**Вступление**

Депрессивные состояния к настоящему времени являются одним из самых распространенных психических расстройств. Среди них значительное местозанимают эндогенные депрессии, т.е. не связанные по своему происхождению ни с какими внешними причинами(психогенными, ситуационными) или соматическимизаболеваниями депрессивные состояния, возникающие аутохтонно, в результате нарушения процессов нервно-психической деятельности организма. Эти эндогенныедепрессии разнообразны по своей тяжести и по своим проявлениям, хотя ведущим и постоянным среди них остаются симптомы патологически пониженного настроения. Врезультате признаки депрессии могут сопровождаться нарушением трудоспособности пациента, трудностями его социальных контактов и привычной адаптации вобществе, часто неправильным отношением больного к возникшим у него депрессивным расстройствам и требуют врачебной помощи или стационарноголечения.
Среди методов лечения эндогенных депрессий наиболее распространенным является медикаментозная терапия с использованием так называемыхлекарств-антидепрессантов. Число их в распоряжении врача-психиатра достаточно велико и постоянно растет, что неизбежно повышает требования к их адекватномуиспользованию в каждом конкретном случае и уточнению показаний к их назначению с учетом как клинических особенностей самого депрессивного состояния, так истепени индивидуальной переносимости данного лекарства пациентом.
Среди наиболее рекламируемых на фармацевтическом рынке запоследние два десятилетия получили распространение так называемые антидепрессанты третьего поколения, являющиеся представителями нового классафармакологических средств - селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. К ним относятся флуоксетин (прозак), флувоксамин (феварин),пароксетин (паксил) и сертралин (золофт).
Многочисленные научные исследования этой группы препаратов, втом числе проведенные в сравнении с трициклическими антидепрессантами, традиционно используемыми в психиатрии при лечении депрессий (амитриптилином,имипрамином, кломипрамином и др.), показали их высокую терапевтическую эффективность, сопоставимую с трициклическими соединениями, но при меньшемчисле побочных явлений. Однако, как было обнаружено, несмотря на принадлежность к одной группе химических соединений, спектр антидепрессивной активностикаждого из них имеет свои особенности, которые определяют преимущественные показания к их индивидуальному назначению и заслуживают несомненного внимания.

**Материал и метод**

Мы также располагаем опытом клинического применения антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захватасеротонина. На протяжении последних нескольких лет в клиническом отделе эндогенных психических расстройств и аффективных состояний Научного Центрапсихического здоровья РАМН в разные периоды проходили клиническое изучение прозак (флуоксетин), феварин (флювоксамин), золофт (сертралин) и паксил(пароксетин). Всего этими препаратами прошли курсовое лечение 129 больных эндогенной депрессией, которые в период лечения находились в возрасте от 18 до59 лет, их средний возраст составил 32-34 года. Эндогенные депрессии у этих больных носили затяжной характер, длились более полугода и имели разную степеньтяжести. Преимущественно это были больные с типологически различной клинической картиной депрессии, которая в зависимости от разного соотношения в ее структуреотдельных проявлений депрессивной триады определялась как меланхолическая, тревожная или апато-адинамическая.
Оценка терапевтического действия всех препаратов и динамика депрессивного состояния в ходе лечения осуществлялась методом клиническогонаблюдения за больными,а также по унифицированной схеме с помощью международной шкалыдепрессий Гамильтона (HAM-D) и шкалы побочных эффектов SARS. С целью определенияособенностей спектра антидепрессивного действия каждого из исследуемых антидепрессантов анализировались в динамике показатели отдельных групппризнаков шкалы Гамильтона, терапевтическое влияние на которые отражало собственно тимолептическое, антитревожное и стимулирующее действие препаратов.По степени редукции баллов HAM-D терапевтический эффект препаратов расценивался в четырех градациях:как "значительный", "умеренный","незначительный" и "без изменений" или "ухудшение".
Анализируемый курс лечения каждым из исследуемых препаратоввключал 28 дней лечения (4 недели). Суточная доза прозака была стандартной и составляла 20 мг один раз в день, утром. Феварин назначался по 50-175 мг в день(средняя суточная доза 100-150 мг), суточная доза золофта вариировала от 50 до 150 мг (в среднем - 100 мг), паксила - от 20 до 50 мг (чаще - 20 мг в день).

**Результаты**

Проведенное изучение клинических свойств исследованных препаратов в целом показало довольно высокий процент излечения депрессивныхпроявлений. К концу курсового лечения, на 28 день, значительное улучшение депрессивного состояния отмечалось у значительного большинства больных, аименно, у 89,3% пациентов, принимавших паксил, у 74,3% и 73,7% на прозаке и золофте, у 64,3% - на лечении феварином. В соответствии с этими показателями входе терапии менялась и оценка степени тяжести депрессивного состояния в сторону ее уменьшения на лечении всеми препаратами. На паксиле депрессия изпервоначально тяжелой степени уже к 5 дню лечения оценивалась как легкая, а к 7 дню лечения ее симптомы редуцировались более чем вдвое и эффект препаратаопределялся как значительный, а к 28 дню признаки депрессии исчезали почти полностью, на 78,0%.
На лечении золофтом обнаруживались сходные закономерности: к 7 дню лечения тяжесть депрессии на уровне легкой степени была преимущественной,а терапевтический эффект препарата уже с 14 дня оценивался в диапазоне "значительного" (по степени редукциипризнаков шкалы Гамильтона). Но кконцу курсового лечения золофтом редукция симптомов депрессии была меньшей на 61,5%.
При применении прозака тяжесть депрессии снижалась до уровнялегкой степени также к 7 дня, но его терапевтическая антидепрессивная активность заметно обнаруживалась только после второй недели лечения и как"значительный" его терапевтический эффект определялся только на 3-4 неделе терапии. К концу курсового лечения прозаком степень редукциидепрессивных симптомов была довольно высокой, на 70,7%.
Феварин позволял снизить тяжесть депрессии до легкой степениуже к 5 дню лечения, но как "значительный" его терапевтический эффект регистрировался только после 14 дня (второй недели) лечения, а к концукурсового лечения суммарная балльная оценка симптомов депрессии по шкале Гамильтона снижалась на 64,6%.
При этом следует особо отметить соотношение терапевтической активности четырех исследуемых препаратов и первоначальной степени тяжестидепрессивного состояния. Обнаружилось, что терапевтический эффект паксила практически одинаково проявлялся как при лечении тяжелых депрессий (84,6%выздоровевших), так и депрессий средней тяжести (у 80% этих больных).
На лечении прозаком положительный ответ наблюдалсяпреимущественно при депрессиях, определяемых в рамках средней степени тяжести.
Феварин показал наилучший тераевтический эффект в равной мерепри депрессивных состояниях легкой и средней степени тяжести. Тогда как золофт был эффективен при депрессиях в более широком диапазоне степени их тяжести, нопредпочтительнее всего его терапевтический эффект также проявлялся при относительно незначительной тяжести депрессии, преимущественно при легкой, а также среднейстепени, в то время как при тяжелых депрессиях эффект золофта был заметно меньшим.

**Обсуждение**

Помимо различий в частоте и глубине терапевтического эффекта, темпе его наступления исследуемые четыре препарата различались иосновными психотропными свойствами, проявляющимися в особенностях спектра их антидепрессивного влияния. Его характеристика у каждого из обсуждаемыхпрепаратов отражала разное соотношение основных компонентов их действия, составляещее индивидуальный спектр антидепрессивной активности антидепрессантови определяющий дифференциацию показаний к их назначению. Речь идет об условном выделении собственно тимолептического, седативно-анксиолитического (транквилизирующего)и стимулирующего эффектов в действии антидепрессантов, т.е. о влиянии препарата соответственно на собственно эмоциональный компонент депрессии (депрессивноенастроение), на проявление тревоги, беспокойства, повышенной раздражительности, тревожно-фобических проявлений, бессонницы и на симптомы безразличия, снижениеактивности, трудоспособности, интереса к окружающему. Совокупность этих симптомов и их выраженность составляет разные типологические картины депрессии.

**Спектр антидепрессивного действия**

Как оказалось по результатам терапевтического эффекта к концу курсового лечения, наиболее равномерно все три компонентаантидепрессивного действия были представлены у прозака: степень редукции соответствующих каждому из трех эффектов (собственно тимолептическому,седативно-анксиолитическому и стимулирующему) симптомов шкалы Гамильтона на прозаке соответственно составляла 74,6, 74,2 и 74,4%, т.е. определялась какдостаточно глубокая.
В спектре антидепрессивного действия паксила ведущим и наиболее глубоким было его собственно тимолептическое действие (81% редкциипризнаков собственно депрессивного настроения), тогда как седативно-анксиолитический и стимулирующий эффекты паксила были выражены вравной степени, но несколько уступали по глубине проявления тимолептическому (были на уровне 75,0 и 73,0% снижения выраженности соответствующихрасстройств).
**Таблица 1. Соотношение терапевтического эффекта антидепрессантов**

**и типа депрессивного состояния (общий/"значительный" в % в числу больных)**

|  |  |
| --- | --- |
| Антидепрессант  | Тип депрессии  |
| апато-адинамическая  | меланхолическая  | тревожная  |
| Паксил  | 88,9/77,8  | 100/100  | 89,5/68,4  |
| Золофт  | 42,8/42,8  | 50,0/50,0  | 100/90,0  |
| Феварин  | 62,5/43,8  | 60,0/60,0  | 71,4/71,4  |
| Прозак  | 78,6/57,2  | 75,0/25,0  | 70,6/47,1  |

Сходные с паксилом закономерности в особенностях спектра антидепрессивной активности наблюдались у феварина, но степень редукциисоответствующих каждому из трех эффектов симптомов была здесь менее глубокой: наиболее заметныйсобственно тимолептический эффект проявился на феварине науровне 76,1%, тогда как седативно-анксиолитический и стимулирующий компоненты действия феварина были практически одинаковыми и менее глубокими, онипроявлялись на уровне 67,8 и 64,5%, соответственно.
На лечении золофтом глубина редукции расстройств быланаиболее умеренной среди исследуемых срепаратов, но в спектре его антидепрессивной активности ведущими оказались седативно-анксиолитический исобственно тимолептический эффекты (64,7 и 62,8% редукции соответствующих симптомов депрессии), тогда как стимулирующий компонент действия был длязолофта менее характерным (всего на 56,3% снижалась выраженность соответствующих ему расстройств).
Обнаруженные различия в спектре действия анализируемых антидепрессантов касались не только оценки конечных результатов лечения, нопо-разному проявлялись в ходе терапии, характеризуя разную скорость выявления отдельных компонентов в спектре антидепрессивной активности.
Полученные данные показали, что антидепрессивное действие препаратов наиболее рано проявлялось при назначении паксила и золофта. Вдинамике терапевтического действия паксила уже с 3 дня лечения было возможно говорить об отчетливом собственно тимолептическом и транквилизирующем влияниипрепарата: имело место субъективное улучшение настроения, снижение чувства внутреннего беспокойства, увеличивалась скорость засыпания, продолжительность икачество сна. Эти тенденции отчетливее проявлялись к 7 дню терапии, когда более чем вполовину снижалась первоначальная выраженность соответствующихнаправленности тимолептического и транквилизирующего эффектов симптомов депрессии под действием паксила. В дальнейшем ходе курсового лечения проявленияэтих компонентов антидепрессивного действия паксила постепенно и равномерно нарастали. В то же время стимулирующий эффект препарата несколько отставал отописанных двух других и отчетливо начинал выявляться только к 7 дню лечения, а о "значительном" улучшении соответствующих ему симптомов можно былоговорить только к 14 дню терапии.
На лечении золофтом все три компонента терапевтическогодействия в спектре его психотропной активности, собственно тимолептический, транквилизирующий и стимулирующий эффекты начинали выявляться также уже с 3 днятерапии, но степень "значительного" улучшения достигалась только на ее второй неделе и в дальнейшем, к концу курсового лечения, нарастала менееактивно, причем более умеренными по этим показателям были проявления стимулирующего компонента действия.
По сравнению с паксилом и золофтом антидепрессивный эффект феварина начинал отчетливо обозначаться лишь к 7 дню лечения, при этомлидирующим было его собственно тимолептическое действие, которое ко второй неделе терапии возрастало до уровня "значительного" улучшения и впоследующие дни лечения продолжало заметно углубляться. Сходную динамику обнаруживали в процессе курсовой терапии феварином его транквилизирующий истимулирующий компоненты действия, однако скорость их проявления после второй недели лечения нарастала менее заметно по сравнению с собственнотимолептическим эффектом и по конечному результату, как уже указывалось выше, глубина их проявления была более умеренной.
Наибольшие отличия в особенностях динамики проявлений спектра антидепрессивного действия наблюдались на лечении прозаком. Его собственнотимолептическое и седативно-анксиолитическое действия развивались более медленно. Проявляясь незначительно уже с третьего дня терапии, эти эффектынарастали в последующие дни очень медленно и достигали своей "значительной" выраженности только к 3-4 неделе лечения, затем,продолжая заметно углубляться, к концу курсового лечения явно преобладали. Вместе с тем лидирующим на начальных этапах лечения был стимулирующий эффектпрозака, нередко приводя в этот период к обострению тревожного компонента депрессии и нарушений сна. Стимулирующее действие прозака достигало уровня"значительного" уже к 14 дню лечения, но в дальнейшем темп его нарастания снижался и к концу курсового лечения все три компонентаантидепрессивного действия прозака уравнивались по степени глубины их эффектов и проявлялись относительно равномерно.
Таким образом, полученные данные показали особенности психотропной активности каждого из четырех рассматриваемых препаратов, которыекасались как преобладающих компонентов действия в спектре их антидепрессивного влияния, степени их выраженности, так и особенностей и скорости их выявления вдинамике на лечении. Обнаруженные индивидуальные характеристики анализируемых антидепрессантов нашли подтверждение при сопоставлении степени ихтерапевтического эффекта и клинических характеристик самого депрессивного состояния, с учетом типологии депрессии (таблица1).
Как видно из таблицы 1, терапевтический эффект исследуемых антидепрессантов при лечении разныхтипов депрессий оказался различным. Среди них паксил обладает наиболее "универсальным" терапевтическим действием при разных типах депрессии,но, учитывая его быстрое и доминирующее собственно типолептической действие, более предпочтительным было его назначение при меланхолических депрессиях.
Прозак, в спектре действия которого на первых этапах преобладающим является стимулирующий эффект, наиболее эффективен был прилечении апато-адинамических депрессий. По конечному результату терапии прозак оказался также эффективен при лечении и меланхолических, и тревожных депрессий:его собственно тимолептический и антитревожный эффекты, хотя и проявлялись "значительно" только с 3-4 недели лечения, но к концу курсовойтерапии достигали равной со стимулирующим компонентом степени выраженного эффекта.
В равной мере при всех трех типах эндогенных депрессийоказался эффективен феварин, хотя по глубине терапевтического эффекта он уступает паксилу и прозаку. Его назначение предпочтительно, однако, примеланхолических и тревожных депрессиях, учитывая величину "значительного" улучшения при этих типах депрессии на феварине иустановленное преобладание в спектре его психотропной активности собственно тимолептического и анксиолитического действия.
Что касается золофта, то в соответствии с обнаруженным в спектре его антидепрессивной активности преобладанием антитревожного эффекта,он наиболее показан и эффективен был при лечении тревожных депрессий и в меньшей степени - при лечении апато-адинамических и меланхолическихдепрессивных состояний.

**Оценка побочных действий**

Суждение об общей оценке терапевтического эффекта исследуемых препаратов невозможно без знания степени побочного действия этихлекарств, учитывая их серотонинергическую активность. Побочные эффекты у всех из них проявлялись холинолитическими, вегетативными нарушениями, а такжепсихическими симптомами вследствие стимулирующего действия препаратов - в виде появления (или обострения) тревоги, беспокойства, бессонницы. Но у каждого изпрепаратов их выраженность и динамика в ходе лечения проявлялись по-разному, но не требовали отмены лечения. Степень выраженности побочных эффектов находиласьв соответствии с убывающей серотонинэргической активностью анализируемых препаратов от паксила к золофту, затем к феварину и прозаку и последовательнооценивалась по 4-балльной системе шкалы побочных эффектов (SARS) в ряду этих препаратов соответственно от 2 до 1,6 баллов. Наряду с показателямиклинического терапевтического действия побочные эффекты также входили в характеристику индивидуального спектра психотропного действия этих препаратов.Их частота и выраженность на терапии прозаком была наименьшей - у 48,6% больных, тогда как на феварине, золофте и паксиле наблюдались почти вдвое чаще,у 78,8-88,8% пациентов. При этом частота побочных эффектов прозака в течение первой недели лечения нарастала незначительно по сравнению с первым днемлечения, а затем, к концу второй недели лечения снижалась почти вдвое и к концу курса терапии они обходились полностью. Их частота и выраженность необнаруживала зависимости от величины суточной дозы прозака, которая оставалась одинаковой (20 мг) на протяжении всего курса лечения.
Частота побочных эффектов паксила нарастала по сравнению с 1 днем лечения (у 68,1% больных) в течение 1-2 недель лечения до максимальныхзначений (80,4 и 88,8% больных соответственно), но в дальнейшем, хотя и снижалась, но незначительно, превышая к концу лечения даже их первоначальнуючастоту. При этом здесь также нельзя было проследить зависимости частоты побочных эффектов от суточной дозы паксила: средняя суточная доза паксила входе лечения постепенно нарастала, с 17,5 до 27,1 мг в день, но при достижении наиболее высоких ее значений во второй половине курсового лечения частота ивыраженность побочных эффектов паксила, напротив, снижалась.
Сходная тенденция в динамике побочных эффектов отмечалась налечении золофтом, но частота их была в целом меньшей по сравнению с паксилом. К концу 1 недели лечения их частота была наибольшей, они наблюдались у 86,7%больных. Затем, несмотря на тенденцию к постепенному повышению средней суточной дозы золофта с 56 до 103 мг, частота и выраженность побочных явлений золофта совторой недели лечения снижались, хотя полностью не исчезали.
Побочные эффекты феварина также обнаруживали тенденцию кучащению на первых этапах лечения и ко 2-ой неделе лечения их частота увеличивалась почти вдвое (до 78,5% больных), а затем лишь частичноредуцировались. При этом, неуклонное повышение средней суточной дозы феварина в ходе лечения с 50 до 162,5 мг также не приводило к усилению побочных эффектов.Напротив, достигнув максимального уровня после 1 недели лечения, их частота и тяжесть как бы стабилизировались в своих числовых показателях и дажеобнаруживали склонность к некоторому их снижению.

**Заключение**

Подытоживая приведенные данные сопоставления терапевтических свойств прозака, феварина, паксила и золофта, можно заключить,что несмотря на общность биохимических механизмов их действия, определяющих их принадлежность к одной группе химических соединений - селективных ингибиторовобратного захвата серотонина, клиническое их действие как антидепрессантов далеко неоднозначно и, по-видимому, связано с индивидуальной характеристикойкарбоциклических соединений и радикалов, дополняющих бензольное кольцо, лежащее в основе их химической структурной формулы. Следует особо подчеркнуть, чтосравнительная характеристика анализируемых препаратов выявила присущие каждому из них терапевтические свойства, составляющие их индивидуальные качественныеособенности, которые ни в коей мере не позволяют сравнивать эти препараты между собой в категориях только как "лучше" или "хуже".Положительным свойством всех этих антидепрессантов является их малая токсичность и хорошая переносимость. Индивидуальные антидепрессивные свойстваперечисленных препаратов по-разному преломляются в особенностях их терапевтического действия и скорости его выявления, в характеристике спектра ихантидепрессивной активности и ее динамики в ходе лечения. Все они в совокупности составляют и обосновывают показания к выбору этих антидепрессантовпри назначении лечения эндогенных депрессий. Эти данные позволили определить и преимущественные показания к назначению конкретных препаратов из группыселективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

**Выводы**

Паксил характеризуется быстрым наступлением (с 3-7 дня лечения) антидепрессивного эффекта и обладает относительно сбалансированнымспектром антидепрессивного действия, в котором практически в равной степени представлены все три его компонента при относительном преобладании собственнотимолептического эффекта и некотором отставании в сроках проявления стимулирующего эффекта. В силу этих особенностей паксил обладаеттерапевтическим действием при разных типах депрессий, но в первую очередь показан для лечения меланхолических и тревожных депресивных состояний средней итяжелой степени выраженности.
Золофт также отличается быстрым началом терапевтическогодействия, с 3 дня лечения, которое особенно заметным становится ко второй неделе лечения. В спектре его антидепрессивной активности преобладающимявляется антитревожный эффект и наиболее показан золофт при лечении тревожных депрессий легкой и средней степени тяжести, а особенно при депрессиях стревожно-фобическими проявлениями.
Феварин характеризуется более умеренной скоростью наступлениятерапевтического эффекта, в чем несколько уступает паксилу и золофту. Но его проявления становятся заметными уже после первой недели терапии. Припреобладании в спектре его психотропной активности собственно тимолептического и седативно-анксиолитического действия преимущественными показаниями дляназначения феварина следует считать меланхолические и тревожные депрессии средней степени тяжести.
Прозак может быть определен как высокоэффективный и наименее токсичный антидепрессант. В спектре его психотропного действия с первых днейлечения преимущественным является стимулирующий эффект, а антитревожное и собственно антидепрессивное действие прозака начинает проявляться только после3 недели лечения. С учетом этих особенностей преимущественным показанием для прозака является апато-адинамический тип депрессии средней степени тяжести.Однако, учитывая высокие собственно тимолептический и седативно-анксиолитический эффекты прозака к концу курсового лечения, следуетиметь в виду, что меланхолические и тревожные депрессии также могут быть показанием к назначению прозака, но лечение их на начальных этапах, в течениепервых 2-3 недель, следует проводить в сочетании с транквилизаторами для нейтрализации первоначально доминирующего стимулирующего действия препарата.
Приведенные здесь особенности антидепрессивных свойств паксила, золофта, феварина и прозака на практике могут помочь более адекватномуклинической картине депрессии их назначению и дальнейшей разработке и усовершенствованию дифференцированных показаний к их применению.