

На правах рукописи

КРЫЛАТЫХ ВИКТОРИЯ ЮРЬЕВНА

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

3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Алешкина Галина Андреевна

Официальные оппоненты:

Барыльник Юлия Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии, заведующая кафедрой

Каледа Василий Глебович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заместитель директора по развитию и инновационной деятельности, отдел юношеской психиатрии, руководитель отделом

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 05 » июня 2024 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.09 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 115419, г. Москва, ул. Донская д. 43.

Почтовый адрес: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10, стр. 2) и на сайте <https://dissov.msmsu-portal.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2024 года

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.016.09,
кандидат медицинских наук, доцент

Гаджиева Уммурайзат Хизриевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Депрессия остается одной из основных проблем психиатрии на протяжении последних десятилетий в силу ее главенствующей роли в структуре психической заболеваемости и вызываемых ею социально-экономических последствий (Ionescu D.F., et al., 2018; Vigo D.V., et al., 2019; Levada O.A., A.S. Troyan, I.Y. Pinchuk, 2020). Она является главной причиной глобального бремени болезней в мире (Schmaal L., Pozzi E., Но Т.С., 2020; Kang H.-J., Park Y., Yoo K.-H., 2020). Количество людей, страдающих от депрессивных расстройств, растет пропорционально росту мирового населения. Так, в 2017 году сообщалось о 322 миллионах случаев заболевания депрессией (World Health Organization, 2017). В 2019 году от этой болезни страдали более 350 миллионов человек. Глобальная распространенность различных видов депрессии в течение жизни составляет до 20,8% населения (Краснов В.Н., 2023), она поражает 21,7% женщин и 12,7% мужчин (Schmaal L., Pozzi E., Но Т.С., et al., 2020).

Статистические данные по России свидетельствуют о 5-15% частоте депрессии среди населения (Петрова Н.Н., Шатиль М.М., 2021).

Пик заболеваемости депрессией приходится на трудоспособный возраст, и она находится на первом месте в списке основных причин инвалидности (World Health Organization, 2019; Darbà J., et al., 2020), приводя к ней 7,5% больных с этим состоянием (Sun B., et al., 2020). 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 (Schmaal L., Pozzi E., Но Т.С., et al., 2020; Краснов В.Н., 2023). Это обуславливает высокий риск самоубийств среди таких больных (Gilman S.E., Sucha E., 2017). У пациентов с депрессиями распространены сопутствующие психические заболевания – 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%) (Heu U., Bogren M., et al., 2018).

Длительные, хронические, рецидивирующие депрессии являются обычным явлением для амбулаторной практики (Kiviruusu O., Strandholm T., Karlsson L. et al., 2020), 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 стационарованием и возрастанием риска суицида (MacQueen G., Santaguida P., Keshavarz H., et al., 2017; Machmutow K., Meister R., Jansen A., et al., 2019).

Потребность в качественной амбулаторной помощи для больных депрессией остается неудовлетворенной, о чем косвенно свидетельствует их большая доля среди пользователей дорогостоящих медицинских услуг (Hensel J.M., Taylor V.H., Fung K., et al., 2018). Оптимизация терапии депрессий в первичном звене необходима и позволила бы избегать дополнительных затрат и большинства госпитализаций (Darbà J., 2020).

Антидепрессантами первой линии являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), однако их применение имеет ряд серьезных недостатков: их терапевтический ответ ограничен, частота достижения ремиссии довольно низкая, они провоцируют значимые побочные эффекты (Matsuno K., Nakamura K., Aritomi Y., et al., 2018; Fourrier C., Sampson E., Mills N.T., et al., 2018; Yang K.- C., Stepanov V., Amini N., et al., 2019; Доровских И.В., Павлова Т.А., Горобец Л.Н., и др., 2020; Shao A., Lin D., Wang L., Tu S., et al., 2020; Petruczynik A., Wróblewski K., Wojtanowski K., et al., 2021). Запоздалое начало антидепрессивного эффекта СИОЗС отрицательно влияет на краткосрочные и долгосрочные клинические результаты.

Относительно низкие показатели ответа на лечение антидепрессантами первого ряда и вытекающие из этого негативные последствия, определяют важность раннего терапевтического вмешательства оптимального типа и интенсивности (MacQueen G., Santaguida P., Keshavarz H. et al., 2017; Ijaz S., Davies P., Williams C.J.,

Kessler D., et al., 2018; Krugten van F.C.W., Goorden M., Balkom van J.L.M., Oppen van P., et al., 2019; Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Шульдяков А.А., Антонова А.А., 2019). 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 (Thomas P., 2019). Всем этим критериям соответствует антидепрессант с мультимодальным действием – вортиоксетин (Vieta E., Florea I., Schmidt S.N., et al., 2019; Okada M., Matsumoto R., Yamamoto Y., et al., 2021)¹.

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 лекарственного средства для лечения депрессий.

Несмотря на высокие показатели распространенности расстройств настроения среди контингента учреждений первичной психиатрической помощи, они мало изучены (Курсаков А.А., 2017). Основная доля исследований психопатологии и терапии депрессий производилась на выборках больных психиатрических стационаров. Анализ литературы показал, что тема депрессивных расстройств в амбулаторной практике рассматривалась только в единичных работах (Суетин М.Е., 2010; Курсаков А.А., 2017), единичными являются и публикации отечественных авторов, посвященных эффективности вортиоксетина у амбулаторных пациентов с депрессией.

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.

¹ 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.

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 исследования

В результате настоящего исследования были проанализированы нозологические и психопатологические характеристики депрессий 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.

Теоретическая и практическая значимость работы

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 вышеописанных расстройств 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.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное сравнительное исследование, включившее 134 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет. Для решения задач исследования использованы клинико-психопатологический, клинико-динамический, психометрический и статистический методы.

Основные 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 на первой неделе лечения у больных с эндогенными депрессиями и более выраженное противотревожное действие в первые три недели лечения эндогенных депрессий и депрессий, относящихся к расстройствам адаптации.
3. Применение вортиоксетина в амбулаторной практике безопасно и характеризуется хорошей переносимостью. По сравнению с циталопрамом, он значительно реже 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 $CGI-I \geq 2$, отмеченными на 28 день. 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 ≥ 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 \geq 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 циталопрама и вортиоксетина 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, при терапии которых применяется циталопрам.

Внедрение результатов исследования в практику

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

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертации подтверждается использованием объективных научных методов, достаточным количеством включенных пациентов, проспективным наблюдением, статистическим анализом данных.

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).

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.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В соответствии с задачами исследования критериями *включения* больных в исследование были: 1) пациенты с депрессивными расстройствами в рамках псевдоневротической шизофрении (F21.3), расстройств адаптации (F43.2), аффективных расстройств (F32, F33, F34.1); 2) непсихотический уровень психопатологических проявлений на всем протяжении заболевания; 3) возраст пациентов от 18 до 60 лет; 4) соматическое благополучие пациента; 5) наличие

информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

Критериями *невключения* в исследование были: 1) психотические состояния; 2) биполярное аффективное расстройство; 3) коморбидные аддикции; 4) органическое поражение головного мозга; 5) декомпенсированные соматические заболевания; 6) беременность; 7) кормление грудью; 8) возраст младше 18 лет или старше 60 лет; 9) отсутствие информированного согласия.

Согласно критериям включения были отобраны 134 амбулаторных пациента с депрессивными состояниями (108 женщин и 26 мужчин), возраст которых варьировал от 19 до 59 лет и в среднем составил $32,7 \pm 9,9$ лет.

Клиническая диагностика проводилась в соответствии с критериями действующей классификации психических болезней 10 пересмотра (МКБ-10). Использовался клинико-психопатологический и клинико-динамический метод. Для оценки состояния и его динамики в процессе терапии, применялись стандартизированные психометрические шкалы: шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS – 21), шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS), шкала общего клинического впечатления - тяжести заболевания (CGI-S), шкала общего клинического впечатления – улучшения (CGI-I).

Результаты лечения вортиоксетином (10-20 мг/сут) (n=71) и циталопрамом (20-40 мг) (n=63) анализировались в течение 6 недель. При выявлении шизотипического расстройства назначался алимемазин (5-10 мг/сут). Контрольные осмотры с применением HDRS и HARS проводились на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й день терапии; на 28 день терапии регистрировались уровни CGI-S и CGI-I; на 42-й день состояние пациентов оценивалось клинически. Эффективность вортиоксетина и циталопрама сравнивалась между группами пациентов, сформированных по нозологическим характеристикам.

На всех этапах исследования велась регистрация нежелательных побочных явлений с последующим сравнением переносимости вортиоксетина и циталопрама.

Статистический анализ. Анализ соответствия распределения значений переменной закону нормального распределения производился на основе критерия Шапиро-Уилка. Определенный уровень статистической значимости P демонстрирует

соответствие распределения нормальному закону при $p > 0,05$ и несоответствие ему при $p \leq 0,05$. Для описания количественных показателей применялись среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, трех и более групп – 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 JMP11.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нозологический спектр депрессивных расстройств был неоднороден: в рамках псевдоневротической шизофрении они были диагностированы в 38,1% случаев; в рамках расстройств адаптации в 37,3% случаев, чаще представленных пролонгированной депрессивной реакцией (F43.21) (82%) и гораздо реже – кратковременной депрессивной реакцией (F43.20) (6,7%). Аффективные расстройства были диагностированы у 24,6% больных (Таблица 1).

Таблица 1 – Нозологическое распределение депрессивных расстройств

Диагностические рубрики по МКБ-10	Количество больных (n)	Количество больных (%)
<i>Псевдоневротическая 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%

Анализ психопатологических проявлений выявил, что наряду с гипотимией, апатией, ангедонией, астенией и нарушением концентрации внимания, облигатным симптомом депрессивных состояний была тревога, носившая как неспецифический характер (97%), так и специфический, опосредованный паническими атаками (11,9%), социофобией (9,7%), obsессиями (8,2%), дисморфофобией (4,5%), компульсивным перееданием (3,7%) и ипохондрией (2,2%). У части больных тревога проявлялась такими эквивалентами, как синдромом раздраженного кишечника (9%), субфебрилитетом (2,2%), цефалгиями (0,7%) и учащенными позывами на мочеиспускание (0,7%). В таблице 2 представлены исходные значения шкалы HDRS и HARS.

Таблица 2 – Средние исходные значения шкалы HDRS и HARS

Диагноз	Суммарные баллы по шкалам	
	HDRS	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

Согласно данным таблицы 2, клинически значимая тревога была

зарегистрирована среди всех нозологических категорий, при этом в случае эндогенных депрессий ее выраженность по шкале HARS достигала уровня тревожного расстройства. Таким образом, тревожно-депрессивный синдром являлся ведущим в клинической картине депрессивных состояний, которая, вместе с этим, имела ряд отличий у больных разной нозологической принадлежности (Таблица 3).

Таблица 3 – Выявленные различия психопатологических проявлений депрессивных состояний различной нозологии

Показатель	Нозологическая категория			Всего	Уровень p (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	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

Как видно из таблицы 3, приступы паники, обсессии, дисморфофобия, сенситивные идеи отношения и прибегание к алкоголю в целях снятия тревоги, наблюдались только у пациентов с шизотипическим расстройством, у которых также преобладали явления социофобии (23%), деперсонализации (62%) и витальной тоски (38%). Признаки синдрома раздраженного кишечника чаще отмечались у больных с аффективными расстройствами (18,2%), почти вдвое реже у больных с шизотипическим расстройством (9,8%), и лишь в 2% у больных с расстройствами адаптации ($p=0,0396$).

В случае шизотипического расстройства отмечались различные сочетания вышеописанных болезненных проявлений, среднее количество которых составляло $3,3 \pm 0,8$. Компульсивное переедание было представлено в 1 случае у больных с аффективными расстройствами и расстройствами адаптации и у 3 больных с шизотипическим расстройством ($p=0,5714$), ипохондрия – у 3 пациентов с

шизотипическим расстройством (5,88%) ($p=0,0823$). При попарном сравнении количества симптомов в группе с аффективными расстройствами ($2,5 \pm 0,6$) и в группе с расстройствами адаптации ($2,1 \pm 0,5$), различий по данному показателю не было выявлено ($p=0,1798$), при этом он был ниже, чем в группе с шизотипическим расстройством ($p<0,0001$). Суточные колебания настроения отмечались у 54,6% больных в группе с аффективными расстройствами, у 51% больных в группе с шизотипическим расстройством и у 38% в группе с расстройством адаптации ($p=0,2587$).

Хотя среди аффективных расстройств преобладала средняя степень тяжести депрессии, а почти у трети больных шизотипическим расстройством депрессивное состояние достигало тяжелой степени, для этих пациентов было характерно откладывать обращение к врачу: до этого момента проходило соответственно $13,5 \pm 11,56$ и $13,3 \pm 14,2$ мес. Пациенты с расстройствами адаптации обращались к врачу раньше – через $5,35 \pm 5,1$ мес. ($p=0,0003$).

После подтверждения наличия эффекта от терапии, основанного на выявлении значимых изменений показателей шкалы HDRS и HARS во всех изучаемых группах на всех этапах наблюдения ($p<0,0001$), клиническая динамика сравнивалась между группой 1, получавшей вортиоксетин (15 обследуемых с аффективными расстройствами и 30 обследуемых с шизотипическим расстройством) и группой 2, получавшей циталопрам (18 обследуемых с аффективными расстройствами и 21 обследуемый с шизотипическим расстройством); и группой 3, получавшей вортиоксетин (26 больных с расстройством адаптации) и группой 4, получавшей циталопрам (24 пациента с расстройствами адаптации).

Перед проведением анализа эффективности вортиоксетина и циталопрама, было установлено отсутствие принципиальных статистических различий между 1-й и 2-й, а также между 3-й и 4-й сравниваемыми группами, что свидетельствует об их однородности.

При сравнении клинической динамики антидепрессивное действие вортиоксетина было более выраженным только после 1-й недели лечения в группе 1 ($p=0,0440$), на всех остальных этапах наблюдения различий по влиянию на

симптомы депрессии между препаратами найдено не было. В группе 1 и 2 было выявлено более выраженное анксиолитическое действие вортиоксетина в первые 3 недели терапии² (Таблица 4).

Таблица 4 – Средние значения шкалы HDRS и HARS на 7,14 и 21 день лечения в группе 1 и 2

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
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
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 (критерия Манна-Уитни).

Согласно данным таблицы 4, на 7-й день лечения значение шкалы HARS в группе 2 по отношению к группе 1 было больше в среднем на 2,9 балла (р= 0,0043), на 14-й день – на 2,4 балла (р = 0,0047), через 21-й день – на 1,4 балла (р = 0,0183). В таблице 5 представлены значения шкалы HDRS и HARS на 7-й,14-й и 21-й день терапии.

Таблица 5 – Средние значения шкалы HDRS и HARS на 7,14 и 21 день лечения в группе 3 и 4

Показатель	Группа		Уровень р
	Группа 3 (N=26)	Группа 4 (N=24)	
Показатели			
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
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
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 (критерия Манна-Уитни).

Из таблицы 5 следует, что значение шкалы HARS на 7-й день лечения в группе 4 было в среднем на 2,3 балла выше, чем в группе 3 (р=0,0311), на 14-й день – на 2,1 балла (р = 0,0123), на 21-й день – в среднем на 1,3 балла (р=0,0424). Таким

² 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>

образом, в группе 3 и 4 вортиоксетин обеспечил более быструю редукцию тревожной симптоматики в первые 3 недели терапии³.

В таблице 6 и 7 представлены результаты лечения на 28-й день и 42 день в группе 1 и 2 и в группе 3 и 4.

Таблица 6 – Значения шкалы HDRS, HARS, CGI-S и CGI-I на 28-й день в группе 1 и 2 и в группе 3 и 4

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
	Группа 3 (N=26)	Группа 4 (N=24)	
HDRS, 28 день	0,9 ± 1,5	0,9 ± 1,5	0,9083
HARS, 28 день	1,2 ± 2,2	1,2 ± 1,6	0,6508
CGI-S, 28 день	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,9176
CGI-I, 28 день	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,9176

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

Таблица 7 – Количество пациентов с CGI-S-2≥2 и CGI-I≥2 на 28-й день терапии и с остаточными симптомами через 6 недель терапии в группе 1 и 2 и 3 и 4

Показатель	Группа 1 (N=45)	Группа 2 (N=39)	Всего	Уровень р* (df=1)
CGI-S≥2	13 (28,9%)	14 (35,9%)	27	0,4928
CGI-I≥2	13 (28,9%)	14 (35,9%)	27	0,4928
Остаточные симптомы через 6 недель терапии	9 (20%)	11 (28,2%)	20	0,3786
	Группа 3 (N=26)	Группа 4 (N=24)		
CGI-S≥2	3 (11,5%)	3 (12,5%)	6	0,9167
CGI-I≥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 (критерия Манна-Уитни).

Как следует из таблицы 6 и 7, на 28-й день в группах 1 и 2 и 3 и 4 антидепрессивный и противотревожный эффект вортиоксетина и циталопрама был одинаковым, не отличались сравниваемые группы и по тяжести состояния и достигнутому улучшению (согласно значениям шкалы CGI-I и CGI-S). Также не было выявлено различий по количеству пациентов с уровнем шкалы CGI-S≥2 и CGI-

³ 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>

I_{≥2} на 28-й день терапии, и по количеству больных с остаточными (субклиническими) симптомами, зарегистрированными через 6 недель наблюдения ($p > 0,05$). Это позволяет судить о равной эффективности вортиоксетина и циталопрама на описываемых сроках наблюдения.

Анализ используемых суточных доз вортиоксетина и циталопрама показал, что на 2-й, 3-й и 4-й неделе в группах с эндогенными депрессиями и в группах больных с расстройством адаптации были использованы аналогичные суточные дозы как вортиоксетина, так и циталопрама, что подтвердили результаты множественных попарных сравнений группы 1 и 3, и 2 и 4 ($p > 0,05$). Не выявил различий анализ суточных доз вортиоксетина и циталопрама, произведенный для дополнительной объективизации, в эквиваленте таблеток ($p > 0,05$). Процент больных, получавших максимальную терапевтическую суточную дозу вортиоксетина и циталопрама на 2-й, 3-й, и 4-й неделе лечения в группе 1 (6,7%; 26,7%; 28,9%) и 2 (12,8%; 30,8%; 43,6%), и в группе 3 (0%; 23,1%; 26,9%) и 4 (12,5%; 33,3%; 33,3%) не отличался ($p > 0,05$).

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 этой причине. 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 распространенным из них была тошнота (чаще в первые дни лечения), отмечавшаяся при использовании вортиоксетина в 43,7% случаев и при приеме циталопрама – в 41,3% случаев ($p = 0,7798$). Вторым по частоте было усиление тревоги, также возникавшее в начале терапии: 19,7% для вортиоксетина и 22,2% для циталопрама ($p = 0,7220$). Циталопрам чаще вызывал сонливость: 20,6% против 8,5% ($p = 0,0436$), только его прием сопровождала зевота (6,4%), а головная боль отмечалась только у принимавших вортиоксетин – в 7% случаев (Таблица 8).

Таблица 8 – Побочные нежелательные явления

Побочные эффекты	Вортиоксетин (N=71)	Циталопрам (N=63)	Всего	Уровень p* (df=1)
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).

Описанные побочные эффекты, связанные с приемом циталопрама, были продолжительнее ($12,58 \pm 10,98$ дней) по сравнению с вызываемыми вортиоксетином ($10,59 \pm 11,97$ дней) – в среднем на 2 дня ($p = 0,0216$).

Отдельно были изучено влияние сравниваемых препаратов на сексуальную сферу. Было выявлено, что 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 в 34,9% случаев, а восстановление сниженного 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%) (для всех приведенных

данных $p < 0,0001$)⁴.

Однофакторное прогнозирование наличия остаточных симптомов, регистрируемых через 6 недель лечения позволило выделить два ключевых фактора с уровнями абсолютного риска более 78,8%: значение CGI-S на 28-й день ≥ 2 и значение CGI-I на 28-й день ≥ 2 , каждый из которых повышает вероятность неполной ремиссии более чем в 39,8 раза.

Метод «деревья классификации» определил, что комбинация возраста манифестации болезни < 19 лет с исходным уровнем HDRS < 14 (объем группы=6) связана с высоким риском сохранения остаточных болезненных симптомов через 6 недель терапии, составляющим 83,3%. Самый низкий риск (6,8%, объем группы = 44) наблюдается у больных с депрессией эндогенной природы с манифестацией > 19 лет. ROC-анализ показал среднее прогнозное качество смоделированного дерева-решений: значение AuROC = 0,8.

Методом однофакторного прогнозирования были установлены ключевые факторы, определяющие значения шкалы CGI-S ≥ 2 и CGI-I ≥ 2 на 28 день лечения с уровнями абсолютного риска в 52,5% , 75% и 36%: ими являются возраст манифестации болезни < 19 лет, наличие сенситивных идей отношения и значение шкалы HARS на 14 день ≥ 8 .

С помощью дерева-решений была определена комбинация факторов с наиболее высоким риском значений шкалы CGI-S ≥ 2 на 28-й день терапии, в виде сочетания возраста манифестации болезни < 19 лет и длительности настоящего депрессивного состояния ≥ 12 мес, которое позволяет ожидать, что полное выздоровление не будет достигнуто с вероятностью 65%. Наименьший уровень риска значений шкалы CGI-S ≥ 2 на 28 день терапии (0%, объем группы = 17) наблюдается при сочетании возраст манифестации болезни ≥ 19 и < 39 лет, исходного уровня HDRS < 13 . Значение AuROC равное 0,82 говорит о среднем прогножном качестве смоделированного дерева-решений.

С помощью метода «деревья классификации» был определен высоко рисковый

⁴ 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.

класс CGI-I \geq 2 на 28-й день терапии с объемом группы в 7 человек. Уровень риска в 71,4% отмечался при комбинации возраста манифестации болезни <19 лет и < 13 лет. Наименьший уровень риска значения CGI-I \geq 2 на 28-й день терапии (6,8%, объем группы = 73) наблюдается при сочетании возраста манифестации болезни \geq 19 лет и исходного уровня HARS < 23.

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 нет значимых различия по показателям HDRS и HARS между днем первого визита и 7-м днём лечения, между 7-м и 14-м днём, между 14-м и 21-м днём, а также между 21-м и 28-м днём. То есть, первых достоверных результатов лечения вортиоксетином и циталопрамом целесообразно ожидать не ранее, чем через 2 недели и коррекция терапевтической дозы должна производиться не ранее этого срока.

Для выработки алгоритма максимально быстрого назначения оптимальной дозы вортиоксетина и циталопрама 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 выявило три ключевых фактора применения максимальной терапевтической дозы вортиоксетина или циталопрама на 4-й неделе: значение HDRS на 14-й день \geq 8, HARS на 7-й день \geq 12 и HARS на 14 день \geq 8 с уровнями абсолютного риска в 55,1%, 54,4% и 55,9%, повышающих вероятность использования максимальной суточной дозы на 4-й неделе в 5,1, 4,5 и 3,5 раза.

Метод дерева-решений определил наиболее высокорисковый класс (77,8%, объем группы = 27) применения максимальной суточной дозы антидепрессанта на 4-й неделе, включающий больных 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.

ВЫВОДЫ

1. Нозологическая структура депрессий непсихотического уровня в изученной выборке амбулаторных больных неоднородна и представлена различными 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 достижения 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 ≥ 8 (с риском в 36%). Риск значения $\text{CGI-S} \geq 2$ на 28 день терапии составляет 65% при сочетании манифестации заболевания до 19 лет и продолжительности настоящего депрессивного состояния более одного года. Риск значения $\text{CGI-I} \geq 2$

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 ≥ 8 , HARS на 7-й день ≥ 12 и HARS (14 день) ≥ 8

– значение шкалы HDRS на 14-й день ≥ 8 и HARS на 21-й день ≥ 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 исходным уровнем HDRS < 14 в сочетании с возрастом начала заболевания до 19 лет, и пациентам с уровнем CGI-S \geq 2 и CGI-I \geq 2 на 28 день лечения, что 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. Значение CGI-S \geq 2 к концу четвертой недели лечения с высокой вероятностью можно ожидать при сочетании начала заболевания до 19 лет и продолжительностью настоящего депрессивного состояния более одного года. Высокий риск значения 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России:

1. 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.
2. 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>
3. 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>

В других изданиях:

1. 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.
2. Крылатых, В.Ю. Использование прогностических методик для оптимизации терапии депрессивных расстройств у амбулаторных больных // V Российская конференция с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии» (17-18 мая, Томск 2023).
3. Крылатых, В.Ю. Клинико-психопатологические характеристики непсихотических депрессий в амбулаторной практике // II Международная научно-практическая конференция «актуальные вопросы пограничной психической патологии (Биопсихосоциальный подход)», посвященная 20-летию кафедры психиатрии и психосоматики (18-19 мая, Курск, 2023).
4. 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>

Подписано в печать: 03.04.2024
Объем: 1 усл.п.л.
Тираж: 100 экз. Заказ № 1837
Отпечатано в типографии «Реглет»
119571, г. Москва, ул. Вернадского, 86А
(495) 973-28-32 www.reglet.ru