



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.15.1.001>



Евсегнеев Р.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Антидепрессанты последних десятилетий: новые механизмы, новые возможности

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 04.12.2023

Принята: 08.01.2024

Контакты: roman.evsegneev@mail.ru

Резюме

Статья представляет собой краткий обзор современной литературы по истории создания, направлениям поиска, механизмам действия антидепрессантов в последние 3–4 десятилетия. Обсуждаются основные результаты, достижения и трудности на этом пути, эволюция взглядов психиатров за этот период, включая личный опыт автора, а также перспективы и дальнейшие направления поиска.

Ключевые слова: антидепрессанты, история создания, механизмы действия, мультимодальность, клиническая эффективность, побочные эффекты, прокогнитивное действие, качество ремиссий, качество жизни

Evsegneev R.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Antidepressants of The Last Decades: New Mechanisms, New Opportunities

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 04.12.2023

Accepted: 08.01.2024

Contacts: roman.evsegneev@mail.ru

Abstract

The article provides a brief review on the historical background, prerequisites, directions of the search, the operating mechanisms of the antidepressants during last 3–4 decades. The main results, achievements and hardships on this traversed path, the evolution of views of practical psychiatrists (including first-hand experience of the author), as well as impending perspectives and some direction of further investigation are also discussed.

Keywords: antidepressants, historical background, mechanisms of action, multimodality, clinical effectiveness, side effects, procognitive effects, quality of remissions, quality of life

■ ВВЕДЕНИЕ

Создание и внедрение в практику новых препаратов-антидепрессантов является сегодня без сомнения одним из наиболее актуальных и успешных как в теоретическом, так и практическом плане направлений развития современной психофармакологии и в практической психиатрии. Свидетельством этого является уже тот факт, что антидепрессанты в последние десятилетия по широте и объемам своего использования в лечебной практике повсеместно превосходят все остальные группы психотропных препаратов, и показатели эти продолжают расти. Так, если еще в 1960–1970-х гг. объемы потребления антидепрессантов в мире существенно уступали нейролептикам и транквилизаторам-бензодиазепинам, то сегодня ситуация диаметрально противоположной образом изменилась.

Необходимо отметить, что антидепрессанты стали наиболее широко используемыми психотропными препаратами не только в психиатрии, но и в целом ряде других лечебных специальностей за ее пределами – в неврологии, кардиологии, онкологии, а также в общей медицинской практике. По некоторым оценкам, назначения антидепрессантов только из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в США происходят в настоящее время с частотой 6 раз в секунду, 24 часа в сутки, 7 дней в неделю [1].

Причины этого столь же очевидны, главная из которых – широкая распространенность и все более полная выявляемость у населения расстройств настроения, а также их тяжелые социально-экономические последствия. Так, если еще в середине 1950-х гг. считали, что депрессией страдает лишь 50–100 человек из миллиона (т. е. 0,005–0,01% населения), то к 1999 г., по данным ВОЗ, число пациентов с депрессией в мире оценивалось уже в 340 млн, т. е. 5% населения Земли. По прогнозам ВОЗ, с 2002 г. депрессивные расстройства к 2020 г. должны были выйти на второе место среди всех заболеваний человека, являющихся причиной нетрудоспособности [2].

Еще одной причиной важности этой проблемы явились высокая эффективность и все более широкое использование антидепрессантов в лечении не только депрессии, но и целого ряда столь же распространенных у населения форм психической патологии, в частности панического, генерализованного тревожного, обсессивно-компульсивного и других видов тревожных расстройств, нарушений пищевого поведения, посттравматического стресса и др. По всем этим причинам производство и потребление современных антидепрессантов, в частности группы СИОЗС, как и информированность широких кругов населения в этой области, к началу 2000-х гг. резко выросли. Так, продажи только флуоксетина в США в 2000 г. достигали 2 млрд долларов [3], что стимулировало крупнейшие фармацевтические компании к созданию и внедрению в практику все новых препаратов этого класса.

Наконец, все более широкому применению антидепрессантов способствует их достаточно высокая в сравнении с другими группами психотропных препаратов эффективность, достигающая при их правильном использовании 60% и более. По всем этим причинам поиск, создание и внедрение в практику новых антидепрессантов в последние несколько десятилетий привлекают пристальное внимание как специалистов базовых дисциплин, так и психиатров-практиков, позволяют все полнее и глубже исследовать биологические механизмы этой патологии и приносят свои практические плоды, свидетелями и участниками которых мы являлись и являемся.

Цель настоящей статьи – обсудить направления этого поиска, некоторые из достигнутых результатов, а также возможные пути будущего прогресса, поделиться с коллегами собственным (почти 50-летним, с 1974 г.) опытом работы и на своем примере – трансформацией взглядов врача-психиатра на качества «идеального» антидепрессанта за последние десятилетия. Отметим также, что речь в статье пойдет преимущественно о тех препаратах, с которыми автор и его коллеги за это время имели возможность познакомиться в достаточном объеме на собственном опыте.

■ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ – НАПРАВЛЕНИЯ ПОИСКА

Последовательность событий в истории открытия и внедрения этих препаратов хорошо известна. Все начиналось со случайного открытия антидепрессивного эффекта используемого с другой целью препарата: в 1952–1953 гг. применяемого в лечении туберкулеза ингибитора моноаминоксидазы (ИМАО) изониазида, в 1957 г. – «кандидата» в нейролептики имипрамина – и начала их практического использования в лечении депрессий, хотя биологические механизмы воздействия препаратов на эмоциональную сферу еще оставались неизвестными. Лишь к середине 1960-х – началу 1970-х гг. механизмы эти стали более-менее понятны – сформировалась моноаминовая теория патогенеза депрессии, согласно которой биохимическим нарушением, лежащим в ее основе, является дефицит нейромедиатора в серотонинергических либо в норадренергических синапсах, а препараты-антидепрессанты различными путями его устраняют.

В последующие годы механизмы эти многократно уточнялись и дополнялись, что имело следствием создание антидепрессантов с новыми механизмами действия и, как следствие, новыми терапевтическими особенностями. Общими направлениями движения при этом были снижение частоты и выраженности побочных эффектов, увеличение безопасности и селективности препаратов. Примеры этого общеизвестны: от трициклических антидепрессантов (ТЦА) 1950–1960-х гг. к селективным блокаторам обратного захвата серотонина (СИОЗС) 1980–1990-х гг.; от необратимых и неселективных ИМАО 1950-х гг. к обратимым и селективным ИМАО типа А 1970–1990-х гг. и т. д.

В то же время оказалось, что увеличение селективности воздействия препарата на нейромедиаторы еще не всегда ведет к его терапевтическим преимуществам. Так, селективный ингибитор обратного захвата норадреналина ребоксетин, несмотря на свою высокую селективность, широкого применения к началу 2000-х гг. не нашел, а сегодня если и используется, то как препарат второй линии в лечении резистентных депрессий, не реагирующих на СИОЗС, часто в сочетании с ними.

Необходимо также отметить, что в 1970–1980-е гг., то есть в период доминирования в нашей практике трициклических препаратов, основное внимание отечественных психиатров было обращено на купирование симптомов депрессии, и именно это считалось основной целью лечения, особенно в случаях терапевтической резистентности, тогда как другие цели – продолжительность, полнота и качество ремиссий, отсутствие резидуальной симптоматики, уровень комплаенса в период долечивания, восстановление уровня социального и профессионального функционирования пациента, сохранность его когнитивных функций и др. – среди основных целей лечения еще не рассматривались – все это пришло позднее.

Несмотря на создание все более селективных блокаторов обратного захвата серотонина и норадреналина постепенно обнаружилось, что не все антидепрессанты блокируют транспорт моноаминов и существуют иные механизмы, обеспечивающие антидепрессивный эффект. Первым таким препаратом стал миансерин (начал использоваться в нашей стране с 1986 г.), который, как оказалось, увеличивает высвобождение норадреналина за счет блокады пресинаптических альфа-2-адренорецепторов. Следующим шагом на этом пути стал миртазапин, созданный в 1996 г. и вошедший в широкую практику к концу 1990-х гг., – ингибитор обратного захвата всех моноаминовых нейромедиаторов и препарат с комплексными фармакологическими свойствами. Механизм его действия необычен – он включает блокаду серотониновых 5-HT₁- и 5-HT₂-рецепторов, а также антагонизм к центральным пресинаптическим альфа-2-адренорецепторам, что увеличивает выброс норадреналина и, в свою очередь, ведет к повышению уровня серотонина в синапсах. Наиболее частым побочным эффектом миртазапина оказалась излишняя сонливость, которая при этом чаще возникает на низких, а не на высоких дозах, поскольку при приеме менее 15 мг в сутки антигистаминные эффекты препарата преобладают над норадренергическими и серотонинергическими [3].

Создание и приход в практику антидепрессантов-СИОЗС в середине 1980-х гг. стали важнейшим событием как для клинической психофармакологии, так и для практической психиатрии в целом. В силу своей эффективности и безопасности они нашли повсеместно широкое применение в лечении не только депрессии, но и целого ряда других форм психической патологии. В то же время поиск новых антидепрессантов на этом не остановился, руководствуясь при этом простой идеей о том, что если увеличение в синапсах концентрации одного нейромедиатора (серотонина) – хорошо, то одновременно двух (серотонина+норадреналина), а тем более трех (серотонина + норадреналина + дофамина) – еще лучше [1].

Это нашло практическое воплощение в создании нового класса антидепрессантов «двойного действия» – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Первым из этих препаратов стал венлафаксин, вышедший на рынок в 1994 г. (используется в Республике Беларусь с 2005 г.). За ним последовал дулоксетин, используемый в мире с 2004 г. (в Беларуси – с 2016 г.), особенностью которого стало сильное и длительное ингибирование обратного захвата как серотонина, так и норадреналина (у венлафаксина влияние на обратный захват норадреналина выражено в гораздо меньшей степени, чем серотонина). Практический опыт использования препаратов-СИОЗСН обнаружил у них целый ряд преимуществ в сравнении с СИОЗС (и тем более ТЦА), а именно:

- более выраженное воздействие на obsessions, социальные фобии, генерализованную тревогу и соматоформные симптомы, часто коморбидные депрессии;
- более выраженное анальгетическое действие (особенно у дулоксетина), что не только оказалось полезным при депрессии, но и существенно расширило их использование за пределами психиатрии при лечении целого ряда состояний, сопровождающихся хронической телесной болью;
- почти полное отсутствие холинолитических побочных эффектов, низкий уровень кардиотоксичности, редкость ортостатической гипотензии;

- отсутствие или значительно более слабая выраженность в сравнении с СИОЗС так называемого амотивационного синдрома (синонимы – СИОЗС-индуцированная индифферентность, СИОЗС-индуцированная апатия), возникающего при длительном приеме препаратов-СИОЗС, вероятно, вследствие снижения уровня дофамина;
- наконец, определенная эффективность (в частности, дулоксетина) в лечении нарушения когнитивных функций при депрессии, особенно у пожилых пациентов, вероятно, за счет пронорадренергических и продофаминергических эффектов ингибирования норадреналиновых транспортеров в префронтальной коре [1].

Необходимо также отметить еще одно вероятное преимущество препаратов с мультимодальным механизмом действия – лечение терапевтически резистентных депрессий, где использование препарата, воздействующего преимущественно только на одну нейротрансмиттерную систему, не дало эффекта. Примерами таких сочетаний на практике являются, например, добавление к СИОЗС ребоксетина либо миртазапина; наиболее запоминающийся пример тройного воздействия – известное по литературе и неоднократно испытанное нами сочетание антидепрессанта-СИОЗСН и миртазапина (так называемое Калифорнийское ракетное топливо – Californian rocket fuel [1]) в случаях, где применение только СИОЗС или только СИОЗСН ранее оказалось неэффективным.

Необходимо в то же время отметить, что, несмотря на несомненный прогресс последних десятилетий в области создания новых антидепрессантов, наиболее впечатляющие успехи были получены в отношении безопасности, удобства использования и переносимости препаратов, но не их эффективности в отношении симптомов депрессии, иными словами, в этом плане современные антидепрессанты не превзошли трициклические кломипрамин или имипрамин. К числу трудностей, которые пока еще не удалось преодолеть, относится также задержка по времени от начала приема антидепрессанта до появления лечебного эффекта – как известно, для этого при рекуррентном депрессивном расстройстве необходимо ожидать не менее 3–4 недель. Хотя после внедрения препаратов-СИОЗСН и высказывались надежды, что срок этот сократится, но строгих доказательств этому пока, к сожалению, не получено.

Еще одним направлением для создания новых антидепрессантов стали поиск и использование иных, помимо дефицита моноаминов в синапсах, биологических механизмов и мишеней, вовлеченных в патогенез депрессии и сопутствующих ей расстройств, на которые эти препараты могли бы воздействовать. Наглядными примерами этого могут служить следующие антидепрессанты, представляющие собой новые подходы к фармакотерапии депрессии.

На протяжении многих десятилетий было известно, что одним из наиболее характерных проявлений депрессии является сбой циркадных ритмов, включая суточные колебания состояния и нарушения цикла сна-бодрствования, при этом чем больше задержка фаз цикла сна-бодрствования, тем больше выраженность симптомов депрессии. Как известно, важнейшая роль в поддержании циркадных ритмов играет секреция эпифизом мелатонина. Существенные сдвиги в секреции мелатонина были обнаружены при биполярном и сезонном аффективном расстройстве, анорексии и булимии; наиболее постоянная находка при этом – снижение уровня мелатонина в плазме крови пациентов с депрессией. Все эти данные свидетельствуют о том, что депрессия – это болезнь нарушенных циркадных ритмов, что, в свою очередь,

послужило основой как для развития немедикаментозных методов лечения депрессии (светотерапии, депривации сна, а затем социальной ритм-терапии), так и для создания лекарственных препаратов, влияющих на эти механизмы [4].

К 2006–2007 гг. были завершены клинические испытания антидепрессанта с принципиально иным, чем у его предшественников, механизмом действия – агомелатина, представляющего собой первый мелатонинергический антидепрессант. В нем сочетались свойства агониста мелатониновых MT_1 - и MT_2 -рецепторов и селективного антагониста серотониновых $5-HT_{2C}$ -рецепторов, что обеспечивает антидепрессивный и анксиолитический эффект наряду с быстрым восстановлением столь характерного для пациентов с депрессией сбоя ритмов сна-бодрствования [3–5]. Накопленный в последующем опыт применения агомелатина показал, что если по выраженности своего антидепрессивного эффекта он приближается к препаратам-СИОЗС, то в плане побочных эффектов и безопасности их заметно превзошел за счет существенного снижения частоты желудочно-кишечных нарушений, сексуальной дисфункции, излишней седации, а также отсутствия метаболических нарушений, прибавки веса и синдрома отмены [3–5].

Поиск новых антидепрессантов с мультимодальным механизмом действия повсеместно продолжается, поскольку чем на большее количество нейромедиаторных систем препарат воздействует, тем шире, по всей вероятности, будет спектр его лечебных эффектов. В последние годы одним из результатов такого поиска стало создание вортиоксетина – антидепрессанта последнего десятилетия, зарегистрированного в США в 2013 г., РФ – в 2016 г. и с 2016 г. ставшего доступным и отечественным специалистам. Мультимодальность механизмов действия вортиоксетина еще выше, чем у его предшественников, – он обладает тройным действием на нейротрансмиттеры-моноамины, увеличивая высвобождение серотонина, норадреналина и дофамина, а также ацетилхолина и гистамина, в связи с чем способен модулировать нейротрансмиссию одновременно в серотониновой, норадреналиновой, дофаминовой, ГАМК- и ацетилхолиновой системах. Он также ингибирует серотониновый транспортер (SERT) и связывается, кроме того, с 5 подтипами серотониновых рецепторов [1].

В клиническом плане вортиоксетин обнаружил выраженный эффект при депрессии. Необходимо отметить, что долгосрочное исследование профилактической активности препарата показало, что частота рецидивов депрессии на фоне его приема оказалась в 2 раза ниже, чем на фоне приема плацебо, – 13 и 26% соответственно [6].

Частота и выраженность побочных эффектов была при этом минимальной – к их числу относились тошнота легкой и умеренной тяжести, рвота и запоры. Существенным преимуществом вортиоксетина перед антидепрессантами-СИОЗС и СИОЗСН оказалось почти полное отсутствие сексуальной дисфункции на фоне приема любых доз – от 5 до 20 мг в сутки, что по частоте не отличалось от показателей группы плацебо. Эта особенность может быть объяснена дополнительной стимуляцией препаратом серотониновых $5-HT_1$ -рецепторов, что снижает негативное влияние избытка серотонина на сексуальные функции. Препарат, кроме того, лишен кардиотоксичности, не влияет на величину интервала QT и не дает побочного эффекта в виде увеличения веса [7–9].

Наконец, еще одним важным качеством вортиоксетина оказалась его способность улучшать когнитивные функции пациентов в ходе лечения депрессии, причем улучшение когнитивных функций здесь возникает вследствие не антидепрессивного

эффекта препарата, а его прямого воздействия на когнитивную сферу пациентов [8]. Вероятно, прокогнитивный эффект препарата обусловлен блокадой серотониновых 5-HT₃-рецепторов и усилением глутаматергической нейротрансмиссии в префронтальной коре. Вортиоксетин оказывает влияние и на другие нейротрансмиттерные системы; при этом модуляция потока ряда нейротрансмиттеров – дофамина, норадреналина, ацетилхолина и гистамина – в медиальной лобной коре, а также усиление нейрогенеза в гиппокампе также могут быть механизмами, дающими отчетливый прокогнитивный эффект препарата [9]. Еще одной полезной особенностью вортиоксетина является отсутствие синдрома отмены при прекращении приема, вероятно, из-за длительного периода его полувыведения (66 ч).

■ НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ – НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ – НОВЫЕ ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

Приход в практику новых антидепрессантов позволил существенно повысить уровень требований врачей-психиатров к результатам антидепрессивной терапии: если еще 3–4 десятилетия назад уже само по себе купирование основных симптомов депрессии считалось, как правило, успешным результатом лечения, то сегодня критерии эти существенно расширились и включили в себя целый ряд дополнительных условий, возможности выполнить которые появились с приходом новых антидепрессантов:

1. В ходе лечения убрать коморбидную депрессии симптоматику – тревогу, включая ее вегетативные проявления, обсессии, компульсии, панические приступы, изолированные и социальные фобии и др. Такие эффекты хотя и отмечались при использовании некоторых ТЦА, но в довольно ограниченном объеме; они стали повседневной реальностью в 1980–1990-х гг. с появлением антидепрессантов-СИОЗС, а затем СИОЗСН, мirtазапина и др. При этом оказалось, что препараты, одновременно воздействующие более чем на 1 нейротрансмиттерную систему, эффективны в отношении более широко спектра проявлений депрессии и сопутствующих ей симптомов.
2. После выхода из депрессии обеспечить достаточную продолжительность ремиссии при рекуррентном депрессивном расстройстве. Старые ТЦА справлялись с этим гораздо хуже, чем новые препараты, уже хотя бы потому, что, обладая гораздо более выраженными и неприятными для пациента побочными эффектами, существенно снижали готовность пациента принимать их в ремиссии, что вело к нон-комплаенсу и, как следствие, к уменьшению продолжительности ремиссии и очередному приступу. Необходимо отметить и то, что, в отличие от старых, новые антидепрессанты, как правило, проходят проверку в отношении частоты последующих рецидивов в ходе клинических испытаний.
3. Обеспечить хорошую переносимость и безопасность приема препарата, в том числе в период длительного противорецидивного лечения. Преимущества новых антидепрессантов, начиная с СИОЗС, здесь совершенно очевидны и состоят, во-первых, в значительно более низкой частоте и выраженности побочных эффектов, во-вторых, в отсутствии тех из них, которые представляют явную опасность для благополучия и жизни пациента, таких, например, как характерные для ТЦА кардиотоксичность, нарушения сердечного ритма и проводимости, судорожные припадки, делириозные эпизоды, задержки мочи и др.

4. Обеспечить не просто выравнивание фона настроения, а полноценное восстановление эмоционально-волевой сферы пациента, включая яркость, выразительность, спонтанность и живость эмоций, инстинктов и влечений, восстановление мотивации, целеустремленности и творческих способностей и тем самым прежнего уровня стиля жизни, социального и профессионального функционирования пациента.
5. При этом одним из осложнений, нередко возникающим в ходе длительного приема антидепрессантов-СИОЗС, является некоторое притупление, снижение яркости и выразительности эмоций, безразличие, ослабление мотивации и целеустремленности, эмоционального резонанса, эмпатии и творческих способностей, притом что данные проявления не представляют собой остаточных симптомов депрессии или излишней седации, вызванной лечением. Состояние с такой картиной получило название СИОЗС-индуцированной индифферентности (синонимы – СИОЗС-индуцированный амотивационный синдром, СИОЗС-индуцированный апатический синдром) и обусловлено, по всей вероятности, ослаблением дофаминовой нейротрансмиссии [1].
6. Обеспечить в период ремиссии не просто отсутствие симптомов депрессии, а максимально полное восстановление уровня поведенческого, социального и профессионального функционирования пациента. Необходимо при этом отметить, что задача восстановления уровня функционирования при самых разных формах психической патологии в последние десятилетия относится к числу основных лечебно-диагностических задач; формализованные методы ее оценки содержались еще в классификациях психических и поведенческих расстройств 1990-х гг. – многоосевом варианте МКБ-10 (1990), затем в более подробном виде (ось V) – в DSM-IV (1994). В сегодняшней классификации МКБ-11, внедряемой в клиническую практику с начала 2022 г., важность учета этого критерия и его оценки в ходе лечения еще более возросла, при этом утверждается, что нарушения семейного, социального, учебного и профессионального функционирования являются одним из основных признаков психических расстройств, как и одной из основных целей лечения [10].
7. Наконец, одним из основных условий восстановления прежнего уровня функционирования пациента после выхода из депрессии является сохранность его когнитивных функций. Ранее проблема эта внимания к себе не привлекала, однако в последнее десятилетие в целом ряде исследований было обнаружено, что когнитивные расстройства, возникая во время депрессивного эпизода, нередко сохраняются и в межприступном периоде, оказывая серьезное влияние на качество ремиссии и уровень функционирования пациента. Проблема эта по понятным причинам приобретает особую актуальность у пациентов пожилого возраста, а также у тех, кто занят умственным трудом. Когнитивные расстройства при депрессии, вероятно, связаны с снижением нейрогенеза, сокращением нейрональной и глиальной продукции, снижением сывороточного уровня нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) [11, 12].

Поэтому оказалось, что при выборе антидепрессанта, особенно на этапе длительного противорецидивного лечения, важно учитывать его воздействие на когнитивные функции пациента. В исследованиях последнего десятилетия прокогнитивные эффекты различного характера и степени выраженности были обнаружены у

флувоксамина [12], а также в той или иной степени у вортиоксетина, дулоксетина, сертралина, циталопрама и ребоксетина, наиболее отчетливые – у вортиоксетина, где прокогнитивный эффект препарата возникает прямым образом, вне зависимости от степени его воздействия на депрессивную симптоматику [13].

Нет сомнений в том, что поиск новых антидепрессантов в ближайшие годы будет продолжен, при этом традиционный подход, когда его основной мишенью считались моноаминовые нейротрансмиттеры, будет пересмотрен и существенно расширен. Среди ожидаемых механизмов и «кандидатов» в новые антидепрессанты – препараты, обладающие нейропластичностью и способствующие формированию новых нейронов в гиппокампе, снижающие значительно повышенный при депрессии уровень кортизола и влияющие на гипоталамо-надпочечниковую систему, антагонисты кортикотропин-рилизинг-гормона, антагонисты рецепторов глюкокортикоидов и др. [1–3].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, цели лечения депрессии, как и уровень притязаний психиатров в этой области, за последние несколько десятилетий существенно выросли – от простого купирования симптомов болезни до достижения длительной и полноценной ремиссии с восстановлением качества жизни пациента, сохранением когнитивных функций, прежнего уровня его профессионального и социального функционирования. Нет сомнений в том, что поиск и создание антидепрессантов, в том числе с новыми механизмами действия, в ближайшие годы будут продолжены и принесут свои практические результаты.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stiven M. Stal. *Fundamentals of psychopharmacology. Theory and practice*. Krinickij D., editor. M.: GEOTAR-Media; 2020. 656 p.
2. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. December 2007;10(Suppl.1):207.
3. Shacberg A.F., Koul Dzh. O., DeBatista Ch. *A guide to clinical psychopharmacology*. Smulevich A.B., Ivanov S.V., editors. M.: MEDpress-inform; 2013. 608 p.
4. Wirz-Justice A. *Chronotherapeutics for affective disorders: a clinical manual for light and wake therapy*. Basel; 2009. 116 p.
5. Evsegneev R.A. Agomelatin and circadian rhythms are another step forward in the treatment of depression. *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*. 2011;2(04):69–75.
6. Boulenger J.P., Loft H., Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorders. *J. Psychopharmacol.* 2012;26(11):1408–1416.
7. Baldwin D., Serenko M., Palo W., Lophaven S., Matz J. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trial and open-label extension studies. *J. Psychopharmacology*. 2016;30(3):242–252.
8. SHagiahmetov F.Sh., Anohin P.K., Shamakina I.Yu. Vortioxetine: mechanisms of multimodality and clinical efficacy. *Social and clinical psychiatry*. 2016;26(4):84–96.
9. Petrova N.N., Muchin A.A. Mechanisms of action and clinical effects of vortioxetine. *Journal of neuropathology and psychiatry named after S. S. Korsakov*. 2022;122(6–2):84–90.
10. ICD-11. Chapter 06. Mental and behavioral disorders and disorders of neuropsychic development. Statistical classification. 2nd ed., updated and revised. M.: KDU, Universitetskaya kniga; 2022. 432 p.
11. SHmukler A.B. The importance of cognitive impairment for assessing the pathogenesis, clinical picture and treatment of depression. *Social and clinical psychiatry*. 2016;26(4):57–62.
12. Bobrov A.E., Krasnoslobodceva L.A., Mutnyh E.M. About the cognitive effects of fluvoxamine (preliminary data). *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;(6):43–49.
13. Rosenblat J.D., Kakar R., McIntyre R. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: A systematic Review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015;19(2). doi: 10.1093/ijnp/pyv082