод о том, что длительность побочных эффектов статистически значимо различается между двумя

сравниваемыми группами: она была больше в группе больных, принимавших циталопрам, в среднем на 2 дня ( $p = 0,0216$ ).

### **Сравнение частоты сексуальных дисфункций, возникавших в группе больных, получавших вортиоксетин и в группе больных, принимавших циталопрам**

До начала терапии в группе больных, у которых использовался вортиоксетин, у 43 обследуемых (59,6%) не были зарегистрированы нарушения сексуального влечения. У 28 пациентов (39,5%) этой группы до начала терапии отмечалось снижение либидо. Способность испытывать оргазм у всех обследуемых до начала лечения была сохранна. В группе больных, которым был назначен циталопрам, у 31 пациента (49,2%) не было изначально зафиксировано нарушений либидо, у 32 (50,7%) обследуемых на момент обращения оно было сниженным. 76,2% ( $n=48$ ) до начала терапии были способны испытывать оргазм, у 15 больных (23,8%) оргазм был нерегулярным. Частота нарушений сексуальной сферы, выявленных до начала терапии, статистически значимо в группах сравнения не отличалась ( $p>0,05$ ).

Статистический анализ сексуальных дисфункций у пациентов, принимавших вортиоксетин и циталопрам, проводился без учета гендерной разницы. Это связано с ограниченностью выборки обследуемых мужского пола (вортиоксетин получали 12 больных, а циталопрам – 14 больных), препятствовавшей получению достоверных результатов.

### **Состояние либидо на фоне терапии**

По окончании проведенного лечения исследуемыми антидепрессантами производилось изучение вариантов состояния либидо (Таблица 4.26).

На основании таблицы 4.25 и рисунка 4.8 можно сделать вывод о том, что обнаружены статистически значимые различия между группой, получавших вортиоксетин и группой, получавших циталопрам.

Таблица 4.25 – Варианты состояния либидо (сохранно, восстановлено, без изменений – на ранее сниженном уровне, снижено, отсутствует) (цит. по статье Крылатых В.Ю., Алешкина Г.А. 2022)<sup>4</sup>

Состояние либидо на фоне лечения	Вортиоксетин, (N=71)	Циталопрам, (N=63)	Уровень p*, (df=4)
Сохранно	42 (59,2%)	22 (34,9%)	<b>&lt;0,0001</b>
Восстановлено	23 (32,4%)	2 (3,2%)	
Снижено	1 (1,4%)	23 (36,5%)	
Без изменений (на ранее сниженном уровне)	5 (7%)	7 (11,1%)	
Отсутствует	(0%)	9 (14,3%)	

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Хи-квадрат Пирсона).

Наибольшие различия отмечаются по отсутствию либидо, которое преимущественно встречается в группе, получавших циталопрам, по сравнению с группой, получавших вортиоксетин (14,3% против 0% соответственно), и по снижению либидо, которое преимущественно встречается в группе, получавших циталопрам по сравнению с группой, лечившихся вортиоксетином (36,5% против 1,4% соответственно)

Из представленной таблицы 4.25 видно, что применение вортиоксетина у большей части пациентов позволяет сохранить либидо (n=42 (59,2%), а у части (n=23, 32,4%) позволяет восстановить его. Сохранность либидо на фоне приема циталопрама отмечается значительно реже – в 34,9% (n=22), восстановление сниженного либидо было зарегистрировано только в 2 случаях (3,2%). Случай снижения либидо на фоне терапии вортиоксетином был единичным (1,4%), в то время как на фоне приема циталопрама это отмечалось у 23 человек (36,5%). Ни в одном случае вортиоксетин не приводил к полному подавлению сексуального желания, которое в случае применения циталопрама было отмечено в 9 случаях (14,3%). Все перечисленные различия являлись статистически значимыми (p<0,0001).

<sup>4</sup> Крылатых, В.Ю. Изучение влияния вортиоксетина на сексуальную функцию в сравнении с циталопрамом у амбулаторных пациентов с депрессиями непсихотического уровня / В.Ю. Крылатых, Г.А. Алешкина – <https://doi.org/10.17816/medjrf111063> // Российский медицинский журнал. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 333–343.

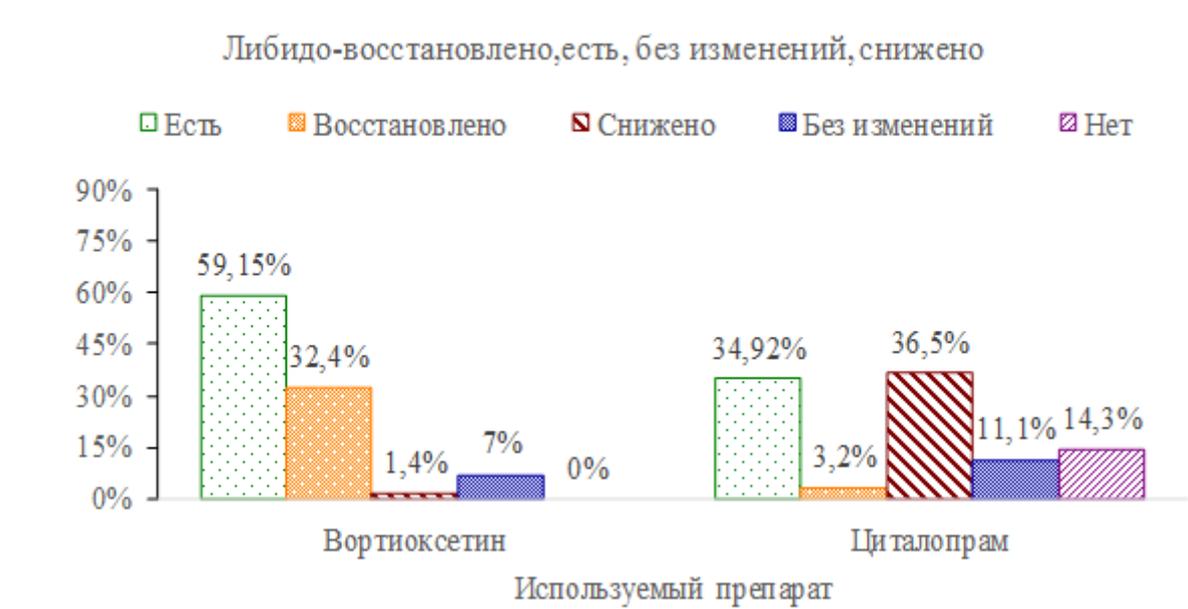


Рисунок 4.8 – Состояние либи́до на фоне терапии (сохранно, восстановлено, без изменений – на ранее сниженном уровне, снижено, отсутствует) в группах сравнения

### Состояние оргастической функции

В рамках изучения сексуальных дисфункций на фоне применения вортиоксетина и циталопрама, изучалось состояние оргастической функции (Таблица 4.26).

Таблица 4.26 – Состояние оргастической функции на фоне психофармакотерапии (цит. по статье Крылатых В.Ю., Алешкина Г.А. 2022) <sup>5</sup>

Оргазм – сохранен, отсутствует, достижение затруднено	Вортиоксетин, (N=71)	Циталопрам, (N=63)	Уровень p, (df=2)
Сохранен	65 (91,6%)	13 (20,6%)	<b>&lt;0,0001</b>
Достижение оргазма затруднено	5 (7%)	35 (55,6%)	
Отсутствует	1 (1,4%)	15 (23,8%)	

Примечание – \* уровень статистической значимости (критерий Хи-квадрат Пирсона).

Данные, представленные в таблице 4.26 и на рисунке 4.9 демонстрируют, что отсутствие оргазма, преимущественно встречается в группе, получавшей циталопрам -23,8% против 1,4% в группе, получавшей вортиоксетин. Это

<sup>5</sup> Крылатых, В.Ю. Изучение влияния вортиоксетина на сексуальную функцию в сравнении с циталопрамом у амбулаторных пациентов с депрессиями непсихотического уровня / В.Ю. Крылатых, Г.А. Алешкина – <https://doi.org/10.17816/medjrf111063> // Российский медицинский журнал. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 333–343.

свидетельствует о том, что профиль вортиоксетина статистически значимо более благоприятен по отношению к оргастической функции: сохранение оргазма отмечалось при терапии вортиоксетином в 91,6% (n=65) против 20,6% (n=13) для циталопрама. Циталопрам значительно чаще вызывал затруднение достижения оргазма, чем вортиоксетин: в 35 случаях (55,6%) против 5 случаев (7%) соответственно, и также значительно чаще приводил к аноргазмии: 15 сообщений (23,8%) против 1 (1,4%).

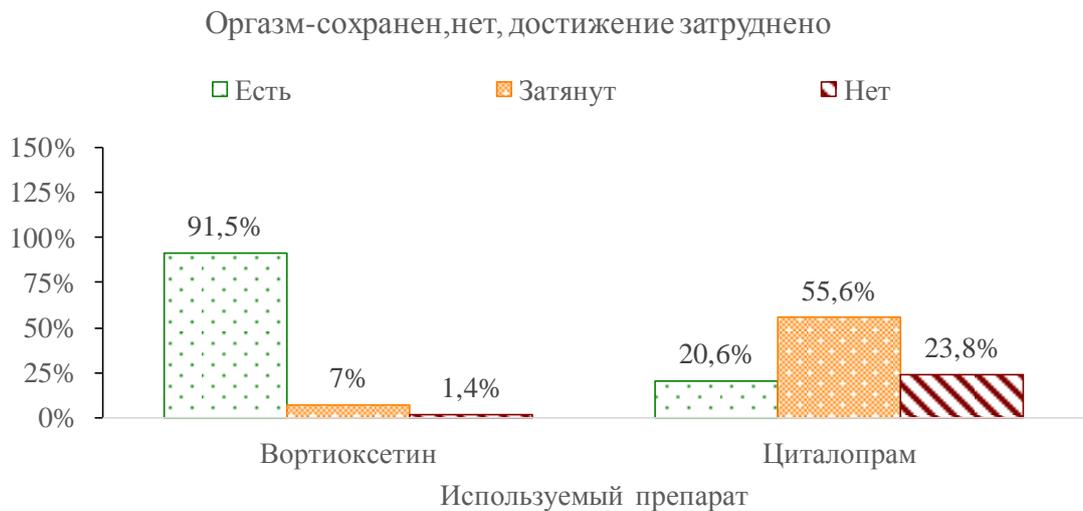


Рисунок 4.9 – Состояние оргастической функции (оргазм сохранен, отсутствует, достижение оргазма затруднено») в группах сравнения

Таким образом, можно сделать вывод, что вортиоксетин имеет более благоприятный профиль в отношении сексуальной функции по сравнению с циталопрамом (цит. по статье Крылатых В.Ю., Алешкина Г.А. 2022)<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> Крылатых, В.Ю. Изучение влияния вортиоксетина на сексуальную функцию в сравнении с циталопрамом у амбулаторных пациентов с депрессиями непсихотического уровня / В.Ю. Крылатых, Г.А. Алешкина – <https://doi.org/10.17816/medjrf111063> // Российский медицинский журнал. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 333–343.

## ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

Данная глава посвящена анализу факторов, влияющих на результаты терапии, для оценки которой были использованы следующие показатели: значение  $CGI-S \geq 2$ ,  $CGI-I \geq 2$  на 28-й день наблюдения и наличие остаточных симптомов через 6 недель лечения. Для этих зависимых переменных было произведено однофакторное прогнозирование. С этой целью с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона была определена статистическая значимость влияния всех количественных и бинарных характеристик, которые затем сортировались по убыванию значимости (статистика Хи-квадрат) и из них были отобраны ключевые показатели развития рисков неполной ремиссии.

Был также изучен относительный риск значения  $CGI-S \geq 2$ ,  $CGI-I \geq 2$  на 28-й день и наличия остаточных симптомов через 6 недель лечения, при значении  $> 1$  означающий, что в экспериментальной группе событие развивается чаще, чем в контрольной.

Все пациенты были разделены на несколько рискованных классов целевого события (значение шкалы  $CGI-S \geq 2$ ,  $CGI-I \geq 2$  на 28-й день и наличие остаточных симптомов через 6 недель лечения) с помощью комбинации влияющих факторов и, далее, эти классы ранжировались по уровню риска с помощью метода «дерева классификации». Для оценки прогнозного качества, построенного дерева-решений, использовались такие характеристики, как AuROC, чувствительность и специфичность.

С помощью описанных выше статистических методов были определены ключевые факторы, влияющие на исходы депрессии и применение максимальной суточной дозировки вортиоксетина и циталопрама на 4-ой неделе терапии.

### 5.1. Прогнозирование наличия остаточных симптомов, регистрируемых через 6 недель от начала лечения

*Однофакторное прогнозирование* позволило выделить лидирующие статистически значимо влияющие на целевую переменную «наличие остаточных симптомов» факторы: ими являются значения CGI-S и CGI-I на 28-й день  $\geq 2$ , повышающие уровень риска неполной ремиссии на 78,8% (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Ключевые факторы влияния на целевой показатель «наличие остаточных симптомов»

Фактор	Остаточные симптомы, есть: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень p
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
CGI-S (28-й день) $\geq 2$	2 (2%)	26 (78,8%)	76,8 (62,6; 91)%	39,79 (10; 158,7)	<0,0001
CGI-I (28-й день) $\geq 2$	2 (2%)	26 (78,8%)	76,8 (62,6; 91)%	39,8 (10; 158,7)	<0,0001

Уровень шкалы CGI-S  $\geq 2$  или шкалы CGI-I  $\geq 2$  на 28-й день повышает уровень риска наличия остаточных симптомов более чем в 39,8 раза. При таких значениях CGI-S и CGI-I можно ожидать, что состояние уже не претерпит изменений к концу шестой недели лечения, а это говорит о том, что уже через 4 недели таким пациентам необходима дополнительная коррекция терапии.

*Формирование рискованных классов показателя «наличие остаточных симптомов, регистрируемых через 6 недель от начала лечения»*

Результаты ранжирования рискованных классов целевого события «наличие остаточных симптомов через 6 недель от начала лечения» представлены в виде диаграммы дерева-решений, основанной на комбинации трёх влияющих факторов: возраст манифестации болезни, нозологическая принадлежность депрессии («заболевание») и значение HDRS на 14-й день (Рисунок 5.1).

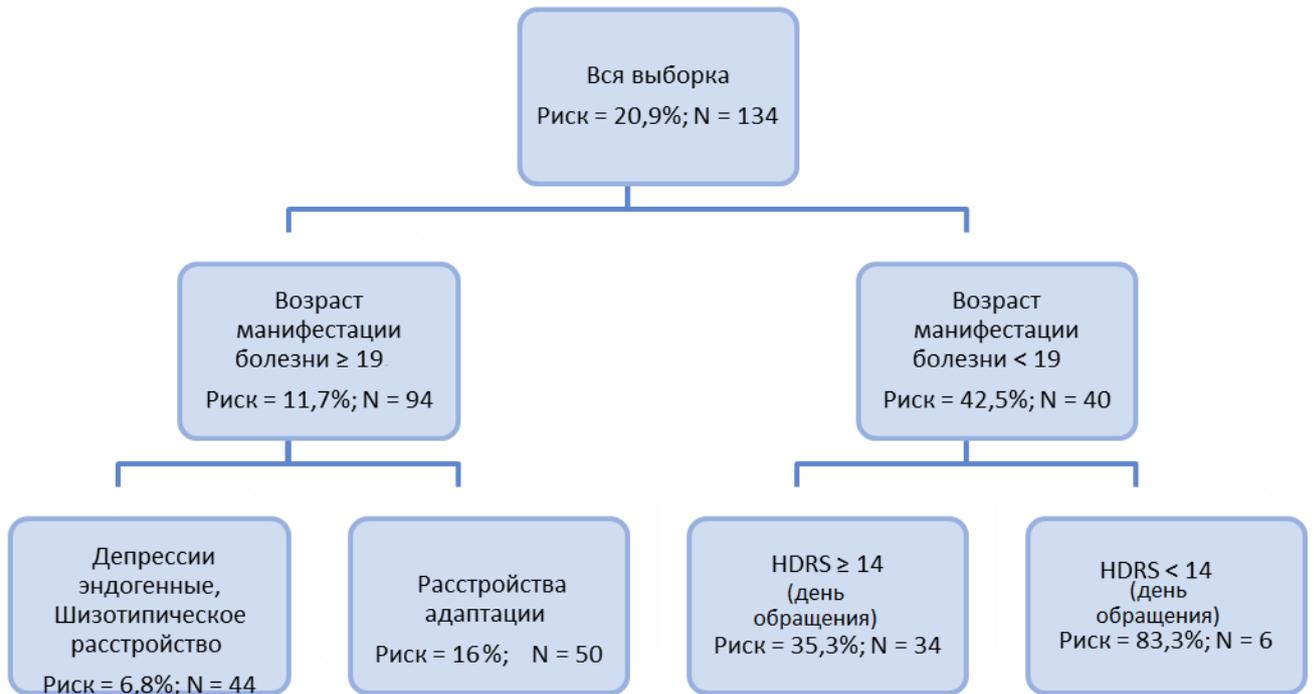


Рисунок 5.1 – Дерево классификации для показателя «наличие остаточных симптомов, регистрируемых через 6 недель от начала лечения»

Всего с помощью дерева-решений было выделено 4 рискованных класса (Таблица 5.2). Наиболее высокий риск (83,3%, объем группы = 6) наличия остаточных симптомов, регистрируемых через 6 недель от начала лечения, наблюдается у пациентов со следующей комбинацией факторов: «возраст манифестации болезни <19» и «HDRS (день обращения) <14». Наименьший уровень риска (6,8%, объем группы = 44) развития этого показателя наблюдается для следующей комбинации факторов: «возраст манифестации болезни  $\geq 19$ » и эндогенная природа депрессивного состояния. Самым крупным классом с объемом группы в 50 наблюдений и уровнем риска в 16% является следующая комбинация факторов: «возраст манифестации болезни  $\geq 19$ » и принадлежность депрессии к расстройствам адаптации. Сочетание начала заболевания в юношеском возрасте и легкая степень депрессии определяют высокий риск сохранения остаточных болезненных симптомов через 6 недель от начала терапии. Это подчеркивает важность своевременного лечения психических расстройств.

Таблица 5.2 – Отсортированные по убыванию риска классы пациентов для целевого показателя «наличие остаточных симптомов, регистрируемых через 6 недель от начала лечения»

Определение класса	Объем группы	Доля класса, %	Риск, %
Возраст манифестации болезни < 19 и HDRS (день обращения) < 14	6	4,5%	83,3%
Возраст манифестации болезни < 19 и HDRS(день обращения) $\geq$ 14	34	25,4%	35,3%
Возраст манифестации болезни $\geq$ 19 и расстройства адаптации	50	37,3%	16%
Возраст манифестации болезни $\geq$ 19 и эндогенные депрессии	44	32,8%	6,8%

Ниже на рисунке 5.2 и в таблице 5.3 приведены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества, построенного дерева-решений для целевого показателя «остаточные симптомы». Точка отсечения представляет собой оптимальную границу отделения положительного прогноза от отрицательного.

Значение AuROC равное 0,8 говорит о среднем прогнозном качестве смоделированного дерева-решений. Если оценка риска  $\geq$  16%, то следует считать, что мы ожидаем положительный результат, в противном случае – отрицательный. При таком подходе, в 85,7% случаях будет правильно идентифицироваться положительный результат и в 64,1% случаях – правильно идентифицироваться отрицательный результат.

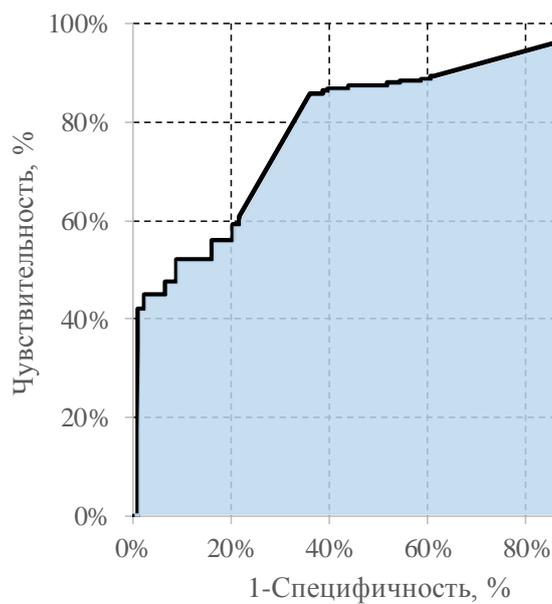


Таблица 5.3 – Прогнозные показатели качества, построенного дерева-решений для целевого показателя «Остаточные симптомы, есть»

Точка отсечения	16%
AuROC	0,8
Чувствительность	85,7%
Специфичность	64,1%
Эффективность	74,9%

Рисунок 5.2 – ROC-кривая для целевого показателя «наличие остаточных симптомов, регистрируемых через 6 недель от начала лечения»

## 5.2. Прогнозирование значений шкалы CGI-S $\geq$ 2 на 28 день терапии

Однофакторное прогнозирование позволило определить, что возраст манифестации болезни < 19 лет, наличие сенситивных идей отношения и значение шкалы HARS на 14 день  $\geq$  8 статистически значимо влияют на целевую переменную «CGI-S $\geq$ 2 на 28 день» с диапазоном уровней рисков от 32% до 55% , (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Ключевые факторы влияния значения «CGI-S $\geq$ 2» на 28 день

Фактор	CGI-S-2 $\geq$ 2: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относит. риск (95% ДИ)	Уровень p
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
Возраст манифестации болезни < 19	12 (12,8%)	21 (52,5%)	39,7 (22,9; 56,6)%	4,1 (2,3; 7,53)	<0,0001
Сенситивные идеи отношения	24 (20%)	9 (75%)	55 (29,5; 80,5)%	3,8 (2,3; 6,09)	<0,0001
HARS (14 день) $\geq$ 8	2 (4,2%)	31 (36,0%)	31,9 (20,3; 43,5)%	8,7 (2,2; 34,6)	<0,0001

Возраст манифестации болезни < 19 лет, наличие сенситивных идей отношения и значение HDRS на 14-й день лечения  $\geq 8$ , повышают вероятность значения CGI-S $\geq 2$  на 28 день терапии в 4,11, 3,75 и 8,65 раз соответственно.

*Формирование рискованных классов значения шкалы CGI-S $\geq 2$  на 28-й день терапии*

Результаты ранжирования рискованных классов целевого события «значение CGI-S $\geq 2$  на 28-й день терапии» с помощью метода «дерева классификации» представлены на рисунке 5.3, где приведена диаграмма дерева-решений на основе комбинации пяти влияющих факторов: «возраст манифестации болезни», «исходное значение HDRS», «суточная доза циталопрама» и «длительность настоящего депрессивного состояния на момент обращения, мес.».

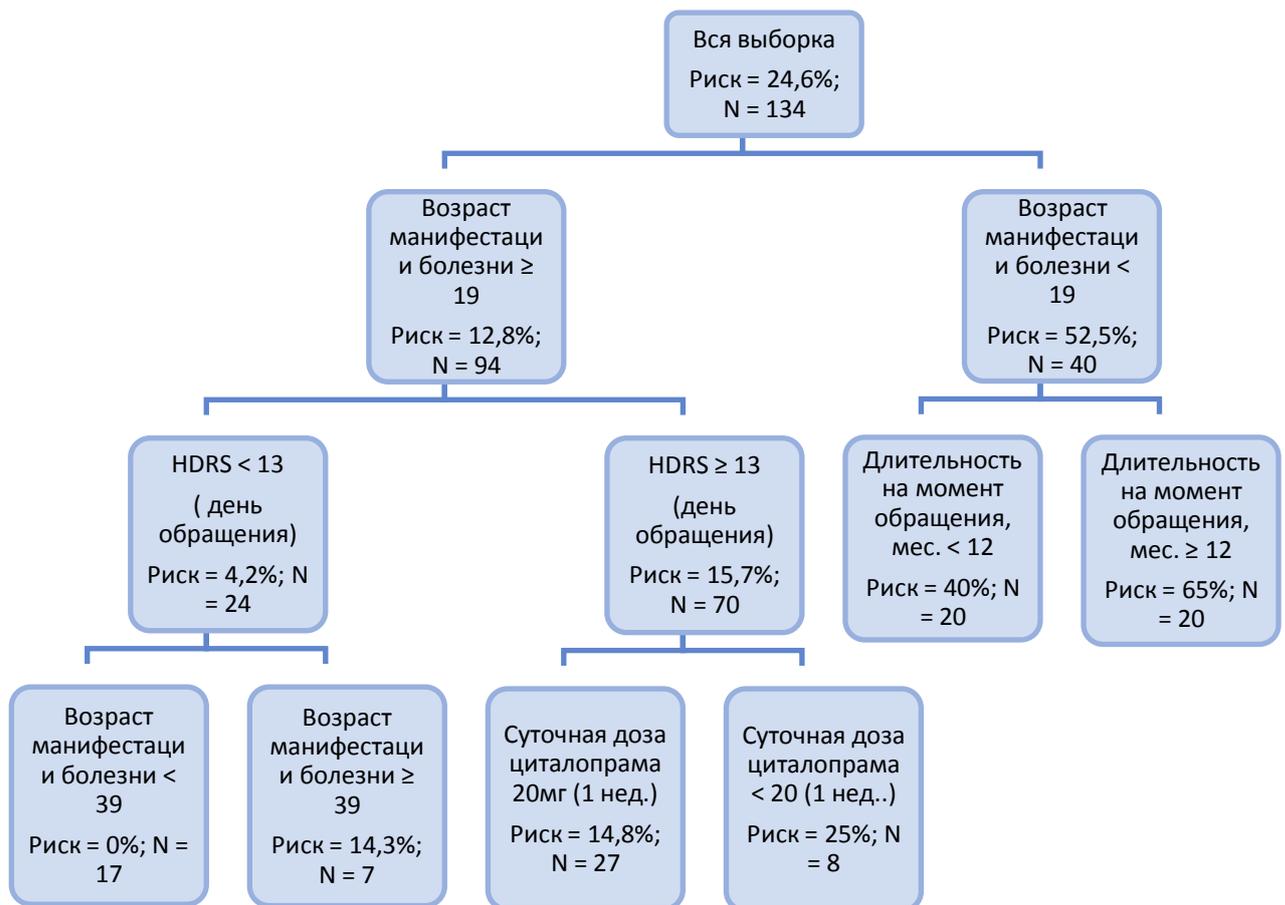


Рисунок 5.3 – Дерево классификации для значения «CGI-S $\geq 2$ » на 28-й день терапии

Всего с помощью дерева-решений было выделено 6 рискованных классов (Таблица 5.2). Наиболее высокий риск (65%, объем группы = 20) значений шкалы

CGI-S $\geq$ 2 на 28 день терапии наблюдается у пациентов со следующей комбинацией факторов: «возраст манифестации болезни < 19» и «длительность настоящего депрессивного состояния, мес.  $\geq$  12». Наименьший уровень риска значений шкалы CGI-S $\geq$ 2 на 28 день терапии (0%, объем группы = 17) наблюдается для следующей комбинации факторов: «возраст манифестации болезни  $\geq$  19», «HDRS в день обращения < 13» и «возраст манифестации болезни < 39». Самым крупным классом с объемом группы в 27 наблюдений и уровнем риска в 14,8% является следующая комбинация факторов: «возраст манифестации болезни  $\geq$  19», «HDRS в день обращения  $\geq$  13» и «суточная доза циталопрама на 1-й неделе лечения 20 мг».

Таблица 5.5 – Отсортированные рисковые классы пациентов для целевого показателя «CGI-S $\geq$ 2 на 28 день лечения» по убыванию риска

Определение класса	Объем группы	Доля класса, %	Риск, %
Возраст манифестации болезни <19 и длительность настоящего депрессивного состояния, мес. $\geq$ 12	20	20,2%	65%
Возраст манифестации болезни <19 и длительность настоящего депрессивного состояния, мес. < 12	20	20,2%	40%
Возраст манифестации болезни $\geq$ 19 и HDRS (день обращения) $\geq$ 13 и суточная доза циталопрама на первой неделе < 20мг	8	8,1%	25%
Возраст манифестации болезни $\geq$ 19 и HDRS (в день обращения) $\geq$ 13 и суточная доза циталопрама 20мг	27	27,3%	14,8%
Возраст манифестации болезни $\geq$ 19 и HDRS (день обращения) < 13 и возраст манифестации болезни $\geq$ 39	7	7,1%	14,3%
Возраст манифестации болезни $\geq$ 19 и HDRS (день обращения) < 13 и возраст манифестации болезни < 39	17	17,2%	0%

Ниже, на рисунке 5.4 и в таблице 5.6 представлены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества построенного дерева-решений для целевого

показателя «CGI-S $\geq$ 2 на 28 день». Точка отсечения представляет собой оптимальную границу отделения положительного прогноза от отрицательного.

Значение AuROC равное 0,82 говорит о среднем прогножном качестве смоделированного дерева-решений. Если оценка риска  $\geq$  25%, то следует считать, что ожидается положительный результат, в противном случае – отрицательный. При таком подходе, в 69,7% случаях будет правильно идентифицироваться положительный результат и в 75,2% случаях – правильно идентифицироваться отрицательный результат.

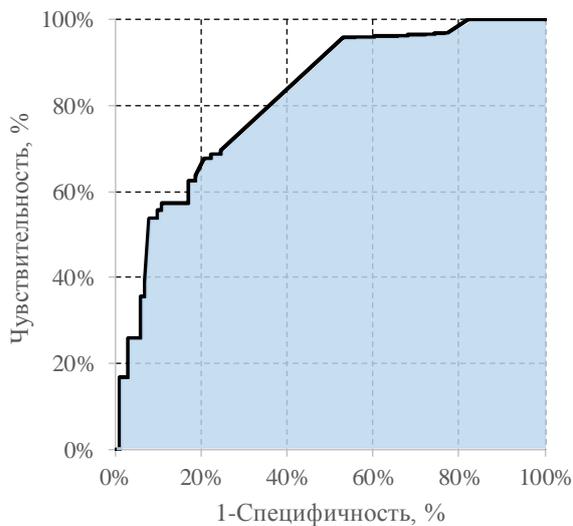


Таблица 5.6 – Прогнозные показатели качества построенного дерева-решений для целевого показателя «CGI-S-2 $\geq$ 2»

Точка отсечения	25,0%
AuROC	0,82
Чувствительность	69,7%
Специфичность	75,2%
Эффективность	72,5%

Рисунок 5.4 – ROC-кривая для целевого показателя «CGI-S $\geq$ 2»

Таким образом, можно предполагать, что больные с возрастом манифестации болезни <19 лет и не получавшие лечения по поводу депрессии 12 месяцев и более, с вероятностью 65% не достигнут полного выздоровления.

### 5.3. Прогнозирование значений шкалы CGI-I $\geq$ 2 на 28-й день терапии

*Однофакторное прогнозирование* в отношении целевого показателя «CGI-I $\geq$ 2» показало, что статистически значимо влияют на отсутствие выраженного улучшения к концу 4-й недели лечения те же факторы, что были определяющими для переменной «CGI-S $\geq$ 2 на 28-й день терапии»: возраст манифестации болезни < 19 лет, наличие сенситивных идей отношения и значение шкалы HARS на 14 день  $\geq$  8 с диапазоном уровней рисков от 36% до 52% ( $p < 0,0001$ ). Выделенные

факторы повышают вероятность недостижения выраженного улучшения в 4,1, 3,8 и 8,7 раз.

*Формирование рискованных классов значения шкалы CGI-I $\geq$ 2 на 28-й день терапии*

Результаты ранжирования рискованных классов целевого события «CGI-I $\geq$ 2 на 28-й день терапии» представлены в виде диаграммы дерева-решений, основанной на комбинации следующих факторов: «возраст манифестации болезни» и исходное значение HARS (Рисунок 5.5).

Всего было выделено 4 рискованных класса (Таблица 5.7). Наиболее высокий риск (71,4%, объем группы = 7) значения CGI-I $\geq$ 2 на 28-й день терапии наблюдается у пациентов со следующей комбинацией факторов: «возраст манифестации болезни < 19 лет» и «возраст манифестации болезни < 13 лет». Наименьший уровень риска значения CGI-I $\geq$ 2 на 28-й день терапии (6,8%, объем группы n= 73) наблюдается для следующей комбинации факторов: «возраст манифестации болезни  $\geq$  19 лет» и «исходное значение HARS < 23».



Рисунок 5.5 – Дерево классификации для показателя «CGI-I $\geq$ 2 на 28 день»

Таблица 5.7 – Отсортированные рисковые классы пациентов для целевого показателя «CGI-I $\geq$ 2 на 28 день» по убыванию риска

Определение класса	Объем группы	Доля класса, %	Риск, %
Возраст манифестации болезни < 19 и возраст манифестации болезни < 13	7	5,2%	71,4%
Возраст манифестации болезни < 19 и возраст манифестации болезни $\geq$ 13	33	24,6%	48,5%
Возраст манифестации болезни $\geq$ 19 и HARS (день обращения) $\geq$ 23	21	15,7%	33,3%
Возраст манифестации болезни $\geq$ 19, и HARS (день обращения) < 23	73	54,5%	6,8%

Ниже на рисунке 5.6 и в таблице 5.8 представлены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества, построенного дерева-решений для целевого показателя «CGI-I $\geq$ 2 на 28 день».

Значение AuROC равной 0,81 говорит о среднем прогножном качестве смоделированного дерева-решений. Если оценка риска  $\geq$  33,3%, то следует считать, что ожидается положительный результат, в противном случае – отрицательный. При таком подходе, в 84,8% случаях будет правильно идентифицироваться положительный результат и в 67,3% случаях – правильно идентифицируется отрицательный результат.

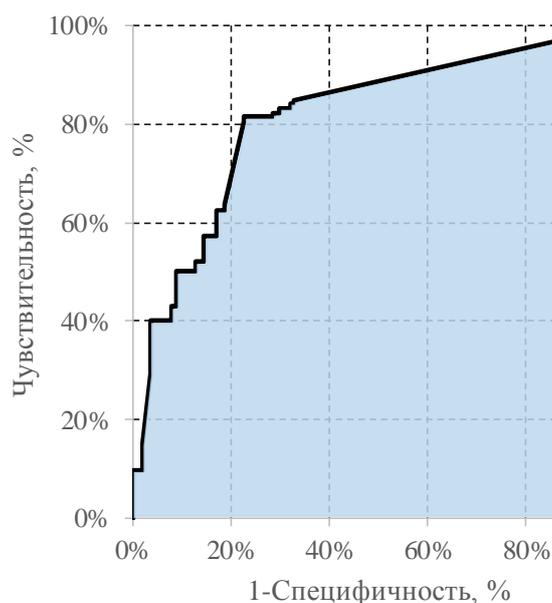


Таблица 5.8 – Прогнозные показатели качества построенного дерева-решений для целевого показателя «CGI-I $\geq$ 2»

Точка отсечения	33,3%
AuROC	0,81
Чувствительность	84,8%
Специфичность	67,3%
Эффективность	76,1%

Рисунок 5.6 – ROC-кривая для целевого показателя «CGI-I $\geq$ 2 на 28 день»

Полученные данные позволяют сделать выводы о том, что начало заболевания в юношеском и особенно в подростковом возрасте является прогностически неблагоприятным фактором в отношении формирования ремиссии.

#### **5.4. Прогнозирование применения максимальной терапевтической дозировки на 4-й неделе терапии**

По результатам однофакторного прогнозирования были выделены ключевые факторы использования максимальной дозировки на 4-й неделе лечения (Таблица 5.9).

Таблица 5.9 – Ключевые факторы влияния на целевой показатель «Максимальная дозировка на 4-й неделе лечения»

Фактор	Максимальная дозировка на 4-ой неделе: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень р
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
HDRS (14 день) $\geq 8$	7 (10,8%)	38 (55,1%)	44,3 (30,4; 58,3)%	5,11 (2,5; 10,6)	<0,0001
HARS (7 день) $\geq 12$	8 (12,1%)	37 (54,4%)	42,3 (28,1; 56,5)%	4,49 (2,3; 8,91)	<0,0001
HARS (14 день) $\geq 8$	12 (16%)	33 (55,9%)	39,9 (24,8; 55,1)%	3,5 (2; 6,2)	<0,0001

Лидирующими статистически значимыми факторами с повышением уровней рисков от 55,1% до 55,9% являются уровень HDRS (14-й день)  $\geq 8,0$ , уровень HARS (7-й день)  $\geq 12$  и уровень HARS (14 день)  $\geq 8$ , наличие которых повышают вероятность применения максимальной дозировки на 4-й неделе в 5,1, 4,5 и 3,5 раза.

#### **Формирование рискованных классов применения максимальной терапевтической дозировки на 4-ей неделе**

Результаты ранжирования рискованных классов целевого события «максимальная дозировка на 4-й неделе» методом деревьев классификации представлены на рисунке 5.7 в виде диаграммы дерева-решений, в основу которой положена комбинация четырёх влияющих факторов: значение HDRS на 14-й день,

HARS на 21-й день, и принадлежность к сравниваемым группам 2, 3 и 4 (Рисунок 5.7)

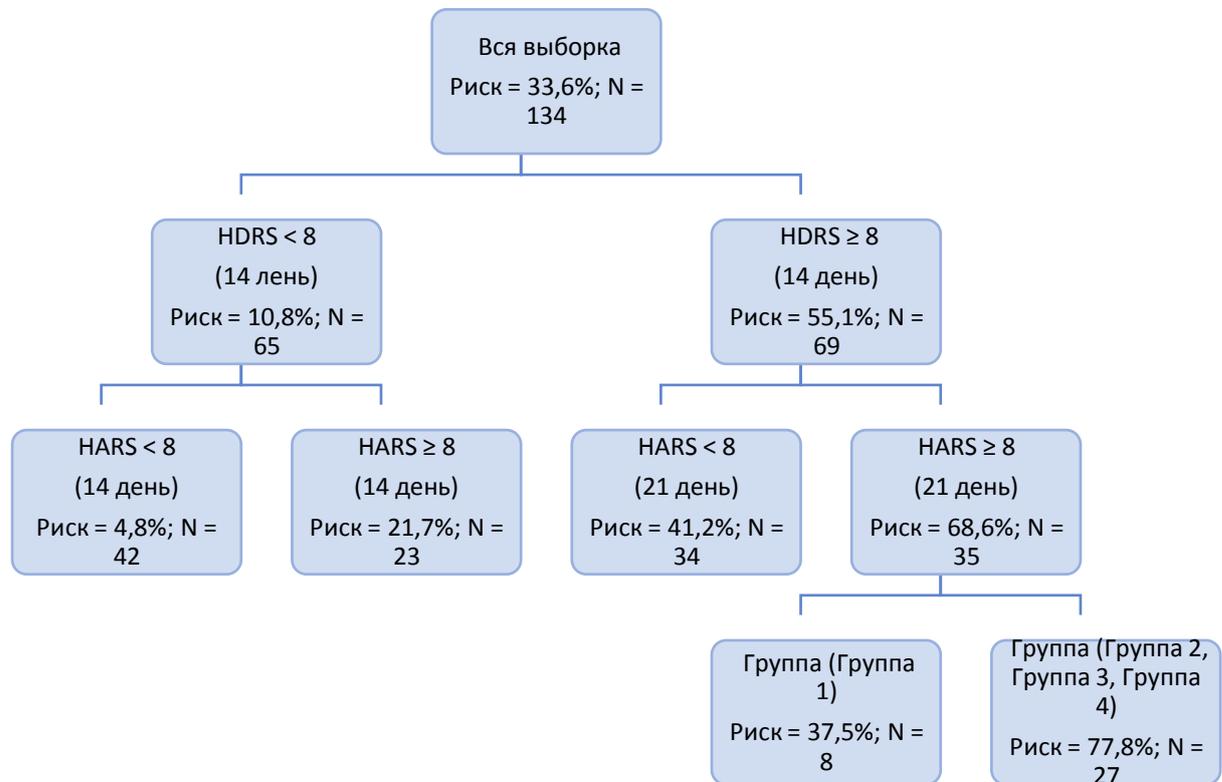


Рисунок 5.7 – Дерево классификации для показателя «Максимальная дозировка на 4-й неделе»

С помощью дерева-решений было выделено 5 рискованных классов (Таблица 5.10). Наиболее высокий риск (77,8%, объем группы = 27) применения максимальной дозировки на 4-й неделе» наблюдается у пациентов со следующей комбинацией факторов: «HDRS на 14-й день  $\geq 8$ », «HARS на 21-й день  $\geq 8$ » и принадлежность к группе 2, 3 и 4. Наименьший уровень этого риска (4,8%, объем группы = 42) наблюдается для следующей комбинации факторов: «HDRS 14-й день  $< 8$ » и «HARS 14-й день  $< 8$ ».

Таблица 5.10 – Отсортированные рисковые классы пациентов для целевого показателя «Максимальная дозировка на 4-й неделе» по убыванию риска

Определение класса	Объем группы	Доля класса, %	Риск, %
HDRS 14-й день $\geq 8$ , и HARS 21-й день $\geq 8$ и Группа 2, Группа 3, Группа 4	27	20,1%	77,8%
HDRS 14-й день $\geq 8$ и HARS 21-й день $< 8$	34	25,4%	41,2%
HDRS 14-й день $\geq 8$ и HARS 21-й день $\geq 8$ и Группа 1	8	6%	37,5%
HDRS $< 8$ и HARS $\geq 8$	23	17,2%	21,7%
HDRS $< 8$ и HARS $< 8$	42	31,3%	4,8%

Ниже на рисунке 5.8 и в таблице 5.11 представлены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества построенного дерева-решений для целевого показателя «Максимальная дозировка на 4-й неделе». Точка отсечения представляет собой оптимальную границу отделения положительного прогноза от отрицательного. Значение AuROC равной 0,86 говорит о высоком прогнозном качестве смоделированного дерева-решений. Если оценка риска  $\geq 41,2\%$ , то следует считать, что ожидается положительный результат, в противном случае – отрицательный. При таком подходе, в 73% случаях правильно идентифицируется положительный результат и в 87,5% случаях – отрицательный.

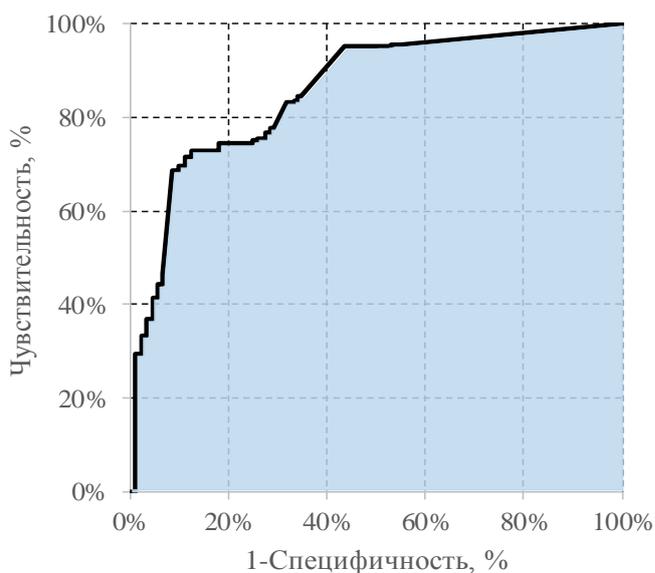


Рисунок 5.8 – ROC-кривая для целевого показателя «Максимальная дозировка на 4-й неделе»

Таблица 5.11 – Прогнозные показатели качества построенного дерева-решений для целевого показателя «Максимальная дозировка на 4-й неделе»

Точка отсечения	41,2%
AuROC	0,86
Чувствительность	73%
Специфичность	87,5%
Эффективность	80,2%

## **Клиническая иллюстрация 1**

Больная Ш., 37 лет, учитель.

**Анамнез** (собран со слов больной): единственная дочь в семье, родители работали инженерами, сейчас на пенсии. Матери 60 лет, по характеру эмоциональная, отцу 63 года - спокойный, сдержанный. Тетя по материнской линии страдала длительной депрессией после смерти сына. Родилась в срок, от протекавшей без патологии беременности. Росла и развивалась правильно, посещала детский сад, была послушной, в школу пошла с 7 лет, училась отлично. Всегда была очень старательной, активной, общительной, занималась плаванием. Всегда хотела «быть лучшей». С детства была присуща мнительность - мама перенесла 5 разных операций, и эта тема в семье часто обсуждалась. После окончания школы поступила в педагогический институт, получила специальность учителя русского языка и литературы, преподает в школе, в 5-11 классах, дополнительно готовит школьников к ЕГЭ. В 21 год вышла замуж, родила троих детей (детям 15, 12 и 3 года). В последние 5 лет с мужем были конфликты, год назад супруги развелись. Муж участвует в воспитании детей, помогает финансово. Год назад пациентка вышла на работу после декретного отпуска, совмещение работы и заботы о детях давалось очень тяжело, много нервничала, настроение снизилось. В этот период был выявлено прогрессирование зоба щитовидной железы и врачом эндокринологом рекомендовано оперативное лечение, что также воспринимала очень болезненно. После получения информации об обязательном прохождении учителями пробного ЕГЭ, стала очень тревожной, подавленной, с чем и обратилась к врачу-психиатру.

**Психический статус при осмотре:** внешне опрятна, в беседе контактна, откровенна, держится несколько напряженно, фон настроения снижен. Охарактеризовала его следующим образом: «на двойку и единицу». Выглядит грустной. Испытывает апатию, ко всему потеряла интерес, особенно к общению, стала малопродуктивной на работе - «совсем нет сил и желания», нарушена концентрация внимания, отвлекается на постоянные тревожные мысли. Боится,

что не сможет сдать требуемый пробный ЕГЭ, опасается из-за этого проблем с руководством школы, постоянно переживает за потенциальные конфликты с родителями своих учеников. Фиксирована на этих мыслях все время. Раздражительна, с трудом сдерживает себя с детьми, настроение ухудшается в вечернее время, в это время начинает ощущать «плиту в груди». Засыпает плохо, «мешают тревожные мысли», аппетит снижен, сексуальное желание снижено. К состоянию критична, ищет помощи. Суицидальные мысли отрицает. Психометрическая оценка: HDRS=18, HARS=27, CGI-S=5.

**Диагноз:** Умеренный депрессивный эпизод с соматическим синдромом (F 32.11).

Пациентке был назначен вортиоксетин в дозе 10 мг/сут. Через 7 дней от начала лечения наблюдалась положительная динамика состояния, стала спокойнее, улучшился процесс засыпания, с 3-4 дня терапии отмечала повышение работоспособности, ощутила прилив сил, появилась «собранность мыслей». После двух недель лечения тревога заметно уменьшилась, страхи утратили характер навязчивых, наладился сон, аппетит, началось восстановление либидо до привычного уровня. На этом этапе у пациентки улучшилась память, снизилась рассеянность, но сохранялся недостаток энергии и сниженное настроение, продолжала переживать за исход планируемой операции. Через три недели терапии тревога исчерпывалась только конкретными поводами, но была преувеличенной, восстановился сон, аппетит, либидо, жалобы сохранялись на снижение настроение и дефицит сил. В связи с этим доза вортиоксетина была повышена до 20 мг/сут и на 28 день лечения состояние больной окончательно вернулось к привычному. Уровень HDRS составлял 2 балла, HARS=2, CGI-S =1, CGI-I = 1. Через 6 недель от начала терапии пациентка жалоб не предъявляла.

Вортиоксетин перносился хорошо, в течение первых двух дней отмечалась небольшая тошнота, которая купировалась самостоятельно. На фоне лечения восстановилось либидо, способность испытывать оргазм оставалась сохранной.

**Анализ случая:** Заболевание развилось у тревожно-мнительной личности, склонной к перфекционизму. У пациентки отягощенная аффективной патологией наследственность (со стороны родственницы второй линии), а также отягощенность соматическим заболеванием – доброкачественным новообразованием щитовидной железы.

Начало заболевания следует отнести к возрасту 36 лет, когда больная с трудом адаптировалась к возобновлению трудовой деятельности после декретного отпуска и к совмещению работы с воспитанием троих детей в условиях развода. Известие о предстоящей операции стало дополнительным триггером развития депрессии. У пациентки имели место сниженное настроение, потеря интереса к общению, работе, утомляемость, потеря уверенности в способности сдать экзамен по русскому языку, убежденность в грядущих проблемах с руководством школы и родителями учеников, трудности сосредоточения, что соответствовало критериям умеренного депрессивного эпизода. Наличие нарушений сна, снижения аппетита и либидо, ухудшения настроения в вечернее время, а также отсутствие удовольствия от прежде любимой работы и занятий со своими детьми, позволяют диагностировать развернутый соматический синдром. На момент обращения в состоянии больной присутствовал выраженный тревожный радикал (HARS=27), что является основанием для выделения тревожно-депрессивного синдрома, как ведущего.

Терапия вортиоксетином переносилась хорошо и была эффективной, для достижения окончательной ремиссии потребовалась суточная доза 20 мг.

## **Клиническая иллюстрация 2**

Больной Р., 33 года, инженер.

**Анамнез** (собран со слов больного): матери больного 55 лет, пенсионерка. По образованию-инженер-оптик, работала по специальности. По характеру мягкая, тревожная. С сыном всегда была в близких отношениях, до сих пор опекает его. Отцу 57 лет, инженер, работал по специальности, в последние годы управляет организованной им фирмой, специализированной на поставках

оптоволоконных кабелей. По характеру спокойный, уравновешенный, с сыном отношения дистантные. Брату 36 лет, проживает с семьей, по характеру вспыльчивый. Со слов пациента, никто из родственников психическими расстройствами не страдал.

Родился 7-месячным, с обвитием пуповины, вес при рождении 2800 г. Находился на искусственном вскармливании. Рос и развивался по возрасту. Детский сад не посещал, воспитывался прабабушкой, часто испытывал беспокойство. Дома был улыбчивым, общительным. Первый класс школы начал посещать в 7 лет, учился «средне», лучше давалась математика. В школу ходил со страхом, «боялся одноклассников», друзей не было. Родители «водили» на каратэ, но занятия в секции не нравились, из-за чего перестал их посещать. Особых увлечений никогда не было. Любил кататься на велосипеде, ездить на речку. Со школьного возраста стал при волнении заикаться, считает, что «это оттого, что брат в детстве сильно пугал». Заикания очень стеснялся, в школе был молчаливым, замкнутым. Посещение занятий часто сопровождалось дискомфортом, на этом фоне появлялись боли в животе, вздутие кишечника, диарея. С 16-летнего возраста стал чувствовать себя «хуже других», был недоволен лицом, всегда сравнивал себя с братом (не в свою пользу).

После школы по совету родителей поступил в Московский энергетический институт, получил специальность инженера, «чтобы работать в семейном бизнесе». Окончив учебу, начал трудовую деятельность в фирме отца и брата, под их руководством.

В 17 лет начал встречаться с девушкой, связь была кратковременной, более длительные отношения (около 5 месяцев) начались в 21 год, далее было еще 2 романа по 6 месяцев. В 2015 году встречался с девушкой, затем жил с ней, но отношениями тяготился, так как в это время был целиком поглощен своим самочувствием и не хотел ей уделять внимание. По этой причине попросил отца перевезти девушку с вещами обратно к родителям.

В детстве переболел ветряной оспой. В 16 лет перенес язву 12-перстной кишки, по этой причине был освобожден от службы в армии. В 20 лет перенес

сотрясение головного мозга. В 22 года был оперирован по поводу варикоцеле. Из-за синдрома раздраженного кишечника бросил курить и употреблять алкоголь.

Профессиональная деятельность для пациента оказалась сильным стрессом, после любого волнения проблемы с желудочно-кишечным трактом усиливались. После того, как в 23 года расстался с девушкой, очень переживал, на этом фоне появилась стойкая диарея, сильно похудел. В этот период на коже волосистой части головы появилось акне, связанное с избытком дигидротестостерона, по поводу чего получал терапию простамолом. Позднее у пациента развилась грибковая инфекция в области заднего прохода, которая плохо поддавалась лечению и причиняла сильный дискомфорт. На этом фоне стал испытывать сильную тревогу, раздражительность, заикнулся на проблемах со здоровьем, боялся, что никогда не выздоровеет, настроение резко снизилось. С этими жалобами в 2013 году впервые обратился в ЦПМИП к врачу психотерапевту. Получал циталопрам в дозе 10 мг/сут в первые 7 дней, далее по 20 мг/сут и эглонил 50 мг 3 раза в день. На фоне проводимой терапии состояние больного улучшилось: стал спокойнее, менее раздражителен, настроение стало более позитивным, ощутимо уменьшилась выраженность диареи и вздутий кишечника, а вместе с этим сократилось количество навязчивых мыслей о здоровье. Однако, через 3 недели от начала лечения узнал о событиях на Матвеевском рынке (драка с дальнейшими масштабными протестами из-за убийства, совершенного приезжими из средней Азии), после чего стал навязчиво думать об этом событии, постоянно обсуждать это с родными, искать информацию о случившемся. Снова стал тревожным, не мог отделаться от опасений, что на него тоже могут напасть, считал, что «в Москве стало очень опасно». Состояние вернулось к относительно стабильному спустя неделю, но жаловался на сильную сонливость, которую связывал с приемом циталопрама, в связи с чем циталопрам был заменен сертралином в дозе 100 мг/сут, впоследствии повышенной до 200 мг/сут. Сертралин переносил хорошо, самочувствие пациента значительно улучшилось и примерно через 2-3 месяца он, не советуясь с врачом, перестал принимать препараты.

В следующий раз больной обратился в ЦПМИП летом 2015 года в состоянии эмоциональной неустойчивости, жаловался на тревогу, навязчивые представления о «страшных событиях», которые с ним могут произойти. По утрам, после пробуждения, сразу возникали приступы паники, сопровождаемые тошнотой и диареей. Частый жидкий стул привел к раздражению и воспалению перианальной области. Внимание пациента было постоянно приковано к ощущениям со стороны желудочно-кишечного тракта, любой дискомфорт в котором вызывал панический страх «остаться с этим навсегда», в попытке успокоиться он многократно звонил матери и обсуждал с ней свое состояние. При осмотре был плаксив, тревожен, погружен в переживания о проблемах с кишечником, подробно жаловался на то, что у него «зловонные газы», стул «рваный», а после еды он испытывает тягостное ощущение, «плохого переваривания пищи». Больному был назначен пароксетин в дозе 10 мг/сут в течение первой недели лечения, с последующим повышением до 20 мг/сут, пипофезин 50 мг/сут 3 раза в день и арапипразол в дозе 5 мг/сут. На фоне приема пароксетина в первые 3 недели отмечалась сонливость, которая впоследствии самостоятельно снизилась. Через 1 месяц от начала терапии чувствовал себя спокойнее, фон настроения характеризовал, как комфортный, начал «появляться интерес к жизни», навязчивые мысли о здоровье стали редкими, потеряли свою «остроту». Сохранялась озабоченность только по поводу ощущения «растирания» в области заднего прохода. Прием арапипразола сопровождался появлением подергивания верхней губы и тремора, что потребовало назначения биперидена в дозе 2 мг/сут 3 раза в день, однако тремор сохранял свою стойкость и вместо арипиразола больному был назначен алимемазин в дозе 5 мг/сут, который пациент впоследствии принимать отказался, ссылаясь на дрожь в руках. В период лечения принял решение расстаться с девушкой, с которой проживал в гражданском браке и переехал к родителям. До сентября 2016 года больной находился на поддерживающей терапии пароксетином, который затем постепенно отменил и чувствовал себя хорошо до декабря 2020 года. В этот период продолжал работать в семейном бизнесе, опасаясь сменить место работы из

страха ответственности и контактов с «чужими работодателями и коллективом», личную жизнь устраивать тоже «побаивался». Зимой 2020 года снова обратился в ЦПМИП с жалобами на плохое настроение, слабость, трудности с засыпанием, бескойный сон, внутреннее напряжение, периодический метеоризм и неустойчивый стул, навязчивые страхи, что кто-нибудь из окружающих проявит к нему агрессию. **Психический статус при осмотре:** внешне опрятен, одет аккуратно, держится свободно, в беседе доброжелателен, контактен, жалобы описывает активно, подробно, откровенно, речь довольно громкая, быстрая, но несколько монотонная, мимика немного однообразная, фон настроения снижен, сильно озабочен ухудшением состояния, опасается серьезного обострения синдрома раздраженного кишечника. Потерял ко всему интерес, испытывает апатию, недостаток энергии. Подавленность нарастает в вечерние часы. К состоянию критичен, в относительно спокойном состоянии понимает необоснованность своей подозрительности и преувеличенность страхов, но на фоне тревоги не может отделаться от опасений. Обманы восприятия, суицидальные мысли отрицает. Просит о помощи.

Аппетит и сексуальное влечение снижены.

**Психометрическая оценка:** HDRS=17, HARS=24, CGI-S – 5 б.

**Диагноз.** Шизотипическое расстройство, неврозоподобная форма (F 21.3).

Получал вортиоксетин в дозе 5 мг/сут в течение первой недели лечения, с последующим повышением до 10 мг/сут, а также алимемазин (2,5 мг 3 раза в день). Уже в конце первой недели лечения пациент отмечал облегчение состояния, в основном за счет уменьшения его тревожного компонента и улучшения качества сна. Через неделю лечения вортиоксетином в дозе 10 мг/сут у больного была полностью купирована бессонница, уменьшилось количество навязчивых страхов и жалоб со стороны желудочно-кишечного страха. Уровень шкалы HARS составлял 12 баллов. Депрессивные проявления достигли уровня легких (HDRS=9). Тревожная симптоматика в процессе лечения редуцировалась быстрее депрессивной, астения и сниженное настроение полностью перестали беспокоить пациента через 4 недели от начала терапии, на этом сроке у больного

сохранялись только опасения причинения ему физического, морального или материального ущерба со стороны окружающих (HDRS=2 балла, HARS=8 балла, CGI-S = 2, CGI-I =2). Осмотр, проведенный через 6 недель от начала лечения, выявил сохранение этих страхов на прежнем уровне и связанное с ними периодического беспокойства, в остальном состояние оставалось стабильным.

Переносимость вортиоксетина в целом была хорошей, отмечались яркие сновидения, которые сохранялись у пациента в течение всего лечения, но не вызывали выраженного дискомфорта. Кроме того, при сохранном сексуальном влечении, несколько увеличилось время, необходимое для получения оргазма.

**Анализ случая:** Больной имеет отягощенный акушерский анамнез: недоношенность, обвитие пуповиной и страдает синдромом раздраженного кишечника. С детства отмечались особенности личности в виде излишней впечатлительности, боязливости. Первые признаки психического неблагополучия начали проявляться в начальных классах школы, когда не мог адаптироваться в коллективе, испытывал страх перед общением, стал заикаться. С возрастом прослеживалось расширение спектра болезненных проявлений: появление на фоне тревоги желудочно-кишечных симптомов, дисморфофобии, подозрительности, ипохондрии, навязчивых страхов, а затем и депрессивных состояний. Полиморфизм невротоподобных проявлений, подозрительность, инфантильность, зависимость от семьи, а также узость интересов и несостоятельность в плане социальных контактов, позволяют верифицировать у пациента невротоподобную форму шизотипического расстройства, в рамках которого развилось депрессивное состояние. Высокий уровень тревоги (HARS=24) является указанием на ведущий тревожно-депрессивный синдром.

Терапия вортиоксетином была безопасной, хорошо переносимой и обеспечила редукцию тревожной и депрессивной симптоматики.

### **Клиническая иллюстрация 3**

Больная К., 53 года, финансист.

Анамнез (собран со слов больной): матери больной 78 лет, в настоящее время на пенсии. Имеет высшее инженерное образование, работала по специальности на заводе, затем перешла в отдел снабжения в одном из министерств. По характеру добрая, довольно тревожная. Страдает гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца. Отцу 80 лет, пенсионер, имеет высшее техническое образование, служил в ФСБ. По характеру спокойный, решительный. Родители расторгли брак много лет назад. Сестре 43 года, в разводе, воспитывает 18-летнего сына. Работает инженером. По характеру-эмоциональная.

Пациентка родилась в срок, от первой беременности. Со слов больной, мать не сразу поехала в роддом после отхождения околоплодных вод, роды протекали сложно и пациентка родилась в асфиксии. Росла и развивалась правильно. Воспитывалась бабушкой, детский сад не посещала. Перенесла ветряную оспу, гепатит А. С детства была ответственной. В школу с углубленным изучением французского языка поступила в 7 лет, успевала хорошо, лучше давалась математика, чем гуманитарные предметы. Всегда любила читать, училась игре на фортепиано, гитаре. Активно участвовала в общественной жизни, состояла в Совете дружины. Любила ездить в пионерские лагеря. Была общительной, имела двух близких подруг.

После школы окончила Бауманский институт, факультет машиностроения, затем работала по специальности, в 90-е годы обучилась на финансиста перешла работать в финансовую сферу, где работает в настоящее время. В 26 лет вышла замуж, в 27 лет родила сына. Отношения в семье были хорошими, теплыми, больная со своей семьей проживает в 4-х комнатной квартире с супругом, матерью, сестрой и племянником. Сын был добрым, мягким, начитанным, но «ведомым», его дед по линии мужа страдал шизофренией. В 21 год сын впервые был госпитализирован в психиатрическую больницу с психозом, куда впоследствии попадал каждый год в течение последних 10 лет. На фоне заболевания сын стал употреблять наркотики, бросил работу, воровал из дома деньги и вещи, неоднократно госпитализировался в наркологическую клинику,

состоял на учете в наркологическом диспансере. Пациентка постоянно занималась лечением сына, следила за его состоянием, контролировала прием препаратов, держала связь с его лечащими врачами, организовывала госпитализации в периоды обострения. Периодически сын высказывал мысли о суициде. В мае 2019 года больная заметила у сына нарастающую подавленность, но не стала связываться с психиатром из психиатрической клиники («уже не было никаких сил»), а настаивала на обращении в наркологический диспансер. Сын этому долго сопротивлялся, но согласился. Сказав матери, что идет в диспансер, поднялся на 14 этаж соседнего дома и выбросился с балкона.

На 40 день после смерти сына, на фоне горя, больная обратилась за помощью в ООО «ЦПМИП».

Психический статус при осмотре: внешне опрятна, одета аккуратно, в беседе дружелюбна, откровенна. Когда начала рассказывать о случившемся, сразу заплакала и продолжала плакать большую часть приема. Винит в самоубийстве сына только себя: «я убила его, я ничего не сделала, я отняла у бабушек внука, забрала у них отдушину». «Я осталась сидеть на диване, когда сын уходил, хотя промелькнула мысль о том, что надо его удержать, но подумала: «Пускай, не могу больше». Настроение свое охарактеризовала как «ужасное», рассказала, что ее тяготит чувство вины, постоянные воспоминания о сыне - «все напоминает о нем», отвлекает в какой-то мере только работа. С профессиональными обязанностями справляется, апатии к профессиональной деятельности не ощущает. «Работа хоть как-то отвлекает». Мышление последовательное, память сохранна. К состоянию критична, ищет помощи - «сама не могу восстановиться». Суицидальные мысли отрицает.

Ежедневно просыпается в 4 утра, заснуть после пробуждения удается в течение часа. Снятся кошмары, видит в сновидениях кровь на потолке в комнате сына (при жизни он вводил внутривенно так называемые «соли», запрокидывал при этом руку вверх, отчего кровь брызгала на потолок и стены). Испытывает тошноту, когда появляется тревога. Аппетит, сексуальное желание снижено.

**Психометрическая оценка:** HDRS=13, HARS=24, CGI-S = 4.

**Диагноз.** Пролонгированная депрессивная реакция (F 43.21).

Получала вортиоксетин в дозе 10 мг/сут. В конце первой недели терапии в первую очередь стала отмечать, что стала спокойнее, меньше плачет. Раннее пробуждение «сдвинулось» на 5.30 утра, стала иногда после этого засыпать, прекратились кошмарные сновидения. К концу второй недели лечения тревожная симптоматика продолжала редуцироваться, уменьшилась тошнота, но переживание горя и сильного чувства вины по-прежнему сохранялись и сильно беспокоили пациентку, в связи с чем доза вортиоксетина была повышена до 20 мг/сут. К концу третьей недели терапии тревога приобрела чисто ситуативный характер, ранние пробуждения сместились на 3.00, но стала сразу засыпать. Настроение оставалось плохим, но стало стабильным, чувство вины несколько уменьшилось, стала критичнее воспринимать произошедшее и свою роль в этом. Навязчивые тягостные воспоминания о сыне стали более контролируемы, появилась способность от них отвлекаться. В этот период восстановился аппетит. Через 28 дней лечения больная не предъявляла жалоб на тревогу, настроение свое описывала как «никакое», соответствующее случившемуся, чувство вины возникало только при упоминании темы смерти сына. Работоспособность была хорошей. Уровень HDRS=4, HARS=5, CGI-S=1, CGI-I=1. Клинический осмотр, произведенный через 6 недель от начала лечения, показал сохранение стабильности состояния пациентки на прежнем уровне. С учетом пережитого горя, свое самочувствие она считала приемлемым и восстановленным, строила планы на отпуск и ремонт в комнате покойного сына.

Вортиоксетин переносился хорошо, в первые 7 дней лечения отмечалось появление небольшой внутренней дрожи, которое купировалось самостоятельно. Либидо осталось на прежнем, доблезненном, сниженном уровне, при этом способность испытывать оргазм была сохранной.

**Анализ случая:** депрессивное состояние развилось у синтонной личности впервые, в течение первого месяца после пережитой утраты. Содержание переживаний исчерпывалось исключительно характером психотравмирующей ситуации и не распространялось за ее пределы. В состоянии доминировало горе и

чувство вины за случившееся, также был выражен тревожный радикал (HARS=24), при этом общее функционирование было, в целом, сохранным. Депрессия достигала легкой степени тяжести. Это позволило отнести состояние пациентки к пролонгированной депрессивной реакции (F 43.21).

Терапия вортиоксетином была хорошо переносимой, серьезных нежелательных явлений у больной не возникло. Редукция тревожной симптоматики опережала редукцию депрессивных проявлений, которые, в силу ситуации, были более стойкими, что потребовало коррекции дозы вортиоксетина спустя 2 недели от начала лечения. Через 6 недель была достигнута ремиссия состояния при сохранении подпороговых симптомов депрессии и тревоги, обусловленных психотравмой.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отмечается рост количества пациентов с депрессивными расстройствами в амбулаторном звене [209], но при этом сохраняется неудовлетворенность имеющимися терапевтическими подходами и необходимость оптимизации лечения этих состояний [59, 96]. Низкая приверженность лечению у амбулаторных пациентов, обусловленная частым отсутствием улучшения и возникновением побочных эффектов при использовании антидепрессантов первой линии [62, 90, 189], препятствует достижению ремиссии и приводит к формированию затяжных и рецидивирующих депрессивных состояний [158].

Мультимодальный механизм вортиоксетина определяет более широкий, по сравнению с СИОЗС, терапевтический спектр и преимущество по скорости антидепрессивного действия [132, 163, 157], а также хороший профиль безопасности и переносимости [163, 175]. Эти свойства вортиоксетина могут способствовать повышению эффективности лечения депрессивных состояний у амбулаторных пациентов.

Анализ литературных источников показал, что особенности психопатологии депрессивных расстройств у больных, обращающихся в первичное звено психиатрической помощи, представлены в небольшом числе публикаций. Так же мало освящена и тема лечения таких пациентов: поиск данных об эффективности вортиоксетина при терапии депрессий в амбулаторном звене в доступной на настоящий момент отечественной литературе не дал результата. Ограничено и число исследований, в которых производилось прямое сравнение эффективности вортиоксетина и СИОЗС.

Настоящее исследование было направлено на уточнение клинико-психопатологических особенностей депрессивных расстройств непсихотического уровня в амбулаторной практике, изучение эффективности и безопасности

вортиоксетина в сравнении с циталопрамом при лечении этих состояний и разработку оптимальных подходов к выбору психофармакотерапии у таких пациентов. Кроме того, были определены прогностические параметры, значимые для течения и исхода депрессий непсихотического уровня.

В соответствии с этими задачами критерии *включения* больных в исследование были следующими:

1. Пациенты, имеющие депрессивные расстройства в рамках псевдоневротической шизофрении (F 21.3), расстройства адаптации (F43.2), аффективных расстройств (F32, F33, F34.1)

2. Непсихотический уровень психопатологических проявлений на всем протяжении заболевания

3. Наличие информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании

4. Возраст пациентов от 18 до 60 лет

5. Соматическое благополучие пациента

Критериями *невключения* в исследование были: психотические состояния, биполярные аффективные расстройства, отсутствие информированного согласия, возраст младше 18 лет или старше 60 лет, коморбидные аддикции, органическое поражение головного мозга, декомпенсированные соматические заболевания, беременность, кормление грудью, аутоиммунные, инфекционные и хронические воспалительные заболевания.

Согласно критериям включения было обследовано 134 амбулаторных пациента с депрессивными состояниями, из них 108 больных женского пола и 26 мужского.

Депрессивное состояние 51 обследуемого протекало в рамках псевдоневротической шизофрении (38,1%), в 50 случаев оно развивалось в рамках расстройств адаптации (37,3%), которое было представлено гораздо чаще пролонгированной депрессивной реакцией (F43.21) (82% – 41 случай из 50) и значительно реже кратковременной депрессивной реакцией (F43.20) (n= 9 – 6,7%). Аффективные расстройства были диагностированы у 33 больных (24,6%):

F32.10 в 14 случаях (10,4%); F32.11 в 4 случаях (3%); F 33.11 в 4 случаях (3%); по 3 случая (2,2%) были представлены F33.10 и F33.00; F32.00 в 2 случаях (1,5%); F34.1, F33.01 и F32.2 по 1 случаю (0,7%) соответственно.

Таким образом, среди обследуемых преобладали больные с эндогенными депрессиями – 62,7% (84 больных из 134). При этом аффективные расстройства чаще были представлены депрессивными эпизодами умеренной степени тяжести (25 из 33 случаев, 75,8%). Легкая степень тяжести отмечалась гораздо реже – только у 7 больных из 33 (21,2%): в 5 случаях это были депрессивные эпизоды, в 1 случае была диагностирована дистимия. Тяжелый депрессивный эпизод был диагностирован только в 1 случае. Эти результаты отличаются от данных, полученных в исследованиях других авторов, в соответствии с которыми наибольшее количество амбулаторных пациентов страдало рекуррентными аффективными расстройствами легкой и средней степени тяжести [5, 12, 19]. На сходную частоту лёгкой и умеренной степени депрессии указывают и результаты изучения непсихотических депрессий в условиях психоневрологического диспансера. Нозологические выводы этой работы соотносятся с данными настоящего исследования: они продемонстрировали распространенность депрессивных состояний в рамках расстройств адаптации, равную 36,67% и аффективных расстройств (депрессивных эпизодов), равную 30% [26].

У больных с псевдоневротической шизофренией средняя степень тяжести депрессии преобладала и составляла 60,8% случаев, практически у трети пациентов была выявлена тяжелая депрессия (27,5%). Полученные данные демонстрируют меньшую представленность тяжелых форм депрессии у обследованных амбулаторных больных по сравнению с пациентами с шизотипическим расстройством, наблюдавшимися в психоневрологическом диспансере, у которых тяжелые депрессии отмечались в 53,3 %, а умеренные и переходные от умеренных к тяжелым – в 26,7 % случаев [11]. Вместе с тем настоящее исследование подтверждает высокую частоту депрессивных состояний среди лиц, страдающих шизотипическим расстройством, выявленную ранее другими авторами, представившими данные о наличии симптомов депрессии в

96,1% случаев этого заболевания [10], а также о 35 % распространенности шизотипического расстройства среди лиц с невротической депрессией [34].

После установления диагноза больным назначалось психофармакологическое лечение – вортиоксетин в начальных суточных дозах от 5 до 10 мг/сут или циталопрам от 10 до 20 мг/сут.

Больные из основной группы (n=71) получали вортиоксетин, 45 из них страдали депрессиями эндогенного происхождения (15 обследуемых с аффективными расстройствами и 30 обследуемых с шизотипическим расстройством) и 26 больных с расстройствами адаптации.

В группе сравнения (n=63) назначался циталопрам. У 39 больных из контрольной группы депрессивное состояние было эндогенного генеза (18 обследуемых с аффективными расстройствами и 21 обследуемый с шизотипическим расстройством) и у 24 пациентов протекало в рамках расстройств адаптации.

Были проанализированы социально-демографические характеристики пациентов и клинико-психопатологические особенности их состояния, с использованием психометрических шкал (HDRS, HARS, CGI-S) оценена тяжесть исходного состояния.

Клиническая динамика в процессе проводимого лечения анализировалась в течение 6 недель. Контрольные осмотры с применением психометрических шкал проводились на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й день терапии, а на 42-й день состояние пациентов оценивалось только клинически. На всех этапах исследования велась регистрация нежелательных побочных явлений.

Эффективность вортиоксетина и циталопрама сравнивалась отдельно в 1-ой и 2-й группе, куда были включены больные с депрессивными состояниями эндогенного происхождения, и в 3-й и 4-й группе, куда были включены больные с депрессией в рамках расстройства адаптации. Больным из 1-й и 3-й группы был назначен вортиоксетин, больным из 2-й и 4-й – циталопрам.

Перед статистическим анализом клинической динамики сравниваемые группы по всем характеристикам были проверены на однородность.

Переносимость использованных антидепрессантов сравнивалась в 2-х сводных группах (получавших вортиоксетин и циталопрам), в которые пациенты были объединены без учета нозологии.

Для формирования оптимальных подходов к терапии непсихотических депрессий у амбулаторных пациентов, были проанализированы используемые дозировки сравниваемых антидепрессантов, а также выделены факторы, позволяющие уже на начальных этапах лечения выбирать адекватные для достижения ремиссии дозы.

Кроме того, были определены прогностические параметры, значимые для течения и исхода депрессий непсихотического уровня.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

Анализ социально-демографических характеристик наблюдаемых пациентов показал, что возраст обследованных варьировал от 19 до 59 лет и в среднем составил  $32,7 \pm 9,9$  лет. Большинство пациентов входили в возрастную группу от 26 до 39 лет – 57% и имели высшее или неоконченное высшее образование. 62,7% больных имели постоянную работу. Это согласуется с результатами, полученными другими исследователями, согласно которым лица с непсихотическими депрессивными расстройствами являлись представителями социально активной части населения и имели высокий уровень образования и профессиональной реализованности [5, 12, 38].

Изучение семейного положения больных выявило, что больше половины пациентов (54,5%) были разведенными, вдовыми или не состоящими в браке, что подтверждает данные E. Rancans, et al., (2020) о том, что расстройства настроения наиболее характерны для лиц разведенных или вдовых [131]. Эти факты могут свидетельствовать о негативном влиянии депрессии на социальные связи и, наоборот, о важности семьи для сохранения здорового эмоционального фона.

Отягощенная наследственность по психическим заболеваниям была зарегистрирована у 78 (58,2%) больных, при этом у 24,6% (n=33) психические расстройства отмечались у нескольких родственников. В структуре

наследственных психических нарушений в 37 случаях был выявлен алкоголизм, в 22 случаях – аффективные и невротические расстройства; также одинаково часто – в 19 случаях, выявлены шизофрения и психопатии; у 7 пациентов в семье были случаи совершения самоубийств; у 2 больных родственники употребляли опиаты.

Отягощенный акушерский анамнез был у 29 пациентов (21,6%), об отсутствии каких-либо нарушений перинатального периода сообщили 17 пациентов (12,7%), большая часть больных (65,7%, n=88), не располагала такой информацией.

Более чем в половине случаев (56,7%, n=76) больные связывали развитие своего патологического состояния с действием провоцирующих факторов, среди которых превалировали значительные трудности в профессиональной или образовательной сферах – 22,4% (n=30). Больные псевдоневротической шизофренией считали (n=26, 19,4%), что их состояние во многом было связано с проявлениями их заболевания, значительно снижавшими их качество жизни, что соотносится с полученной ранее средне-низкой оценкой персонального и социального функционирования 77,1% больных с юношескими депрессиями, имеющими в своей структуре аттенуированные психотические симптомы [29].

17,2% больных (n=23) сообщали о серьезных конфликтах в семье и столько же пациентов о ситуации измены партнера и/или развода. Собственные тяжелые соматические заболевания или возникшие у близких, были названы в качестве причины депрессии в 11,2% случаев (n=15). 7 пациентов (5,2%) переживали горе, связанное с потерей близкого. С гормональной перестройкой организма вследствие наступления климакса или рождения ребенка связывали свое состояние 6 женщин (4,5%). Борьба с бесплодием в качестве пускового момента депрессии была названа 4 женщинами (3%). Аутохтонное начало депрессивного состояния отмечалось только в 19,4% случаев (n=26).

Анализ наблюдаемых психопатологических проявлений выявил, что наряду с гипотимией, апатией, ангедонией, астенией, снижением концентрации внимания, облигатным симптомом депрессивных состояний была тревога, носившая как неспецифический характер (97%, n= 130), так и специфический,

опосредованный паническими атаками (11,9%), социофобическими проявлениями (9,7%), обсессивно – компульсивными симптомами (8,2%), дисморфофобией (4,5%), компульсивным перееданием (3,7%), ипохондрической фиксацией (2,2%). Кроме того, у части обследуемых тревога присутствовала в виде физических эквивалентов: синдрома раздраженного кишечника (9%), субфебрилитета (2,2%), цефалгий (0,7%) и учащенных позывов на мочеиспускание (0,7%). Клинически значимая тревога была зарегистрирована среди всех нозологических категорий. Средние суммарные значения HARS для больных псевдоневротической шизофренией составили  $22,3 \pm 0,7$ , для больных аффективными расстройствами –  $21,4 \pm 1,0$  и для больных расстройством адаптации  $17,5 \pm 0,5$  балла. Это позволило сделать вывод о том, что у всех пациентов ведущим синдромом был тревожно-депрессивный, что отличается от представленных ранее данных, свидетельствующих о его меньшей представленности – 25% [5], но его преобладании по данным других авторов: его доля составляла 29,6% [26], 34,6% [12], 38,3% [40] и 50,3% [43]. При этом данные настоящего исследования согласуются с полученными ранее в отношении депрессий в рамках шизотипического расстройства, согласно которым тревожный аффект присутствовал у 96,1% больных [10] и соотносятся с данными, касаемыми депрессий, связанных со стрессом, около половины из которых относились к тревожному или тоскливо-тревожному типу.

Далее производилась оценка клинической динамики на фоне лечения вортиоксетином и циталопрамом. Во всех изучаемых группах под действием сравниваемых препаратов на всех этапах наблюдения происходили статистически значимые изменения показателей шкалы HDRS и HARS ( $p < 0,0001$ ). После получения подтверждения наличия клинического эффекта от терапии, эффективность вортиоксетина и циталопрама сравнивалась между группой 1 и 2, и группой 3 и 4.

Перед сравнением эффективности используемых антидепрессантов была проверена однородность группы 1 и 2 и группы 3 и 4 по социально-демографическим характеристикам, анамнестическим сведениям,

количественным данных (длительности заболевания, длительности текущего депрессивного состояния, возраста манифестации болезни и количества наблюдаемых симптомов), характеру наблюдаемой симптоматики и проявлениям депрессии (суточных колебаний настроения, деперсонализации, сенситивным идеям отношения, витальной тоски), а также тяжести исходного состояния. Выявленные отличия не были принципиальны для дальнейшего анализа: группа 2 включала больше больных с сопутствующими заболеваниями (на 19,3%;  $p = 0,0211$ ) и с перинатальной патологией (на 29,2%;  $p = 0,0009$ ), чем группа 1. В группе 4 (по сравнению с группой 3), было больше число лиц с наследственной отягощенностью ( $p=0,0193$ ) и переживанием измены или развода ( $p=0,0038$ ) в качестве триггера. Трудности в учебной или профессиональной сфере чаще отмечались в группе 3 ( $p=0,0283$ ), чем в группе 4. Кроме того, в группе 4 длительность заболевания была больше в среднем на 2,9 мес. ( $p = 0,0177$ ), чем в группе 3.

При этом по остальным параметрам группа 1 была идентична группе 2, равно как группа 3 – группе 4 ( $p>0,05$ ), что позволяет сделать вывод об объективности дальнейшего сравнительного анализа.

При сравнении клинической динамики в группе 1 и 2 было выявлено преимущество вортиоксетина над циталопрамом по скорости противотревожного действия в первые 3 недели терапии. В частности, на 7 день лечения значение HARS в группе 2 по отношению к группе 1 было больше в среднем на 2,9 балла ( $p = 0,0043$ ), на 14-й день - на 2,4 балла ( $p = 0,0047$ ), через 21 день - на 1,4 балла ( $p = 0,0183$ ).

В группе 3 и 4 вортиоксетин также обеспечил более быструю редукцию тревожной симптоматики в первые 3 недели терапии. Значение шкалы HARS на 7-й день лечения в группе 4 было в среднем на 2,3 балла выше, чем в группе 3 ( $p = 0,0311$ ), на 14-й день - на 2,1 балла ( $p = 0,0123$ ), на 21-й день - в среднем на 1,3 балла ( $p = 0,0424$ ). На 28-й день терапии анксиолитическая активность вортиоксетина и циталопрама была одинаковой (уровень  $p >0,05$ ).

Антидепрессивное действие вортиоксетина было более выраженным только после 1-й недели лечения в группе 1 по сравнению с группой 2 ( $p=0,0440$ ), на всех остальных этапах наблюдения различий в эффективности между препаратами найдено не было. Средние значения шкалы CGI-I и CGI-S на 28-й день терапии в группе 1 и 2 и в группе 3 и 4 статистически не различались (уровень  $p > 0,05$ ).

Также было произведено сравнение группы 1 и 2 и группы 3 и 4 по количеству пациентов с уровнем шкалы CGI-S  $\geq 2$  и CGI-I  $\geq 2$  на 28-й день терапии и по количеству больных с остаточными симптомами через 6 недель наблюдения. По количеству пациентов с неполной ремиссией отличия найдены не были (уровень  $p > 0,05$ ), что свидетельствует о равной конечной эффективности вортиоксетина и циталопрама.

Полученные данные соотносятся с результатами проведенных на сегодняшний день исследований, которые признали эффективность вортиоксетина равной антидепрессантам первой линии [83, 93, 109, 218]. При этом был зарегистрирован более выраженный противотревожный эффект вортиоксетина в течение первых трех недель терапии, и практически одинаковая с циталопрамом скорость редукции депрессивной симптоматики, в то время как в работе Schwasinger-Schmidt Т.Е., Macaluso М. (2019) указывается, наоборот, на более быстрый антидепрессивный эффект вортиоксетина при сравнении с венлафаксином XR [183]. То, что при сравнении с антидепрессантом сбалансированного действия циталопрамом, вортиоксетин обладает, действительно большим анксиолитическим потенциалом, подтверждает данные предыдущих исследований, направленных на изучение противотревожных возможностей вортиоксетина [51, 231]. Более быстрый анксиолитический эффект вортиоксетина, по сравнению с антидепрессивным, был зарегистрирован и при использовании его для лечения амбулаторных пациентов с депрессией, что продемонстрировали данные исследования Барыльник Ю.Б., Паращенко А.Ф., Филиппова Н.В., с др., (2018) [22].

Далее были оценены используемые суточные дозы вортиоксетина и циталопрама в сравнительном аспекте в каждой из групп. Анализ данных показал,

что в группе 2 на первой неделе использовалась более низкая доза средняя циталопрама, что объяснялось тем, что во 2-й группе у части пациентов были панические атаки, поэтому терапия начиналась с более низких дозировок. На 2, 3 и 4 неделе в группе 1 и 3 и группе 2 и 4 были использованы аналогичные дозировки препаратов. Множественные попарные сравнения группы 1 и 3, и 2 и 4 на 2-й, 3-й и 4-й неделе лечения подтвердили эти результаты (уровень  $p > 0,05$ ) и показали, что пациентам с эндогенными депрессиями и реактивными депрессиями потребовались аналогичные суточные дозы препаратов. Для дополнительной объективизации сравнения используемых доз вортиоксетина и циталопрама, статистические расчеты были произведены в эквиваленте таблеток, не выявившие различий.

Также не было выявлено статистически значимых различий между группой 1 и 2 и группой 3 и 4 по проценту больных, получавших максимальную терапевтическую суточную дозу на 2-й, 3-й, и 4-й неделе лечения ( $p > 0,05$ ). Таким образом, за исключением первой недели, на всех этапах наблюдения использовались идентичные терапевтические дозы вортиоксетина и циталопрама.

Изучение безопасности и переносимости используемых препаратов показало, что в течение всего периода наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая возникновения серьезных нежелательных явлений, как и случаев выбывания из исследования по причине возникновения выраженных побочных эффектов. В группах больных, получавших вортиоксетин и циталопрам, побочные эффекты наблюдались одинаково часто: у 56 (78,9%) больных и 45 (71,4%) пациентов соответственно ( $p=0,3181$ ). Самым частым нежелательным явлением в начале лечения была тошнота, которая при использовании вортиоксетина отмечалась в 43,7% случаев и при приеме циталопрама - в 41,3% случаев ( $p=0,7798$ ). Частое возникновение преходящей тошноты, выявленное в настоящем исследовании, соотносится с данными, полученными в процессе метаанализа D.S. Baldwin, L. Chrones, I. Florea (2016) и в исследовании J. Zheng, Z. Wang, E. Li (2019) [204, 232].

Вторым по частоте встречаемости было усиление тревоги, также возникавшее в начале терапии: 19,7% для вортиоксетина и 22,2% для циталопрама ( $p=0,7220$ ). Эти результаты отличаются от результатов, представленных M. Okada, R. Matsumoto, Y. Yamamoto, et al., (2021), согласно которым частота обострения тревоги в пуле побочных реакций, спровоцированных вортиоксетином, составляет только 3,5% [106], что может объясняться ограниченностью выборки настоящего исследования.

Одинаково часто пациенты сообщали о снижении аппетита: 8,5% для вортиоксетина и 7,9% для циталопрама ( $p=0,9138$ ).

В группе пациентов, принимавших циталопрам, по сравнению с группой, где использовался вортиоксетин, чаще встречалась сонливость: 20,6% против 8,5% ( $p=0,0436$ ). Зевота возникала только при приеме циталопрама - в 6,4% случаев ( $p=0,0311$ ). Более низкая вероятность сонливости и зевоты в случае использования вортиоксетина, связанная, вероятно, с активацией им нейротрансмиссии ацетилхолина и гистамина, подтверждает актуальность его использования в амбулаторной практике, о чем ранее сообщали в своей работе М.Ю.Дробижев с др. (2017) [99].

Головная боль отмечалась только в группе, где применялся вортиоксетин – у 7% больных ( $p=0,0318$ ).

В целом, профиль переносимости вортиоксетина был схожим с профилем переносимости циталопрама, относящемуся к препаратам первой линии, на что указывали предыдущие исследователи [93, 153, 161], но в группе пациентов, принимавших циталопрам, побочные эффекты регистрировались продолжительнее ( $12,58 \pm 10,98$  дней), чем в группе пациентов, получавших вортиоксетин ( $10,59 \pm 11,97$  дней) – в среднем на 2 дня ( $p = 0,0216$ ).

При изучении побочных эффектов сравниваемых препаратов особое внимание было уделено сексуальной дисфункции, как одному из факторов, приводящих к потенциальному прекращению терапии. Применение вортиоксетина у большей части пациентов позволяет сохранить либидо (59,2%), а у 32,4% пациентов - восстановить его. Сохранность либидо на фоне приема

циталопрама отмечалась лишь в 34,9% случаев, а восстановление сниженного либидо регистрировали только в 3,2% случаев. Низкое либидо на фоне терапии вортиоксетином было только у 1 обследуемого (1,4%), в то время как на фоне приема циталопрама снижение влечения отмечалось у 36,5% пациентов, а его полное подавление – у 14,3% больных. Нарушение оргастической функции при использовании вортиоксетина отмечалось в 8,6% случаев против 38,1% случаев для циталопрама. При этом, на фоне приема вортиоксетина сохранялась способность испытывать оргазм в 91,6% случаев, в то время как на фоне приема циталопрама этот показатель составлял 20,6%. Затруднение достижения оргазма циталопрам вызывал также значительно чаще, чем вортиоксетин (55,6% против 7%) и значительно чаще приводил к аноргазмии (23,8% пациентов против 1,4%). Все описанные отличия были статистически достоверны ( $p < 0,0001$ ).

Полученные данные подтвердили результаты зарубежных исследований о благоприятном профиле вортиоксетина в отношении сексуальной функции [61, 81]. Свойство вортиоксетина оказывать щадящее, а иногда и восстанавливающее влияние на сексуальную сферу, позволяет рекомендовать этот препарат при лечении депрессивных расстройств у пациентов, заинтересованных в сохранении полноценной интимной жизни.

На следующем этапе исследования было произведено выделение факторов, имеющих прогностическое значение для результатов лечения. В частности, были определены параметры, влияющие на формирование неполной ремиссии, которая считалась таковой при значении CGI-S  $\geq 2$  и CGI-I  $\geq 2$  на 28-й день терапии, а также при наличии остаточных симптомов через 6 недель лечения. Для этих зависимых переменных использовалось однофакторное прогнозирование с отбором ключевых показателей развития рисков неполной ремиссии, а также формирование рискованных классов этого целевого события и их ранжирование (метод «дерева классификации»). Прогнозное качество построенных деревьев-решений оценивалось такими характеристиками, как AuROC, чувствительность и специфичность.

С помощью однофакторного прогнозирования было определено, что ключевыми факторами значения CGI-S $\geq$ 2 на 28-й день лечения с уровнями абсолютного риска в 52,5% , 75% и 36% являются возраст манифестации болезни < 19 лет, наличие сенситивных идей отношения и значение шкалы HARS на 14 день  $\geq$  8. Таким образом, начало заболевания в юношеском и более раннем возрасте, сенситивные идеи отношения и симптомы тревоги, регистрируемые после двух недель терапии – предикторы неполного выздоровления. Эти же ключевые факторы статистически значимо влияли на целевой показатель «CGI-I $\geq$ 2 на 28 день лечения», также повышая риск его наличия в 4,1, 3,8 и 8,7 раз соответственно.

С помощью дерева-решений была выделена комбинация факторов, определяющая наиболее высокий риск значений шкалы CGI-S $\geq$ 2 на 28-й день терапии. Она состояла из сочетания двух признаков: «возраст манифестации болезни < 19 лет» и «длительность настоящего депрессивного состояния, мес.  $\geq$  12», при наличии которых полное выздоровление не будет достигнуто с вероятностью 65%. Это может свидетельствовать о том, что начало заболевания в юношеском и более раннем возрасте и отсроченное начало лечения препятствуют ремиссии, что подчеркивает важность своевременной диагностики и терапии депрессивных состояний. Наименьший уровень риска неполного выздоровления (0%, объем группы = 17) наблюдается для пациентов моложе 39 лет с началом заболевания  $\geq$ 19 лет и легкой степенью депрессии (исходный уровень HDRS<13).

С помощью метода «дерева классификации» был определен высокорисковый класс значения CGI-I $\geq$ 2 на 28-й день терапии с объемом группы в 7 человек. Уровень риска в 71,4% отмечался при комбинации следующих факторов: «возраст манифестации болезни <19» и «возраст манифестации болезни <13». Полученные данные подтвердили ранее сделанный вывод о том, что начало заболевания в юношеском и подростковом возрасте препятствует достижению выраженного улучшения при лечении депрессивных состояний непсихотического уровня. Наименьший уровень риска неполного выздоровления (6,8%, объем группы 73 человека) можно ожидать у пациентов с комбинацией «возраст

манифестации болезни  $\geq 19$ » и средней степенью тяжести депрессии (исходный уровень HARS  $< 23$ ).

С помощью однофакторного прогнозирования целевого показателя «наличие остаточных симптомов», регистрируемого через 6 недель от начала лечения, было выделено два ключевых фактора с уровнями абсолютного риска более 78,8%: «CGI-S на 28-й день  $\geq 2$ » и «CGI-I на 28-й день  $\geq 2$ », каждый из которых повышает вероятность остаточных симптомов более чем в 39,8 раза. Из этого можно сделать вывод, что если к концу четвертой недели лечения имеют место быть такие значения шкалы CGI-S и CGI-I, то состояние не улучшится к концу шестой недели лечения и через 4 недели таким пациентам необходима дополнительная коррекция состояния.

Метод «деревья классификации» определил высоко рисковый класс целевого события «наличие остаточных симптомов через 6 недель от начала лечения» на основе комбинации факторов «возраст манифестации болезни  $< 19$ » и «исходный уровень HDRS  $< 14$ ». Сочетание раннего начала заболевания и средняя тяжесть депрессии определяют высокий риск сохранения остаточных болезненных симптомов через 6 недель от начала терапии – 83,3%. Это подчеркивает важность своевременного лечения психических расстройств. Самый низкий риск (6,8%, объем группы = 44) наличия остаточных симптомов в конце 6 недели лечения наблюдается у больных с депрессией эндогенной природы, у которых манифестация болезни произошла после 19 лет.

Среди выделенных прогностических факторов, предрасполагающих к неполной ремиссии, обращает на себя внимание значимость возраста дебюта заболевания, что подтверждает данные Ю.С. Фатеева, В.В. Мигалиной и В.Г. Каледы (2022) о высоком риске хронического течения депрессий в юношеском возрасте [36].

Для выявления оптимальных сроков коррекции доз изучаемых антидепрессантов попарно сравнивались средние значения шкалы HDRS и HARS между периодами их регистрации. Было определено, что в наблюдаемых группах отсутствовали статистически значимые различия по показателям HDRS и HARS

между днем первого визита и 7-м днём, между 7-м и 14-м днём, между 14-м и 21-м днём, а также между 21-м и 28-м днём. Таким образом, первых достоверных результатов лечения вортиоксетином и циталопрамом целесообразно ожидать не ранее, чем через 2 недели, а значит, коррекция терапевтической дозы этих препаратов должна производиться не ранее этого срока.

Для выработки алгоритма максимально быстрого назначения оптимальной дозы используемого антидепрессанта было также использовано однофакторное прогнозирование и метод «дерево-решений», с помощью которых были определены факторы, значимо влиявшие на применение максимальной дозировки вортиоксетина (20 мг/сут) и циталопрама (40мг/сут) на 4-й неделе лечения.

Однофакторное прогнозирование позволило определить три ключевых фактора применения максимальной терапевтической дозы на 4-й неделе: «HDRS на 14-й день  $\geq 8$ », «HARS на 7-й день  $\geq 12$ » и HARS (14 день)  $\geq 8$  с уровнями абсолютного риска в 55,1%, 54,4% и 55,9% соответственно. Их наличие повышает вероятность использования максимальной суточной дозы антидепрессанта на 4-й неделе» в 5,1, 4,5 и 3,5 раза. Учет этих факторов позволит принять решение о коррекции дозы, начиная с 14 дня терапии, а это позволило бы ускорить выздоровление.

Метод дерево-решений позволил выделить наиболее высокорисковый класс (77,8%, объем группы = 27) применения максимальной суточной дозы антидепрессанта на 4-й неделе. Это были больные со следующей комбинацией факторов: «HDRS на 14-й день  $\geq 8$ », «HARS на 21-й день  $\geq 8$ » и «принадлежность к группе 2, 3 и 4».

Таким образом, выделение предикторов эффективности фармакотерапии непсихотических депрессивных расстройств обеспечивает прогностические возможности на этапе коррекции лечения, которую можно осуществлять в более ранние сроки для достижения качественных и стойких ремиссий.

## ВЫВОДЫ

1. Нозологическая структура депрессий непсихотического уровня в изученной выборке амбулаторных больных неоднородна и представлена разными диагностическими категориями: шизотипическим расстройством в 38,1% случаев, аффективными расстройствами в 24,6% случаев и расстройствами адаптации в 37,3% случаев. Психопатологическое содержание выявленных депрессивных состояний характеризуется значительной выраженностью тревоги.

2. Вортиоксетин имеет преимущество над циталопрамом по выраженности антидепрессивного действия на первой неделе терапии депрессий, диагностированных в рамках аффективных расстройств и шизотипического расстройства, и по выраженности анксиолитического действия на протяжении первых трех недель лечения депрессий всех выявленных нозологических категорий

3. Вортиоксетин обладает благоприятным профилем переносимости с рядом преимуществ над циталопрамом. Его применение значительно реже связано с появлением сексуальной дисфункции, а другие нежелательные явления, возникающие в процессе терапии вортиоксетином, быстрее купируются.

4. Предикторами высокого риска неполной ремиссии депрессивного состояния через 6 недель терапии являются следующие факторы:

– исходный легкий уровень депрессии ( $\text{HDRS} < 14$ ) в комбинации с возрастом начала заболевания до 19 лет (риск составляет 83,3%)

– недостижение выраженного улучшения и полного выздоровления на 28 день терапии ( $\text{CGI-S} \geq 2$  и  $\text{CGI-I} \geq 2$ ), с риском неполной ремиссии в 78,8%.

Риск значений  $\text{CGI-S} \geq 2$  и  $\text{CGI-I} \geq 2$  на 28 день лечения определяется возрастом манифестации болезни  $< 19$  лет (с риском в 52,5%), наличием сенситивных идей отношения (с риском в 75%) и значением шкалы HARS на 14 день  $\geq 8$  (с риском в 36%).

Риск значения CGI-S $\geq$ 2 на 28 день терапии составляет 65% при сочетании манифестации заболевания до 19 лет и продолжительности настоящего депрессивного состояния более одного года.

Риск значения CGI-I $\geq$ 2 на 28-й день терапии составляет 71,4% при начале заболевания до 13 лет.

5. Для улучшения эффективности психофармакотерапии коррекция терапевтических дозировок вортиоксетина и циталопрама может производиться с учетом следующих факторов:

– первые статистически значимые результаты лечения вортиоксетином и циталопрамом наступают через 2 недели, что определяет целесообразность повышения суточных доз этих препаратов не ранее этого срока

– прогностическими параметрами, определяющими высокую вероятность использования максимальных суточных доз на 4 неделе наблюдения являются:

– значение HDRS на 14-й день  $\geq$  8, HARS на 7-й день  $\geq$  12 и HARS (14 день)  $\geq$  8

– значение шкалы HDRS на 14-й день  $\geq$  8 и HARS на 21-й день  $\geq$  8 у пациентов, получающих циталопрам при депрессиях эндогенного генеза и расстройствах адаптации, и у пациентов, получающих вортиоксетин при расстройствах адаптации (абсолютный риск =77,8%).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Вортиоксетин рекомендуется для применения в амбулаторной практике для лечения непсихотических депрессивных расстройств как эндогенной, так и психогенной природы, особенно с выраженным тревожным компонентом, а также для пациентов, желающих сохранить полноценную сексуальную активность.

2. Для достижения полной ремиссии необходима своевременная коррекция состояния у пациентов с исходной легкой степенью депрессии ( $\text{HDRS} < 14$ ) и возрастом начала заболевания до 19 лет, а также коррекция терапии через 28 дней у больных, не достигших к этому сроку выраженного улучшения ( $\text{CGI-I} \geq 2$ ) и полного выздоровления ( $\text{CGI-S} \geq 2$ ). Такие значения шкал CGI-S и CGI-I на 28 день лечения с высокой вероятностью можно ожидать у больных с комбинацией возраста манифестации болезни до 19 лет, сенситивных идей отношения и уровня тревоги на 14 день по шкале HARS  $\geq 8$ , что определяет целесообразность коррекции терапии таким пациентам, начиная 14 дня лечения. Значение  $\text{CGI-S} \geq 2$  к концу четвертой недели лечения с высокой вероятностью можно ожидать при сочетании начала заболевания до 19 лет и продолжительности настоящего депрессивного состояния более одного года. Высокий риск значения  $\text{CGI-I} \geq 2$  определяется началом заболевания до 13 лет. Больным с такими характеристиками также целесообразна более ранняя коррекция лечения.

3. Для улучшения эффективности лечения непсихотических депрессий, протекающих в рамках шизотипического расстройства, аффективных расстройств и расстройств адаптации, повышение терапевтических дозировок вортиоксетина и циталопрама до максимальных рекомендуется, начиная с 14 дня терапии при значениях HDRS на 14 день  $\geq 8$ , HARS на 7 день  $\geq 12$  и HARS на 14 день  $\geq 8$ , а также у пациентов с комбинацией следующих факторов:

уровнем депрессии по шкале HDRS на 14-й день  $\geq 8$ , уровнем тревоги по шкале HARS на 21-й день  $\geq 8$  и депрессией эндогенного генеза у принимающих циталопрам или депрессией в рамках расстройств адаптации у принимающих вортиоксетин или циталопрам.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БАР – биполярное аффективное расстройство

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГТР – генерализованное тревожное расстройство

ИМТ – индекс массы тела

ЛПС – липополисахарид

ММА – мультимодальный антидепрессант

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

СРК – синдром раздраженного кишечника

ТЦА – трициклические антидепрессанты

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

DSST – тест на замещение цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test)

FDA – управление по контролю за продуктами и лекарствами США

HARS – шкала Гамильтона для оценки тревоги

HDRS – шкала Гамильтона для оценки депрессии

BDNF – главный нейротрофический фактор мозга

CGI-I – шкала общего клинического впечатления – улучшения

CGI-S – шкала общего клинического впечатления – тяжести заболевания

FDA – Federal Drug Administration

IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1 типа

MADRS – шкала Монтомери и Асберга для оценки депрессии (Montgomery—Asberg Depression Rating Scale)

OR – относительный риск

CREB – cAMP response element-binding protein

PDQ-5 – опросник для оценки субъективной когнитивной дисфункции у лиц с депрессией

PDQ-20 – опросника воспринимаемого дефицита

PCPA –необратимый ингибитор триптофангидроксилазы

RAVLT –тест Рея на слухоречевое заучивание для оценки вербальной памяти и обучаемости

SHAPS – шкала удовольствия Снейта-Гамильтона

SDS – шкала инвалидности Шихана

SSI – шкала суицидальных мыслей Бека

TGF- $\beta$ 1 – трансформирующий ростовой фактор, бета-1

Trk B – рецепторная тирозинкиназа B

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агомелатин при лечении большого депрессивного расстройства: оценка эффективности и переносимости / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник, А.А. Шульдяков, А.А. Антонова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – 119(5). – С. 154-161. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119051154>
2. Алешкина, Г.А. Вортиоксетин. Клинические аспекты мультимодальности (обзор литературы) / Г.А. Алешкина, В.Ю. Крылатых, Л.М. Барденштейн // Психическое здоровье. – 2020. – №2. – С. 61–74. doi:10.25557/2074-014X.2020.02.61-74
3. Бобров, А.С. Депрессия, связанная со стрессом, в амбулаторной психиатрической практике / А.С. Бобров, Е.Г. Магонова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 90. – № 7. – С. 114-118.
4. Боровиков, В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере (с CD-ROM) / В. Боровиков. – 2 издание; Санкт-Петербург: «Питер», 2003. – 688 с.: – 300 экз. – ISBN: 5-272-00078-1. – Текст: непосредственный.
5. Бунькова, К.М. Клиника и дифференцированная терапия депрессий невротического уровня: специальность 14.00.18 «Психиатрия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бунькова Ксения Михайловна; ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава. – Москва, 2008. – 139 с. – Текст: непосредственный.
6. Вуколов, Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов "Statistica" и "Excel" / Э.А. Вуколов. – М.: Форум, 2004. – 464 с. ISBN: 978-5-91134-231-9. – Текст: непосредственный.
7. Гарданова, Ж.Р. Пограничные психические расстройства у женщин с бесплодием в программе вспомогательных репродуктивных технологий и их

- психотерапевтическая коррекция: специальность 14.00.18 «Психиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Гарданова Жанна Робертовна; ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий». – Москва, 2007. – 34 с. – Место защиты: ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава». – Текст: непосредственный.
8. Данилов, Д.С. Сравнение эффективности серотонинергических антидепрессантов мультимодального рецепторного действия тразодона и вортиоксетина при лечении больных эндогенной депрессией (метаанализ двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований) / Д.С. Данилов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9. – № 1. – С. 11–19.
  9. Дробижев, М.Ю. Механизмы действия антидепрессантов и патогенез психических расстройств. В чем соответствия? / М.Ю. Дробижев, А.А. Овчинников, С.В. Кикта // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – Т. 27. – № 3. – С. 94–101.
  10. Иванец, Н.Н. Особенности клинической картины аффективных нарушений в структуре шизотипического расстройства / Н.Н. Иванец, Е.Н. Ефремова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – № 6. – С. 4-9. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118614>
  11. Иванова, Л.А. Суицидальное поведение при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра / Л.А. Иванова // Acta biomedica scientifica. – 2020. – Вып. 5(1). – С. 60-64. <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.1.7>
  12. Канаева, Л.С. Ремиссии при непсихотических депрессивных расстройствах (комплексный анализ): специальность 14.01.06 «Психиатрия»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Канаева Любовь Сергеевна; ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава России. – Москва, 2013. – 377 с. – Текст: непосредственный.

13. Карпухин, И.Б. Психические расстройства непсихотического уровня у городского пожилого населения, не обращавшегося за психиатрической помощью: специальность 14.00.18 «Психиатрия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Карпухин Иван Борисович; ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ. – Казань, 2005. – 181 с. – Текст: непосредственный.
14. Карпушкин, А.М. Сравнительная характеристика психопатологического профиля пациентов с соматоформными расстройствами в первичном амбулаторном (соматическом) и психиатрическом звене / А.М. Карпушкин, А.А. Овчинников, И.Ю. Климова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2022. – № 3 (116). – С. 72-79. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3\(116\)-72-79](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3(116)-72-79)
15. Краснов, В. Н. Депрессия: масштаб проблемы и возможности преодоления / В. Н. Краснов // Психическое здоровье. – 2023. – Т. 18, № 8. – С. 68-69. – <https://doi.org/10.25557/2074-014X.2023.08.68-69>
16. Крылатых, В.Ю. Изучение влияния вортиоксетина на сексуальную функцию в сравнении с циталопрамом у амбулаторных пациентов с депрессиями непсихотического уровня / В.Ю. Крылатых, Г.А. Алешкина // Российский медицинский журнал. – 2022. – Т.28, № 5. – С. 333-334. <https://doi.org/10.17816/medjrf111063>
17. Крылатых, В.Ю. Применение вортиоксетина у амбулаторных пациентов с эндогенными депрессиями / В.Ю. Крылатых // Российский медицинский журнал. – 2020. – 26(6). – С. 369-377. <https://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-6-369-377>
18. Крылатых, В.Ю. Сравнение эффективности и переносимости вортиоксетина и циталопрама при депрессиях, протекающих в рамках расстройств адаптации в амбулаторной практике/ В.Ю. Крылатых, Г.А. Алешкина // Психическое здоровье. – 2023. – Том 18, №10. – С. 3-17. <https://doi.org/10.25557/2074-014X.2023.10.3-17>

19. Курсаков, А.А. Характеристика депрессивных состояний у больных первичной медико-санитарной помощи: клинические, нейрокогнитивные, личностные проявления и терапевтические аспекты: специальность 14.01.06 «Психиатрия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Курсаков Александр Артурович; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России. – Москва, 2017. – 186 с. – Текст: непосредственный.
20. Левченко, Н.С. Клинико-психопатологические особенности эндогенных депрессий у пациенток молодого возраста / Н.С. Левченко, И.В. Олейчик // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. –121(5), вып. 2. – С. 27–34. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105227>
21. Нейроэндокринная безопасность современных антидепрессантов - предиктор высокой приверженности к психофармакотерапии / И. В. Доровских, Т. А. Павлова, Л. Н. Горобец [и др.] // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2020. – Т. 22, № 6. – С. 42-49
22. Опыт применения препарата Вортиоксетин (Бринтелликс) в амбулаторной психиатрической практике / Ю. Б. Барыльник, А. Ф. Парашенко, Н. В. Филиппова [и др.] // Психическое здоровье. – 2018. – Т. 16, № 7. – С. 40-47. – <https://doi.org/10.25557/2074-014X.2018.07.40-47>
23. Особенности когнитивной ремедиации у пациентов с аффективными расстройствами / А. В. Палин, М. В. Афян, М. Ю. Козлов, А. С. Слюсарев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 9. – С. 118-122. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119091118>
24. Особенности расстройств тревожно-депрессивного спектра и стрессовых факторов у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом / А. Б. Борисова, Д. Ю. Вельтищев, Т. А. Лисицына [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 3. – С. 65-71. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202212203165>

25. Патогенетический и фармакологический подход при выборе антидепрессантов / М.Ю. Дробижев, О.В. Сердюк, А.А. Овчинников [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24. – № 2. – С. 86-91.
26. Петрова, Н.Н. Непсихотическая депрессия и социальное бремя болезни // Н.Н. Петрова, М.М. Шатиль // Неврологический вестник. – 2021. – Т. LIII (2). – С. 26-33. <https://doi.org/10.17816/nb58982>
27. Психические расстройства у больных сахарным диабетом 2-го типа / А. Е. Бобров, М. Н. Володина, И. Н. Агамамедова [и др.] // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 1-1. – С. 28-33.
28. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: «МедиаСфера», 2002. – 312 с. ISBN 5-89084-013-4. – Текст: непосредственный.
29. Румянцев, А.О. Аттенуированная психотическая симптоматика в структуре юношеской депрессии (клинико-психопатологические и прогностические аспекты) / А.О. Румянцев, М.А. Омельченко, В.Г. Каледа // Российский психиатрический журнал. – 2018. – №1. – С. 61-70.
30. Русскоязычная версия опросников PHQ-2 и 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общемедицинской амбулаторной практики / Н.В. Погосова, Т.В. Довженко, А.Г. Бабин, и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. – № 3. – С. 18-24.
31. Слюняева, М.К. Дифференцированное восстановительное лечение непсихотической депрессии и ее профилактика) / М.К. Слюняева, К.Н. Цатурова, Е.В. Колесниченко // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6. – № 5. – С. 729-731.
32. Смулевич, А.Б. Депрессия как общемедицинская проблема: вопросы клиники и терапии / А.Б. Смулевич // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8. – №3. – С. 4–10.
33. Современные подходы к диагностике и терапии тревожно-депрессивных расстройств в условиях первичной медико-санитарной помощи / Н.И. Распопова, М.Ш. Джамантаева, Е.М. Нуркатов, и др. // Медицина

- (Алматы). – 2020. – №5-6 (215-216). – С. 53-62. <https://doi.org/10.31082/1728-452X-2020-215-216-5-6-53-62>
34. Сорокина, О.Ю. Невротическая депрессия: проблема нозологической / О.Ю. Сорокина, Б.А. Волель // Квалификации Психиатрия. – 2019. – № 81(01). – С. 6-20. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-81-6-19>
35. Суетин, М.Е. Амбулаторно протекающие депрессивные расстройства в повседневной работе участкового психиатра (клинико-эпидемиологическое исследование): специальность 14.01.06 «Психиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Суетин Михаил Евгеньевич ; Научный центр психического здоровья РАМН. – Москва, 2010. – 24 с. – Место защиты: Научный центр психического здоровья РАМН. – Текст: непосредственный.
36. Фатеев, Ю.С. Нейрокогнитивное функционирование у пациентов юношеского возраста с хроническими эндогенными депрессиями / Ю.С. Фатеев, В.В. Мигалина., В.Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – 122 (6 Вып. 2). – С. 22-29. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206222>
37. Федин, А.И. Тревожные и депрессивные расстройства в общей врачебной практике / А.И. Федин // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – № S2. – С. 35-41. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2S-35-41>
38. Филашихин, В.В. Социально-демографические и клинико-психопатологические аспекты обращаемости в частные психиатрические учреждения: специальность 14.01.06 «Психиатрия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Филашихин Вячеслав Вячеславович; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России. – Москва, 2012. – 162 с. – Текст: непосредственный.
39. Халафян, А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян. 3-е изд. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с. ISBN: 978-5-9518-0215-6. – Текст: непосредственный.

40. Чистякова, О.О. Клинико-гормональные соотношения при климактерических психических расстройствах и их динамика в процессе терапии: специальность 14.00.18 «Психиатрия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Чистякова Ольга Олеговна; ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития. – Казань, 2005. – 128 с. – Текст: непосредственный.
41. Чугунов, Д. А. Первичные и вторичные негативные расстройства при шизофрении - актуальная проблема современной клинической психиатрии / Д. А. Чугунов, А. А. Шмилович // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 8. – С. 41-47. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202212208141>
42. Шагиахметов, Ф.Ш. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность / Ф.Ш. Шагиахметов, П.К. Анохин, И.Ю. Шамакина // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26. – № 4. – С. 84–96.
43. Шахновская, В.Э. Особенности депрессивных (непсихотических) расстройств у служащих государственных учреждений (диагностика, клиника, лечение в амбулаторных условиях): специальность 14.00.18 «Психиатрия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шахновская Виктория Эдуардовна; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2004. – 205 с. – Текст: непосредственный.
44. Эффективность и безопасность Вортиоксетина в терапии депрессивных расстройств у пациентов кардиологического профиля / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник, Т.М. Богданова [и др.] // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2023. – 57(2). – С. 105-115. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-817>
45. Шевцов, С.А. Дифференцированное восстановительное лечение непсихотической депрессии и ее профилактика / С.А. Шевцов, Л.В. Смекалкина, А.И. Мельников // Врач. – 2014. – № 2. – С. 74-77.

46. 5-HT1A Serotonergic,  $\alpha$ -Adrenergic and Opioidergic Receptors Mediate the Analgesic Efficacy of Vortioxetine in Mice / N.T. Yücel, Ü. Kandemir, Ü.D. Özkay, Ö.D. Can // *Molecules*. – 2021. – 26(11). – P. 3242. <https://doi.org/10.3390/molecules26113242>
47. 5-HT1B receptor imaging and cognition: a positron emission tomography study in control subjects and Parkinson's disease patients / A. Varrone, P. Svenningsson, P. Marklund [et al.] // *Synapse*. – 2019. – 69. – P. 365–374. <https://doi.org/10.1002/syn.21823>
48. A 6-Month Open-Label Extension Study of Vortioxetine in Pediatric Patients with Depressive or Anxiety Disorders / R.L. Findling, A.S. Robb, M.P. DelBello, Michael Huss [et al.] // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2018. – 28(1). – P. 47–54. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0047>
49. A Critical Role of Mitochondria in BDNF-Associated Synaptic Plasticity After One-Week Vortioxetine Treatment / F. Chen, J. Danladi, M. Ardalan [et al.] // *J Neuropsychopharmacol*. – 2018. – 21(6). – P. 603–615. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy022>
50. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder / E. Alvarez, V. Perez, M. Dragheim [et al.] // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2012. – 15. – P. 589–600. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001027>
51. A meta-analysis of the efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms / D.S. Baldwin, I. Florea, P.L. Jacobsen, W. Zhong // *J Affect Disord*. – 2016. – 206. – P. 140-150. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.015>
52. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD / A.R. Mahableshwarkar, P.L. Jacobsen, Y. Chen, M. Serenko // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2015. – 232(12). – P. 2061–2070. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3839-0>

53. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-weeks trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder / R. Jain, A. Mahableshwarkar, P. Jacobson [et al.] // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2013. – 16. – 313–321. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000727>
54. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder / N. Henigsberg, A.R. Mahableshwarkar, P. Jacobsen [et al.] // *J Clin Psychiatr.* – 201. – 73. – P. 953–959. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07470>
55. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder / P. Jacobsen, A.R. Mahableshwarkar, M. Serenko [et al.] // *American Psychiatric Association (APA) 166th Annual Meeting 2013* (manuscript submitted for publication *J Clin Psych.*). – 2013.
56. A single dose of vortioxetine, but not ketamine or fluoxetine, increases plasticity-related gene expression in the rat frontal cortex / K.G. du Jardin, H.K. Müller, C. Sanchez [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2016. – 786. – P. 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.05.029>
57. Association of Sleep Architecture and Physiology with Depressive Disorder and Antidepressants Treatment / P. Hutka, M. Krivosova, Z. Muchova [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – 22(3). – P. 1333. doi: 10.3390/ijms22031333.
58. A Structured Approach to Detecting and Treating Depression in Primary Care: VitalSign6 Project / M.K. Jha, B.D. Grannemann, J.M. Trombello [et al.] // *Ann Fam Med.* – 2019. – 17(4). – P. 326–335. <https://doi.org/10.1370/afm.2418>
59. Acute Care Use for Ambulatory Care–Sensitive Conditions in High-Cost Users of Medical Care with Mental Illness and Addictions / J.M. Hensel, V.H. Taylor, K. Fung [et al.] // *Can J Psychiatry.* – 2018. – 63(12). – P. 816–825. <https://doi.org/10.1177/0706743717752880>
60. Acute dosing of vortioxetine strengthens event-related brain activity associated with engagement of attention and cognitive functioning in rats / B. Laursen,

- C.H. Bundgaard, C. Graversen [et al.] // *Brain Res.* – 2017. – 1664. – P. 37-47.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.03.024>
61. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review / S.-M. Wang, C. Han, W.-M. Bahk [et al.] // *Chonnam Med J.* – 2018. – 54(2). – P. 101–112. <https://doi.org/10.4068/cmj.2018.54.2.101>
62. Adherence to Antidepressants in Underserved Communities: A Comparison of Electronic Monitoring and Self-report Measures / H.F. McClintock, A.N. BeKampis, E. Hartmann [et al.] // *Community Ment Health J.* – 2020. <https://doi.org/10.1007/s10597-019-00533-2>
63. Adverse childhood experiences, epigenetics and telomere length variation in childhood and beyond: a systematic review of the literature / J. Lang, J. McKie, H. Smith [et al.] // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* – 2020. – 29. – P. 1329–1338. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01329-1>
64. Albert, P.R. Transcriptional dysregulation of 5-HT1A autoreceptors in mental illness / P.R. Albert, F.B. Le, A.M. Millar // *Mol. Brain.* – 2011. – 4. – P. 21–24.
65. Anderson, G. Linking the biological underpinnings of depression: role of mitochondria interactions with melatonin, inflammation, sirtuins, tryptophan catabolites, DNA repair and oxidative and nitrosative stress, with consequences for classification and cognition / G. Anderson // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2018. – 80. – P. 255–266.
66. Antidepressant and anxiolytic potential of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) assessed by behavioural and neurogenesis outcomes in mice / J.P. Guilloux, I. Mendez-David, A. Pehrson [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2013. – 73. – P. 147–159. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.014>
67. Anti-inflammatory treatment of depression: study protocol for a randomised controlled trial of vortioxetine augmented with celecoxib or placebo / C. Fourier, E. Sampson, N.T. Mills, B.T. Baune // *Trials.* – 2018. – 19(1). – P. 447. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2829-7>

68. Anxiety and depression in general practice outpatients: the long-term change process / F. Shimada, Y. Ohira, Y. Hirota [et al.] // *Int. J. Gen. Med.* – 2018. – Vol. 11. – P. 55–63. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S130025>
69. Artigas, F. Can we increase speed and efficacy of antidepressant treatments? Part I: general aspects and monoamine-based strategies / F. Artigas, A. Bortolozzi, P. Celada // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2018. – 28. – P. 445–456.
70. Artigas, F. Developments in the field of antidepressants, where do we go now? / F. Artigas // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2015. – 25. – P. 657–670.
71. Aspects of Additional Psychiatric Disorders in Severe Depression/Melancholia: A Comparison between Suicides and Controls and General Pattern / U. Heu, M. Bogren, A.G. Wang, L. Brådvik // *Int J Environ Res Public Health.* – 2018. – 15(7). – P. 1299. <https://doi.org/10.3390/ijerph15071299>
72. Association between initial age of exposure to childhood abuse and cognitive control: preliminary evidence / K.L. Mackiewicz Seghete, A.P. DePrince [et al.] // *J. Trauma Stress.* – 2018. – 31 (3). – P. 437–447.
73. Baldwin, D.S. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder / D.S. Baldwin, T. Hansen, I. Florea // *Curr Med Res Opin.* – 2012. – 28. – 1717–1724. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.725035>
74. Bang, S.J. Projections and interconnections of genetically defined serotonin neurons in mice / S.J. Bang, P. Jensen, S.M. Dymecki // *Eur. J. Neurosci.* – 2012. – 35. – P. 85–96.
75. Baseline working memory activation deficits in dimensional anxious depression as detected by magnetoencephalography / D.F. Ionescu, A.C. Nugent, D.A. Luckenbaugh [et al.] // *Acta Neuropsychiatr.* – 2015. – 27(3). – P. 143–152. <https://doi.org/10.1017/neu.2014.46>
76. Bennabi, D. Vortioxetine for Cognitive Enhancement in Major Depression: From Animal Models to Clinical Research / D. Bennabi, E. Haffen, V. Van Waes // *Front Psychiatry.* – 2019. – 10. – 771. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00771>

77. Blier, P. Is there a role for 5-HT<sub>1A</sub> agonists in the treatment of depression? / P. Blier, N.M. Ward // *Biol. Psychiatry*. – 2003. – 53. – P. 193–203. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01643-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01643-8)
78. Boulenger, J.P. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder / J.P. Boulenger, H. Loft, I. Florea // *J Psychopharmacol*. – 2012. – 26. – P. 1408–1416. <https://doi.org/10.1177/0269881112441866>
79. Boulenger, J.P. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder / J.P. Boulenger, H. Loft, C.K. Olsen // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2014. – 29. – P. 138–149. <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000018>
80. Chen, C. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis / C. Chen, W. Shan // *Psychiatry Res*. – 2019. – 281. – P. 112595. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112595>
81. Chokka, P.R. Assessment and management of sexual dysfunction in the context of depression / P.R. Chokka, J.R. Hankey // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2018. – 8(1). – P. 13–23. <https://doi.org/10.1177/2045125317720642>
82. Christensen, M.C. Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder comorbid with generalized anxiety disorder: Results of the RECONNECT study / M.C. Christensen, S. Schmidt, I. Grande // *J Psychopharmacol*. – 2022. – 36(5). – P. 566–577. <https://doi.org/10.1177/02698811221090627>
83. Citrome, L. Vortioxetine for major depressive disorder: An indirect comparison with duloxetine, escitalopram, levomilnacipran, sertraline, venlafaxine, and vilazodone, using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed / L. Citrome // *J Affect Disord*. – 2016. – 196. – P. 225–233. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.042>

84. Classification of Receptors for 5-hydroxytryptamine. Pharmacology and Function / N.M. Barnes, G.P. Ahern, C. Becamel [et.al.] // *Pharmacol Rev.* –2021. – 73(1). – P. 310–520. <https://doi.org/10.1124/pr.118.015552>
85. Clinical and Neurocognitive Predictors of Functional Outcome in Depressed Patients with Partial Response to Treatment: One Year Follow-Up Study / S. Castellano, C. Torrent, M.C. Petralia [et al.] // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2020. – 16. – P. 589-595. <https://doi.org/10.2147/NDT.S224754>
86. Clinical effectiveness of care managers in collaborative care for patients with depression in Swedish primary health care: a pragmatic cluster randomized controlled trial / C. Björkelund, I. Svenningsson, D. Hange [et al.] // *BMC Fam Pract.* – 2018. – 19. – P. 28. <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0711-z>
87. Clinical implications of directly switching antidepressants in well-treated depressed patients with treatment-emergent sexual dysfunction: a comparison between vortioxetine and escitalopram / P.L. Jacobsen, G.G. Nomikos, W. Zhong [et al.] // *CNS Spectr.* – 2020. – 25(1). – P. 50-63. <https://doi.org/10.1017/S1092852919000750>
88. Clinical Switching Strategies of Various Antidepressants to Vortioxetine in the PREDDICT Trial / N.T. Mills, E. Sampson, C. Fourrier, B.T. Baune // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2021. – 24(4). – P. 314–321. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa092>
89. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments / G. Perini, M.C. Ramusino, E. Sinforiani [et al.] // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2019. – 15. – P. 1249-1258. <https://doi.org/10.2147/NDT.S199746>
90. Combining mirtazapine with SSRIs or SNRIs for treatment-resistant depression: the MIR RCT / D. Kessler, A. Burns, D. Tallon [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2018. – 22(63). – P. 1-136. <https://doi.org/10.3310/hta22630>
91. Comparative effectiveness of continuation and maintenance treatments for persistent depressive disorder in adults / K. Machmutow, R. Meister, A. Jansen [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019(5): CD012855. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012855.pub2>

92. Comparison of Various Chromatographic Systems for Identification of Vortioxetine in Bulk Drug Substance, Human Serum, Saliva, and Urine Samples by HPLC-DAD and LC-QTOF-MS / A. Petruczynik, K. Wróblewski, K. Wojtanowski [et al.] // *Molecules*. – 2020. – 25(11). – P. 2483. <https://doi.org/10.3390/molecules25112483>
93. Connolly, K.R. Vortioxetine: a New Treatment for Major Depressive Disorder / K.R. Connolly, M.E. Thase // *Expert Opin Pharmacother*. – 2016. – 17(3). – 421-431. <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1133588>
94. Current and Future Perspectives on the Major Depressive Disorder: Focus on the New Multimodal Antidepressant Vortioxetine / Orsolini L., Tomasetti C., Valchera A. [et al.] // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2017. – 16(1). – P. 65-92. <https://doi.org/10.2174/1871527315666161025140111>
95. Current needs for the improved management of depressive disorder in community healthcare centres, Shenzhen, China: a view from primary care medical leaders / K. Searle, G. Blashki, R. Kakuma [et al.] // *Int J Ment Health Syst*. – 2019. – 13. – P. 47. <https://doi.org/10.1186/s13033-019-0300-0>
96. Darbà, J. Characteristics, management and medical costs of patients with depressive disorders admitted in primary and specialised care centres in Spain between 2011 and 2016 / J. Darbà, A. Marsà – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228749> // *PLoS One*. – 2020. – 15(2): e0228749.
97. Differentiated effects of the multimodal antidepressant vortioxetine on sleep architecture: Part 1, a pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison with paroxetine in healthy men / S. Wilson, A.M. Højer, J. Buchberg [et al.] // *J. Psychopharmacol*. – 2015. – 29. – P. 1085–1091. <https://doi.org/10.1177/0269881115599387>
98. Disease burden and government spending on mental, neurological, and substance use disorders, and self-harm: cross-sectional, ecological study of health system response in the Americas / D.V. Vigo, D. Kestel, K. Pendakur [et al.] // *Lancet Public Health*. – 2019. – 4(2). – E88. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30203-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30203-2)

99. Drobizhev, M.Yu. The mechanisms of action of antidepressants and the pathogenesis of mental disorders. What are the matches? / M.Yu. Drobizhev, A.A. Ovchinnikov, S.V. Kikta // *Socialand Clinical Psychiatry*. – 2017. – 27 (3). – 94–101. (In Russ).
100. Duman, R.S. Depression: A case of neuronal life and death? / R.S. Duman // *Biol. Psychiatry*. – 2004. – 56. – P. 140–145. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.02.033>
101. Dziwota, E. Vortioxetine - the new antidepressant agent with procognitive properties / E. Dziwota, M. Olajosy // *Acta Pol Pharm*. – 2016. – 73(6). – P. 1433-1437.
102. Effect of clinically relevant doses of vortioxetine and citalopram on serotonergic PET markers in the nonhuman primate brain / K.-C. Yang, V. Stepanov, N. Amini [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2019. – 44(10). – P. 1706–1713. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0442-4>
103. Effect of pharmacist intervention on improving antidepressant medication adherence and depression symptomology: A systematic review and meta-analysis / K.C. Readdean, A.J. Heuer, J. Scott Parrott // *Res Social Adm Pharm*. – 2018. – 14(4). – P. 321-331. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2017.05.008>
104. Effects of a selective 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonist and antagonists in animal models of anxiety and depression / E. Tatarczynska, A. Klodzinska, K. Stachowicz, E. Chojnacka-Wojcik // *Behav. Pharmacol*. – 2004. – 15. – P. 523–534.
105. Effects of serotonin in the hippocampus: how SSRIs and multimodal antidepressants might regulate pyramidal cell function / E. Dale, A.L. Pehrson, T. Jeyarajah [et al.] // *CNS Spectr*. – 2016. – 21(2). – P. 143–161. <https://doi.org/10.1017/S1092852915000425>
106. Effects of Subchronic Administrations of Vortioxetine, Lurasidone, and Escitalopram on Thalamocortical Glutamatergic Transmission Associated with Serotonin 5-HT<sub>7</sub> Receptor / M. Okada, R. Matsumoto, Y. Yamamoto [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2021. – 22(3). – 1351. <https://doi.org/10.3390/ijms22031351>
107. Effects of vortioxetine and fluoxetine on the level of Brain Derived Neurotrophic Factors (BDNF) in the hippocampus of chronic unpredictable mild stress-induced

- depressive rats / Y. Lu, C.S. Ho, R.S. McIntyre [et al.] // *Brain Res Bull.* – 2018. – 142. – P. 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.06.007>
108. Effects of Vortioxetine on depression model rats and expression of BDNF and Trk B in hippocampus / B. Sun, Y. Lv, H. Xu [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2020. – 20(3). – P. 2895-2902. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9026>
109. Efficacy and safety of levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine compared with other second-generation antidepressants for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis / G. Wagner, M.T. Schultes, V. Titscher [et al.] // *J Affect Disord.* – 2018. – 228. – P. 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.056>
110. Efficacy and tolerability of different doses of three new antidepressants for treating major depressive disorder: A PRISMA-compliant meta-analysis / H. He, W. Wang, J. Lyu [et al.] // *J Psychiatr Res.* – 2018. – 96. – P. 247-259. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.10.018>
111. Efficacy of vortioxetine combined cognitive behaviour intervention therapy on brain-derived neurotrophic factor level on depressive patients / G. Yan, M. Zhang, Y. Liu, M. Yin // *Psychogeriatrics.* – 2019. – 19(5). – P. 475-481. <https://doi.org/10.1111/psyg.12426>
112. Efficacy of vortioxetine on cognitive functioning in working patients with major depressive disorder / R.S. McIntyre, I. Florea, B. Tonnoir [et al.] // *J Clin Psychiatry.* – 2017. – 78(1). – P. 115–121. 10.4088/JCP.16m10744
113. Efficacy of vortioxetine on the physical symptoms of major depressive disorder / M.C. Christensen, I. Florea, A. Lindsten, D.S. Baldwin // *J Psychopharmacol.* – 2018. – 269881118788826. <https://doi.org/10.1177/0269881118788826>
114. EMA (European Medicines Agency) Brintillex (Vortioxetine); Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-brintellix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-brintellix_en.pdf) (дата обращения: 3.12.2019).
115. ENIGMA MDD: seven years of global neuroimaging studies of major depression through worldwide data sharing / L. Schmaal, E. Pozzi, T.C. Ho, L.S. van Velzen [et

- al.] // *Transl Psychiatry*. – 2020. – 10. – P. 172. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0842-6>
116. Eugene, A.R. Association of sleep among 30 antidepressants: a population-wide adverse drug reaction study, 2004–2019 / A.R. Eugene // *PeerJ*. – 2020. – 8. – e8748. <https://doi.org/10.7717/peerj.8748>
117. FDA Brintillex Prescribing Information (Highlights); Available online: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/204447s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204447s000lbl.pdf) (дата обращения: 3.12.2019).
118. Fekadu, A. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression / A. Fekadu, J.G. Donocik, A.J. Cleare // *BMC Psychiatry*. – 2018. – 18(1). – P. 100. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1679-x>
119. Findings From World Mental Health Surveys of the Perceived Helpfulness of Treatment for Patients With Major Depressive Disorder / M.G. Harris, A.E. Kazdin, W.T. Chiu [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2020. – 77(8). – P. 1–13. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.1107>
120. Fluoxetine and Vortioxetine Reverse Depressive-Like Phenotype and Memory Deficits Induced by A $\beta$ 1-42 Oligomers in Mice: A Key Role of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 / S.A. Torrisi, F. Geraci, M.R. Tropea [et al.] // *Front Pharmacol*. – 2019. – 10. – P. 693. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00693>
121. Functional Selectivity and Antidepressant Activity of Serotonin 1A Receptor Ligands / Z. Chilmonczyk, A.J. Bojarski, A. Pilc, I. Sylte // *Int J Mol Sci*. – 2015. – 16(8). – P. 18474-506. <https://doi.org/10.3390/ijms160818474>
122. Garcia-Garcia, A.L. 5-HT (1A) receptors in mood and anxiety: Recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function / A.L. Garcia-Garcia, A. Newman-Tancredi, E.D. Leonardo // *Psychopharmacology*. – 2014. – 231. – P. 623–636.
123. Gasbarri, A. Serotonergic 5-HT<sub>7</sub> receptors and cognition / A. Gasbarri, A. Pompili // *Rev Neurosci*. – 2014. – 25(3). – 311-323. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0066>

124. Gilman, S.E. Depression and mortality in a longitudinal study: 1952-2011 / S.E. Gilman // CMAJ. – 2017. – 189(42). – E1304–E1310. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170125>
125. Guy, W. Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology revised. Rockville. – 1976. – P. 218–222.
126. Hamilton, M. A rating scale for depression / M. Hamilton // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1960. – 23(1). – P. 56-62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>.
127. Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating / M. Hamilton // Br J Med Psychol. – 1959. – 32(1). – P. 50-55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
128. Harrison, J.E. Which Cognitive Domains are Improved by Treatment with Vortioxetine? / J.E. Harrison, S. Lophaven, C.K. Olsen // Int J Neuropsychopharmacol. – 2016. – 19(10). – P. pyw054. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw054>
129. HBK-17, a 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Ligand With Anxiolytic-Like Activity, Preferentially Activates  $\beta$ -Arrestin Signaling / K. Pytka, M. Głuch-Lutwin, E. Żmudzka [et al.] // Front Pharmacol. – 2018. – 9. – P. 1146. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01146>
130. Histamine may contribute to vortioxetine's procognitive effects; possibly through an orexigenic mechanism / G.N. Smagin, D. Song, D.P. Budac, J.A. Waller // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2016. – 68. – P. 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.03.001>
131. Intravenous vortioxetine to accelerate onset of effect in major depressive disorder: a 7-day randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study / E. Rancans, J. Zambori, M. Dalsgaard [et al.] // Int Clin Psychopharmacol. – 2020. – 35(6). – P. 305-312. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000326>
132. Intravenous vortioxetine to accelerate onset of effect in major depressive disorder: a 2-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study / E. Vieta, I. Florea, S.N. Schmidt [et al.] // Int Clin Psychopharmacol. – 2019. – 34(4). – P. 153-160. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000271>

133. Jha, M.K. Discontinuing Antidepressants: How Can Clinicians Guide Patients and Drive Research? / M.K. Jha // *J Clin Psychiatry*. – 2019. – 80(6). – P. 19com13047. <https://doi.org/10.4088/JCP.19com13047>
134. Katona, C. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder / C. Katona, T. Hansen, C.K. Olsen // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2012. – 27. – P. 215–223. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283542457>
135. Ketamine-Associated Brain Changes: A Review of the Neuroimaging Literature / D.F. Ionescu, J.M. Felicione, A. Gosai [et al.] // *Harv Rev Psychiatry*. – 2018. – 26(6). – 320–339. <https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000179>
136. Krylatykh, V. The Usage of Vortioxetine in Treatment of Depression in Patients with Adaptive Reaction Disorder / V. Krylatykh // *31th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology: Book of abstracts, 2021*. – P. 173.
137. Levada, O.A. Cognitive-functional relationships in major depressive disorder: crucial data from a Ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram / O.A. Levada, A.S. Troyan // *J Affect Disord*. – 2019. – 250. – P. 114–122. [10.1016/j.jad.2019.03.040](https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.040)
138. Levada, O.A. Serum insulin-like growth factor-1 as a potential marker for MDD diagnosis, its clinical characteristics, and treatment efficacy validation: data from an open-label vortioxetine study / O.A. Levada, A.S. Troyan, I.Y. Pinchuk // *BMC Psychiatry*. – 2020. – 20. – 208. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02636-7>
139. Long-term functioning outcomes are predicted by cognitive symptoms in working patients with major depressive disorder treated with vortioxetine: results from the AtWoRC study / P. Chokka, J. Bougie, J. Proulx [et al.] // *CNS Spectr*. – 2019. – P. 1–12. <https://doi.org/10.1017/S1092852919000786>
140. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas/ P.J. Murray, J.E. Allen, S.K. Biswas [et al.] // *J Clin Invest*. – 2014. – 122. – P. 787–795.
141. Mahableshwarkar, A.R. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major

- depressive disorder / A.R. Mahableshwarkar, P.L. Jacobsen, Y. Chen // *Curr Med Res Opin.* – 2013. – 29. – P. 217–226. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.761600>
142. Mahableshwarkar, A.R. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD / A.R. Mahableshwarkar, P.L. Jacobsen, Y. Chen // *Psychopharmacology (Berl).* – 2015. – 232(12). – P. 2061-2070. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3839-0>
143. Management Strategies for Antidepressant-Related Sexual Dysfunction: A Clinical Approach / A.L. Montejo, N. Prieto, R.de Alarcón [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – 8(10). – P. 1640. <https://doi.org/10.3390/jcm8101640>
144. Mansari, M.E. Effects of acute and sustained administration of vortioxetine on the serotonin system in the hippocampus: electrophysiological studies in the rat brain / M.E. Mansari, M. Lecours, P. Blier // *A Psychopharmacology (Berl).* – 2015. – 232(13). – P. 2343–2352. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3870-9>
145. McIntyre, R.S. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults / R.S. McIntyre, S. Lophaven, C.K. Olsen // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – 17. – P. 1557–1567.
146. McIntyre, R.S. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults / R.S. McIntyre, S. Lophaven, C.K. Olsen // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – 17(10). – P. 1557–1567. [10.1017/S1461145714000546](https://doi.org/10.1017/S1461145714000546)
147. McIntyre, R.S. Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia: Results from a Pooled Analysis of Short-Term Studies in Patients with Major Depressive Disorder / R.S. McIntyre, H. Loft, M.C. Christensen // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2021. – 17. – P. 575–585. <https://doi.org/10.2147/NDT.S296451>
148. McIntyre, R.S. The role of new antidepressants in clinical practice in Canada: a brief review of vortioxetine, levomilnacipran ER, and vilazodone / R.S. McIntyre // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2017. – 13. – P. 2913-2919. <https://doi.org/10.2147/NDT.S150589>

149. Meneses, A. Serotonin, neural markers, and memory / A. Meneses // *Front Pharmacol.* – 2015. – 6. – P. 143. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00143>
150. Mental and somatic comorbidity of depression: a comprehensive cross-sectional analysis of 202 diagnosis groups using German nationwide ambulatory claims data / A. Steffen, J. Nübel, F. Jacobi [et al.] // *BMC Psychiatry.* – 2020. – 30. – 20(1). – P. 142. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02546-8>.
151. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression / C. Zhou, J. Zhong, B. Zou [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – 12. – e0172270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172270>.
152. Modeling and mutational analysis of the binding mode for the multimodal antidepressant drug vortioxetine to the human 5-HT<sub>3A</sub> receptor / L.K. Ladefoged, L. Munro, A.J. Pedersen [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 2018. – 94(6). – P. 1421-1434. <https://doi.org/10.1124/mol.118.113530>
153. Mosolov, S.N. The algorithm of biological therapy of an acute episode of a recurrent depressive disorder / S.N. Mosolov, E.G. Kostyukova, M.Ya. Ladyzhenskij // *Modern therapy of panic disorders.* – 2016. – (3). – P. 27-40. (In Russ)
154. Multimodal antidepressant vortioxetine causes analgesia in a mouse model of chronic neuropathic pain / A.R. Zuena, D. Maftai, G.S. Alemà [et al.] // *Mol Pain.* – 2018. – 14. – 1744806918808987. <https://doi.org/10.1177/1744806918808987>
155. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction / J.R. Raymond, Y.V. Mukhin, A. Gelasco [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2001. – 92. – P. 179–212.
156. Nierenberg, A.A. Treatment effects on residual cognitive symptoms among partially or fully remitted patients with major depressive disorder: A randomized, double-blinded, exploratory study with vortioxetine / A.A. Nierenberg, H. Loft, C.K. Olsen // *J Affect Disord.* – 2019. – 250. – P. 35–42. [10.1016/j.jad.2019.02.006](https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.006)
157. Okada, M. Vortioxetine Subchronically Activates Serotonergic Transmission via Desensitization of Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> Receptor with 5-HT<sub>3</sub> Receptor Inhibition in

- Rats / M. Okada, R. Okubo, K. Fukuyama // *Int J Mol Sci.* – 2019. – 20(24). – P. E6235. <https://doi.org/10.3390/ijms20246235>
158. Outcome of depressive mood disorder among adolescent outpatients in an eight-year follow-up / O. Kiviruusu, T. Strandholm, L. Karlsson, M. Marttunen // *J Affect Disord.* – 2020. – 266. – P. 520-527. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.174>
159. Oxidative Stress at the Crossroads of Aging, Stroke and Depression / A. Shao, D. Lin, L. Wang [et al.] // *Aging Dis.* – 2020. – 11(6). – P. 1537-1566. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0225>
160. Paroxetine versus Vortioxetine for Depressive Symptoms in Postmenopausal Transition: A Preliminary Study / C. Callegari, M. Ielmini, I. Caselli [et al.] // *Psychopharmacol Bull.* – 2019. – 49(1). – P. 28-43.
161. Paroxetine, but not Vortioxetine, Impairs Sexual Functioning Compared With Placebo in Healthy Adults: A Randomized, Controlled Trial / P. Jacobsen, W. Zhong, G. Nomikos [et al.] // *J Sex Med.* – 2019. – 16(10). – P. 1638-1649. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.06.018>
162. Pharmacokinetics and Safety of Vortioxetine in Pediatric Patients / R.L. Findling, A.S. Robb, M. DelBello [et al.] // *J Child Adolesc Psychopharmacol.* – 2017. – 27(6). – P. 526–534. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0155>
163. Pharmacokinetics and Safety of Vortioxetine in the Chinese Population / J. Miao, G. Wang, J. Hou [et al.] // *Adv Ther.* – 2019. – 36(11). – P. 3134–3146. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01092-4>
164. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Vortioxetine Following Single- and Multiple-Dose Administration in Healthy Japanese Adults / K. Matsuno, K. Nakamura, Y. Aritomi, A. Nishimura // *Clin Pharmacol Drug Dev.* – 2018. – 7(3). – P. 319–331. <https://doi.org/10.1002/cpdd.381>
165. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder / A. Mørk, A. Pehrson, L.T. Brennum // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2012. – 340. – P. 666–675.

166. Pharmacological properties of vortioxetine and its pre-clinical consequences / D.J. David, L. Tritschler, J.P. Guilloux [et al.] // *Encephale*. – 2016. – 42(1 Suppl 1). – P. 12-23. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(16\)30015-X](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(16)30015-X)
167. Popova, N.K. The Implication of 5-HT Receptor Family Members in Aggression, Depression and Suicide: Similarity and Difference / N.K. Popova, A.S. Tsybko, V.S. Naumenko // *Int J Mol Sci*. – 2022. – 23(15). – P. 8814. <https://doi.org/10.3390/ijms23158814>
168. Practical Advice for Primary Care Clinicians on the Safe and Effective Use of Vortioxetine for Patients with Major Depressive Disorder (MDD) / C. B. Montano, W. C. Jackson, D. Vanacore, R. H. Weisler // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2022. – 18. – P. 867–879. <https://doi.org/10.2147/NDT.S337703>
169. Preliminary evidence that vortioxetine may improve sleep quality in depressed patients with insomnia: a retrospective questionnaire analysis / C. Liguori, L. Ferini-Strambi, F. Izzi [et al.] // *Br J Clin Pharmacol*. – 2019. – 85(1). – P. 240-244. <https://doi.org/10.1111/bcp.13772>
170. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis / J. Wang, X. Wu, W. Lai [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – 7(8). – P. e017173. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017173>
171. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: an overview of the primary and secondary literature / M. Kelliny, P.E. Croarkin, K.M. Moore, W.V. Bobo // *Ther Clin Risk Manag*. – 2015. – 11. – P. 1193–1212. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S55313>
172. Psychological Therapies for Treatment-Resistant Depression in Adults / S. Ijaz, P. Davies, C.J. Williams [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – 5(5):CD010558. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010558.pub2>.
173. Randomized, 8-week, double-blind, placebo-controlled trial of vortioxetine in Japanese adults with major depressive disorder, followed by a 52-week open-label extension trial / T. Inoue, A. Nishimura, K. Sasai, T. Kitagawa // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2018. – 72(2). – P. 103-115. <https://doi.org/10.1111/pcn.12623>

174. Randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy, safety, and tolerability of 5, 10, and 20 mg/day vortioxetine in adults with major depressive disorder / A. Nishimura, Y. Aritomi, K. Sasai [et al.] // *Randomized Controlled Trial Psychiatry Clin Neurosci.* – 2018. – 72(2). – 64-72. <https://doi.org/10.1111/pcn.12565>
175. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of vortioxetine in Japanese patients with major depressive disorder / T. Inoue, K. Sasai, T. Kitagawa [et al.] // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2020. – 74(2). – P. 140-148. <https://doi.org/10.1111/pcn.12956>
176. Real-world effectiveness of vortioxetine in outpatients with major depressive disorder: functioning and dose effects / E. Papalexi, A. Galanopoulos, D. Kontis, [et al.] // *BMC Psychiatry.* – 2022. – 22. – P. 548. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04109-5>
177. Recognition and Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder / H. Zuckerman, Z. Pan, C. Park [et al.] // *Front Psychiatry.* – 2018. – 9. – P. 655. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00655>
178. Research on the Development of Theme Trends and Changes of Knowledge Structures of Drug Therapy Studies on Major Depressive Disorder Since the 21 st Century: A Bibliometric Analysis / L. Duan, Y. Gao, X. Shao [et al.] // *Front Psychiatry.* – 2020. – 10. – 11. – P. 647. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00647>
179. Role of cAMP/CREB/BDNF signaling pathway in anti-depressive effect of vortioxetine in mice / H. Yu, J.-J. Chen, B.-Q. Zeng [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2017. – 37(1). – P. 107-112. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-4254.2017.01.20>
180. Rosenblat, J.D. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials / J.D. Rosenblat, R. Kakar, R.S. McIntyre // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2016. – 19(2). – pyv082. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv082>
181. Salat. K. Serotonergic Neurotransmission System Modulator, Vortioxetine, and Dopaminergic D2/D3 Receptor Agonist, Ropinirole, Attenuate Fibromyalgia-Like

- Symptoms in Mice / K. Salat, A. Furgal-Wojas // *Molecules*. – 2021. – 26(8). – P. 2398. <https://doi.org/10.3390/molecules26082398>
182. Savitz, J. 5-HT (1A) receptor function in major depressive disorder / J. Savitz, I. Lucki, W.C. Drevets // *Prog. Neurobiol.* – 2009. – 88. – P. 17–31. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.01.009>
183. Schwasinger-Schmidt, T.E. Other Antidepressants / T.E. Schwasinger-Schmidt, M. Macaluso // *Exp Pharmacol.* – 2019. – 250. – P. 325-355. [https://doi.org/10.1007/164\\_2018\\_167](https://doi.org/10.1007/164_2018_167)
184. Serotonin1B heteroreceptor activation induces an antidepressant-like effect in mice with an alteration of the serotonergic system / F. Chenu, D.J. David, I. Leroux-Nicollet [et al.] // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2008. – 33. – P. 541–550.
185. Several FDA-Approved Drugs Effectively Inhibit SARS-CoV-2 Infection in vitro / H.-L. Xiong, J.-L. Cao, C.-G. Shen [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2020. – 11. – 609592. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.609592>
186. Sex differences in the genetic architecture of depression / H.-J. Kang, Y. Park, K.-H. Yoo [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – 10. – 9927. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66672-9>
187. Shah, A. An open-label, flexible dose adaptive study evaluating the efficacy of vortioxetine in subjects with panic disorder / A. Shah, J. Northcutt // *Ann Gen Psychiatry.* – 2018. – (17). – P. 19. <https://doi.org/10.1186/s12991-018-0190-6>
188. Sica, A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas / A. Sica, A. Mantovani // *J Clin Invest.* – 2012. – 122. – P. 787–795.
189. Smith, R. An Active Inference Approach to Dissecting Reasons for Nonadherence to Antidepressants / R. Smith, S.S. Khalsa, M.P. Paulus // *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* – 2019. – S2451-9022(19)30309-X. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.11.012>.
190. Sundquist, J. Common adult psychiatric disorders in Swedish primary care where most mental health patients are treated / J. Sundquist, H. Ohlsson, K. Sundquist [et al.] // *BMC Psychiatry.* – 2017. – 17. – 235. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1381-4>

191. Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants / R.S. Duman, G.K. Aghajanian, G. Sanacora, J.H. Krystal // *Nat Med.* – 2016. – 22. – P. 238–249. <https://doi.org/10.1038/nm.4050>
192. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in Adults / G. MacQueen, P. Santaguida, H. Keshavarz [et al.] // *Can J Psychiatry.* – 2017. – 62(1). – P. 11-23. <https://doi.org/10.1177/0706743716664885>
193. Task – and Treatment Length-Dependent Effects of Vortioxetine on Scopolamine-Induced Cognitive Dysfunction and Hippocampal Extracellular Acetylcholine in Rats / A.L. Pehrson, T.M. Hillhouse, N. Haddjeri [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2016. – 358(3). – P. 472-482. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.233924>
194. Tegin C. Effective Vortioxetine Dose Varies with Extent of Antidepressant Use Across Countries / C. Tegin, G. Tegin, R. S. El-Mallakh // *Psychopharmacol Bull.* – 2018. – 48(1). – P. 26–39.
195. The 5-HT<sub>3</sub> receptor--the relationship between structure and function / N.M. Barnes, T.G. Hales, S.C. Lummis, J.A. Peters // *Neuropharmacology.* – 2009. – 56(1). – P. 273-284. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.08.003>
196. The burden of depressive disorders in South Asia, 1990–2016: findings from the global burden of disease study / F.A. Ogbo, S. Mathsyaraja, R.K. Koti [et al.] // *BMC Psychiatry.* – 2018. – 18. – C. 333. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1918-1>
197. The concise guide to pharmacology 2017/18: Ligand-gated ion channels / S.P.H. Alexander, J.A. Peters, E. Kelly [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 2017. – 174(Suppl 1). – S130–S159. <https://doi.org/10.1111/bph.13879>
198. The decision tool unipolar depression (DTUD): a new measure to facilitate the early identification of patients with major depressive disorder in need of highly specialized care / F.C.W. van Krugten, M. Goorden, A.J.L.M. van Balkom [et al.] // *BMC Psychiatry.* – 2019. – 19. – P. 179. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2165-9>
199. The Effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of three randomized controlled trials / R.S. McIntyre,

- J. Harrison, H. Loft [et al.] // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2016. – 24. 10.1093/ijnp/pyw055
200. The Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia in Patients With Major Depressive Disorder / B. Cao, C. Park, M. Subramaniapillai [et al.] // *Front Psychiatry.* – 2019. – 10. – P. 17. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00017>
201. The HCL-32: Towards a selfassessment tool for hypomanic symptoms in outpatients / J. Angst, R. Adolfsson, F. Benazzi [et al.] // *J. Affect. Dis.* – 2005. – Vol. 88. – № 22. – P. 217–233.
202. The multimodal antidepressant vortioxetine may facilitate pyramidal cell firing by inhibition of 5-HT 3 receptor expressing interneurons: An in vitro study in rat hippocampus slices / L.K. Ladefoged, L. Munro, A.J. Pedersen [et al.] // *Brain Res.* – 2018. – 1689. – P. 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.12.025>
203. The Role of Gender and Anxiety in the Association Between Somatic Diseases and Depression: Findings From Three Combined Epidemiological Studies in Primary Care / E. Asselmann, J. Venz, L. Pieper [et al.] // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2019. – 28(3). – P. 321-332. <https://doi.org/10.1017/S2045796017000567>
204. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies / D.S. Baldwin, L. Chrones, I. Florea [et al.] // *J Psychopharmacol.* – 2016. – 30(3). – P. 242-252. <https://doi.org/10.1177/0269881116628440>
205. Thomas, P. Depressive disorders: Treatment failures and poor prognosis over the last 50 years / P. Thomas // *Pharmacol Res Perspect.* – 2019 – 7(3). – P. e00472. <https://doi.org/10.1002/prp2.472>
206. Tolerability and efficacy of vortioxetine versus SSRIs in elderly with major depression. Study protocol of the VESPA study: a pragmatic, multicentre, open-label, parallel-group, superiority, randomized trial / G. Ostuzzi, C. Gastaldon, A. Barbato [et al.] // *Trials.* – 2020. – 21. – P. 695. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04460-6>
207. Tovilla-Zárate, C.A. Vortioxetine versus sertraline in metabolic control, distress and depression in Mexican patients with type 2 diabetes / C.A. Tovilla-Zárate, A. Pérez-

- Mandujano, I.R. Ramírez-González [et al.] // *Ann Transl Med.* – 2019. – 7(22). – P. 656. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.10.56>
208. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach / H. Akil, J. Gordon, R. Hen [et. al.] // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2018. – 84. – P. 272–288. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.019>
209. Trends in prevalence of depression in Germany between 2009 and 2017 based on nationwide ambulatory claims data / A. Steffen, J. Thom, F. Jacobi, J. Holstiege // *J Affect Disord.* – 2020. – 271. – P. 239-247. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.082>
210. TrkB in the hippocampus and nucleus accumbens differentially modulates depression-like behavior in mice / J. De Vry, T. Vanmierlo, P. Martínez-Martínez [et al.] // *Behav Brain Res.* – 2016. – 296. – P. 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.08.027>
211. Use of a Fully Automated Internet-Based Cognitive Behavior Therapy Intervention in a Community Population of Adults With Depression Symptoms: Randomized Controlled Trial / M.B. Schure, J.C. Lindow, J.H. Greist [et al.] // *J Med Internet Res.* – 2019. – 21(11). – P. e14754. <https://doi.org/10.2196/14754>
212. Usefulness of vortioxetine noted in depression secondary to hypoxic brain injury and residual cognitive deficits / S.M. Ahsan, S.D. Ahsan, O. Khalid, H. Agha // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2020. – 10. – 2045125320943399. <https://doi.org/10.1177/2045125320943399>
213. Vavakova, M. Markers of oxidative stress and neuroprogression in depression disorder / M. Vavakova, Z. Durackova, J. Trebaticka // *Oxid Med Cell Longev.* – 2015. – 898393. <https://doi.org/10.1155/2015/898393>
214. Vortioxetine administration attenuates cognitive and synaptic deficits in 5×FAD mice / L.X. Jiang, G.D. Huang, F. Su [et al.] // *Psychopharmacology (Berl).* – 2020. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05452-9>
215. Vortioxetine Differentially Modulates MK-801-Induced Changes in Visual Signal Detection Task Performance and Locomotor Activity / Hillhouse T.M., Merritt C.R.,

- Smith D.A. [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2018. – 9. – P. 1024.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01024>
216. Vortioxetine effects on quality of life of irritable bowel syndrome patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / A. Seddighnia, B. Tadayon Najafabadi, K. Ghamari [et al.] // *J Clin Pharm Ther.* – 2020. – 45(1). – P. 97-104.  
<https://doi.org/10.1111/jcpt.13032>
217. Vortioxetine exerts anti-inflammatory and immunomodulatory effects on human monocytes/macrophages / M. Talmon, S. Rossi, A. Pastore [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 2018. – 175(1). – P. 113–124. <https://doi.org/10.1111/bph.14074>
218. Vortioxetine for depression in adults / M. Koesters, G. Ostuzzi, G. Guaiana [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – 7. – P. CD011520.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011520.pub2>
219. Vortioxetine Prevents Lipopolysaccharide-Induced Memory Impairment Without Inhibiting the Initial Inflammatory Cascade / S. Alboni, C. Benatti, C. Colliva [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2020. – 11. – 603979.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.603979>
220. Vortioxetine promotes early changes in dendritic morphology compared with fluoxetine in rat hippocampus / F. Chen, K.G. du Jardin, J.A. Waller [et al.] // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2016. – 26. – P. 234–245.
221. Vortioxetine reduces BOLD signal during performance of the N-back working memory task: a randomised neuroimaging trial in remitted depressed patients and healthy controls / J. Smith, M. Browning, S. Conen [et al.] // *Mol Psychiatry.* – 2018. – 23(5). – P. 1127–1133. [10.1038/mp.2017.104](https://doi.org/10.1038/mp.2017.104)
222. Vortioxetine Treatment Reverses Subchronic PCP Treatment-Induced Cognitive Impairments: A Potential Role for Serotonin Receptor-Mediated Regulation of GABA Neurotransmission. *Front Pharmacol* / A.L. Pehrson, C.S. Pedersen, K.S. Tolbol, C. Sanchez // *Front. Pharmacol.* – 2018. – (9). – P. 162.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00162>.
223. Vortioxetine, a multimodal antidepressant for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis / C.U. Pae, S.M. Wang, C. Han [et al.] // *J*

- Psychiatr Res. – 2015. – (64). – P. 88-98.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.017>
224. Vortioxetine, but not escitalopram or duloxetine, reverses memory impairment induced by central 5-HT depletion in rats: evidence for direct 5-HT receptor modulation / J.B. Jensen, K.G. du Jardin, D. Song [et al.] // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2014. – (24). – P. 148–159.  
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.011>
225. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder / C.-U. Pae, S.-M. Wang, C. Han [et al.] // J Psychiatry Neurosci. – 2015. – 40(3). – P. 174–186.
226. Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions / G. Chen, A.M. Hojer, J. Areberg, G. Nomikos // Clin Pharmacokinet. – 2018. – 57(6). – P. 673-686. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0612-7>
227. Waller, J.A. Vortioxetine promotes maturation of dendritic spines in vitro: A comparative study in hippocampal cultures / J.A. Waller, F. Chen, C. Sánchez // Neuropharmacology. – 2016. – (103). – P. 143-54.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.12.012>
228. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization. – 2017.
229. World Health Organization. Depression fact sheet [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
230. Yan, G. Efficacy of vortioxetine combined cognitive behaviour intervention therapy on brain-derived neurotrophic factor level on depressive patients / A.A. Nierenberg, H. Loft, C.K. Olsen // Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc. – 2019. 10.1111/psyg.12426
231. Yee, A. Vortioxetine Treatment for Anxiety Disorder: A Meta-Analysis Study / A. Yee, C.G. Ng, L.H. Seng // Curr Drug Targets. – 2018. – 19(12). – P. 1412-1423.  
<https://doi.org/10.2174/1389450118666171117131151>

232. Zheng, J. The efficacy and safety of 10 mg/day vortioxetine compared to placebo for adult major depressive disorder: a meta-analysis / J. Zheng, Z. Wang, E. Li // *Afr Health Sci.* – 2019. – 19(1). – P. 1716–1726. <https://doi.org/10.4314/ahs.v19i1.48>