

# СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv / Sovrem. ter. psih. rasstrojstv

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4/2023

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

заслуженный деятель науки РФ, профессор

Ответственный секретарь редакции **Костюкова Е.Г.**

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Аведисова А.С.** (Москва)  
**Александровский Ю.А.** (Москва)  
**Алтынбеков С.А.** (Казахстан)  
**Ангст Ж.** (Швейцария)  
**Барденштейн Л.М.** (Москва)  
**Биттер И.** (Венгрия)  
**Гараян Н.Г.** (Москва)  
**Горобец Л.Н.** (Москва)  
**Грюнзе Х.** (Германия)  
**Звартау Э.Э.** (Санкт-Петербург)  
**Иванов М.В.** (Санкт-Петербург)  
**Казаковцев Б.А.** (Москва)  
**Кибитов А.О.** (Москва)  
**Краснов В.Н.** (Москва)  
**Крок М.-А.** (Франция)  
**Крупницкий Е.М.** (Санкт-Петербург)  
**Мазо Г.Э.** (Санкт-Петербург)  
**Малин Д.И.** (Москва)  
**Недува А.А.** (Израиль)  
**Незнанов Н.Г.** (Санкт-Петербург)  
**Петрова Н.Н.** (Санкт-Петербург)  
**Поюровский М.** (Израиль)  
**Ретюнский К.Ю.** (Екатеринбург)  
**Смуглевич А.Б.** (Москва)  
**Солдаткин В.А.** (Ростов-на-Дону)  
**Усов Г.М.** (Омск)  
**Холмогорова А.Б.** (Москва)  
**Цукарзи Э.Э.** (Москва)  
**Шамрей В.К.** (Санкт-Петербург)

## EDITORIAL BOARD

**Avedisova A.S.** (Moscow)  
**Alexandrovsky Y.A.** (Moscow)  
**Altynbekov S.A.** (Kazakhstan)  
**Angst J.** (Switzerland)  
**Bardenstein L.M.** (Moscow)  
**Bitter I.** (Hungary)  
**Garanyan N.G.** (Moscow)  
**Gorobets L.N.** (Moscow)  
**Grunze H.** (Germany)  
**Zvartau E.E.** (St. Petersburg)  
**Ivanov M.V.** (St. Petersburg)  
**Kazakovtsev B.A.** (Moscow)  
**Kibitov A.O.** (Moscow)  
**Krasnov V.N.** (Moscow)  
**Crocq M.-A.** (France)  
**Krupitsky E.M.** (St. Petersburg)  
**Mazo G.E.** (St. Petersburg)  
**Malin D.I.** (Moscow)  
**Neduva A.A.** (Israel)  
**Neznanov N.G.** (St. Petersburg)  
**Petrova N.N.** (St. Petersburg)  
**Poyurovsky M.** (Israel)  
**Retyunsky K.Y.** (Ekaterinburg)  
**Smulevich A.B.** (Moscow)  
**Soldatkin V.A.** (Rostov-Don)  
**Usov G.M.** (Omsk)  
**Kholmogorova A.B.** (Moscow)  
**Tsukarzi E.E.** (Moscow)  
**Shamrey V.K.** (St. Petersburg)

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Рег. номер ПИ № ФС77-29837 от 5 октября 2007 г.

Адрес для корреспонденции:

107076, Москва, ул. Потешная, д. 3

Московский НИИ психиатрии

проф. Мосолову С.Н.

Сайт: www.psypharma.ru

Журнал входит во 2-й квартал рекомендованного ВАК РФ

перечня изданий для публикации материалов диссертаций,

индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ

(Российский индекс научного цитирования, <http://www.elibrary.ru>),

Scopus, Directory of Open Access Journals (DOAJ),

<https://doaj.org> и представлен на сайте Российского общества психиатров (<http://www.psychiatr.ru>)

Контент распространяется под лицензией CC-BY-NC-ND (CC Attribution-NonCommercial-No Derivatives 4.0 International)

«С указанием авторства-Некоммерческая-Без производных версий 4.0 Международная».

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой зрения авторов статей.

В разделе «Новые лекарственные средства» может печататься информация о лекарственных средствах, предоставленная фармацевтическими компаниями.

Издатель: Индивидуальный предприниматель Костюкова Елена Григорьевна

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 5000 экз. Заказ № 1071

Отпечатано в ООО «Типография А1»

117105 Москва, Варшавское шоссе 28А, 4 этаж, офис №414

# СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## ORIGINAL RESEARCH

Связь полигенных шкал риска аутоиммунных заболеваний с фенотипами аффективных расстройств: в поисках новых механизмов для терапевтического воздействия

*Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Ракитко А.С., Ильинский В.В., Малышко Л.В., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Мазо Г.Э.* ..... 2

Применение транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в комбинации с тимоаналептической терапией в лечении резистентных депрессий у больных шизофренией

*Маслеников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н.* ..... 11

Терапия депрессии у мужчин с дефицитом тестостерона: сравнительное исследование методов лекарственной терапии

*Осадший Ю.Ю., Васильченко К., Солдаткин В.А.* ..... 21

Associations of Polygenic Risk Scores for Autoimmune Diseases with Affective Disorders Phenotypes: in Search of New Mechanisms for Therapeutic Intervention

*Rukavishnikov G.V., Kasyanov E.D., Rakitko A.S., Ilinsky V.V., Malyshko L.V., Neznanov N.G., Kibitov A.O., Mazo G.E.* ..... 2

Application of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Combination with Antidepressants for Treatment-Resistant Depressions in Patients with Schizophrenia

*Maslenikov N.V., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N.* ..... 11

Treatment of Depression in Men with Testosterone Deficiency: a Comparative Study of Pharmacological Schemes

*Osadshiy Yu.Yu., Vasilchenko K., Soldatkin V.A.* ..... 21

## ПРАКТИКА

## PRACTICE

Диагностика, скрининг и возможности фармакотерапии биполярного аффективного расстройства II типа

*Костюкова Е.Г.* ..... 32

Антисуицидальный эффект клозапина (алгоритм назначения и клинического мониторинга)

*Хасанова А.К., Коврижных И.В., Мосолов С.Н.* ..... 48

Diagnosis, Screening and Possibilities of Pharmacotherapy of Bipolar Affective Disorder II

*Kostyukova E.G.* ..... 32

Antisuiicidal Effect of Clozapine (Prescribing Algorithm and Clinical Monitoring)

*Khasanova A.K., Kovrizhnykh I.V., Mosolov S.N.* ..... 48

## НЕКРОЛОГ

## OBITUARY

Памяти профессора Л.К. Хохлова ..... 64

In memory of Professor L.K. Khokhlov ..... 64

# Связь полигенных шкал риска аутоиммунных заболеваний с фенотипами аффективных расстройств: в поисках новых механизмов для терапевтического воздействия

Г.В. Рукавишников<sup>1</sup>, Е.Д. Касьянов<sup>1</sup>, А.С. Ракитко<sup>2</sup>, В.В. Ильинский<sup>2</sup>, Л.В. Малышко<sup>1</sup>, Н.Г. Незнанов<sup>1,3</sup>, А.О. Кибитов<sup>1</sup>, Г.Э. Мазо<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ООО «Генотек», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

Выделение общих звеньев этиопатогенеза депрессии и аутоиммунных заболеваний может быть перспективным для выбора новых мишеней терапевтического воздействия, в частности, при резистентных к антидепрессивной терапии состояниях.

**Целью данного исследования** было изучение связи полигенных шкал риска (Polygenic Risk Score — PRS) наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний с фенотипами аффективных расстройств.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 4 520 клиентов российской частной генетической компании Genotek (женщины — 50,4 %; средний возраст участников — 36,8 (S.D. = 9,8) лет). По результатам фенотипирования была получена информация о наличии критериев депрессии по DSM-5 у 17,8 % ( $n = 803$ ) участников; биполярной депрессии — у 8,1 % ( $n = 366$ ); генерализованного тревожного расстройства (ГТР) — у 12,3 % ( $n = 557$ ). Об эпизоде ангедонии, длительность которого превышала 2 недели в течение жизни, сообщили 57,6 % ( $n = 2604$ ) участников. Шкала PRS была использована для анализа генетической взаимосвязи между психическими расстройствами и аутоиммунными заболеваниями. С учетом эпидемиологических данных для поиска генетических ассоциаций нами были выбраны три основных аутоиммунных фенотипа: ревматоидный артрит (РА), рассеянный склероз (РС) и болезнь Крона (БК).

**Результаты.** Фенотип ГТР показал наибольшее число значимых ассоциаций, причем для всех аутоиммунных заболеваний. Также было показано наличие значимых ассоциаций для РА с фенотипами «Самоопрос-депрессия», «Самоопрос — биполярная депрессия» и «Самоопрос-ГТР»; для БК с фенотипами «Самоопрос-ангедония», «Самоопрос-ГТР» и РС с фенотипом «Самоопрос-ГТР». Значимые ассоциации были выявлены для фенотипа ангедонии и БК. При поправке на множественные сравнения значимость отмечалась для ассоциаций РА с фенотипом «Самоопрос-депрессия» и БК и РС с «Самоопрос-ГТР».

**Заключение.** В проведенном нами исследовании были получены значимые результаты ассоциаций PRS для всех вариантов аутоиммунной патологии. Формирование четких фенотипов депрессии повышает вероятность выделения специфических ассоциаций для коморбидных заболеваний, что дает больше возможностей для применения их в том числе и в терапевтическом процессе.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** терапевтическая резистентность, депрессия, аутоиммунные заболевания, воспаление, полигенные шкалы риска, коморбидность

**КОНТАКТЫ:** Рукавишников Григорий Викторович, grigory\_v\_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036  
Касьянов Евгений Дмитриевич, ohkasyan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195  
Ракитко Александр Сергеевич, rakitko@genotek.ru, ORCID: 0000-0003-0567-7734  
Ильинский Валерий Владимирович, valery@genotek.ru, ORCID: 0000-0003-4377-2759  
Малышко Лариса Владимировна, lora5497@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5470-4359  
Незнанов Николай Григорьевич, spbinstb@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0001-5618-4206  
Кибитов Александр Олегович, druggen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8771-625X  
Мазо Галина Элевна, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7036-5927

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Ракитко А.С., Ильинский В.В., Малышко Л.В., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Связь полигенных шкал риска аутоиммунных заболеваний с фенотипами аффективных расстройств: в поисках новых механизмов для терапевтического воздействия // Современная терапия психических расстройств. — 2023. — № 4. — С. 2—9. —

DOI: 10.21265/PSYPH.2023.54.33.001

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**ФИНАНСИРОВАНИЕ:** исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 20-15-00132-П.

# Associations of Polygenic Risk Scores for Autoimmune Diseases with Affective Disorders Phenotypes: In Search of New Mechanisms for Therapeutic Intervention

G.V. Rukavishnikov<sup>1</sup>, E.D. Kasyanov<sup>1</sup>, A.S. Rakitko<sup>2</sup>, V.V. Ilinsky<sup>2</sup>, L.V. Malyshko<sup>1</sup>, N.G. Neznanov<sup>1,3</sup>, A.O. Kibitov<sup>1</sup>, G.E. Mazo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Genotek Ltd., Moscow, Russia

<sup>3</sup> Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

## SUMMARY

Identification of shared etiopathogenetic links of depression and autoimmune diseases may be promising for the selection of new therapeutic targets, in particular in conditions resistant to antidepressant therapy.

**The aim of this study was:** to evaluate the associations of polygenic risk scores (PRS) for most prevalent autoimmune diseases with affective disorders phenotypes.

**Material and methods.** The study involved 4,520 clients of the Russian private genetics company "Genotek" (women — 50.4 %; average age of participants — 36.8 (S.D. = 9.8) years). Phenotyping results revealed the DSM criteria for depression in 17.8 % ( $n = 803$ ) of participants; bipolar depression — in 8.1 % ( $n = 366$ ); generalized anxiety disorder (GAD) — in 12.3 % ( $n = 557$ ). A lifetime episode of anhedonia greater than 2 weeks was reported by 57.6 % ( $n = 2604$ ) of participants. The PRS was used to analyze the genetic relationship between psychiatric disorders and autoimmune diseases. Considering epidemiological data, we selected three most prevalent autoimmune phenotypes to search for genetic associations: rheumatoid arthritis (RA), multiple sclerosis (MS) and Crohn's disease (CD).

**Results.** The GAD phenotype showed the largest number of significant associations for all autoimmune diseases. It was also shown that there were significant associations for RA with the phenotypes "Self-survey-depression", "Self-survey-bipolar depression" and "Self-survey-GAD"; for CD with the phenotypes "Self-survey-anhedonia", "Self-survey-GAD"; and MS with the "Self-survey-GAD" phenotype. Significant associations were found for the anhedonia phenotype and CD. When adjusted for multiple comparisons, significance was noted for the associations of RA with the "Self-survey-Depression" phenotype and CD and MS with the "Self-survey-GAD" phenotype.

**Conclusion.** Our study showed significant PRS associations for all types of autoimmune pathology. The identification of clear depressive phenotypes increases the likelihood of identifying specific associations for comorbid diseases, which provides more opportunities for their further use, including in the therapeutic process.

**KEY WORDS:** therapeutic resistance, depression, autoimmune diseases, inflammation, polygenic risk scores, comorbidity

**CONTACTS:** Rukavishnikov Grigory Viktorovich, grigory\_v\_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036  
Kasyanov Evgeny Dmitrievich, ohkasyan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195  
Rakitko Alexander Sergeevich, rakitko@genotek.ru, ORCID: 0000-0003-0567-7734  
Ilinsky Valery Vladimirovich, valery@genotek.ru, ORCID: 0000-0003-4377-2759  
Malyshko Larisa Vladimirovna, lora5497@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5470-4359  
Neznanov Nikolay Grigorievich, spbinstb@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0001-5618-4206  
Kibitov Alexander Olegovich, druggen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8771-625X  
Mazo Galina Elevna, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7036-5927

**CITATION:** Rukavishnikov G.V., Kasyanov E.D., Rakitko A.S., Ilinsky V.V., Malyshko L.V., Neznanov N.G., Kibitov A.O., Mazo G.E. Associations of polygenic risk scores for autoimmune diseases with affective disorders phenotypes: in search of new mechanisms for therapeutic intervention // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2023. — No. 4. — Pp. 2–9. — DOI: 10.21265/PSYPH.2023.54.33.001 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** authors declare no conflict of interest.

**FUNDING:** the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 20-15-00132-P.

## Введение

Депрессия — хроническое инвалидизирующее заболевание, сопряженное с выраженным снижением качества жизни и сокращением ее продолжительности [1]. Причинами высоких показателей инвалидизации и смертности при депрессии являются не только особенности клинического течения заболевания и, например, суициды, но и высокая частота ассоциации депрессивного расстройства с соматическими заболеваниями [2–4]. При этом наличие сопутствующей соматической патологии снижает вероятность достижения ремиссии и в значительной степени ухудшает ответ на антидепрессивную терапию [2–4]. В данном контексте особый интерес представляют высокие показатели коморбидности аутоиммунных заболеваний и психической патологии. Так, по данным метаанализов и систематических обзоров, диагноз депрессии отмечался у 16,8 % пациентов с ревматоидным артритом; симптомы депрессии были представлены у 21–25,2 % пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, а у пациентов с рассеянным склерозом

достигали 59,6 % [5–10]. Изучение данных взаимосвязей важно, поскольку аутоиммунные заболевания характеризуются хроническими воспалительными процессами, которые могут способствовать ухудшению ответа на терапию [11, 12]. В то же время известно, что и терапевтически резистентные депрессии (ТРД) сопряжены с наличием системного хронического воспаления и повышенным риском развития аутоиммунной патологии [11, 13]. Так, у пациентов с депрессией отмечено повышение показателей провоспалительных цитокинов (СРБ, IL-6, ФНО) и снижение уровней противовоспалительных факторов (IL-10, BDNF) [12].

Несмотря на наличие данных о том, что повышение показателей провоспалительных цитокинов при депрессии может быть предиктором как худшего ответа на лечение, так и риска соматической патологии [11], в настоящее время отсутствует четкое понимание общих механизмов развития депрессии и аутоиммунной патологии. Выделение подобных общих звеньев этиопатогенеза могло бы быть перспективным, в том числе и для выбора новых мишеней терапевтического воздействия. По результатам

уже имеющихся исследований было показано, что главные комплексы гистосовместимости и лейкоцитарные антигены, скорее всего, не играют значимой роли в коморбидности депрессии и аутоиммунной патологии [14]. Однако общие риски депрессии и аутоиммунных заболеваний могут быть представлены на генетическом уровне [14].

Одним из методов поиска генетических ассоциаций между коморбидными состояниями является построение полигенных шкал риска (Polygenic Risk Score — PRS). Шкалы PRS уже зарекомендовали себя как надежный инструмент предикции риска различных соматических заболеваний и приобретают все больше значимости и в области психиатрии [15]. Ранее были проведены несколько исследований по поиску плейотропных генетических вариантов для депрессивного расстройства и аутоиммунных заболеваний, включая работу UK Biobank [14], но их результаты оказались весьма противоречивы. То же касается и исследований PRS при терапевтически резистентных депрессиях [16]. Есть вероятность, что это может быть связано с использованием переменных фенотипов оценки наличия депрессии и ответа на терапию [14, 17]. Депрессия, включая ее резистентные формы, является крайне гетерогенным состоянием и может быть представлена в рамках различных аффективных расстройств (уни-/биполярная депрессия), поэтому проблема выбора надежных и отражающих клинические реалии фенотипов является одной из ключевых для дальнейших генетических исследований [17]. При этом наиболее рациональным для работы с большими выборками представляется использование электронных диагностических опросников, основанных на диагностических критериях DSM-5/МКБ-10 [17].

В связи с вышеуказанным целью данного исследования было изучение связи полигенных шкал риска (PRS) наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний с фенотипами аффективных расстройств.

## Материал и методы

### Дизайн и участники исследования

В исследовании приняли участие 6 178 клиентов российской частной генетической компании Genotek. Лица, не соответствующие возрастным критериям (младше 18 лет), имеющие ненормальный рост и вес (за пределами 140–220 см и 40–150 кг соответственно), были исключены из исследования. Из оставшихся 5 795 участников только 5 724 заполнили онлайн-анкету исследования. Кроме того, все пары близких родственников (до трех степеней родства) были идентифицированы на основе генетических данных с помощью PRIMUS 16 и исключены из исследования. Из оставшихся 5 116 участников только 4 520 прошли контроль качества GWAS.

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева (протокол № 7 от 22.06.2017)

и комитетом по этике ООО «Генотек» (протокол № 12 от 26.10.2019), все процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Все участники согласились принять участие и предоставить свою генетическую информацию для исследования, а также заполнили онлайн-анкету, размещенную на веб-сайте Genotek ([www.genotek.ru](http://www.genotek.ru)).

### Фенотипирование

Фенотипирование участников происходило в сети Интернет с использованием оригинального скринингового теста, основанного на диагностических критериях DSM-5 для депрессивного, биполярного и генерализованного тревожного расстройств [18]. Фенотип ангедонии определяли у участников исследования с помощью вопроса, основанного на критерии DSM-5 для ангедонии в рамках депрессивного расстройства: «Был ли у Вас период (2 недели и более), в течение которого Вы получали гораздо меньше удовольствия от того, что приносило удовольствие раньше?». По результатам ответов (да или нет) происходила стратификация участников по наличию или отсутствию лонгитюдного фенотипа ангедонии соответственно.

### Генотипирование

Образцы ДНК участников, полученные из биобразцов (слюна), были генотипированы на микрочипах Illumina Infinium Global Screening Array (GSA) v1.0/v2.0/v3.0. Обработку сканированных изображений и коллинг генотипов осуществляли с помощью программного обеспечения GenomeStudio® 2.0. Для определения генотипов в позициях, которые не представлены на микрочипе, было проведено импутирование на основании неравновесного сцепления (Linkage Disequilibrium) с использованием программы beagle 5.1 [19] с двумя референсными панелями: 1 000 Genomes [20] и Haplotype Reference Consortium [20, 21]. В дальнейшем анализе использованы позиции, которые получили высокую метрику качества импутирования  $DR2 < 0,7$ . Мультиаллельные замены исключены из дальнейшего анализа. Для повышения качества анализа проведен контроль качества согласно современным критериям [22].

### Полигенные шкалы риска

Шкалы PRS были использованы для анализа генетической взаимосвязи между психическими расстройствами и аутоиммунными заболеваниями. С учетом эпидемиологических данных [23] для поиска генетических ассоциаций нами были выбраны три основных аутоиммунных фенотипа, для которых имеются сводные статистики широкомасштабных GWAS в Британском биобанке (UK Biobank) [15]: ревматоидный артрит (РА), рассеянный склероз (РС) и болезнь Крона (БК). Для генерации PRS использовали программное обеспечение PRSice-2 [24]. Шкалы PRS были исследованы на предмет связи с психическими расстройствами в наборе данных с использованием

модели логистической регрессии, включающей пять основных компонентов, полученных методом многомерного шкалирования (MDS). Были построены дополнительные модели с использованием только ковариат (возраст, пол, 15 компонентов MDS) для сравнительной оценки генетических (PRS.R2) и других (Null.R2) факторов и полные модели, учитывающие обе группы факторов (Full.R2). При проведении множественных сравнений применяли поправку Бонферрони.

## Результаты

### Описание выборки

В исследовании приняли участие 4 520 человек, из которых 50,4 % ( $n = 2280$ ) были женского пола. Средний возраст участников составил 36,8 (S.D. = 9,8) лет.

По результатам фенотипирования была получена информация о наличии критериев депрессии по DSM-5 у 17,8 % ( $n = 803$ ) участников, о критериях биполярной депрессии — у 8,1 % ( $n = 366$ ) участников, ГТР — у 12,3 % ( $n = 557$ ) участников. Об эпизоде ангедонии, длительность которого превышала 2 недели в течение жизни, сообщили 57,6 % ( $n = 2 604$ ) участников.

### Поиск генетических ассоциаций

Основные результаты ассоциации фенотипов депрессии с PRS аутоиммунных заболеваний представлены в табл. 1. В исследовании использованы фенотипы как моно-, так и биполярной депрессии. Последний важен в том числе и в контексте ответа на терапию, поскольку пациенты с биполярной депрессией ввиду трудностей диагностики зачастую получают неадекватное лечение [25, 26]. Более того, имеются сведения, что для пациентов с биполярной депрессией в большей степени характерны проявления иммуно-метаболических нарушений [27].

Анализ показал наличие значимых ассоциаций для РА с фенотипами «Самопрос-депрессия», «Самопрос — биполярная депрессия» и «Самопрос-ГТР»; для БК с фенотипами «Самопрос-ангедония», «Самопрос-ГТР»; и РС с фенотип «Самопрос-ГТР».

Поскольку ангедония является одним из ключевых симптомов депрессии, зачастую наиболее трудно поддающимся терапии и сопряженным с выраженным снижением качества жизни, нами был проведен отдельный анализ взаимосвязей для фенотипа ангедонии и PRS аутоиммунных заболеваний (табл. 2). Значимые ассоциации были выявлены для фенотипа ангедонии и БК.

**Таблица 1.** Связь PRS аутоиммунных заболеваний и различных фенотипов депрессии

**Table 1.** Associations of autoimmune disease PRS with different depression phenotypes

Фенотип	Пороговое значение	PRS.R2	Full.R2	Null.R2	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p-значение	Num_SNP	Аутоиммунные заболевания
Самопрос — биполярная депрессия	0,391	0,0047	0,0529	0,0482	4 139	1 551,720	0,0076	194 625	Ревматоидный артрит
	0,000	0,0009	0,0492	0,0482	-14,9381	12,574	0,2348	165	Болезнь Крона
	0,000	0,0014	0,0496	0,0482	7,53972	5,1485	0,1431	229	Рассеянный склероз
Самопрос-депрессия	0,0359	0,0042	0,0655	0,0613	1036,040	337,966	0,0022	34 135	Ревматоидный артрит
	0,107	0,0014	0,0627	0,0613	556,248	309,677	0,0725	78 125	Болезнь Крона
	0,0159	0,0010	0,0623	0,0613	162,710	105,621	0,1234	16 522	Рассеянный склероз

**Примечания.** PRS.R2 — доля дисперсии, объясняемая PRS; Full.R2 — доля дисперсии, объясняемая полной моделью; Null.R2 — доля дисперсии, объясняемая дополнительными факторами; Num\_SNP — число однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), включенных в модель.

**Таблица 2.** Связь PRS аутоиммунных заболеваний и фенотипа ангедонии

**Table 2.** Associations of autoimmune disease PRS with anhedonia phenotype

Фенотип	Пороговое значение	PRS.R2	Full.R2	Null.R2	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p-значение	Num_SNP	Аутоиммунные заболевания
Самопрос-ангедония	0,0062	0,0013	0,0234	0,0221	128,33	61,053	0,0356	7 768	Болезнь Крона
	0,0359	0,0009	0,0230	0,0221	432,898	244,399	0,0765	34 096	Ревматоидный артрит
	0,2721	0,0008	0,0228	0,0221	501,306	310,411	0,1063	153 218	Рассеянный склероз

**Таблица 3.** Связь PRS аутоиммунных заболеваний и фенотипа ГТР**Table 3.** Associations of autoimmune disease PRS with GAD phenotype

Фенотип	Пороговое значение	PRS.R2	Full.R2	Null.R2	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p-значение	Num_SNP	Аутоиммунные заболевания
Самоопрос-ГТР	0,0023	0,005	0,0696	0,0646	188,121	60,952	0,002	3 304	Болезнь Крона
	0,0059	0,0057	0,0703	0,0646	238,49	72,401	0,0009	7 283	Рассеянный склероз
	0,0334	0,0029	0,0675	0,0646	882,573	375,267	0,0187	32 238	Ревматоидный артрит

Другим важным фактором, осложняющим терапевтический ответ и связанным как с депрессией, так и с большим числом соматических заболеваний, является тревога. ГТР зачастую коморбидно депрессии и может вызывать трудности при диагностике и правильном подборе терапии. Ассоциации для фенотипа ГТР и PRS аутоиммунных заболеваний представлены в табл. 3.

Фенотип ГТР показал наибольшее число значимых ассоциаций, причем они представлены для всех рассматриваемых аутоиммунных заболеваний. При этом при поправке на множественные сравнения значимость отмечалась только для ассоциаций РА с фенотипом «Самоопрос-депрессия» БК и РС с фенотипом «Самоопрос-ГТР».

## Обсуждение

На основании имеющихся данных о коморбидности депрессии и аутоиммунных заболеваний был проведен поиск генетических ассоциаций между указанными состояниями с использованием PRS аутоиммунных заболеваний и различных фенотипов аффективных расстройств.

Для всех выбранных аутоиммунных заболеваний нами были получены значимые ассоциации с различными фенотипами аффективных расстройств. При этом наибольшее число значимых ассоциаций с PRS аутоиммунных заболеваний было выявлено нами для фенотипа ГТР. Используемые нами варианты фенотипирования аффективных расстройств были основаны на диагностических критериях депрессивного и тревожного расстройств и достаточно специфичны, что, как полагают в существующих работах, позволяет определить более обоснованные взаимосвязи [14]. При этом использованный нами метод электронного фенотипирования позволяет получить более специфичные фенотипы с меньшими потерями в количестве выборки [18]. В перспективе подобный подход к фенотипированию дает возможность получить дополнительные данные, в том числе и в отношении терапии за счет включения информации о терапевтическом ответе и вариантах проводимого лечения.

Фенотип ГТР показал наиболее значимые ассоциации для РС и БК. По данным метаанализа, тревога отмечается у больных РС с умеренно высокой частотой, однако большинство исследователей используют для ее оценки преимущественно самоопросники (в частности, HADS-A), и только в одном исследовании

оценку проводил врач с использованием критериев МКБ-10 [28]. Изучение наследуемости депрессии у пациентов с РС дало противоречивые результаты. Так, в большинстве исследований не было выявлено значимых ассоциаций между семейной историей депрессии и РС-ассоциированным депрессивным расстройством [9]. При этом в отдельных работах отмечаются перспективы в изучении протективной роли аллеля аполипопротеина е\*2 в снижении депрессивных симптомов при РС [29]. Исследования полиморфизма Val66Met нейротрофического фактора мозга не показали его значимой ассоциации с депрессией при РС [30].

Болезнь Крона была второй нозологией, наиболее значимо ассоциированной с фенотипом «Самоопрос-ГТР». Предыдущие работы по изучению генетических ассоциаций депрессии и воспалительных заболеваний кишечника с использованием метода менделевской рандомизации показали интересные результаты: генетическая предрасположенность к депрессии повышала риск БК, в то время как предрасположенность к БК не влияла на риск депрессии [31]. На основании данных GWAS-анализа депрессии в российской популяции ранее была показана критическая роль гена MAGI2 rs73137258 [32] для риска формирования депрессивных нарушений. Интересным является то, что функциональный профиль данного гена также связан с рядом механизмов развития воспалительных заболеваний кишечника, включая БК [33]. В то же время механизмы, лежащие в основе данной коморбидности, в настоящее время остаются не до конца понятны: предполагается, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) и повышенная активность симпатической нервной систем способствуют секреции провоспалительных цитокинов, а также нарушениям моторики и проницаемости кишечника, что ведет к формированию хронического воспалительного процесса и воспалительных заболеваний кишечника [31]. Вовлеченность ГГН-оси как основного регулятора стрессового ответа может объяснять то, что наиболее выраженные ассоциации аутоиммунных заболеваний связаны именно с проявлениями тревоги. Также обращает на себя внимание, что БК была ассоциирована с фенотипом ангедонии.

Фенотип депрессии в проведенном нами исследовании был значимо ассоциирован с РА. При этом без поправки на множественные сравнения РА был нозологией, наиболее часто ассоциированной с фенотипами психических заболеваний, также показав

значимые результаты для биполярной депрессии и ГТР. Хотя в клинической практике для РА установлены наиболее высокие показатели по коморбидности с депрессией [5], менделевский анализ не показал связи риска депрессии у пациентов с РА и показателями 28 провоспалительных цитокинов [34].

Выявленные нами связи представляют интерес и по той причине, что проведенные ранее исследования GWAS в отношении ответа на антидепрессивную терапию показали связь резистентности к лечению с генетическими вариантами иммунных путей [16]. Так, указывается на возможную связь с ТРД гена LTB, который отвечает за иммунный ответ и играет значимую роль в развитии аутоиммунных и метаболических нарушений [35]. Общие биологические патогенетические звенья между депрессией и аутоиммунными заболеваниями могут быть в дальнейшем использованы для новых вариантов этиотропной терапии. Так, растет число исследований по применению для терапии резистентной депрессии противовоспалительных препаратов, в том числе и применяемых в лечении аутоиммунных заболеваний. Отдельные сведения об эффективной аугментации антидепрессантов представлены для миноциклина и инфликсимаба, но с довольно противоречивыми результатами [36].

Подобные трудности в оценке эффективности терапевтического воздействия на общие биологические звенья патогенеза депрессии и аутоиммунных заболеваний могут указывать на то, что существуют и другие факторы, способные влиять на коморбидность данных состояний. Так, средовые и социодемографические характеристики пациентов в значительной степени влияют на развитие и тревожно-депрессивных, и аутоиммунных заболеваний [7]. Риск развития депрессии при аутоиммунных заболеваниях может быть сопряжен со снижением физической активности, нарушениями питания, побочными эффектами терапии, также значимую роль могут играть социодемографические характеристики пациентов и особенности стрессового влияния в течение жизни, включая раннюю детскую травму [7]. Предполагается, что в коморбидности депрессии и аутоиммунной патологии сочетаются проявления как горизонтальной, так и вертикальной плейотропии [37]: в первом случае общие генетические варианты отвечают за схожие воспалительные механизмы, лежащие в основе психической и соматической па-

тологии; во втором — определенные внешние факторы обуславливают эффекты генетических вариантов на формирование тех или иных признаков [14].

Таким образом, для дальнейшего использования механизмов взаимосвязи депрессии и аутоиммунных заболеваний в терапевтическом процессе целесообразно проведение дальнейших исследований, которые, с одной стороны, принимали бы во внимание гетерогенность депрессивного расстройства с учетом ответа на терапию и пользовались едиными фенотипическими оценками, а с другой — учитывали бы многообразие влияющих на коморбидность внешних факторов. Перспективным в данных случаях, в контексте накопления сведений о генетических вариантах различных заболеваний, может быть использование методов оценки причинно-следственных связей, таких как менделевская рандомизация [38].

## Ограничения

Настоящий анализ носил преимущественно разведочный характер, поэтому ряд ассоциаций рассматривался нами без поправки на множественные сравнения. Также не выполнялась оценка ассоциаций с учетом пола и возраста.

## Заключение

В проведенном нами исследовании по оценке связи PRS трех распространенных аутоиммунных заболеваний и фенотипов аффективных расстройств были получены значимые результаты для всех вариантов аутоиммунной патологии. Результаты указывают на то, что формирование четких фенотипов депрессии повышает вероятность выделения специфических ассоциаций для коморбидных заболеваний, что дает больше возможностей для использования их в том числе и в терапевтическом процессе. В то же время в данных случаях общие генетические варианты, по всей видимости, играют лишь частную роль в формировании взаимосвязей между психической и соматической патологией, и в перспективе необходимо учитывать влияние различных внешних факторов. Для лучшего понимания механизмов коморбидности депрессии и аутоиммунных заболеваний требуются дальнейшие исследования, учитывающие особенности анамнеза, социально-демографических характеристик и внешних факторов.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. WHO. Depressive disorder (depression). – 31 March, 2022. – Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (accessed September 3, 2023).
2. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О. Депрессия как предиктор соматических заболеваний: патофизиологические предпосылки и генетический риск // Успехи физиологических наук. – 2017. – № 4 (48). – С. 29–39.
3. Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э. Прогностическая роль депрессии в качестве предиктора манифестации хронических соматических заболеваний // Терапевтический архив. – 2018. – № 12 (90). – С. 122–132. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000019>
4. Рукавишников Г.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Генетическая детерминированность коморбидности депрессии и соматических заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – № 1 (119). – С. 89–96. – <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901189>
1. WHO. Depressive disorder (depression). – 31 March, 2022. – Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (accessed September 3, 2023).
2. Neznanov N.G., Mazo G.E., Rukavishnikov G.V., Kibitov A.O. Depressija kak prediktor somaticheskikh zabolevanij: patofiziologicheskie predposylki i geneticheskij risk // Uspehi fiziologicheskikh nauk. – 2017. – № 4 (48). – S. 29–39.
3. Neznanov N.G., Kibitov A.O., Rukavishnikov G.V., Mazo G.E. Prognosticheskaja rol' depressii v kachestve prediktora manifestacii hronicheskikh somaticheskikh zabolevanij // Terapevticheskij arhiv. – 2018. – № 12 (90). – S. 122–132. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000019>
4. Rukavishnikov G.V., Kibitov A.O., Mazo G.E., Neznanov N.G. Geneticheskaja determinirovanost' komorbidnosti depressii i somaticheskikh zabolevanij // Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2019. – № 1 (119). – S. 89–96. – <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901189>

5. Рукавишников Г.В., Мазуров В.И., Незнанов Н.Г. и др. Ревматоидный артрит и депрессия: общие патофизиологические механизмы // Клиническая медицина. – 2019. – № 8–9 (97). – С. 586–591. – <https://doi.org/10.34651/0023-2149-2019-97-8-9-586-591>
6. Рукавишников Г.В., Смирнова А.А., Незнанов Н.Г. и др. Общие патофизиологические механизмы системной красной волчанки и аффективных расстройств // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова. – 2021. – № 2 (13). – С. 5–14. – <https://doi.org/10.17816/mechnikov61262>
7. Рукавишников Г.В., Ракитко А.С., Касьянов Е.Д. и др. Связь депрессии и тревоги с соматическими заболеваниями: роль негативных внешних факторов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2023. – № 4–2 (123). – С. 74–80. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202312304274>
8. Bisgaard T.H., Allin K.H., Keefer L. et al. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2022. – Vol. 19. – Pp. 717–726. – <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00634-6>
9. Solaro C., Gamberinim G., Masuccio F.G. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment // CNS drugs. – 2018. – Vol. 32 (2). – Pp. 117–133. – <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0489-5>
10. Matcham F., Rayner L., Steer S., Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // Rheumatology (Oxford, England). – 2013. – Vol. 52 (12). – Pp. 2136–2148. – <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket169>
11. Chan V.K.Y., Luo H., Chan S.S.M. et al. Treatment-resistant depression and risk of autoimmune diseases: evidence from a population-based cohort and nested case-control study // Transl Psychiatry. – 2023. – Vol. 13 (76). – <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02383-9>
12. Harsanyi S., Kupcova I., Danisovic L., Klein M. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation? // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 29, no. 24 (1). – Art. 578. – <https://doi.org/10.3390/ijms24010578>
13. Berk M., Williams L.J., Jacka F.N. et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? // BMC Med. – 2013. – Vol. 12 (11). – Art. 200. – <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
14. Glanville K.P., Coleman J.R.I., O'Reilly P.F. et al. Investigating Pleiotropy Between Depression and Autoimmune Diseases Using the UK Biobank // Biological psychiatry global open science. – 2021. – Vol. 1 (1). – Pp. 48–58. – <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2021.03.002>
15. Thompson D.J., Wells D., Selzam S. et al. UK Biobank release and systematic evaluation of optimised polygenic risk scores for 53 diseases and quantitative traits. – 2022, June. – <https://doi.org/10.1101/2022.06.16.22276246>
16. Li Q.S., Tian C., Hinds, D. et al. Genome-wide association studies of antidepressant class response and treatment-resistant depression // Transl Psychiatry. – 2020. – Vol. 10 (360). – <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01035-6>
17. Касьянов Е.Д., Ракитко А.С., Рукавишников Г.В. и др. Современные исследования по полногеномному поиску ассоциации при депрессии: критическая роль фенотипирования // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2022. – № 1 (122). – С. 50–61. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201150>
18. Касьянов Е.Д., Вербицкая Е.В., Ракитко А.С. и др. Валидация скринингового теста, основанного на критериях DSM–5, методом цифрового фенотипирования на российской популяции // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2022. – № 6–2 (122). – С. 64–70. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206264>
19. Browning S.R., Browning B.L. Rapid and accurate haplotype phasing and missing-data inference for whole-genome association studies by use of localized haplotype clustering // Am J Hum Genet. – 2007. – Vol. 81 (5). – Pp. 1084–1097. – <https://doi.org/10.1086/521987>
20. A global reference for human genetic variation // Nature. – 2015. – Vol. 526. – Pp. 68–74. – <https://doi.org/10.1038/nature15393>
21. McCarthy S., Das S., Kretzschmar W. et al. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation // Nat Genet. – 2016. – Vol. 48 (10). – Pp. 1279–1283. – <https://doi.org/10.1038/ng.3643>
22. Marees A.T., de Kluiver H., Stringer S. et al. A tutorial on conducting genome-wide association studies: Quality control and statistical analysis // Int J Methods Psychiatr Res. – 2018. – Vol. 27 (2). – e1608. – <https://doi.org/10.1002/mpr.1608>
23. Andersson N.W., Gustafsson L.N., Okkels N. et al. Depression and the risk of autoimmune disease: a nationally representative, prospective longitudinal study // Psychol Med. – 2015. – Vol. 45 (16). – Pp. 3559–3569. – <https://doi.org/10.1017/S0033291715001488>
24. Choi S.W., Mak T.S.-H., O'Reilly P.F. Tutorial: A guide to performing polygenic risk score analyses // Nat Protoc. – 2020. – Vol. 15. – Pp. 2759–2772. – <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>
25. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная терапия депрессивной фазы при биполярном аффективном расстройстве // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 11 (2). – С. 72–81.
26. Fountoulakis K.N. An update of evidence-based treatment of bipolar depression: Where do we stand? // Curr Opin Psychiatry. – 2010. – Vol. 23. – Pp. 19–24. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328333e132>
27. Milaneschi Y., Lamers F., Berk M., Penninx B.W.J.H. Depression heterogeneity and its biological underpinnings: Toward immunometabolic depression // Biol Psychiatry. – 2020. – Vol. 88 (5). – Pp. 369–380. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.014>
28. Peres D.S., Rodrigues P., Viero F.T. et al. Prevalence of depression and anxiety in the different clinical forms of multiple sclerosis and associations with disability: A systematic review and meta-analysis // Brain Behav Immun Health. – 2022. – Vol. 6 (24). – Art. 100484. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100484>
29. Julian L.J., Vella L., Frankel D. et al. ApoE alleles, depression and positive affect in multiple sclerosis // Mult Scler. – 2009. – Vol. 15 (3). – Pp. 311–315. – <https://doi.org/10.1177/1352458508099478>
5. Rukavishnikov G.V., Mazurov V.I., Neznanov N.G. i dr. Revmatoidnyj artrit i depressija: obshhie patofiziologicheskie mehanizmy // Klinicheskaja medicina. – 2019. – № 8–9 (97). – S. 586–591. – <https://doi.org/10.34651/0023-2149-2019-97-8-9-586-591>
6. Rukavishnikov G.V., Smirnova A.A., Neznanov N.G. i dr. Obshhie patofiziologicheskie mehanizmy sistemoj krasnoj volchanki i affektivnyh rasstrojstv // Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni I.I. Mecnikova. – 2021. – № 2 (13). – S. 5–14. – <https://doi.org/10.17816/mechnikov61262>
7. Rukavishnikov G.V., Rakit'ko A.S., Kas'janov E.D. i dr. Svjaz' depressii i trevogi s somaticheskimi zabolovanijami: rol' negativnyh vneshnih faktorov // Zhurnal neurologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. Specvypuski. – 2023. – № 4–2 (123). – S. 74–80. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202312304274>
8. Bisgaard T.H., Allin K.H., Keefer L. et al. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2022. – Vol. 19. – Pp. 717–726. – <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00634-6>
9. Solaro C., Gamberinim G., Masuccio F.G. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment // CNS drugs. – 2018. – Vol. 32 (2). – Pp. 117–133. – <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0489-5>
10. Matcham F., Rayner L., Steer S., Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // Rheumatology (Oxford, England). – 2013. – Vol. 52 (12). – Pp. 2136–2148. – <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket169>
11. Chan V.K.Y., Luo H., Chan S.S.M. et al. Treatment-resistant depression and risk of autoimmune diseases: evidence from a population-based cohort and nested case-control study // Transl Psychiatry. – 2023. – Vol. 13 (76). – <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02383-9>
12. Harsanyi S., Kupcova I., Danisovic L., Klein M. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation? // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 29, no. 24 (1). – Art. 578. – <https://doi.org/10.3390/ijms24010578>
13. Berk M., Williams L.J., Jacka F.N. et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? // BMC Med. – 2013. – Vol. 12 (11). – Art. 200. – <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
14. Glanville K.P., Coleman J.R.I., O'Reilly P.F. et al. Investigating Pleiotropy Between Depression and Autoimmune Diseases Using the UK Biobank // Biological psychiatry global open science. – 2021. – Vol. 1 (1). – Pp. 48–58. – <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2021.03.002>
15. Thompson D.J., Wells D., Selzam S. et al. UK Biobank release and systematic evaluation of optimised polygenic risk scores for 53 diseases and quantitative traits. – 2022, June. – <https://doi.org/10.1101/2022.06.16.22276246>
16. Li Q.S., Tian C., Hinds, D. et al. Genome-wide association studies of antidepressant class response and treatment-resistant depression // Transl Psychiatry. – 2020. – Vol. 10 (360). – <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01035-6>
17. Kas'janov E.D., Rakit'ko A.S., Rukavishnikov G.V. i dr. Sovremennye issledovaniya po polnogonomu poisku associacii pri depressii: kriticheskaja rol' fenotipirovanija // Zhurnal neurologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2022. – № 1 (122). – S. 50–61. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201150>
18. Kas'janov E.D., Verbičkaja E.V., Rakit'ko A.S. i dr. Validacija skrininogovogo testa, osnovannogo na kriterijah DSM–5, metodom cifrovogo fenotipirovanija na rossijskoj populjacii // Zhurnal neurologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2022. – № 6–2 (122). – S. 64–70. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206264>
19. Browning S.R., Browning B.L. Rapid and accurate haplotype phasing and missing-data inference for whole-genome association studies by use of localized haplotype clustering // Am J Hum Genet. – 2007. – Vol. 81 (5). – Pp. 1084–1097. – <https://doi.org/10.1086/521987>
20. A global reference for human genetic variation // Nature. – 2015. – Vol. 526. – Pp. 68–74. – <https://doi.org/10.1038/nature15393>
21. McCarthy S., Das S., Kretzschmar W. et al. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation // Nat Genet. – 2016. – Vol. 48 (10). – Pp. 1279–1283. – <https://doi.org/10.1038/ng.3643>
22. Marees A.T., de Kluiver H., Stringer S. et al. A tutorial on conducting genome-wide association studies: Quality control and statistical analysis // Int J Methods Psychiatr Res. – 2018. – Vol. 27 (2). – e1608. – <https://doi.org/10.1002/mpr.1608>
23. Andersson N.W., Gustafsson L.N., Okkels N. et al. Depression and the risk of autoimmune disease: a nationally representative, prospective longitudinal study // Psychol Med. – 2015. – Vol. 45 (16). – Pp. 3559–3569. – <https://doi.org/10.1017/S0033291715001488>
24. Choi S.W., Mak T.S.-H., O'Reilly P.F. Tutorial: A guide to performing polygenic risk score analyses // Nat Protoc. – 2020. – Vol. 15. – Pp. 2759–2772. – <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>
25. Ushkalova A.V., Kostjukova E.G., Mosolov S.N. Sovremennaja terapija depressivnoj fazy pri bipoljarnom affektivnom rasstrojstve // Zhurnal neurologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2012. – T. 11 (2). – S. 72–81.
26. Fountoulakis K.N. An update of evidence-based treatment of bipolar depression: Where do we stand? // Curr Opin Psychiatry. – 2010. – Vol. 23. – Pp. 19–24. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328333e132>
27. Milaneschi Y., Lamers F., Berk M., Penninx B.W.J.H. Depression heterogeneity and its biological underpinnings: Toward immunometabolic depression // Biol Psychiatry. – 2020. – Vol. 88 (5). – Pp. 369–380. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.014>
28. Peres D.S., Rodrigues P., Viero F.T. et al. Prevalence of depression and anxiety in the different clinical forms of multiple sclerosis and associations with disability: A systematic review and meta-analysis // Brain Behav Immun Health. – 2022. – Vol. 6 (24). – Art. 100484. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100484>
29. Julian L.J., Vella L., Frankel D. et al. ApoE alleles, depression and positive affect in multiple sclerosis // Mult Scler. – 2009. – Vol. 15 (3). – Pp. 311–315. – <https://doi.org/10.1177/1352458508099478>

30. Santoro M., Nociti V., De Fino C. et al. Depression in multiple sclerosis: effect of brain derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and disease perception // *Eur J Neurol.* – 2016. – Vol. 23 (3). – Pp. 630–640. – <https://doi.org/10.1111/ene.12913>
31. Luo J., Xu Z., Noordam R., van Heemst D., Li-Gao R. Depression and Inflammatory Bowel Disease: A Bidirectional Two-sample Mendelian Randomization Study // *J Crohns Colitis.* – 2022. – Vol. 16 (4). – Pp. 633–642. – <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab191>
32. Pinakhina D., Yermakovich D., Vergasova E. et al. GWAS of depression in 4,520 individuals from the Russian population highlights the role of MAGI2 (S-SCAM) in the gut-brain axis // *Front Genet.* – 2023. – Vol. 4 (13). – Art. 972196. – <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.972196>
33. McGovern D.P., Taylor K.D., Landers C. et al. MAGI2 genetic variation and inflammatory bowel disease // *Inflamm Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15 (1). – Pp. 75–83. – <https://doi.org/10.1002/ibd.20611>
34. Xiang S., Xu D., Jin Y. et al. The role of inflammatory biomarkers in the association between rheumatoid arthritis and depression: a Mendelian randomization study // *Inflammopharmacology.* – 2023. Vol. 31 (4). – Pp. 1839–1848. – <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01241-w>
35. Upadhyay V., Fu Y.X. Lymphotoxin signalling in immune homeostasis and the control of microorganisms // *Nat Rev Immunol.* – 2013. – Vol. 13 (4). – Pp. 270–279. – <https://doi.org/10.1038/nri3406>
36. Borbély É., Simon M., Fuchs E. et al. Novel drug developmental strategies for treatment-resistant depression // *Br J Pharmacol.* – 2022. – Vol. 179 (6). – Pp. 1146–1186. – <https://doi.org/10.1111/bph.15753>
37. Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Буйкин С.В., Пузырев В.П. Плейотропные эффекты генов предрасположенности многофакторным заболеваниям // *Молекулярная медицина.* – 2013. – № 2. – С. 13–23.
38. Плотников Д.Ю. Менделевская рандомизация: применение генетической информации в эпидемиологических исследованиях [обзор] // *Научные результаты биомедицинских исследований.* – 2023. – № 2 (9). – С. 158–172. – <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-1>
30. Santoro M., Nociti V., De Fino C. et al. Depression in multiple sclerosis: effect of brain derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and disease perception // *Eur J Neurol.* – 2016. – Vol. 23 (3). – Pp. 630–640. – <https://doi.org/10.1111/ene.12913>
31. Luo J., Xu Z., Noordam R., van Heemst D., Li-Gao R. Depression and Inflammatory Bowel Disease: A Bidirectional Two-sample Mendelian Randomization Study // *J Crohns Colitis.* – 2022. – Vol. 16 (4). – Pp. 633–642. – <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab191>
32. Pinakhina D., Yermakovich D., Vergasova E. et al. GWAS of depression in 4,520 individuals from the Russian population highlights the role of MAGI2 (S-SCAM) in the gut-brain axis // *Front Genet.* – 2023. – Vol. 4 (13). – Art. 972196. – <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.972196>
33. McGovern D.P., Taylor K.D., Landers C. et al. MAGI2 genetic variation and inflammatory bowel disease // *Inflamm Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15 (1). – Pp. 75–83. – <https://doi.org/10.1002/ibd.20611>
34. Xiang S., Xu D., Jin Y. et al. The role of inflammatory biomarkers in the association between rheumatoid arthritis and depression: a Mendelian randomization study // *Inflammopharmacology.* – 2023. Vol. 31 (4). – Pp. 1839–1848. – <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01241-w>
35. Upadhyay V., Fu Y.X. Lymphotoxin signalling in immune homeostasis and the control of microorganisms // *Nat Rev Immunol.* – 2013. – Vol. 13 (4). – Pp. 270–279. – <https://doi.org/10.1038/nri3406>
36. Borbély É., Simon M., Fuchs E. et al. Novel drug developmental strategies for treatment-resistant depression // *Br J Pharmacol.* – 2022. – Vol. 179 (6). – Pp. 1146–1186. – <https://doi.org/10.1111/bph.15753>
37. Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Буйкин С.В., Пузырев В.П. Плейотропные эффекты генов предрасположенности многофакторным заболеваниям // *Молекулярная медицина.* – 2013. – № 2. – С. 13–23.
38. Plotnikov D.Ju. Mendelevskaia randomizacija: primenenie geneticheskoj informacii v jepidemiologicheskikh issledovanijah [obzor] // *Nauchnye rezultaty biomedicinskih issledovanij.* – 2023. – № 2 (9). – С. 158–172. – <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-1>

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»				
Ф.И.О.				
Место работы				
Специальность				
Почтовый адрес				
индекс	республика, край, область			
город		улица		
дом №	корп.		кв. №	
Адрес электронной почты				
Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ № 152-ФЗ «О защите персональных данных» от 27 июля 2006 г.				
Дата _____ Подпись _____				
Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет				
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: <a href="mailto:www.psypharma@yandex.ru">www.psypharma@yandex.ru</a>				

# Применение транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в комбинации с тимоаналептической терапией в лечении резистентных депрессий у больных шизофренией

Н.В. Маслеников<sup>1</sup>, Э.Э. Цукарзи<sup>1</sup>, С.Н. Мосолов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Депрессия является наиболее распространенным сопутствующим синдромом при шизофрении, приводящим к снижению качества жизни и ухудшающим исход заболевания. Недостаточный клинический ответ на адекватную психофармакотерапию определяет растущий интерес к методам стимуляции мозга, таким как транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС).

**Цель** — оценка эффективности и безопасности ТМС в лечении резистентных депрессий у больных шизофренией, поиск возможных предикторов терапевтического ответа.

**Методы.** Был обследован 31 больной шизофренией с преобладанием негативной симптоматики и депрессии (CDSS  $\geq$  6) на стабильной комбинированной психофармакотерапии (эффективный антипсихотический препарат + неэффективный антидепрессант 2-й линии) с адекватными дозировками и экспозицией. Пациентам проводили ТМС с частотой 15 Гц на левую дорсолатеральную префронтальную кору (интенсивность — 100 % моторного порога, 15 сессий по 1800 импульсов). Использовали магнитный стимулятор «Нейро-МС/Д» («Нейрософт», Россия) с индуктором «восьмерка». Пациентов еженедельно оценивали по шкалам CDSS и PANSS. Критерием эффективности являлась 50%-ная редукция показателей по шкале CDSS через 3 недели с начала терапии.

**Результаты.** Число респондеров составило 20 (64,5 %), редукция средних показателей шкалы CDSS была равна 55,2 % ( $p = 0,000\ 004$ ), редукция средних показателей негативной подшкалы PANSS — 21,3 % ( $p = 0,000\ 012$ ). Было обнаружено быстрое развитие антидепрессивного эффекта ТМС, редукция средних показателей шкалы CDSS после 1-й недели лечения составила 39,0 % ( $p = 0,000\ 004$ ). Положительный эффект ТМС был ассоциирован со значимой моторной заторможенностью и резидуальными психотическими симптомами на момент включения в исследование, а также с женским полом. Пациенты с выраженной негативной симптоматикой хуже реагировали на терапию.

**Выводы.** Настоящее исследование показало, что ТМС является эффективным и безопасным методом терапии резистентных депрессий при шизофрении. Необходимо проведение дальнейших плацебо-контролируемых исследований.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** транскраниальная магнитная стимуляция, ТМС, депрессия, шизофрения, терапевтическая резистентность, негативные симптомы

**КОНТАКТЫ:** Маслеников Никита Валерьевич, maniki1980@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-3193-2735  
Цукарзи Эдуард Эдуардович, tsukarzi@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5443-3405  
Мосолов Сергей Николаевич, profmosolov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5749-3964

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Маслеников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Применение транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в комбинации с тимоаналептической терапией в лечении резистентных депрессий у больных шизофренией // Современная терапия психических расстройств. — 2023. — № 4. — С. 11–19. — DOI: 10.21265/PSYPH.2023.56.66.002

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Application of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Combination with Antidepressants for Treatment-Resistant Depressions in Patients with Schizophrenia

N.V. Maslenikov<sup>1</sup>, E.E. Tsukarzi<sup>1</sup>, S.N. Mosolov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Research Institute of Psychiatry — branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

## SUMMARY

**Background.** Depression is the most common co-occurring syndrome in patients with schizophrenia, which deteriorates quality of life and disease outcome. Insufficient clinical response to adequate pharmacotherapy determines rising interest to brain stimulation techniques such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS).

**Objective.** To evaluate efficacy and safety of rTMS for treatment-resistant depression in patients with schizophrenia and to determine possible predictors of response.

**Methods.** The study included 31 patients with schizophrenia with prominent negative symptoms and depression (CDSS  $\geq 6$ ) who received continuous combined pharmacotherapy (effective antipsychotic + ineffective antidepressant of the 2nd line) in adequate dosage regimen and exposition. Patients received 15-Hz rTMS on the left dorsolateral prefrontal cortex (100 % intensity, 15 sessions of 1800 pulses). Neuro-MS/D stimulator ("Neurosoft", Russia) with 8-shaped coil was used. Patients were assessed with CDSS and PANSS scales weekly. The criterion of efficacy was 50 % CDSS score reduction after the 3rd week of treatment.

**Results.** The number of responders was 20 (64,5 %), mean CDSS score reduction was 55,2 % ( $p = 0,000 004$ ), mean PANSS negative subscale score reduction was 21,3 % ( $p = 0,000 012$ ). Rapid onset of rTMS effect on depressive symptoms was detected: mean CDSS score reduction after the 1st week of treatment was 39,0 % ( $p = 0,000 004$ ). Positive outcome of rTMS was associated with marked motor retardation and residual psychotic symptoms at the baseline and with feminine gender. Patients with severe negative symptoms showed tendency to poor response.

**Conclusions.** The study revealed that rTMS is effective and safe strategy for the management of treatment-resistant depression in patients with schizophrenia. Further sham-controlled studies are needed.

**KEY WORDS:** transcranial magnetic stimulation, TMS, depression, schizophrenia, treatment-resistance, negative symptoms

**CONTACTS:** Maslenikov Nikita Valerievich, maniki1980@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-3193-2735  
Tsukarzi Eduard Eduardovich, tsukarzi@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5443-3405  
Mosolov Sergey Nikolaevich, profmosolov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5749-3964

**CITATION:** Maslenikov N.V., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Application of transcranial magnetic stimulation (TMS) in combination with antidepressants for treatment-resistant depressions in patients with schizophrenia [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2023. — No. 4. — Pp. 11–19. — DOI: 10.21265/PSYPH.2023.56.66.002 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** authors declare no conflict of interest.

## Введение

Депрессия является одним из наиболее распространенных сопутствующих синдромов при шизофрении, встречающимся на разных этапах заболевания не менее чем у 25–60 % больных [1]. Развитие депрессии связано с более частыми психотическими эпизодами [2], увеличением продолжительности болезни [3], злоупотреблением психоактивными веществами [4], низким качеством жизни и повышенным риском суицида [5, 6]. В соответствии с новым дименсиональным подходом к классификации шизофрении, депрессия в рамках пятифакторной модели является одним из независимых доменов (дименсией) симптоматики шизофрении, которая по распространенности уступает лишь галлюцинаторно-бредовой (позитивной) и негативной симптоматике [7, 8].

Депрессия, наряду с негативными и когнитивными симптомами шизофрении, значительно труднее поддается фармакотерапии, чем проявления острого психоза, что, в частности, определяет интерес к методам стимуляции мозга в ее лечении [9, 10]. Отсутствие адекватного ответа на тимоаналептическую терапию у пациентов с шизофренией, по всей видимости, связано с нарушением обмена дофамина как вследствие самого заболевания, так и в результате применения антипсихотических препаратов первого поколения [11–13]. Так называемые дофаминозависимые депрессии характеризуются затяжным течением, резистентностью к трициклическим антидепрессантам

и требуют особого терапевтического подхода [14, 15]. Заинтересованной областью головного мозга, вовлеченной в патогенез депрессивных, негативных и когнитивных расстройств, у больных шизофренией является дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК). Снижение ее активности описано в литературе как феномен гипофронтальности [16].

В ряде исследований показано, что модуляция нейрональной активности ДЛПФК путем высокочастотной транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) у больных шизофренией приводит к уменьшению выраженности негативных и депрессивных симптомов [17–20]. Отметим, что большинство проведенных работ было сфокусировано на негативной симптоматике, депрессия оценивалась лишь как сопутствующий синдром. Исследования результатов ТМС у больных шизофренией, в которых первичным критерием эффективности являлось уменьшение выраженности аффективных симптомов, ограничены.

**Цель исследования** — определение эффективности и безопасности ТМС в лечении терапевтически резистентных депрессий у больных шизофренией, поиск возможных предикторов терапевтического ответа.

## Материалы и методы

В исследование был включен 31 больной шизофренией вне обострения психоза с преобладанием негативной симптоматики (отрицательный композитный индекс шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS) [21]) и наличием клинически

выраженной депрессии (общий балл по шкале депрессии при шизофрении Калгари [22] (CDSS  $\geq 6$ ). На момент включения все пациенты получали комбинированную терапию антипсихотическим препаратом (АП) и антидепрессантом (АД) второй линии, которая была малоэффективна в отношении депрессивной симптоматики и не менялась на протяжении всего курса ТМС и последующего двухнедельного катанестического наблюдения. ТМС в данном исследовании рассматривалась как метод преодоления терапевтической резистентности.

Критериями исключения являлись острый психоз, суицидальные тенденции, алкогольная или наркотическая зависимость, текущий органический процесс, снижение порога судорожной готовности на электроэнцефалограмме, судороги в анамнезе, нестабильное соматическое состояние, беременность, наличие металлических имплантов (противопоказание к ТМС). Клинически значимой экстрапирамидной симптоматики у исследуемых пациентов не выявлялось. В исследовании применяли следующие параметры стимуляции: частота — 15 Гц, амплитуда — 100 % моторного порога покоя, продолжительность трейна — 6 с, интервал между трейнами — 60 с, количество трейнов за процедуру — 20, количество импульсов за процедуру — 1800, количество процедур за курс — 15. Процедуры проводили по будням в течение трех недель.

Используемый в настоящем исследовании протокол с частотой 15 Гц наряду со стандартным протоколом 10 Гц широко применяется в терапии депрессий и использовался нами в ряде предыдущих исследований [23, 24]. В работе применяется магнитный стимулятор «Нейро-МС/Д» с двойным угловым индуктором «восьмерка», точку стимуляции определяли в соответствии с правилом 5 см (рострально от точки моторного ответа короткой мышцы, отводящей большой палец правой кисти), она являлась проекцией левой ДЛПФК. Всех пациентов еженедельно оценивали по шкалам CDSS и PANSS.

Оценку эффективности терапии в обеих группах осуществляли в конце 3-й недели терапии, что соответствовало окончанию курса ТМС. За критерий эффективности (респонс) была принята 50%-ная редукция показателей по шкале CDSS. Кроме того, клинический эффект дополнительно оценивали по шкале глобального клинического впечатления CGI-I [25]. Побочные эффекты терапии оценивали клиническим методом с учетом жалоб пациента, выявленных при расспросе. Период последующего катанестического наблюдения составлял 2 недели. Дизайн исследования был открытым, контрольной группы предусмотрено не было. С учетом неоднородности выборки и асимптотического распределения при анализе данных были выбраны непараметрические статистические методы. Для оценки статистической достоверности изменений показателей внутри группы применяли тест согласованных пар Уилкоксона. Для выявления возможного влияния некоторых клинических и демографических признаков на терапевтический ответ использовали метод построения четырехпольных ( $2 \times 2$ ) таблиц абсолютных частот ( $\chi^2$ -анализ). Для оценки корреляционной связи применяли тест

ранговой корреляции Спирмена. Статистически достоверными считали различия между признаками при  $p < 0,05$ . Дизайн исследования и форма информированного согласия были утверждены локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» МЗ РФ (протокол № 9/3 от 14.03.2015).

## Результаты

Количество респондеров составило 64,5 % от общего числа больных (20 из 31), показатель по шкале CGI-I через 3 недели терапии был равен  $2,68 \pm 0,87$ . Редукция показателей по шкале CGI-S составила 22,6 % (фон —  $4,71 \pm 0,46$ , 3-я неделя —  $3,65 \pm 0,84$ ,  $p = 0,000\ 044$ ). Эффект терапии развивался достаточно быстро, к концу 1-й недели было 11 респондеров, редукция среднего балла по шкале CDSS составила 39,0 % (фон —  $12,32 \pm 3,68$ , 1-я неделя —  $7,52 \pm 4,70$ ,  $p = 0,000\ 004$ ). Некоторые пациенты отмечали субъективное облегчение состояния уже после первых двух-трех процедур. К концу 2-й недели курса ТМС число респондеров составило 17, а редукция среднего балла по шкале CDSS была равна 54,1 % (фон —  $12,32 \pm 3,68$ , 2-я неделя —  $5,65 \pm 4,44$ ,  $p = 0,000\ 005$ ). Максимальное число респондеров (20 человек) насчитывалось к концу 3-й недели терапии, т. е. к окончанию курса ТМС. Редукция общего балла по шкале CDSS составила 55,2 % (фон —  $12,32 \pm 3,68$ , 3-я неделя —  $5,52 \pm 4,65$ ,  $p = 0,000\ 004$ ). 9 из 11 респондеров 1-й недели и все респондеры 2-й недели сохранили терапевтический ответ к окончанию 3-й недели терапии. Таким образом, у резистентных больных число респондеров увеличивалось по мере продолжения курса ТМС. Это дает основания предполагать возможность достижения лучшей результативности лечения при продлении курса ТМС до 4–6 недель.

Эффект терапии был достаточно стойким, период последующего двухнедельного наблюдения выявил, что только у одного из 20 респондеров отмечался частичный возврат депрессивной симптоматики после окончания курса ТМС. Средний балл по шкале CDSS за эти две недели увеличился лишь на 0,6 % (3-я неделя —  $5,52 \pm 4,65$ , 5-я неделя —  $5,54 \pm 4,47$ ,  $p = 0,715\ 001$ ), статистическая значимость этих изменений отсутствовала. Антидепрессивный эффект ТМС был достаточно сбалансированным, редукция пунктов «Тревога» и «Моторная заторможенность» по шкале PANSS к концу 3-й недели терапии составила 34,7 % (фон —  $2,97 \pm 1,35$ , 3-я неделя —  $1,94 \pm 0,93$ ,  $p = 0,000\ 196$ ) и 33,4 % (фон —  $2,96 \pm 1,11$ , 3-я неделя —  $1,97 \pm 1,05$ ,  $p = 0,000\ 089$ ) соответственно.

Резистентные больные с отрицательным ответом на терапию характеризовались несколькими меньшими фоновыми показателями по этим двум симптомам в сравнении с респондерами: на 7,5 % (респондеры —  $3,05 \pm 1,43$ , нонреспондеры —  $2,82 \pm 1,25$ ) по пункту «Тревога» и на 11,9 % (респондеры —  $3,10 \pm 0,97$ , нонреспондеры —  $2,73 \pm 1,35$ ) по пункту «Моторная заторможенность», однако статистическая значимость этих различий отсутствовала. При этом у нонреспондеров анксиолитическое действие ТМС преобладало над стимулирующим, редукция тревоги составила

16,3 % (фон —  $2,82 \pm 1,25$ , 3-я неделя —  $2,36 \pm 1,21$ ,  $p = 0,067\ 890$ ), моторной заторможенности — 10,3 % (фон —  $2,73 \pm 1,35$ , 3-я неделя —  $2,45 \pm 1,37$ ,  $p = 0,108\ 810$ ).

У респондеров тимоаналептический эффект был сбалансированным с практически равной степенью редукции тревоги и моторной заторможенности, составившей 44,3 % (фон —  $3,05 \pm 1,43$ , 3-я неделя —  $1,70 \pm 0,66$ ,  $p = 0,612\ 090$ ) и 45,2 % (фон —  $3,10 \pm 0,97$ , 3-я неделя —  $1,70 \pm 0,73$ ,  $p = 0,139\ 415$ ) соответственно. Стоит отметить, что фоновые показатели позитивной подшкалы PANSS и пункта «Тревога» умеренно коррелировали между собой, коэффициент Спирмена составлял 0,36 ( $p < 0,05$ ). При этом редукция депрессии у респондеров сопровождалась уменьшением как тревоги, так и продуктивной симптоматики. Коэффициенты корреляции Спирмена между этими психометрическими показателями и общим баллом CDSS составили 0,47 ( $p < 0,05$ ) для позитивной подшкалы PANSS и 0,50 ( $p < 0,05$ ) для пункта «Тревога» через одну неделю терапии; 0,46 ( $p < 0,05$ ) для позитивной подшкалы PANSS через 2 недели терапии и 0,68 ( $p < 0,05$ ) для пункта «тревога» через 3 недели терапии. На других этапах статистическая значимость корреляций этих показателей отсутствовала.

TMC показала достаточно высокую эффективность в лечении тяжелых ( $CDSS \geq 11$ ) резистентных депрессий у пациентов с шизофренией, число респондеров составило 13 из 22 больных (59,1 %).

Тимоаналептический эффект TMC сопровождался отчетливым антинегативным действием, редукция показателей негативной подшкалы PANSS к концу 3-й недели терапии составила 21,3 % (фон —  $21,35 \pm 6,19$ , 3-я неделя —  $16,81 \pm 6,05$ ,  $p = 0,000\ 012$ ). Негативными симптомами, подвергшимися наибольшей редукции, являлись «Пассивно-апатическая социальная отгороженность», «Эмоциональная отгороженность», «Притупленный аффект» и «Нарушения спонтанности и плавности общения», редукция по этим пунктам негативной подшкалы PANSS составила соответственно 32,6 % (фон —  $3,74 \pm 1,12$ , 3-я неделя —  $2,52 \pm 1,21$ ,  $p = 0,000\ 027$ ), 22,9 % (фон —  $3,10 \pm 1,01$ , 3-я неделя —  $2,39 \pm 0,99$ ,  $p = 0,000\ 629$ ), 22,7 % (фон —  $3,00 \pm 1,00$ , 3-я неделя —  $2,32 \pm 0,94$ ,

$p = 0,000\ 921$ ) и 20,9 % (фон —  $3,06 \pm 1,06$ , 3-я неделя —  $2,42 \pm 0,99$ ,  $p = 0,000\ 982$ ). Антинегативное действие TMC у резистентных больных проявлялось преимущественно в виде уменьшения выраженности апатии и сопровождалось увеличением социальной активности больных.

Отметим известную сложность клинической дифференциации феномена апатии, выраженность которой у исследуемых нами пациентов одновременно коррелировала с показателями по шкале CDSS и негативной подшкале PANSS. Коэффициент корреляции Спирмена между суммарным баллом по шкале CDSS и негативной подшкалой PANSS на 2-й неделе терапии составил 0,54 ( $p < 0,05$ ), на 3-й — 0,39 ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о связи динамики этих показателей (табл. 1). Сказанное выше подтверждается также существенными различиями в редукции негативной симптоматики у респондеров и нонреспондеров. У больных с положительным ответом на терапию TMC общий балл по негативной подшкале PANSS уменьшился на 29,4 % (фон —  $20,90 \pm 6,99$ , 3-я неделя —  $14,75 \pm 5,53$ ,  $p = 0,000\ 132$ ), у больных с отрицательным ответом на терапию — лишь на 7,4 % (фон —  $22,18 \pm 4,58$ , 3-я неделя —  $20,54 \pm 5,26$ ,  $p = 0,050\ 613$ ).

В табл. 1 приведены коэффициенты корреляции Спирмена суммарного балла CDSS с баллом по негативной подшкале PANSS и пунктом Н.4 PANSS («Пассивно-апатическая социальная отгороженность») на разных этапах исследования.

Как видно из табл. 1, корреляционная связь между выраженностью депрессии и негативных симптомов изначально отсутствовала, но появлялась в процессе курса TMC, достигая максимума через 2 недели терапии.

Анализ динамики выраженности продуктивных расстройств показал уменьшение среднего балла по позитивной подшкале PANSS на 6,9 % (фон —  $9,90 \pm 2,83$ , 3-я неделя —  $9,22 \pm 2,54$ ,  $p = 0,019879$ ). Однако с учетом того, что продуктивные расстройства не являлись основными психопатологическими проявлениями, определяющими тяжесть состояния исследуемых больных, их динамику нельзя назвать клинически значимой. Отметим, что у нонреспондеров этой группы исходные показатели по шкале

**Таблица 1.** Корреляция между выраженностью депрессии и негативными симптомами

**Table 1.** Correlations between severity of depression and negative symptoms

Коррелирующие показатели		Коэффициент корреляции Спирмена	Статистическая значимость $p$
CDSS, 0-я неделя (фон)	PANSS, негативная подшкала, 0-я неделя	0,17	—
CDSS, 1-я неделя	PANSS, негативная подшкала, 1-я неделя	0,26	—
CDSS, 2-я неделя	PANSS, негативная подшкала, 2-я неделя	0,54	< 0,05
CDSS, 3-я неделя	PANSS, негативная подшкала, 3-я неделя	0,39	< 0,05
CDSS, 0-я неделя (фон)	PANSS Н4, 0-я неделя	0,01	—
CDSS, 1-я неделя	PANSS Н4, 1-я неделя	0,39	< 0,05
CDSS, 2-я неделя	PANSS Н4, 2-я неделя	0,60	< 0,05
CDSS, 3-я неделя	PANSS Н4, 3-я неделя	0,51	< 0,05

CDSS и негативной подшкале PANSS были несколько выше, чем у респондеров: на 7,6 % (респондеры —  $12,00 \pm 3,81$ , нонреспондеры —  $12,91 \pm 3,53$ ) и 6,1 % (респондеры —  $20,90 \pm 6,99$ , нонреспондеры —  $22,18 \pm 4,58$ ) соответственно, однако статистическая значимость этих различий отсутствовала. По общему баллу PANSS и позитивной подшкале PANSS различия между больными с положительным и отрицательным ответом на терапию были минимальными. В табл. 2 приведены оцениваемые психометрические показатели исследуемой группы резистентных больных (АП + АД + ТМС), их фоновые (0-я неделя) и конечные (3-я неделя) значения, а также статистическая достоверность изменений.

В процессе сравнения эффективности ТМС при различных вариантах резистентных депрессий у больных шизофренией исходя из взаимоотношений с шизофреническим процессом были выявлены следующие закономерности. Наибольшая доля респондеров (85,7 %) определялась при депрессиях у больных с резидуальными психотическими симптомами и непрерывным течением заболевания, 6 больных из 7 положительно отреагировали на терапию. Также высокая эффективность ТМС (80 %) была показана при так называемых вскрываемых (revealed) или отфильтрованных депрессиях [26], когда депрессивные симптомы присутствовали во время психоза, но были скрыты за яркими психопатологическими феноменами более высоких регистров, 4 из 5 больных данной категории оказались респондерами. При резистентных постпсихотических (постшизофренических) депрессиях респондерами стали 10 больных из 19, что составило 52,6 %. Во всех представленных группах больных число респондеров превышало 50 %, что говорит о достаточной эффективности

и универсальности тимоаналептического действия ТМС в лечении резистентных депрессий в рамках шизофрении.

В то же время имеет место тенденция к большей эффективности ТМС при депрессиях с наличием резидуальных психотических симптомов и тревоги. У респондеров по сравнению с нонреспондерами фоновые показатели среднего балла позитивной подшкалы PANSS были незначительно выше (на 1,3 %: респондеры —  $9,95 \pm 3,00$ , нонреспондеры —  $9,82 \pm 2,64$ ), средний балл по пункту PANSS «тревога» был выше на 8,2 % (респондеры —  $3,05 \pm 1,43$ , нонреспондеры —  $2,82 \pm 1,25$ ), однако статистическая значимость этих различий отсутствовала. Тем не менее затяжные резистентные постпсихотические (постшизофренические) депрессии у больных с выраженной негативной (дефицитарной) симптоматикой отличались повышенной рефрактерностью к проводимому лечению. Средний балл по негативной подшкале PANSS на момент включения в исследование у нонреспондеров был на 6,1 % (респондеры —  $20,90 \pm 6,99$ , нонреспондеры —  $22,18 \pm 4,58$ ) выше, чем у респондеров, однако статистической значимости эти различия не имели.

Отметим, что эффективность терапии у резистентных больных не зависела ни от их возраста, ни от длительности течения заболевания. Средний возраст респондеров составлял  $32,10 \pm 9,68$  лет, нонреспондеров —  $31,55 \pm 9,58$  лет. Средняя продолжительность заболевания составляла  $9,43 \pm 9,57$  и  $8,91 \pm 5,54$  лет у респондеров и нонреспондеров соответственно.

В результате оценки влияния гендерного фактора на терапевтический ответ было выявлено, что среди женщин преобладали респондеры, а среди

**Таблица 2.** Терапевтическая динамика основных клинических синдромов и отдельных симптомов (CDSS, PANSS) в исследуемой группе резистентных больных (АП + АД + ТМС)

**Table 2.** Therapeutic dynamics of core clinical syndromes and particular symptoms (CDSS, PANSS) in investigational group of treatment-resistant patients (AP + AD + TMS)

Показатель	До лечения	3-я неделя терапии	Статистическая достоверность <i>p</i>
Общий балл CDSS	$12,32 \pm 3,68$	$5,52 \pm 4,65$	0,000 004
Общий балл PANSS	$71,00 \pm 13,92$	$55,23 \pm 13,88$	0,000 003
Позитивная подшкала PANSS	$9,90 \pm 2,83$	$9,22 \pm 2,54$	0,019 879
Негативная подшкала PANSS	$21,35 \pm 6,19$	$16,81 \pm 6,05$	0,000 012
Композитный индекс PANSS	$-11,45 \pm 6,27$	$-7,50 \pm 5,77$	0,000 029
Тревога PANSS	$2,97 \pm 1,35$	$1,94 \pm 0,93$	0,000 196
Моторная заторможенность PANSS	$2,96 \pm 1,11$	$1,97 \pm 1,05$	0,000 089
Притупленный аффект	$3,00 \pm 1,00$	$2,32 \pm 0,94$	0,000 921
Эмоциональная отгороженность	$3,10 \pm 1,01$	$2,39 \pm 0,99$	0,000 629
Трудности в общении (недостаточный раппорт, некоммуникабельность)	$2,81 \pm 0,95$	$2,26 \pm 0,93$	0,002 162
Пассивно-апатическая социальная отгороженность	$3,74 \pm 1,12$	$2,52 \pm 1,21$	0,000 027
Нарушения абстрактного мышления	$2,81 \pm 1,33$	$2,42 \pm 1,09$	0,007 686
Нарушения спонтанности и плавности общения	$3,06 \pm 1,06$	$2,42 \pm 0,99$	0,000 982
Стереотипное мышление	$2,84 \pm 0,93$	$2,52 \pm 0,99$	0,007 686

**Таблица 3.** Гендерная принадлежность и терапевтический ответ на ТМС в исследуемой группе резистентных больных (АП + АД + ТМС)  
**Table 3.** Gender and response to TMS in investigational group of treatment-resistant patients (AP + AD + TMS)

Показатель	Нонреспондеры	Респондеры	Сумма по строкам
Пациенты, мужчины (доля в общем числе пациентов)	9 (29,032 %)	9 (29,032 %)	18 (58,065 %)
Пациенты, женщины (доля в общем числе пациентов)	2 (6,452 %)	11 (35,484 %)	13 (41,935 %)
Сумма по столбцу (суммарная доля в общем числе пациентов)	11 (35,484 %)	20 (64,516 %)	31 (100 %)
$\chi^2$ (степень свободы = 1)	3,95	$p = 0,0469$	—

респондеров — женщины. В столбцах табл. 3 приведено число нонреспондеров и респондеров, в рядах указано количество пациентов с тем или иным бинарным признаком.

Другим признаком, проверенным на связь с положительным терапевтическим ответом, была моторная заторможенность, выраженность которой по соответствующему пункту шкалы PANSS была не менее четырех баллов (табл. 4).

Несмотря на более частую встречаемость выраженной моторной заторможенности у респондеров, чем у нонреспондеров, статистической значимости этих различий выявить не удалось.

У подавляющего большинства пациентов (90,3 %) во время первых процедур имели место неприятные ощущения в области соприкосновения индуктора с поверхностью головы. Часто эти ощущения пациенты сравнивали с «ударами током» или «прохождением мурашек». Как правило, больные адаптировались к ним через несколько процедур. Около половины больных (48,4 %) испытывали транзиторные головные боли, периодически возникавшие после процедур. Головные боли длились, как правило, не более 1 ч и разрешались спонтанно, лишь изредка требовалось назначение нестероидных противовоспалительных препаратов. Два пациента (6,5 %) выбыли по причине стойких головных болей (по одному пациенту во время 2-го и 3-го визитов). Достаточно часто у 41,9 % больных изменялся уровень бодрствования с возникновением сонливости или наоборот чувства повышенной бодрости, причем одно состояние могло сменять другое в течение одной процедуры.

К более редким побочным эффектам относились раздражительность, усиление тревоги, заторможенность, нарушения координации, рассеянность вни-

мания, частота их возникновения составляла 6,5 %. С такой же частотой у больных встречалась резкая, но непродолжительная смена аффекта непосредственно во время процедуры с возникновением эйфории, «чувства опьянения», смеха, болтливости, дурашливости. Подобные состояния возникали у пациентов, в структуре заболевания которых имели место элементы циркулярного аффекта. Расстройства настроения у них не всегда были связаны с психотическими экзacerbациями и могли проявляться в состоянии ремиссии в виде так называемой нажитой циклотимии. Для подобных больных были характерны инфантилизм и демонстративные черты личности, а также умеренная выраженность депрессивной, позитивной и негативной симптоматики.

## Обсуждение

Несмотря на обширный арсенал лекарственных средств, включающий в себя как атипичные антипсихотики, так и антидепрессанты новых поколений, лечение депрессий у больных шизофренией остается сложной терапевтической задачей. С учетом этого применение современных методов стимуляции мозга, таких как циклическая ТМС, представляет несомненный интерес как с научной, так и с практической точки зрения. Данное исследование показало достаточно высокую эффективность ТМС в лечении резистентных депрессий различной степени тяжести у больных шизофренией (64,5 % респондеров). Антидепрессивный эффект ТМС сопровождался отчетливой редукцией негативной симптоматики с наибольшим улучшением по пункту «Пассивно-апатическая социальная отгороженность», отражающему мотивационно-волевой компонент негативного синдрома. Отметим, что дифференциация первич-

**Таблица 4.** Двигательная заторможенность и терапевтический ответ на ТМС в исследуемой группе резистентных больных (АП + АД + ТМС)

**Table 4.** Motor retardation and response to TMS in investigational group of treatment-resistant patients (AP + AD + TMS)

Показатель	Нонреспондеры	Респондеры	Сумма по строкам
Больные с отсутствием значимой моторной заторможенности (доля в общем числе пациентов)	8 (25,806 %)	12 (38,710 %)	20 (64,516 %)
Больные с наличием значимой моторной заторможенности (доля в общем числе пациентов)	3 (9,677 %)	8 (25,806 %)	11 (35,484 %)
Сумма по столбцу	11 (35,484 %)	20 (64,516 %)	31 (100 %)
$\chi^2$ (степень свободы = 1)	0,50	$p = 0,4786$	—

ной и вторичной негативной симптоматики является сложной клинической задачей [27] и дизайн данного исследования не был рассчитан на оценку первичной негативной симптоматики, поскольку все пациенты на этапе включения были с клинически значимой депрессией. Наличие корреляционной связи редукции негативных симптомов с редукцией депрессии свидетельствует в пользу действия ТМС на вторичную негативную симптоматику, ассоциированную с депрессией. Эффект ТМС на негативные симптомы был достаточно стойким и сохранялся в течение двух недель после окончания курса лечения.

Полученные результаты в целом согласуются с международными данными, в ряде исследований было показано противорезистентное действие ТМС на депрессивную симптоматику [28–30]. В последнее время повышен интерес к таким модификациям методики, как глубокая ТМС, ускоренные протоколы с применением «тета-вспышек» и нейронавигации. В ряде протоколов число импульсов за курс достигает 90 000 [31], в то время как в проведенном нами исследовании — 27 000. Тем не менее имеются публикации с отрицательным результатом, в которых значимого эффекта ТМС на терапевтически резистентную депрессию выявлено не было [32]. В качестве предикторов эффективности ТМС рассматривают такие показатели, как регионарный церебральный кровоток и метаболизм глюкозы. Так, исходное снижение кровотока в правой ДЛПФК (соответственно, гипоактивность этой области) чаще совпадает с положительным ответом на ТМС левой ДЛПФК при терапевтически резистентной депрессии [33]. Более высокий метаболизм глюкозы в медиальной префронтальной коре и ростральной передней части поясной извилины, а также сниженный метаболизм в лимбических структурах, включая левую парагиппокампальную и веретенообразную извилину, являются предикторами положительного ответа на ТМС [34]. Отметим, что данные, полученные при изучении терапевтически резистентной депрессии у больных с аффективными расстройствами, нельзя в полной мере экстраполировать на пациентов с депрессиями в рамках шизофрении. В частности, применение более интенсивных протоколов стимуляции может быть связано с риском экастербации психоза.

Наличие взаимосвязи между принадлежностью к женскому полу и эффективностью ТМС как у дан-

ной категории резистентных больных, так и у других пациентов с депрессиями, ранее в исследованиях не выявлялось. В литературе имеются отдельные указания на роль стероидных гормонов в развитии антидепрессивного эффекта при ТМС [35]. Однозначная интерпретация полученных данных затруднена, поскольку изучение нейроэндокринного аспекта действия ТМС не входило в задачи исследования, не было заранее спланировано и продумано с точки зрения методологии.

В настоящем исследовании были выявлены потенциальные предикторы эффективности ТМС при резистентных депрессиях у больных шизофренией как в особенностях клинической картины и феноменологии, так и по некоторым психометрическим и демографическим показателям. Непрерывный тип течения заболевания, остаточные продуктивные симптомы, а также выраженная тревога или моторная заторможенность значительно чаще встречались у респондеров, в то время как грубая дефицитарная симптоматика при нетяжелой депрессии была более характерна для нонреспондеров. Обнаруженные гендерные различия в эффективности ТМС, а именно отчетливое преобладание женщин среди респондеров, без дополнительного изучения интерпретировать затруднительно.

Так же, как и в более ранних исследованиях ТМС при депрессиях в рамках шизофрении [36, 37], ТМС у резистентных больных показала свою безопасность и хорошую переносимость.

Ограничениями этого исследования являлись относительно небольшая выборка и отсутствие контрольной группы.

## Выводы

Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности применения высокочастотной ТМС левой ДЛПФК в лечении терапевтически резистентных депрессий у больных шизофренией. Высокая безопасность, хорошая переносимость, относительная простота применения являются несомненными преимуществами ТМС перед другими методами преодоления терапевтической резистентности, в частности, электросудорожной терапией. Для подтверждения полученных данных необходимо провести более масштабные и рандомизированные контролируемые исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Van Rooijen G, Vermeulen J.M., Ruhé H.G., de Haan L. Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia // *CNS Spectrums*. – 2018. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000554>
2. Buckley P.F., Miller B.J., Lehrer D.S., Castle D.J. Psychiatric comorbidities and schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 2009. – Vol. 35 (2). – Pp. 383–402. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn135>
3. Whitehead C., Moss S., Cardno A., Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review // *Psychol Med.* – 2003. – Vol. 33 (4). – Pp. 589–599. – <https://doi.org/10.1017/s0033291703007645>
4. Addington J., el-Guebaly N. Group treatment for substance abuse in schizophrenia // *Can J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43 (8). – Pp. 843–845. – <https://doi.org/10.1177/070674379804300810>

1. Van Rooijen G, Vermeulen J.M., Ruhé H.G., de Haan L. Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia // *CNS Spectrums*. – 2018. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000554>
2. Buckley P.F., Miller B.J., Lehrer D.S., Castle D.J. Psychiatric comorbidities and schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 2009. – Vol. 35 (2). – Pp. 383–402. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn135>
3. Whitehead C., Moss S., Cardno A., Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review // *Psychol Med.* – 2003. – Vol. 33 (4). – Pp. 589–599. – <https://doi.org/10.1017/s0033291703007645>
4. Addington J., el-Guebaly N. Group treatment for substance abuse in schizophrenia // *Can J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43 (8). – Pp. 843–845. – <https://doi.org/10.1177/070674379804300810>

5. Reine G, Lançon C, Di Tucci S. et al. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients // *Acta Psychiatr Scand.* – 2003, Oct. – Vol. 108 (4). – Pp. 297–303. – <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00132.x>
6. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? // *Arch Gen Psychiatry.* – 2007, Oct. – Vol. 64 (10). – Pp. 1123–1131. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123>
7. Lindenmayer J.P., Grochowski S., Hyman R.B. Five factor model of schizophrenia: replication across samples // *Schizophr Res.* – 1995, Vol. 14 (3). – Pp. 229–234. – [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(94\)00041-6](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)00041-6)
8. Mosolov S.N. Diagnosis and treatment of depression in patients with schizophrenia // *Consortium Psychiatricum.* – 2020. – Vol. 1 (2). – Pp. 29–42. – <https://doi.org/10.17650/2712-7672-2020-1-2-29-42>
9. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996.
10. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Маслеников Н.В. Клиника и терапия депрессий при шизофрении // Мосолов С.Н., ред. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике. – М: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 172–196.
11. Smulevich A. B. K voprosu o depressivnykh sostojaniyah, vznikajushchih v period lechenija nejrolepticheskimmi sredstvami // *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 1961. – № 61 (2). – С. 236–245.
12. Harrow M., Yonan C.A., Sands J.R. et al. Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? // *Schizophr Bull.* – 1994. – Vol. 20 (2). – Pp. 327–338. – <https://doi.org/10.1093/schbul/20.2.327>
13. Siris S.G. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "atypical" antipsychotic agents // *Am J Psychiatry.* – 2000, Sep. – Vol. 157 (9). – Pp. 1379–1389. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1379>
14. Мосолов С.Н., Миссионник Э.Ю., Шаров А.И. Применение дофаминстимулирующей терапии у резистентных к антидепрессантам больных эндогенными депрессиями // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 1993. – № 3 (4). – С. 76–82.
15. Tsukarzi E., Mosolov S., Missionznik E. et al. Use of dopaminergic agonists in treatment of chronic depressive patients resistant to tricyclic antidepressants // *Eur Neuropsychopharmacology.* – 1996. – Vol. 6 (S4). – Pp. 90–91. – [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(99\)80497-0](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(99)80497-0)
16. Wolkin A., Sanfilippo M., Wolf A.P., et al. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry.* – 1992, Dec. – Vol. 49 (12). – Pp. 959–965. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820120047007>
17. Hajak G., Marienhagen J., Langguth B. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study // *Psychol Med.* – 2004. – Vol. 34. – Pp. 1157–1163. – <https://doi.org/10.1017/s0033291704002338>
18. Sachdev P., Loo C., Mitchell P., Malhi G. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2005, Jun. – Vol. 59 (3). – Pp. 354–357. – <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01382.x>
19. Zhao S., Kong J., Li S. et al. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia // *Shanghai Arch Psychiatry.* – 2014, Feb. – Vol. 26 (1). – Pp. 15–21. – <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2014.01.003>
20. Dlabac-de Lange J.J., Bais L., van Es F.D. et al. Efficacy of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: Results of a multicenter double-blind randomized controlled trial // *Psychol Med.* – 2015, Apr. – Vol. 45 (6). – Pp. 1263–1275. – <https://doi.org/10.1017/S0033291714002360>
21. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13 (2). – Pp. 261–276. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
22. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E., Joyce J. Reliability and validity of depression rating scale for schizophrenics // *Schizophrenia Res.* – 1992. – Vol. 6. – Pp. 201–208. – [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(92\)90003-n](https://doi.org/10.1016/0920-9964(92)90003-n)
23. Ильин С.А., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость циклической транскраниальной магнитной стимуляции и ЭСТ при затяжных, терапевтически резистентных депрессиях // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2008. – № 2. – С. 73–80.
24. Мосолов С.Н., ред., Цукарзи Э.Э., Маслеников Н.В. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрии. – Иваново: Нейрософт, 2023. – 576 с.
25. Guy W. Clinical global impressions // *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Revised.* – 1976. – Pp. 218–222. – <https://doi.org/10.1037/e591322011-001>
26. Knights A., Hirsch S.R. "Revealed" depression and drug treatment for schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry.* – 1981, Jul. – Vol. 38 (7). – Pp. 806–811. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780320086010>
27. Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and secondary negative symptoms in schizophrenia // *Frontiers in Psychiatry.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 766692. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
28. Bahun I., Ivezic E., Dogas V.V., et al. A pilot study of accelerated deep transcranial magnetic stimulation effects on cognitive functioning in patients diagnosed with treatment resistant major depressive disorder // *Psychiatry Res.* – 2022. – Vol. 326. – Art. 114750. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114750>
29. Zengin G., Topak O.Z., Atesci O., Atesci F.C. The efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant bipolar depression // *Psychiatr Danub.* – 2022. – Vol. 34 (2). – Pp. 236–244. – <https://doi.org/10.24869/psyd.2022.236>
5. Reine G, Lançon C, Di Tucci S. et al. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients // *Acta Psychiatr Scand.* – 2003, Oct. – Vol. 108 (4). – Pp. 297–303. – <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00132.x>
6. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? // *Arch Gen Psychiatry.* – 2007, Oct. – Vol. 64 (10). – Pp. 1123–1131. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123>
7. Lindenmayer J.P., Grochowski S., Hyman R.B. Five factor model of schizophrenia: replication across samples // *Schizophr Res.* – 1995, Vol. 14 (3). – Pp. 229–234. – [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(94\)00041-6](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)00041-6)
8. Mosolov S.N. Diagnosis and treatment of depression in patients with schizophrenia // *Consortium Psychiatricum.* – 2020. – Vol. 1 (2). – Pp. 29–42. – <https://doi.org/10.17650/2712-7672-2020-1-2-29-42>
9. Mosolov S.N. Osnovy psihofarmakoterapii. – M.: Vostok, 1996.
10. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je., Maslenikov N.V. Klinika i terapija depressij pri shizofrenii // Mosolov S.N., red. Biologicheskie metody terapii psihicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina – klinicheskoj praktike. – M: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. – S. 172–196.
11. Smulevich A. B. K voprosu o depressivnykh sostojaniyah, vznikajushchih v period lechenija nejrolepticheskimmi sredstvami // *Zhurnal nevropatologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 1961. – № 61 (2). – S. 236–245.
12. Harrow M., Yonan C.A., Sands J.R. et al. Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? // *Schizophr Bull.* – 1994. – Vol. 20 (2). – Pp. 327–338. – <https://doi.org/10.1093/schbul/20.2.327>
13. Siris S.G. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "atypical" antipsychotic agents // *Am J Psychiatry.* – 2000, Sep. – Vol. 157 (9). – Pp. 1379–1389. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1379>
14. Mosolov S.N., Missionznik Je.Ju., Sharov A.I. Primenenie dofaminstimulirujushhej terapii u rezistentnykh k antidepressantam bol'nyh jendogennymi depressijami // *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija.* – 1993. – № 3 (4). – S. 76–82.
15. Tsukarzi E., Mosolov S., Missionznik E. et al. Use of dopaminergic agonists in treatment of chronic depressive patients resistant to tricyclic antidepressants // *Eur Neuropsychopharmacology.* – 1996. – Vol. 6 (S4). – Pp. 90–91. – [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(99\)80497-0](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(99)80497-0)
16. Wolkin A., Sanfilippo M., Wolf A.P., et al. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry.* – 1992, Dec. – Vol. 49 (12). – Pp. 959–965. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820120047007>
17. Hajak G., Marienhagen J., Langguth B. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study // *Psychol Med.* – 2004. – Vol. 34. – Pp. 1157–1163. – <https://doi.org/10.1017/s0033291704002338>
18. Sachdev P., Loo C., Mitchell P., Malhi G. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2005, Jun. – Vol. 59 (3). – Pp. 354–357. – <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01382.x>
19. Zhao S., Kong J., Li S. et al. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia // *Shanghai Arch Psychiatry.* – 2014, Feb. – Vol. 26 (1). – Pp. 15–21. – <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2014.01.003>
20. Dlabac-de Lange J.J., Bais L., van Es F.D. et al. Efficacy of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: Results of a multicenter double-blind randomized controlled trial // *Psychol Med.* – 2015, Apr. – Vol. 45 (6). – Pp. 1263–1275. – <https://doi.org/10.1017/S0033291714002360>
21. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13 (2). – Pp. 261–276. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
22. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E., Joyce J. Reliability and validity of depression rating scale for schizophrenics // *Schizophrenia Res.* – 1992. – Vol. 6. – Pp. 201–208. – [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(92\)90003-n](https://doi.org/10.1016/0920-9964(92)90003-n)
23. Il'in S.A., Cukarzi Je.Je., Mosolov S.N. Sravnitel'naja jeffektivnost' i perenosimost' ciklicheskoj transkraniial'noj magnitnoj stimulacii i JeST pri zatjazhnyh, terapevticheski rezistentnyh depressijah // *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija.* – 2008. – № 2. – S. 73–80.
24. Mosolov S.N., red., Cukarzi Je.Je., Maslenikov N.V. Primenenie transkraniial'noj magnitnoj stimulacii v psihiatrii. – Ivanovo: Neirosoft, 2023. – 576 s.
25. Guy W. Clinical global impressions // *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Revised.* – 1976. – Pp. 218–222. – <https://doi.org/10.1037/e591322011-001>
26. Knights A., Hirsch S.R. "Revealed" depression and drug treatment for schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry.* – 1981, Jul. – Vol. 38 (7). – Pp. 806–811. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780320086010>
27. Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and secondary negative symptoms in schizophrenia // *Frontiers in Psychiatry.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 766692. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
28. Bahun I., Ivezic E., Dogas V.V., et al. A pilot study of accelerated deep transcranial magnetic stimulation effects on cognitive functioning in patients diagnosed with treatment resistant major depressive disorder // *Psychiatry Res.* – 2022. – Vol. 326. – Art. 114750. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114750>
29. Zengin G., Topak O.Z., Atesci O., Atesci F.C. The efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant bipolar depression // *Psychiatr Danub.* – 2022. – Vol. 34 (2). – Pp. 236–244. – <https://doi.org/10.24869/psyd.2022.236>

30. Koutsomitos T., Evagorou O., Schuhmann T., et al. Advances in transcranial magnetic stimulation (TMS) and its applications in resistant depression // *Psychiatriki*. – 2021, Dec. – Vol. 32 (Supplement I). – Pp. 90–98. – <https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.054>
31. Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Синицын Д.О., Забирова А.Х., Супонева Н.А., Маслеников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н., Пирадов М.А. Опыт применения Стэнфордской нейромодулирующей терапии у пациентов с терапевтически резистентной депрессией // *Вестник РГМУ*. – 2022. – № 4. – С. 35–42. – <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.044>
32. Cantù F., Schiena G., Sciortino D. et al. Use of 30-Hz accelerated iTBS in drug-resistant unipolar and bipolar depression in a public healthcare setting: A case series // *Front Psychiatry*. – 2021, Jan. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.798847>
33. Ikawa H., Tochigi M., Noda Y. et al. A preliminary study on predictors of treatment response to repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment-resistant depression in Japan // *Neuropsychopharmacol Rep*. – 2022. – Vol. 42 (4). – Pp. 478–484. – <https://doi.org/10.1002/npr2.12290>
34. Li C.T., Wang S.J., Hirvonen J. et al. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism // *J Affect Disord*. – 2010, Dec. – Vol. 127 (1–3). – Pp. 219–29. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.028>
35. Schutter D.J., van Honk J. An endocrine perspective on the role of steroid hormones in the antidepressant treatment efficacy of transcranial magnetic stimulation // *Psychoneuroendocrinology*. – 2010, Jan. – Vol. 35 (1). – Pp. 171–178. – <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.04.009>
36. Маслеников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Депрессии при шизофрении: оценка когнитивных функций в динамике при лечении транскраниальной магнитной стимуляцией // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 42–47.
37. Маслеников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении депрессии и негативной симптоматики при шизофрении // *Психическое здоровье*. – 2013. – Т. 11, № 1 (80). – С. 39–44.
30. Koutsomitos T., Evagorou O., Schuhmann T., et al. Advances in transcranial magnetic stimulation (TMS) and its applications in resistant depression // *Psychiatriki*. – 2021, Dec. – Vol. 32 (Supplement I). – Pp. 90–98. – <https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.054>
31. Pojdasheva A.G., Bakulin I.S., Sinicyn D.O., Zabirowa A.H., Suponeva N.A., Maslenikov N.V., Cukarzi Je.Je., Mosolov S.N., Piradov M.A. Opyt primeneniya Stjenfordskoj nejromodulirujushhej terapii u pacientov s terapevticheski rezistentnoj depressiej // *Vestnik RGMU*. – 2022. – № 4. – С. 35–42. – <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.044>
32. Cantù F., Schiena G., Sciortino D. et al. Use of 30-Hz accelerated iTBS in drug-resistant unipolar and bipolar depression in a public healthcare setting: A case series // *Front Psychiatry*. – 2021, Jan. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.798847>
33. Ikawa H., Tochigi M., Noda Y. et al. A preliminary study on predictors of treatment response to repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment-resistant depression in Japan // *Neuropsychopharmacol Rep*. – 2022. – Vol. 42 (4). – Pp. 478–484. – <https://doi.org/10.1002/npr2.12290>
34. Li C.T., Wang S.J., Hirvonen J. et al. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism // *J Affect Disord*. – 2010, Dec. – Vol. 127 (1–3). – Pp. 219–29. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.028>
35. Schutter D.J., van Honk J. An endocrine perspective on the role of steroid hormones in the antidepressant treatment efficacy of transcranial magnetic stimulation // *Psychoneuroendocrinology*. – 2010, Jan. – Vol. 35 (1). – Pp. 171–178. – <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.04.009>
36. Maslenikov N.V., Cukarzi Je.Je., Mosolov S.N. Depressii pri shizofrenii: oценка kognitivnykh funkciy v dinamike pri lechenii transkranial'noj magnitnoj stimulacii // *Social'naja i klinicheskaia psihiatrija*. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 42–47.
37. Maslenikov N.V., Cukarzi Je.Je., Mosolov S.N. Transkranial'naja magnitnaja stimulacija v lechenii depressii i negativnoj simptomatiki pri shizofrenii // *Psihicheskoe zdorov'e*. – 2013. – Т. 11, № 1 (80). – С. 39–44.

# Терапия депрессии у мужчин с дефицитом тестостерона: сравнительное исследование методов лекарственной терапии

Ю.Ю. Осадший<sup>1</sup>, К. Васильченко<sup>2</sup>, В.А. Солдаткин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> Университет Бар-Илана, медицинский факультет Азриэли, Цфат, Израиль

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Лечение депрессии у мужчин с дефицитом тестостерона имеет определенные трудности в связи с пересечением симптомов как самой депрессии, так и связанных с недостатком данного гормона. В научном сообществе до сих пор не пришли к консенсусу при выборе метода лечения подобных случаев. Очевидна потребность в дальнейших исследованиях и комплексном подходе для выработки более эффективных методов диагностики и лечения этой сложной болезни.

**Цель работы** — сравнить эффективность подходов к терапии депрессии у мужчин с дефицитом тестостерона: тимоаналептической терапии, гормональной коррекции, а также комплексной терапии, включающей комбинацию антидепрессанта и препарата тестостерона.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 140 человек мужского пола в возрасте от 18 до 65 лет, соответствующие рекуррентному депрессивному расстройству (F33) и единичному депрессивному эпизоду (F32) в рамках МКБ-10 с дефицитом тестостерона (менее 12,1 нмоль/л). Основная группа ( $n = 90$ ) с помощью таблицы случайных чисел была разделена на три терапевтические подгруппы по 30 человек: получавшие монотерапию сертралином, монотерапию тестостероном, комбинированное лечение сертралином и тестостероном. В контрольную группу были включены мужчины с депрессией и нормальным уровнем тестостерона ( $n = 50$ ), которые получали только сертралин. Возраст участников основной группы составил  $50,58 \pm 8,43$  лет, контрольной —  $41,16 \pm 10,35$  лет. Различия в возрасте участников подгрупп оказались статистически значимыми ( $p < 0,001$ ).

**Результаты.** Начальный уровень депрессии в терапевтических группах был схож ( $p > 0,05$ ), но выше в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Эффективность комбинированной терапии превосходила таковую при монотерапии тестостероном начиная с 3-го визита ( $p = 0,002$ ) и была сравнима с эффективностью сертралина. Побочными эффектами были тошнота в группе сертралина (42,11 %), повышение давления в группе тестостерона (44,44 %), тошнота и головная боль в комбинированной группе (40 %). В контрольной группе тошнота наблюдалась у 25,64 % участников.

**Заключение.** Комбинированная терапия депрессии у мужчин на фоне дефицита тестостерона сертралином и препаратом тестостерона не показала преимуществ перед монотерапией антидепрессантом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** депрессия, тестостерон, мужчины, дефицит тестостерона, лечение

**КОНТАКТЫ:** Осадший Юрий Юрьевич, osadshiy@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5116-8397  
Васильченко Кирилл, ORCID: 0000-0002-9910-2079  
Солдаткин Виктор Александрович, ORCID: 0000-0002-0222-3414

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Осадший Ю.Ю., Васильченко К., Солдаткин В.А. Терапия депрессии у мужчин с дефицитом тестостерона: сравнительное исследование методов лекарственной терапии // Современная терапия психических расстройств. — 2023. — № 4. — С. 21—30. — DOI: 10.21265/PSYPH.2023.87.86.003

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Therapy of Depression in Men with Testosterone Deficiency: A Comparative Study of Pharmacological Treatment

Yu.Yu. Osadshiy<sup>1</sup>, K. Vasilchenko<sup>2</sup>, V.A. Soldatkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Bar-Ilan University, Azrieli Faculty of Medicine, Safed, Israel

## SUMMARY

**Background.** The treatment of depression in men with testosterone deficiency presents specific challenges due to the overlap of symptoms of both depression and hormone deficiency. The treatment choice for these cases still lacks consensus in the scientific community. There is a clear need for further research and a comprehensive approach to develop more effective diagnostic and treatment methods for this complex issue.

**Objective.** To compare the effectiveness of treatment approaches for depression in men with testosterone deficiency: thymoanaleptic therapy, hormonal correction, and complex therapy, including a combination of an antidepressant and testosterone preparation.

**Material and methods.** The study included 140 male participants aged from 18 to 65 years who were diagnosed with recurrent depressive disorder (F33) and single depressive episode (F32) according to ICD-10, along with testosterone deficiency ( $< 12.1$  nmol/L). Participants from the main group ( $n = 90$ ) were randomly allocated to three therapeutic subgroups of 30 individuals each: those receiving sertraline monotherapy, testosterone monotherapy, and combined therapy with sertraline and testosterone. The control group consisted of men with depression and normal testosterone levels ( $n = 50$ ) who received only sertraline. The average age of participants in the main group was  $50.58 \pm 8.43$  years, and  $41.16 \pm 10.35$  years in the control group. The differences between groups were statistically significant ( $p < 0.001$ ).

**Results.** Initial depression levels were comparable between therapeutic groups ( $p > 0.05$ ) but were higher in the control group ( $p < 0.001$ ). Combined therapy outperformed testosterone from the third visit ( $p = 0.002$ ) and was comparable to sertraline. Side effects included: nausea in the sertraline group (42.11 %), increased blood pressure in the testosterone group (44.44 %), and nausea and headache in the combined group (40 %). In the control group, nausea was the most common side effect (25.64 %).

**Conclusion.** Combined therapy for depression in men with testosterone deficiency using sertraline and testosterone supplement did not show advantages over antidepressant monotherapy.

**KEY WORDS:** depression, testosterone, men, testosterone deficiency, treatment

**CONTACTS:** Yuri Yuryevich Osadshiy, osadshiy@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5116-8397

Kirill Vasilchenko, ORCID: 0000-0002-9910-2079

Viktor Aleksandrovich Soldatkin, ORCID: 0000-0002-0222-3414

**CITATION:** Osadshiy Yu.Yu., Vasilchenko K., Soldatkin V.A. Therapy of depression in men with testosterone deficiency: a comparative study of pharmacological treatment // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 4. – Pp. 21–30. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.87.86.003 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** authors declare no conflict of interest.

## Введение

Депрессия представляет собой глобальную проблему здравоохранения, затрагивающую миллионы людей по всему миру и снижающую качество жизни [1]. Частота проявлений депрессии резко возрастает в период пандемий и массовых социально-стрессовых ситуаций [2–4]. Гендерные аспекты в контексте депрессии становятся все более актуальными, особенно в свете современных исследований, которые подчеркивают различия в проявлениях и предрасположенности к депрессии у мужчин и женщин [5, 6]. Женская депрессия получила обширное освещение в научных исследованиях, в то время как мужская депрессия, особенно в контексте дефицита тестостерона, остается менее изученной [7].

Дефицит тестостерона, часто встречающийся у мужчин среднего и старшего возраста, может быть связан с симптомами депрессии и требует особого внимания в клинической практике [8–11]. Эта мультифакториальная связь создает сложности в диагностике и лечении депрессивных состояний [12, 13]. Кроме того, стигматизация психических заболеваний и недостаток психиатров в некоторых регионах могут привести к тому, что мужчины обращаются к специалистам других областей медицины, минуя психиатров. Это может привести к поздней диагностике и лечению, а также ставит актуальный вопрос о возможном делегировании диагностики определенного числа случаев с депрессией, особенно на фоне тестостерон-дефицитных состояний, специалистам непсихиатрического профиля [14, 15]. Выбор метода лечения депрессии на фоне дефицита

тестостерона у мужчин является сложным вопросом. Научное сообщество до сих пор не пришло к консенсусу относительно наилучшего подхода, будь то монотерапия тестостероном, антидепрессантами или их комбинация [16–21]. За последние 10 лет не появилось убедительных доказательств в пользу какого-либо конкретного подхода [22].

Очевидна потребность в дальнейших исследованиях этой области с учетом сложности и многообразия факторов, влияющих на депрессию у мужчин с дефицитом тестостерона. Вероятно, комплексный подход, включающий в себя биологические, психологические и социокультурные аспекты, может привести к выработке более эффективных методов диагностики и лечения этих состояний.

**Целью исследования** являлось сравнение эффективности подходов к терапии депрессии у мужчин с дефицитом тестостерона: тимоаналептической терапии, гормональной коррекции и комплексной терапии, включающей комбинацию антидепрессанта и препарата тестостерона.

## Материал и методы

Исследование было проведено на базе кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону), сети медицинских клиник «Мой Врач» (Волгоград) и ГБУЗ ВОКПБ № 2 (Волгоград) и было одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России от 11.10.2018 № 15/18. Работа выполнена в соответствии с нормами медицинской этики и соответствует стандарту GCP (Good Clinical Practice).

Основными методами исследования являлись клинико-психопатологический, психометрический и статистический. В качестве основного инструмента исследования была использована Карта обследования пациента с депрессией и сопутствующим дефицитом тестостерона. В данную карту были включены социодемографические данные (табл. 1) и результаты оценки психического статуса, полученные в ходе клинического интервью, также были отражены количественные показатели выраженности депрессии. Кроме того, в данную карту были занесены данные о возникающих в ходе получаемого лечения побочных явлениях. Инструменты количественной оценки состояния пациентов были представлены шкалой депрессии Гамильтона HDRS-21 [23], а также шкалой атипичных симптомов мужской депрессии с использованием Готландской шкалы [24, 25]. Нами был использован русскоязычный вариант данной шкалы в переводе и адаптации Д.А. Автономова [26].

Исследование депрессии у мужчин с дефицитом тестостерона включало последовательные этапы: формирование контрольной и трех терапевтиче-

ских групп в соответствии с критериями включения и исключения, применение терапевтических схем, оценку использованных в лечении подходов, а также статистический анализ полученных результатов.

Формирование групп участников исследования происходило согласно критериям включения. Так, в основную группу входили мужчины, возраст которых составлял от 18 до 65 лет, показатель уровня тестостерона имел значения менее 12,1 нмоль/л, а клиническая картина соответствовала депрессивному эпизоду — единичному или в рамках рекуррентного депрессивного расстройства согласно критериям МКБ-10 (F32, F33). При этом показатели количественной оценки уровня депрессии не учитывались. Пациенты с аналогичным возрастом и клинической картиной, но при значении уровня тестостерона более 12,1 нмоль/л были включены в контрольную группу. Ни в одну из групп не вошли пациенты, не имеющие симптомов депрессии и набравшие менее 8 баллов по шкале HDRS-21.

Участники основной группы были случайным образом распределены в одну из трех терапевтических подгрупп: получающих лечение сертралином

**Таблица 1.** Социодемографические характеристики основной и контрольной групп

**Table 1.** Socio-demographic characteristics of the main and control groups

№	Наименование переменной	Категория	Основная группа (90 чел.), % (n)	Контрольная группа (50 чел.), % (n)	Ф-критерий Фишера
1	Семейное положение	Холост	8,9 (8)	28 (14)	2,885**
		В браке	73,3 (66)	60 (30)	1,609
		Разведен	17,7 (16)	12 (6)	0,912
2	Дети	0	18,9 (17)	38 (19)	2,426*
		1	37,8 (34)	36 (18)	0,209
		2	32,2 (29)	18 (9)	1,876*
		3	8,9 (8)	8 (4)	0,181
		4	2,2 (2)	0	1,689*
3	Образование	Среднее	13,3 (12)	2 (1)	2,624**
		Среднее специальное	36,6 (33)	38 (19)	0,164
		Неоконченное высшее	0	2 (1)	1,609
		Высшее	48,9 (44)	56 (28)	0,804
		Два высших и более	1,1 (1)	2 (1)	0,419
4	Трудовая занятость	Работает	80 (72)	78 (39)	0,277
		Не работает	20 (18)	20 (10)	Нет различий
		Студент	0	2 (1)	1,609
5	Наследственное отягощение	Нет	83,3 (75)	90 (45)	1,122
		Есть	16,7 (15)	10 (5)	1,122
6	Количество депрессивных эпизодов	1	56,6 (51)	36 (18)	2,358**
		2	33,3 (30)	34 (17)	0,085
		3	8,9 (8)	18 (9)	1,530
		4	1,1 (1)	8 (4)	2,063*
		5	0	4 (2)	2,284*

\* Статистически значимый уровень различий при  $p < 0,05$ .

\*\* Статистически значимый уровень различий при  $p < 0,01$ .

(ОГ-1), тестостерон-гелем (ОГ-2) или комбинированную терапию, предусматривающую совместное применение сертралина и тестостерон-геля (ОГ-3).

В ходе скрининга и оценки соответствия критериям включения и исключения 24 пациента были признаны неподходящими для участия в основной исследовательской группе. Преобладающей причиной невключения явился возраст свыше 65 лет, который был сопряжен с повышенным риском, связанным с функционированием сердечно-сосудистой системы в данной возрастной категории при назначении заместительной терапии тестостероном, в соответствии с рекомендациями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [27]. Три человека отказались от участия в исследовании на этапе скрининга, что дополнительно сократило пул потенциальных участников.

Пациенты основной группы были рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел и распределены в три терапевтические подгруппы. В каждую из вышеуказанных терапевтических подгрупп вошли по 30 пациентов. С целью формирования сопоставимой, удобной для сравнения и анализа контрольной группы она была сформирована непропорционально, т. е. отсутствовал сплошной скрининг. В контрольную группу вошли 50 человек. Возраст участников основной группы составил  $50,58 \pm 8,43$  лет, что на 9 лет превышает возраст участников контрольной группы, который составил  $41,16 \pm 10,35$  лет. Статистически значимых различий в возрасте пациентов трех подгрупп основной группы не было. Различия в среднем возрасте между основной и контрольной группами оказались статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). С учетом нормального уровня тестостерона у участников контрольной группы им была назначена монотерапия сертралином.

Терапевтический этап исследования продолжался в течение 10 недель и включал в себя 6 визитов с интервалом в 2 недели. Первый визит занимал около 90 минут, в то время как продолжительность остальных составляла около 30 минут каждый. В связи с высокой эффективностью и безопасностью применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [22, 28] в качестве стандарта тимоаналептической терапии в данном исследовании был применен сертралин [28–30]. Начальная дозировка препарата составила 50 мг/сут. При недостаточной эффективности в течение одного месяца терапевтическая дозировка могла быть увеличена еще на 50 мг. Средняя дозировка антидепрессанта в терапевтической подгруппе ОГ-1 составила  $87,5 \pm 32$  мг/сут, в подгруппе комбинированного лечения —  $85 \pm 30,51$  мг/сут, в контрольной группе —  $107 \pm 33,52$  мг/сут. Препарат тестостерона назначали в форме геля в дозировке 50 мг 1 раз в день утром. Во время каждого визита количественно оценивали уровень депрессии с применением двух шкал и фиксировали сведения о возникших нежелательных реакциях.

С целью оценки изменений уровня депрессии между различными группами на протяжении всех визитов был применен тест Краскала — Уоллиса.

В случае, когда значение  $p$  было меньше порога статистической значимости 0,05, считали, что между группами есть значимые различия. После этого были проведены попарные сравнения с использованием непараметрического теста Манна — Уитни. Если значение  $p$  в тесте Краскала — Уоллиса было больше порога статистической значимости, принимали, что различий между группами нет, и потому попарные сравнения не проводили. При сопоставлении основной и контрольной групп по номинативным данным и качественным характеристикам был использован многофункциональный  $\phi$ -критерий Фишера.

Для анализа частоты побочных явлений в различных группах был применен критерий  $\chi^2$  с использованием симуляций методом Монте-Карло. Этот метод был выбран, поскольку он обеспечивает надежные результаты при работе с категориальными данными, включая случаи, когда в ячейках присутствуют нулевые или малые значения. Метод Монте-Карло позволяет провести аппроксимацию распределения  $\chi^2$ , делая выводы более робастными. Эта процедура дает возможность контролировать частоту ложных отклонений и служит одним из наиболее мощных методов коррекции значений  $p$  в условиях множественного сравнения. Для контроля множественных сравнений и снижения вероятности ошибок первого рода была использована коррекция на множественные сравнения методом Бенджамини — Хохберга.

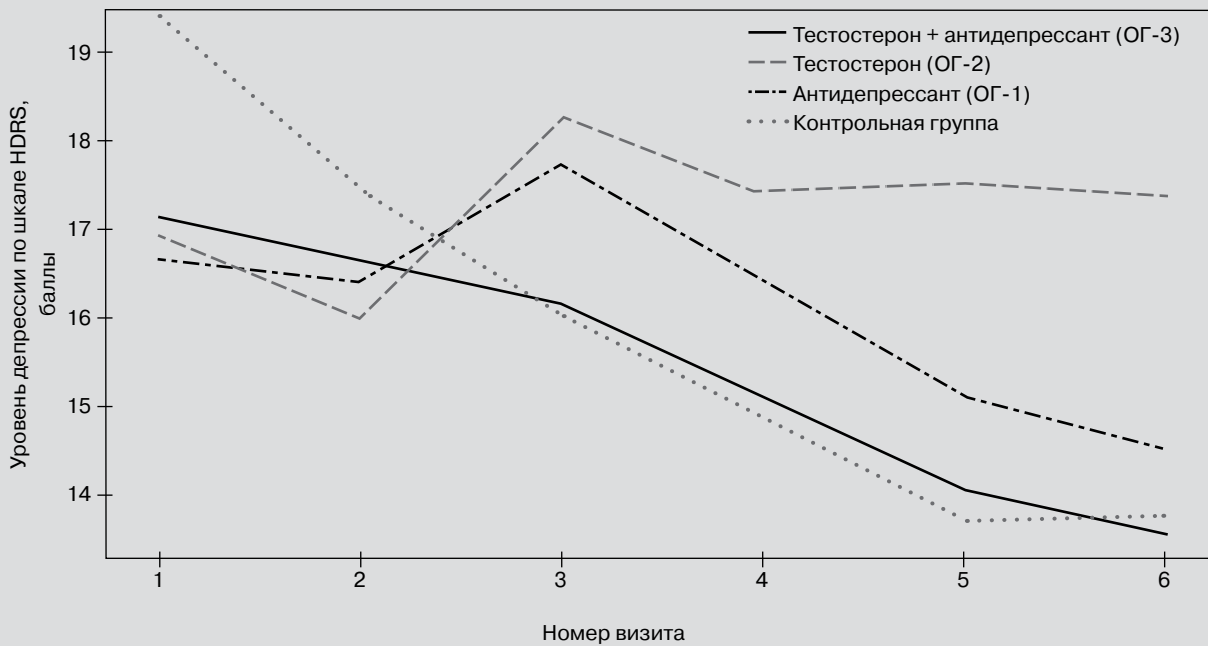
Количественные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы и квартилей [ $Q_1$ ;  $Q_2$ ]. Уровень статистической значимости  $p$  во всех расчетах принимали равным 0,05. Статистическая обработка данных была проведена с использованием библиотек Pандас [31] и SciPy [32] для языка программирования Python 3 [33].

## Результаты

### Динамика депрессии

Данные о динамике уровня депрессии, измеренного по двум шкалам, показывают следующие результаты. На начальном этапе исследования уровни депрессии по шкале HRDS (рис. 1) в группах, получавших антидепрессант (16,0 [15,0; 17,0] баллов), тестостерон (16,0 [16,0; 18,75] баллов) и комбинацию антидепрессанта и тестостерона (17,0 [16,0; 19,0] баллов), не различались ( $p > 0,05$ ), в отличие от контрольной группы (19,0 [18,0; 22,0] баллов,  $p < 0,001$ ).

После второго визита уровень депрессии в терапевтических подгруппах был следующим: ОГ-1 — 14,0 [13,0; 15,0] баллов, ОГ-2 — 15,0 [14,0; 16,0] баллов, и ОГ-3 — 14,5 [13,5; 15,5] баллов. В контрольной группе данный показатель составил 18,0 [17,0; 21,0] баллов. При этом различия между группами, получавшими антидепрессант и тестостерон, не были обнаружены ( $p = 0,76$ ), но группа с комбинированной терапией отличалась от обеих ( $p < 0,001$  и  $p = 0,001$  соответственно) и все подгруппы отличались от контрольной группы ( $p < 0,001$ ).



**Рисунок 1.** Динамика уровня депрессии по шкале HDRS на фоне лечения разными схемами пациентов с депрессией на фоне сниженного уровня тестостерона (ОГ-1, ОГ-2, ОГ-3) и контрольной группы

**Figure 1.** Dynamics of depression level according to the HDRS scale during treatment with different regimens in patients with depression against the background of reduced testosterone levels (OG-1, OG-2, OG-3) and the control group

После третьего визита группа с комбинированной терапией (17,0 [15,0; 17,0] баллов) отличалась от группы, получавшей только тестостерон (18,5 [17,0; 20,0] баллов,  $p = 0,002$ ), но не от группы, получавшей только антидепрессант (17,0 [15,0; 20,0] баллов,  $p = 0,115$ ). Сравнение с контрольной группой (16,0 [14,0; 17,25] баллов) и между группами с тестостероном и антидепрессантом не показало значимых различий ( $p = 0,692$  и  $p = 0,258$  соответственно).

В ходе четвертого визита установлены следующие уровни депрессии: в группе, получавшей только тестостерон (17,0 [17,0; 20,0] баллов); в группе с антидепрессантом (16,0 [15,0; 18,0] баллов); в группе с комбинированной терапией (15,0 [11,0; 17,0] баллов) и в контрольной группе (15,0 [13,0; 17,0] баллов). Установлены значимые различия между группами: ОГ-3 и ОГ-2 ( $p = 0,005$ ), ОГ-2 и контрольной группой ( $p < 0,001$ ), ОГ-1 и контрольной группы ( $p = 0,022$ ). Кроме того, сравнение групп ОГ-3 и ОГ-1 не выявило статистически значимых различий в уровне депрессии к четвертому визиту ( $p = 0,233$ ). Та же ситуация наблюдалась при сравнении группы с комбинированной терапией (ОГ-3) и контрольной группы ( $p = 0,413$ ).

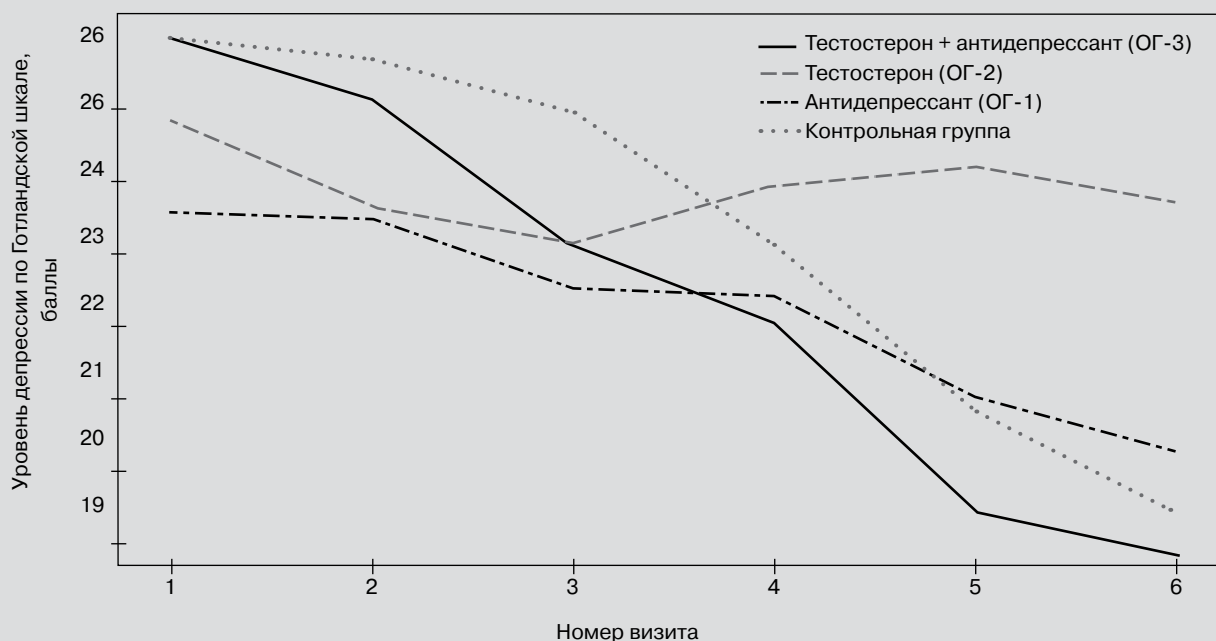
К пятому визиту уровни депрессии составили 17,0 [17,0; 20,0] баллов в группе участников, получавших монотерапию тестостероном; 15,0 [13,5; 17,0] баллов в группе с антидепрессантом; 15,0 [11,0; 17,0] баллов в группе с комбинированной терапией и 17,0 [16,0; 18,0] баллов в контрольной группе. Статистически значимые различия обнаружены между группами с комбинированным лечением и монотерапией тестостероном ( $p = 0,017$ ). Также статистически значимо отличались друг от друга

группа монотерапии антидепрессантом и контрольная группа ( $p = 0,015$ ).

После завершения курса терапии уровни депрессии были следующими: 18,0 [16,0; 20,0] баллов в группе с тестостероном; 14,0 [12,0; 15,0] баллов в группе с антидепрессантом; 15,0 [13,0; 16,0] баллов в группе с комбинированной терапией и 15,0 [11,0; 16,0] баллов в контрольной группе. При попарном сравнении были установлены статистически значимые различия между следующими парами: монотерапия тестостероном и монотерапия антидепрессантом ( $p = 0,027$ ), контроль и монотерапия тестостероном ( $p < 0,001$ ), а также контроль и монотерапия антидепрессантом ( $p = 0,011$ ).

Перед проведением попарного сравнения показателей уровня депрессии по Готландской шкале (рис. 2) в разных группах нами также было проведено их сравнение с помощью критерия Краскала — Уоллиса. Статистически значимые различия в уровне депрессии между группами были обнаружены при пятом и шестом визитах ( $p < 0,05$ ). В остальные визиты результаты не достигли уровня статистической значимости. Поскольку тест Краскала — Уоллиса не указывает на конкретные группы, между которыми наблюдаются различия, проведение попарного сравнения групп с использованием непараметрического теста Манна — Уитни становится обоснованным для дальнейшего анализа и определения пар групп, в которых наблюдаются значимые различия.

К пятому визиту пациенты, получавшие терапию тестостероном (ОГ-2), имели уровень депрессии 22,0 [20,0; 27,0] балла. В группе получавших только антидепрессант (ОГ-1) этот показатель составил 17,0 [14,0; 25,0] баллов. В группе, где пациенты принимали комбинированное лечение (ОГ-3), уровень депрес-



**Рисунок 2.** Динамика уровня депрессии по Готландской шкале на фоне лечения разными схемами пациентов с депрессией на фоне сниженного уровня тестостерона (ОГ-1, ОГ-2, ОГ-3) и контрольной группы

**Figure 2.** Dynamics of depression level according to the Gotland Scale during treatment with different regimens in patients with depression against the background of reduced testosterone levels (OG-1, OG-2, OG-3) and the control group

сии составил 20,0 [14,0; 27,0] баллов, а в контрольной группе — 20,0 [18,0; 24,75] баллов. Нами было проведено попарное сравнение полученных значений между собой с помощью критерия Манна — Уитни, результаты которого представлены ниже.

К шестому визиту пациенты, получавшие терапию тестостероном (ОГ-2), продемонстрировали уровень депрессии 24,5 [21,75; 27,25] балла. В группе участников исследования, получавших лечение только антидепрессантом (ОГ-1), этот показатель составил 21,0 [16,0; 25,0] балл. У пациентов, принимавших комбинированное лечение (ОГ-3), уровень депрессии по Готландской шкале составил 20,0 [14,0; 22,5] баллов, а в контрольной группе — 20,0 [16,0; 22,0] баллов. Различия между группами в уровне депрессии, измеренном с помощью вышеупомянутой шкалы, были обнаружены только к пятому визиту. Так, между группами ОГ-3 и ОГ-2 были обнаружены статистически значимые различия ( $p = 0,008$ ). Кроме того, группа ОГ-2 также значимо отличалась от контрольной группы ( $p = 0,002$ ) и от группы, получающей монотерапию антидепрессантом ( $p = 0,026$ ).

К концу исследования между группами ОГ-3 и ОГ-2 были обнаружены статистически значимые различия ( $p = 0,004$ ). Группа ОГ-2 также значимо отличалась от контрольной группы ( $p = 0,001$ ). Вновь сравнение группы с комбинированной терапией (ОГ-3) и группы, получавшей только антидепрессант (ОГ-1), не выявило статистически значимых различий ( $p = 0,430$ ), так же как и при сравнении с контрольной группой ( $p = 0,777$ ). Вместе с тем при сравнении группы получавших монотерапию тестостероном (ОГ-2) и группы принимающих только антидепрессант (ОГ-1) были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,011$ ).

## Нежелательные явления

Далее представлены результаты оценки нежелательных реакций при лечении депрессии у пациентов с дефицитом тестостерона. Изучение побочных симптомов в разных группах помогает определить наилучшие методы лечения для данной когорты пациентов.

В табл. 2 видно, что самым распространенным побочным эффектом в группе пациентов, получающих лечение только антидепрессантом (ОГ-1), стала тошнота (26,67 %,  $n = 8$ ), за ней следует головная боль (16,67 %,  $n = 5$ ), снижение либидо (13,33 %,  $n = 4$ ) и повышение артериального давления (6,67 %,  $n = 2$ ). В группе, где участникам был назначен только препарат тестостерона (ОГ-2), повышение артериального давления стало самым частым побочным эффектом (13,33 %,  $n = 4$ ), диарея занимает второе место (10,0 %,  $n = 3$ ), а угревая сыпь обнаружена у 6,67 % участников группы ( $n = 2$ ). Распределение побочных эффектов в группе пациентов, получающих комбинированное лечение (ОГ-3), показывает, что наиболее распространенными побочными эффектами оказались тошнота и головная боль (по 20,00 %,  $n = 6$ ), угревая сыпь отмечена в 6,67 % случаев ( $n = 2$ ), а диарея — в 3,33 % случаев ( $n = 1$ ). В контрольной группе тошнота оказалась наиболее распространенным побочным эффектом (20,0 %,  $n = 10$ ), на бессонницу указывали в 12,0 % случаев ( $n = 6$ ), а аноргазмия и снижение либидо замечены в 10,0 % случаев ( $n = 5$ ). Менее распространенными побочными эффектами были онемение в руках и тревога, каждый из которых был обнаружен в 2,0 % случаев ( $n = 1$ ).

Статистически значимые различия в распределении побочных явлений были установлены не во всех

**Таблица 2.** Распределение побочных эффектов в терапевтических подгруппах и контрольной группе**Table 2.** Distribution of side effects in therapeutic subgroups and the control group

Побочные явления	ОГ-1 (30 чел.), % (n)	ОГ-2 (30 чел.), % (n)	ОГ-3 (30 чел.), % (n)	Контрольная группа (50 чел.), % (n)	$\chi^2$ *	$p^{**}$
Тревога	0	0	0	2,0 (1)	1,5	0,682
Повышение артериального давления	6,67 (2)	13,33 (4)	0	0	17,778	0,006***
Снижение либидо	13,33 (4)	0	0	10,0 (5)	7,317	0,109
Усиление тревоги	0	0	0	4,0 (2)	3,028	0,451
Тошнота	26,67 (8)	0	20,00 (6)	20,0 (10)	8,687	0,078
Головная боль	16,67 (5)	0	20,00 (6)	4,0 (2)	13,838	0,020***
Диарея	0	10,0 (3)	3,33 (1)	0	13,160	0,020***
Аноргазмия	0	0	0	10,0 (5)	7,790	0,101
Угревая сыпь	0	6,67 (2)	6,67 (2)	0	8,687	0,048***
Кошмарные сновидения	0	0	0	4,0 (2)	4,584	0,318
Онемение в руках	0	0	0	2,0 (1)	1,5	0,682
Бессонница	0	0	0	12,0 (6)	9,442	0,067
Прибавка массы	0	0	0	4,0 (2)	3,028	0,452
Тахикардия	0	0	0	4,0 (2)	3,028	0,452

\* Значение критерия с использованием симуляций методом Монте-Карло.

\*\* Статистическая значимость различий с поправкой Бенджамини – Хохберга.

\*\*\* Статистически значимый уровень различий.

случаях. Так, характерными нежелательными реакциями стали только повышение артериального давления, головная боль, диарея и угревая сыпь.

## Обсуждение

В исследовании мы сосредоточились на трех группах пациентов, получавших лечение только антидепрессантом, монотерапию тестостероном и комбинированное лечение.

Сравнив изучаемые группы с контрольной, можно сказать, что большая эффективность комбинированной схемы была обнаружена только по отношению к монотерапии тестостероном, начиная с третьего визита. Была установлена также сопоставимая эффективность в группе комбинированной терапии и контрольной группе на протяжении всего периода лечения. Следует учесть, что у пациентов контрольной группы изначально уровень тестостерона был в пределах нормы, в то время как в группе комбинированного лечения его нормализация осуществлялась медикаментозным путем. В таком случае появляются основания говорить о потенциале препарата тестостерона как дополнительного компонента в терапевтической схеме, что согласуется с другими исследованиями [34, 35]. Монотерапия тестостероном не привела к ожидаемому снижению уровня депрессии и поэтому не может быть рекомендована. Можно предположить, что тестостерон, как и многие другие гормоны, играет роль нейромодулирующего и возможно потенцирующего звена в развитии депрессии [18, 21, 36].

Обращает на себя внимание некоторый регресс к третьему визиту уровня депрессии в двух тера-

певтических группах, получающих монотерапию антидепрессантом и тестостероном. Это может быть объяснено возможными побочными эффектами применяемых лекарственных средств, что могло привести к временному ухудшению состояния участников исследования. Во-вторых, объяснение может заключаться в адаптации организма к терапии и выгорании плацебо-эффекта [37].

При анализе динамики уровня депрессии, измеренного с помощью прицельно ориентированной на оценку депрессии у мужчин Готландской шкалы, следует отметить, что в группе пациентов, получающих монотерапию тестостероном, была установлена отрицательная динамика после третьего визита по сравнению с другими группами. В таком случае наше предположение о роли тестостерона в патогенезе депрессии на фоне его дефицита как о катализирующем (и, вероятно, индуцирующем) компоненте находит подтверждение. Важно добавить, что при анализе динамики по Готландской шкале депрессии также не были обнаружены различия в уровне депрессии между группами с комбинированным лечением и монотерапией антидепрессантом, как и в случае со шкалой Гамильтона.

Полученные результаты могут быть объяснены несколькими факторами. Во-первых, Готландская шкала фокусируется на специфических симптомах депрессии у мужчин, которые могут не учитываться в шкале Гамильтона, что способно влиять на обнаружение отклика на лечение. Во-вторых, разница в субъективных и объективных способах оценки в выбранных шкалах может приводить к разным результатам, так как бланк Готландской шкалы заполняет сам пациент. В-третьих, в Готландской шкале внимание

может быть акцентировано на симптомах, таких как злость или рискованное поведение, которые реже учитываются в традиционных шкалах, от чего может зависеть оценка ответа на терапию.

Обращая внимание на спектр побочных эффектов, можно выделить несколько ключевых особенностей, которые заслуживают дальнейшего анализа. В группе, получавшей только антидепрессанты, частая встречаемость тошноты и головной боли является ожидаемой, что соответствует общепринятым данным о побочных эффектах СИОЗС [38–40]. Увеличение артериального давления и диарея, зарегистрированные у пациентов, принимавших тестостерон, вполне объяснимы физиологическим действием этого гормона и его влиянием на различные органы и системы [41, 42]. В то же время, если говорить о спектре обнаруженных побочных эффектов при комбинированной терапии, то в случае отсутствия побочного эффекта одного компонента терапии мы нередко наблюдали появление характерных побочных явлений другого компонента. Это можно заметить, глядя на частоту встречаемости повышения артериального давления: в группах ОГ-1 и ОГ-2 подобные случаи имели место, тогда как в группе ОГ-3 они не были зарегистрированы. В контрольной группе было зарегистрировано возникновение побочных эффектов, не характерных для участников основной группы: кошмарные сновидения, онемение в руках, бессонница, прибавка массы тела и тахикардия. При этом не обязательно наблюдалось увеличение частоты или тяжести побочных симптомов. Например, встречаемость тошноты в контрольной группе была сопоставима с таковой основной группе, о чем свидетельствует отсутствие статистической значимости различий. Однако головная боль оказалась более частым явлением в группе комбинированного лечения. Такой побочный эффект, как диарея, в этой же группе был менее распространен по сравнению с группой, получавшей только тестостерон. Остальные побочные эффекты не показали статистически значимых различий между группами. Это может означать, что либо эти эффекты встречаются с одинаковой частотой во всех группах, либо размер выборки недостаточен для обнаружения различий.

Ограничения проведенного исследования включают несколько ключевых моментов. Во-первых, объем выборки в данном исследовании ограничен, что может снизить статистическую мощность и репрезентативность результатов. Это делает необходимым расширение объема выборки в последующих исследованиях для увеличения достоверности данных. Во-вторых, наблюдаемые статистически значимые различия в возрасте между основной и контрольной группами могут не являться случайными и, возможно, отражают демографические особенности пациентов

с депрессией на фоне различных уровней тестостерона. Это может указывать на то, что молодые люди чаще страдают от депрессии на фоне нормального уровня тестостерона, в то время как у представителей старшего возраста чаще диагностируется депрессия на фоне низкого уровня тестостерона. Тем не менее эти различия в возрасте могут внести искажение в результаты и подчеркивают необходимость проведения дополнительных исследований с более ограниченными возрастными рамками.

Еще одним ограничением в методологии проведенного исследования явился выбор только сертралина в качестве антидепрессанта, что предлагает простор для дальнейшего изучения эффективности схем, включающих тимоналептические средства с различными механизмами действия. Дополнительно следует учитывать использование поправки Бенджамини — Хохберга для коррекции значений  $p$  в множественных сравнениях. Хотя этот метод эффективен для контроля частоты ложноположительных результатов и менее консервативен по сравнению с другими методами, такими как поправка Бонферрони, его применение может увеличить риск ложноотрицательных результатов. В данном контексте это особенно критично при оценке побочных эффектов, что поднимает вопрос о необходимости дополнительных исследований для более точной оценки безопасности применяемых методов лечения.

## Заключение

Проанализированные в исследовании данные могут свидетельствовать об отсутствии преимуществ комбинированной терапии, включающей антидепрессанты и тестостерон, перед монотерапией антидепрессантом. Говоря о монотерапии тестостероном, нужно отметить, что тестостерон может оказывать некоторое антидепрессивное действие. Вместе с тем говорить о достаточной для полного купирования депрессивного синдрома терапии такой схемой не представляется верным. Наличие регрессивных тенденций к третьему визиту даже при использовании комбинированной схемы означает необходимость более тщательного исследования переносимости терапии, возможных побочных эффектов и механизмов адаптации организма к различным методам терапии. С учетом вышесказанного полученные нами результаты позволяют считать наиболее безопасной схемой лечения депрессии на фоне дефицита тестостерона монотерапию сертралином. Эта же схема сопоставима по своей эффективности с комбинированным лечением. Однако выбор наилучшей схемы лечения всегда должен основываться на индивидуальной оценке рисков и выгод для каждого конкретного пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi-Kangevari M. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10258). – Pp. 1204–1222. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
2. Александровский Ю.А. Социогенные психические расстройства // *Российский психиатрический журнал*. – 2014. – № 3. С. 19–23. – <http://dx.doi.org/10.24411/1560-957X-2014-1%25x>
3. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19. // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2020. – № 5 (120). – С. 156–164. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517>
4. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 // *Современная терапия психических расстройств*. – 2021. – № 3. – С. 2–23. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>
5. Salk R.H., Hyde J.S., Abramson L.Y. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms // *Psychological Bulletin*. – 2017. – Vol. 143 (8). – Pp. 783–822. – <https://doi.org/10.1037/bul0000102>
6. Labaka A., Goñi-Balentiaga O., Lebeña A., Pérez-Tejada J. Biological sex differences in depression: A systematic review // *Biological Research For Nursing*. – 2018. – Vol. 20 (4). – Pp. 383–392. – <https://doi.org/10.1177/1099800418776082>
7. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? // *Lancet Psychiatry*. – 2017. – Vol. 4 (2). – Pp. 146–158. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
8. Hauger R.L., Saelzler U.G., Pagadala M.S., Panizzon M.S. The role of testosterone, the androgen receptor, and hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depression in ageing men // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2022. – Vol. 23 (6). – Pp. 1259–1273. – <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09767-0>
9. Zitzmann M. Testosterone, mood, behaviour and quality of life // *Andrology*. – 2020. – Vol. 8 (6). – Pp. 1598–1605. – <https://doi.org/10.1111/andr.12867>
10. Васильева О.В., Селятицкая В.Г. Связь ожирения с уровнем тестостерона, признаками тревоги, депрессии и ускоренного старения у мужчин // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2018. – Т. 38, № 1. – С. 81–86.
11. Осадший Ю.Ю., Солдаткин В.А., Крючкова М.Н., Фаустова А.Г. Депрессия у мужчин с дефицитом тестостерона // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2021. – Т. 121 (10). – С. 19–24. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110119>
12. Brydges S., Rennick-Egglestone S., Anderson C. Men's views of antidepressant treatment for depression, and their implications for community pharmacy practice // *Research in Social and Administrative Pharmacy*. – 2020. – Vol. 16 (8). – Pp. 1041–1049. – <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.10.016>
13. Määttänen I., Gluschkoff K., Komulainen K., Airaksinen J., Savelieva K., García-Velázquez R., Jokela M. Testosterone and specific symptoms of depression: Evidence from NHANES 2011–2016 // *Comprehensive Psychoneuroendocrinology*. – 2021. – Vol. 6. – Art. 100044. – <https://doi.org/10.1016/j.cpnec.2021.100044>
14. Amini S., Jafarirad S., Abiri B. Vitamin D, testosterone and depression in middle-aged and elderly men: a systematic review // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2023. – Vol. 63 (21). – Pp. 5194–5205. – <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.2015284>
15. Васильченко К.Ф., Усова А.А., Жданова Ю.А. и др. Взаимосвязь критических способностей и самостигматизации у пациентов с параноидной шизофренией // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2020. – № 1 (106). – С. 23–30. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-1\(106\)-23-30](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-1(106)-23-30)
16. Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R. et al. Lessons From the Testosterone Trials // *Endocrine Reviews*. – 2018. – Vol. 39 (3). – Pp. 369–386. – <https://doi.org/10.1210/er.2017-00234>
17. Anderson D.J., Vazirnia P., Loehr C. et al. Testosterone replacement therapy in the treatment of depression // *Health Psychology Research*. – 2022. – Vol. 10 (4). – Art. 38956. – <https://doi.org/10.52965/001c.38956>
18. Walther A., Breidenstein J., Miller R. Association of Testosterone treatment with alleviation of depressive symptoms in men: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Psychiatry*. – 2019. – Vol. 76 (1). – Pp. 31–40. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2734>
19. Dwyer J.B., Aftab A., Radhakrishnan R. et al. Hormonal treatments for major depressive disorder: state of the art // *American Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (8). – Pp. 686–705. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19080848>
20. Bhasin S., Seidman S. Testosterone treatment of depressive disorders in men: Too much smoke, not enough high-quality evidence // *JAMA Psychiatry*. – 2019. – Vol. 76 (1). – Pp. 9–10. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2661>
21. Pavlidi P., Kokras N., Dalla C. Antidepressants' effects on testosterone and estrogens: What do we know? // *European Journal of Pharmacology*. – 2021. – Vol. 899. – Art. 173998. – <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173998>
22. Malhi G.S., Bassett D., Boyce P. et al. Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2015. – Vol. 49. – Pp. 1087–206. – <https://doi.org/10.1177/0004867415617657>
1. Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi-Kangevari M. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10258). – Pp. 1204–1222. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
2. Aleksandrovsjij Ju.A. Sociogennye psichicheskie rasstrojstva // *Rossijskij psichiatricheskij zhurnal*. – 2014. – № 3. S. 19–23. – <http://dx.doi.org/10.24411/1560-957X-2014-1%25x>
3. Mosolov S.N. Problemy psichicheskogo zdorov'ja v uslovijah pandemii COVID-19. // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2020. – № 5 (120). – С. 156–164. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517>
4. Mosolov S.N. Dlitel'nye psichicheskie narushenija posle perenesennoj ostroj koronavirusnoj infekcii SARS-CoV-2 // *Sovremennaa Terapija Psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2021. – № 3. – S. 2–23. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>
5. Salk R.H., Hyde J.S., Abramson L.Y. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms // *Psychological Bulletin*. – 2017. – Vol. 143 (8). – Pp. 783–822. – <https://doi.org/10.1037/bul0000102>
6. Labaka A., Goñi-Balentiaga O., Lebeña A., Pérez-Tejada J. Biological sex differences in depression: A systematic review // *Biological Research For Nursing*. – 2018. – Vol. 20 (4). – Pp. 383–392. – <https://doi.org/10.1177/1099800418776082>
7. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? // *Lancet Psychiatry*. – 2017. – Vol. 4 (2). – Pp. 146–158. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
8. Hauger R.L., Saelzler U.G., Pagadala M.S., Panizzon M.S. The role of testosterone, the androgen receptor, and hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depression in ageing men // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2022. – Vol. 23 (6). – Pp. 1259–1273. – <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09767-0>
9. Zitzmann M. Testosterone, mood, behaviour and quality of life // *Andrology*. – 2020. – Vol. 8 (6). – Pp. 1598–1605. – <https://doi.org/10.1111/andr.12867>
10. Vasil'eva O.V. Seljaticckaja V.G. Svjaz' ozhirenija s urovnem testosterona, priznakami trevogi, depressii i uskorennoogo starenija u muzhchin // *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. – 2018. – Т. 38, № 1. – С. 81–86.
11. Osadshij Ju.Ju., Soldatkin V.A., Krjuchkova M.N., Faustova A.G. Depressija u muzhchin s deficitom testosterona // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2021. – Т. 121 (10). – С. 19–24. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110119>
12. Brydges S., Rennick-Egglestone S., Anderson C. Men's views of antidepressant treatment for depression, and their implications for community pharmacy practice // *Research in Social and Administrative Pharmacy*. – 2020. – Vol. 16 (8). – Pp. 1041–1049. – <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.10.016>
13. Määttänen I., Gluschkoff K., Komulainen K., Airaksinen J., Savelieva K., García-Velázquez R., Jokela M. Testosterone and specific symptoms of depression: Evidence from NHANES 2011–2016 // *Comprehensive Psychoneuroendocrinology*. – 2021. – Vol. 6. – Art. 100044. – <https://doi.org/10.1016/j.cpnec.2021.100044>
14. Amini S., Jafarirad S., Abiri B. Vitamin D, testosterone and depression in middle-aged and elderly men: a systematic review // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2023. – Vol. 63 (21). – Pp. 5194–5205. – <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.2015284>
15. Vasil'chenko K.F., Usova A.A., Zhdanova Ju.A. i dr. Vzaimosvjaz' kriticheskikh sposobnostej i samostigmatizacii u pacientov s paranojnoj shizofreniej // *Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii*. – 2020. – № 1 (106). – S. 23–30. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-1\(106\)-23-30](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-1(106)-23-30)
16. Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R. et al. Lessons From the Testosterone Trials // *Endocrine Reviews*. – 2018. – Vol. 39 (3). – Pp. 369–386. – <https://doi.org/10.1210/er.2017-00234>
17. Anderson D.J., Vazirnia P., Loehr C. et al. Testosterone replacement therapy in the treatment of depression // *Health Psychology Research*. – 2022. – Vol. 10 (4). – Art. 38956. – <https://doi.org/10.52965/001c.38956>
18. Walther A., Breidenstein J., Miller R. Association of Testosterone treatment with alleviation of depressive symptoms in men: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Psychiatry*. – 2019. – Vol. 76 (1). – Pp. 31–40. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2734>
19. Dwyer J.B., Aftab A., Radhakrishnan R. et al. Hormonal treatments for major depressive disorder: state of the art // *American Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (8). – Pp. 686–705. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19080848>
20. Bhasin S., Seidman S. Testosterone treatment of depressive disorders in men: Too much smoke, not enough high-quality evidence // *JAMA Psychiatry*. – 2019. – Vol. 76 (1). – Pp. 9–10. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2661>
21. Pavlidi P., Kokras N., Dalla C. Antidepressants' effects on testosterone and estrogens: What do we know? // *European Journal of Pharmacology*. – 2021. – Vol. 899. – Art. 173998. – <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173998>
22. Malhi G.S., Bassett D., Boyce P. et al. Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2015. – Vol. 49. – Pp. 1087–206. – <https://doi.org/10.1177/0004867415617657>

23. Hamilton M. A rating scale for depression // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 1 (23). – Pp. 56–62.
24. Zierau F., Bille A., Rutz W., Bech P. The gotland male depression scale: A validity study in patients with alcohol use disorder // *Nordic Journal of Psychiatry*. – 2002. – Vol. 4 (56). – Pp. 265–271. – <https://doi.org/10.1080/08039480260242750>
25. Sigurdsson B., Palsson S.P., Aevarsson O. et al. Validity of gotland male depression scale for male depression in a community study: the Sudurnesjamenn study // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 1 (173). – Pp. 81–89. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.065>
26. Автономов Д.А. Мужской депрессивный синдром // *Независимость личности*. – 2014. – № 2. – С. 8–11.
27. Food and Drug Administration. Approval letter. – Application Number 19-839/S-44, 20-990/S-010. – 2003. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2003/019839\\_S044\\_ZOLOFT%20TABLETS%20&%20ORAL%20CONCENTRATE\\_APPROV.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/019839_S044_ZOLOFT%20TABLETS%20&%20ORAL%20CONCENTRATE_APPROV.pdf) [accessed September 12, 2023].
28. Gautam S., Jain A., Gautam M., Vahia V.N., Grover S. Clinical practice guidelines for the management of depression // *Indian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 59, suppl. 1. – Pp. S34–S50. – <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196973>
29. Cipriani A., La Ferla T., Furukawa T.A., et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. – Vol. (4). – Art. CD006117. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006117.pub4>
30. Lochmann D., Richardson T. Selective serotonin reuptake inhibitor // *Handbook of Experimental Pharmacology*. – 2019. – Vol. 250. – Pp. 135–144. – [https://doi.org/10.1007/164\\_2018\\_172](https://doi.org/10.1007/164_2018_172)
31. McKinney W. et al. Data structures for statistical computing in python // *Proceedings of the 9th Python in Science Conference*. – 2010. – Vol. 445. – Pp. 51–56.
32. Virtanen P., Gommers R., Oliphant T.E., et al. SciPy 1.0: Fundamental algorithms for scientific computing in python // *Nature Methods*. – 2020. – Vol. 17. – Pp. 261–272. – <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2>
33. Van Rossum G., Drake F.L. Python 3 reference manual. – Scotts Valley, CA: CreateSpace, 2010.
34. Amiaz R., Pope H.G. Jr., Mahne T., Kelly J.F., Brennan B.P., Kanayama G., Weiser M., Hudson J.L., Seidman S.N. Testosterone gel replacement improves sexual function in depressed men taking serotonergic antidepressants: A randomized, placebo-controlled clinical trial // *Journal of Sex & Marital Therapy*. – 2011. – Vol. 37 (4). – Pp. 243–254. – <https://doi.org/10.1080/0092623X.2011.582425>
35. Van Rooij K., Poels S., Worst P., Bloemers J., Koppeschaar H., Goldstein A., Olivier B., Tuiten A. Efficacy of testosterone combined with a PDE5 inhibitor and testosterone combined with a serotonin (1A) receptor agonist in women with SSRI-induced sexual dysfunction. A preliminary study // *European Journal of Pharmacology*. – 2014. – Vol. 753. – Pp. 246–251. – <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.061>
36. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
37. Kirsch I. Placebo effect in the treatment of depression and anxiety // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 407. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00407>
38. Lewis G., Duffy L., Ades A. et al. The clinical effectiveness of sertraline in primary care and the role of depression severity and duration (PANDA): A pragmatic, double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Lancet Psychiatry*. – 2019. – Vol. 6 (11). – Pp. 903–914. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30366-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30366-9)
39. Anagha K., Shihabudheen P., Uvais N.A. Side effect profiles of selective serotonin reuptake inhibitors: A cross-sectional study in a naturalistic setting // *Primary Care Companion for CNS Disorders*. – 2021. – Vol. 23 (4). – Art. 20m02747. – <https://doi.org/10.4088/PCC.20m02747>
40. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. IV / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Эко, 2003.
41. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) – 10-е изд. / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – М.: Эко, 2009.
42. Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R. et al. Testosterone trials investigators. Effects of testosterone treatment in older men // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 374 (7). – Pp. 611–624. – <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506119>
23. Hamilton M. A rating scale for depression // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 1 (23). – Pp. 56–62.
24. Zierau F., Bille A., Rutz W., Bech P. The gotland male depression scale: A validity study in patients with alcohol use disorder // *Nordic Journal of Psychiatry*. – 2002. – Vol. 4 (56). – Pp. 265–271. – <https://doi.org/10.1080/08039480260242750>
25. Sigurdsson B., Palsson S.P., Aevarsson O. et al. Validity of gotland male depression scale for male depression in a community study: the Sudurnesjamenn study // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 1 (173). – Pp. 81–89. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.065>
26. Автономов Д.А. Мужской депрессивный синдром // *Независимость личности*. – 2014. – № 2. – С. 8–11.
27. Food and Drug Administration. Approval letter. – Application Number 19-839/S-44, 20-990/S-010. – 2003. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2003/019839\\_S044\\_ZOLOFT%20TABLETS%20&%20ORAL%20CONCENTRATE\\_APPROV.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/019839_S044_ZOLOFT%20TABLETS%20&%20ORAL%20CONCENTRATE_APPROV.pdf) [accessed September 12, 2023].
28. Gautam S., Jain A., Gautam M., Vahia V.N., Grover S. Clinical practice guidelines for the management of depression // *Indian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 59, suppl. 1. – Pp. S34–S50. – <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196973>
29. Cipriani A., La Ferla T., Furukawa T.A., et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. – Vol. (4). – Art. CD006117. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006117.pub4>
30. Lochmann D., Richardson T. Selective serotonin reuptake inhibitor // *Handbook of Experimental Pharmacology*. – 2019. – Vol. 250. – Pp. 135–144. – [https://doi.org/10.1007/164\\_2018\\_172](https://doi.org/10.1007/164_2018_172)
31. McKinney W. et al. Data structures for statistical computing in python // *Proceedings of the 9th Python in Science Conference*. – 2010. – Vol. 445. – Pp. 51–56.
32. Virtanen P., Gommers R., Oliphant T.E., et al. SciPy 1.0: Fundamental algorithms for scientific computing in python // *Nature Methods*. – 2020. – Vol. 17. – Pp. 261–272. – <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2>
33. Van Rossum G., Drake F.L. Python 3 reference manual. – Scotts Valley, CA: CreateSpace, 2010.
34. Amiaz R., Pope H.G. Jr., Mahne T., Kelly J.F., Brennan B.P., Kanayama G., Weiser M., Hudson J.L., Seidman S.N. Testosterone gel replacement improves sexual function in depressed men taking serotonergic antidepressants: A randomized, placebo-controlled clinical trial // *Journal of Sex & Marital Therapy*. – 2011. – Vol. 37 (4). – Pp. 243–254. – <https://doi.org/10.1080/0092623X.2011.582425>
35. Van Rooij K., Poels S., Worst P., Bloemers J., Koppeschaar H., Goldstein A., Olivier B., Tuiten A. Efficacy of testosterone combined with a PDE5 inhibitor and testosterone combined with a serotonin (1A) receptor agonist in women with SSRI-induced sexual dysfunction. A preliminary study // *European Journal of Pharmacology*. – 2014. – Vol. 753. – Pp. 246–251. – <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.061>
36. Mosolov S.N. Sovremennye biologicheskie gipotezy rekurrentnoj depressii (obzor) // *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
37. Kirsch I. Placebo effect in the treatment of depression and anxiety // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 407. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00407>
38. Lewis G., Duffy L., Ades A. et al. The clinical effectiveness of sertraline in primary care and the role of depression severity and duration (PANDA): A pragmatic, double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Lancet Psychiatry*. – 2019. – Vol. 6 (11). – Pp. 903–914. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30366-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30366-9)
39. Anagha K., Shihabudheen P., Uvais N.A. Side effect profiles of selective serotonin reuptake inhibitors: A cross-sectional study in a naturalistic setting // *Primary Care Companion for CNS Disorders*. – 2021. – Vol. 23 (4). – Art. 20m02747. – <https://doi.org/10.4088/PCC.20m02747>
40. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv (formuljarnaja sistema). – Vyp. IV / Pod red. A.G. Chuchalina. – M., 2003.
41. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv (formuljarnaja sistema) – 10-e izd. / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Jasneceva. – M., 2009.
42. Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R. et al. Testosterone trials investigators. Effects of testosterone treatment in older men // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 374 (7). – Pp. 611–624. – <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506119>

# Диагностика, скрининг и возможности фармакотерапии биполярного аффективного расстройства II типа

**Е.Г. Костюкова**

*Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

## **РЕЗЮМЕ**

Настоящая статья является нарративным обзором литературы, целью которого было проанализировать имеющиеся данные о современных подходах к диагностике и терапии биполярного расстройства (БАР) II типа. БАР II имеет большую распространенность и поражает чаще всего молодых, физически здоровых людей, социальная адаптация которых напрямую зависит от частоты, тяжести и длительности развивающихся у них фаз, что определяет актуальность темы. БАР II остается малоизученным заболеванием с точки зрения как методов диагностики, так и подходов к терапии. Его выявляемость остается до настоящего времени крайне низка, в связи с чем пациенты не получают адекватной помощи на протяжении десятилетий. При этом известно, что только раннее начало терапии позволяет обеспечить максимальный контроль над симптоматикой и сохранение социальной адаптации пациента.

В последнее десятилетие исследуются возможности новаторских методов диагностики и мониторинга состояния пациента в период терапии с использованием цифровых биомаркеров, существенно расширился арсенал средств для лечения БАР и изменились подходы к терапии заболевания, прежде всего депрессивных фаз. Однако доказательные исследования эффективности лекарственных средств касаются в основном БАР I типа, в то время как для БАР II типа они практически отсутствуют.

**Вывод.** Необходимо проведение дополнительных исследований и внедрение новых методов диагностики и терапии биполярного расстройства II типа с целью обеспечить максимально раннее начало терапии. В их числе внедрение в повседневную практику скрининговых инструментов мобильных мониторирующих устройств типа актиметрии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** биполярное аффективное расстройство II типа, депрессия, гипомания, диагностика, выявляемость, терапия, цифровые биомаркеры

**КОНТАКТЫ:** Костюкова Елена Григорьевна, ekostukova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9830-1412

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Костюкова Е.Г. Диагностика, скрининг и возможности фармакотерапии биполярного аффективного расстройства II типа // Современная терапия психических расстройств. — 2023. — № 4. — С. 32–46. — DOI: 10.21265/PSYPH.2023.13.45.004

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

---

Статья выполнена в рамках Государственного задания «Персонализация применения биологических методов лечения при резистентных к психофармакотерапии аффективных расстройствах и шизофрении».

Регистрационный номер: АААА-А18-118032390066-5

# Diagnosis, Screening and Possibilities of Pharmacotherapy of Bipolar Affective Disorder II

E.G. Kostyukova

Moscow Research Institute of Psychiatry — branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

## SUMMARY

This article is a review of the literature, the purpose of which was to analyze the available data on modern approaches to the diagnosis and treatment of bipolar disorder (BD) type II. BD II has a high prevalence and most often affects young, physically healthy people whose social adaptation directly depends on the frequency, severity and duration of their developing phases, which determines the relevance of the topic. BD II remains a little-studied disease both in terms of diagnostic methods and approaches to therapy. Its detectability remains extremely low to date, and therefore patients have not received adequate care for decades. At the same time, it is known that only early initiation of therapy allows for maximum control over symptoms and preservation of the patient's social adaptation.

In the last decade, the possibilities of innovative methods of diagnosis and monitoring of the patient's condition during therapy using digital biomarkers have been explored, the arsenal of tools for the treatment of BD has significantly expanded and approaches to the treatment of the disease and, above all, depressive phases have changed. However, evidence-based studies of the effectiveness of medicines relate mainly to type I BD, while they are practically absent for BD type II.

**Conclusion:** it is necessary to conduct additional studies and introduce new methods of diagnosis and therapy of type II BD in order to ensure the earliest start of therapy. Among them, the introduction of screening tools of mobile monitoring devices such as actimetry into everyday practice. It is also important to expand educational programs for doctors and conduct additional studies on new methods of BD II therapy.

**KEY WORDS:** bipolar affective disorder type II, depression, hypomania, diagnosis, detectability, therapy, digital biomarkers

**CONTACTS:** Kostyukova Elena Grigorievna, ekostukova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9830-1412

**CITATION:** Kostyukova E.G. Diagnosis, screening and possibilities of pharmacotherapy of bipolar affective disorder II // *Sovrem. ter. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]*. — 2023. — No. 4. — Pp. 32–46. — DOI: 10.21265/PSYPH.2023.13.45.004 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** author declares no conflict of interest.

Биполярное аффективное расстройство (БАР) в последние годы находится в центре пристального внимания всех специалистов, работающих в области психиатрии: исследователей, клиницистов, психологов, работников реабилитационного звена. Постоянно расширяется арсенал терапевтических методов, используемых при БАР, и методов диагностики. Не вызывает сомнений, что своевременно поставленный диагноз и раннее начало медицинского вмешательства позволяют во многих случаях эффективно и безопасно воздействовать на проявления заболевания и сохранять социальную адаптацию пациентов, зависящую от частоты и тяжести развивающихся у них эпизодов заболевания, однако значительное число случаев БАР не диагностируется. Особенно часты ошибки диагностики при БАР II типа. Многие даже опытные врачи не знают о существовании такого диагноза.

Впервые БАР II было официально включено как отдельное расстройство в DSM-IV [1] только в 1994 г. В соответствии с современными критериями Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (DSM-5) [2], БАР II характеризуется эпизодами гипомании и развернутой депрессии. Развернутые маниакальные эпизоды отсутствуют. Для диагностики достаточно наличия хотя бы одного гипоманиакального эпизода в анамнезе. В МКБ-10 [3] БАР II лишь включено в подрубрику «Другие биполярные аффективные нарушения» (F31.8) без указания диагностических критериев. В проект МКБ-11 [4] критерии диагностики БАР II включены, и они аналогичны критериям DSM-5.

По данным Американской психиатрической ассоциации, распространенность БАР II в популяции составляет 0,4 % [5]. Исследования феноменологии, наследственности и течения БАР II определяют его как самостоятельное заболевание с крайне низкой вероятностью трансформации в БАР I, которая оценивается не более чем в 5–7 % [6–9].

По данным большинства исследований, БАР II начинается в более позднем возрасте, чем БАР I [10–13], в 25–30 лет. Первый эпизод может возникнуть в разные периоды жизни, включая детский и пожилой возраст [13], хотя частота манифестации заболевания у лиц старше 60 лет встречается крайне редко [14]. Возраст начала заболевания может быть обусловлен генетическими факторами [15]. Генетическая предрасположенность также подтверждается тем, что риск развития БАР II наиболее высок у лиц, имеющих близких родственников, страдающих БАР, и особенно БАР II [16, 17].

Доминирующей фазой в течении БАР является депрессия. У женщин заболевание часто начинается с послеродовой гипомании, которая может предшествовать депрессии [18]. Половину жизни пациент, страдающий БАР, проводит в состоянии болезни. Депрессия занимает около 70 % этого времени [19]. При БАР II симптомы депрессии наблюдаются в 39 раз чаще, а при БАР I — в 3–4 раза чаще [6, 19, 20], чем маниакальные симптомы. Пациенты с БАР II около 50 % времени жизни находятся в состоянии депрессии и лишь 1 % — в состоянии гипомании [19]. В продолжном исследовании [21] соотношение депрессивных и гипоманиакальных эпизодов составляло 3 : 1.

*The article was carried out within the framework of the State assignment "Personification of the use of biological treatment methods for psychopharmacotherapy-resistant affective disorders and schizophrenia."*

Registration number: AAAA-A18-118032390066-5

Депрессивные эпизоды у больных БАР II по сравнению с эпизодами при БАР I отличаются, как правило, большей тяжестью и склонностью к хронификации [6]. Во время эпизодов депрессии у больных БАР II чаще, чем у пациентов с БАР I, наблюдаются психотические симптомы [16, 22].

У значительной части пациентов с БАР II, особенно женщин, наблюдаются смешанные эпизоды, когда симптомы депрессии присутствуют во время эпизода гипомании или симптомы гипомании — во время эпизодов депрессии [16, 23]. Смешанные эпизоды могут возникать на любом этапе и ассоциируются с наличием БАР в семейном анамнезе, более ранним возрастом начала заболевания, его большей продолжительностью, а также с ухудшением ответа на лечение и прогноза заболевания [16].

При БАР II часто наблюдаются коморбидные психические расстройства, существенно затрудняющие диагностику. Примерно у 60 % пациентов имеется три или более сопутствующих психических расстройства, 75 % страдают тревожными расстройствами, 37 % злоупотребляют психоактивными веществами [24, 25]. Около 14 % больных БАР II страдают каким-либо нарушением пищевого поведения, при этом компульсивное переедание встречается чаще, чем нервная анорексия и булимия [26]. Выраженность проявлений сопутствующих психических расстройств в значительной степени связана с аффективными эпизодами. Например, тревога и нарушения пищевого поведения чаще усиливаются в период депрессии, а злоупотребление психоактивными веществами — в маниакальном состоянии [27].

При БАР часты ошибки диагностики. У 35–40 % больных БАР ошибочно диагностируется рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) [28, 31 и др.]. Такие ошибки диагностики наиболее часто встречаются у пациентов с БАР II [29, 30]. Они связаны с тем, что пациенты с БАР в 2–3 раза чаще ищут помощи в период депрессивного эпизода по сравнению с маниакальным [4]. Кроме того, пациенты с гипоманией, как правило, не оценивают свое состояние как болезненное, не попадают в поле зрения психиатра в период гипоманиакальной фазы и не рассказывают о ней активно в период сбора анамнестических сведений [29–32]. У 10,7–27,4 % больных, перенесших два или несколько эпизодов депрессии, ошибочно диагностируется РДР, в то время как на самом деле эти эпизоды являются начальным этапом БАР [33 и др.]. Для выявления эпизодов гипомании в анамнезе рекомендуется [1] проводить тщательный опрос родственников, друзей и коллег пациента с целью выявления периодов его «необычного поведения». В то же время известно, что гипомания не приводит к существенным нарушениям социального поведения, а если такие нарушения регистрируются, то по классификации DSM-5 такой эпизод следует расценивать как эпизод мании и устанавливать диагноз БАР I [1].

Кроме того, основными диагностическими критериями как мании, так и гипомании до сих пор считаются повышенное настроение и/или раздражительность [13]. Между тем повышенная активность является одним из ключевых симптомов гипомании и по своей диагностической ценности не уступает изменениям настроения [19]. Несмотря на то что

гиперактивность была внесена в диагностические критерии американской классификации для маниакального и гипоманиакального эпизода [2] и имеет важное значение для диагностики смешанных состояний [34, 35], большинство клиницистов по-прежнему не считают этот симптом «прототипичным» и не диагностируют гипоманию при отсутствии гипертичного аффекта [16].

Учитывая сложность ретроспективного выявления гипоманиакальных состояний, при опросе диагностическую ценность может представлять анализ расстройств сна в эти периоды, поскольку одним из характерных признаков гипомании является сокращение потребности во сне. Пациенты, как правило, не жалуются на расстройства сна, однако тщательный их анализ при первичном обращении пациента представляется особенно важным, поскольку у трети больных с этой жалобой выявляются расстройства настроения [36].

Стратегии по выявлению симптоматики БАР предполагают целенаправленный опрос пациента, ориентированный на выявление аффективных фаз, в том числе и гипоманиакальных и смешанных состояний, в текущем статусе и анамнезе, анализ объективных сведений, полученных от членов семьи и друзей пациента. Такой скрининг обязательно следует проводить всем пациентам с первичным депрессивным эпизодом [37].

Ошибочная диагностика и отсутствие адекватной терапии влекут за собой повышение суицидального риска [38, 39], который при БАР II сопоставим с риском при БАР I [40, 41], а возможно, и превосходит его [41, 42]. Есть данные о том, что завершённые попытки суицида чаще встречаются у больных с БАР II, чем с БАР I [43].

Хорошим подспорьем для врачей в условиях перегруженности практики и ограниченного времени визита пациента является использование скринингового самоопросника *Нуромания Checklist (HCL-32)*, основная цель которого — выявление симптомов гипомании в анамнезе пациента [44]. Он позволяет идентифицировать пациентов с БАР II среди больных, которым по ошибке поставлен или может быть поставлен диагноз РДР. Апробация версий этого опросника в различных странах показала его высокую чувствительность в дифференциации БАР и РДР наряду с краткостью и простотой использования, что позволило исследователям рекомендовать HCL-32 для применения со скрининговой целью в медицинской практике [45–48]. Использование опросника HCL-32 в сочетании со сбором семейного анамнеза служит лучшим подходом для выявления нераспознанного БАР среди пациентов с различными психиатрическими диагнозами [4, 49]. Длительность заполнения опросника составляет 5–10 мин. Перевод HCL-32 на русский язык валидизирован в исследовании, включавшем 409 пациентов [29, 30, 48, 50]. Кроме того, разработанная и апробированная в этом исследовании сокращенная до восьми пунктов русскоязычная версия шкалы продемонстрировала хорошее соотношение чувствительности и специфичности, что позволило рекомендовать ее для применения в медицинской практике для выявления БАР II в период актуальной депрессии. Модификация

этого опросника HCL-33 также переведена на русский язык и валидизирована в крупном когортном исследовании [51, 52].

В последнее десятилетие наблюдается рост числа исследований, посвященных возможности использования цифровых биомаркеров в области здравоохранения [53]. Для их регистрации используются устройства, которые пациенты постоянно носят с собой (браслеты, умные часы, умные рубашки, умные кольца, умные электроды, умные гарнитуры, умные очки и т. п.). В исследованиях в области психиатрии чаще всего используют устройства, надеваемые на запястье. Эта методика представляется перспективной и активно разрабатывается для улучшения диагностики расстройств настроения и контроля состояния в период терапии.

Изменения уровня активности, социальных контактов, паттерна сна и других клинических проявлений аффективной фазы [54–56] приводят к изменениям физиологических показателей, которые современные технологические устройства могут постоянно мониторить с высокой точностью в режиме реального времени [57, 58]. Ассоциирование этих цифровых сигналов с активностью болезни потенциально могло бы позволить выделить цифровые биомаркеры [59], которые основаны на регистрации физиологических показателей, дают объективную информацию и поддаются количественной оценке. Также с помощью цифровых устройств можно регистрировать поведенческие показатели [53, 60], которые до настоящего времени оцениваются только клинически. Цифровые биомаркеры могут стать ценным инструментом для повышения точности диагностики, улучшения мониторинга и персонализации вмешательств [55] и способствовать развитию точной медицины [61]. Это представляется особенно важным для психиатрии, поскольку отсутствуют точные биологические методы диагностики психических расстройств.

Наиболее часто используется регистрация данных о физической активности, показателях сна и частоте сердечных сокращений (ЧСС) [62]. Несмотря на доказанную точность регистрируемых измерений активности, удобство для пациентов [63] и экономичность [64], их внедрение в клиническую практику остается сложной задачей [65].

Актиграфия является неинвазивным методом мониторинга покоя и активности человека [66]. С ее помощью можно фиксировать измененные ритмы сна в период ремиссии БАР [67], а также выявлять биомаркеры, указывающие на вероятное развитие депрессивной симптоматики [68]. Актиграфия позволяет получить объективные данные, которые могут свидетельствовать о наличии тех или иных расстройств настроения или указывать на изменения симптоматики [69]. Так, регистрация пульса с помощью носимых устройств выявила различия в вариабельности сердечного ритма между пациентами с БАР и группой здоровых добровольцев [70], а также при различных аффективных синдромах БАР [71]. Известно, что при биполярной и униполярной депрессии, а также при суицидальном поведении наблюдаются вегетативные изменения, которые могут быть зафиксированы как гипореактивная электро-

дермальная активность (ЭДА) [72, 73]. В настоящее время существуют носимые устройства исследовательского класса, в которые встроены датчики, позволяющие непрерывно собирать данные ЭДА [74] и таким образом регистрировать вегетативные изменения у пациентов с РДР [75] и косвенно выявлять и оценивать тяжесть депрессивных состояний при БАР и РДР [76].

Несмотря на перспективность использования цифровых биомаркеров, до настоящего времени они остаются недостаточно разработанными для широкого внедрения в клиническую практику.

Использование скрининговых инструментов может быть хорошим подспорьем в диагностике БАР при условии последующего детального квалифицированного клинического анализа. Лишь последовательные действия в клинической диагностике и формирование детального плана терапии, учитывающего индивидуальные особенности статуса пациента и течения заболевания, могут привести к успешной терапии.

Ранняя фармакологическая интервенция позволяет модифицировать спонтанное течение заболевания [77, 78 и др.] и обеспечить формирование длительных эутимных периодов. Исследования показывают, что функциональные возможности пациентов с БАР прогрессивно ухудшаются по мере нарастания числа аффективных эпизодов [79, 80], которое находится в обратной зависимости от продолжительности ремиссий [81, 82 и др.]. Интересно, что когнитивный дефицит, который выявляется у пациентов с БАР в периоды ремиссий, также нарастает по мере увеличения числа перенесенных аффективных фаз [83, 84 и др.]. Считается, что это проявление усиления нейродегенеративных процессов мозга при прогрессировании заболевания (нейропрогрессии). Ранняя устойчивая ремиссия обеспечивает в будущем более высокий уровень психосоциальной активности и более низкое рецидивирование [85].

Исследования фармакотерапии БАР II проводятся крайне редко, а контролируемые исследования и вовсе отсутствуют. Это связывают со сложностями точной диагностики и трудностями выявления гипомании, затрудняющими набор в исследование достаточного числа пациентов [86]. Недостаточная доказательная база не позволяет разработать отдельные рекомендации для лечения БАР I и БАР II. Между тем накапливающиеся данные об особенностях течения заболевания и ответа на фармакотерапию позволяют предположить, что лечение при БАР I и БАР II требует дифференцированного подхода [86, 87]. Преобладание депрессивной симптоматики при БАР II и особенности течения заболевания имеют существенное значение для определения тактики лечения как в острый период, так и в период подбора профилактической терапии [83 и др.], направленной на предотвращение последующих эпизодов и сохранение социальной адаптации пациентов. Цели профилактической терапии различаются при разных типах БАР: если при БАР II основной целью является профилактика депрессий, то при БАР I одинаково важно предотвращение как эпизодов депрессии, так и мании [85–88 и др.].

Купирование депрессивных фаз — одна из основных задач терапии БАР II. В большинстве

национальных руководств для лечения депрессии и профилактики депрессивного эпизода больным с обоими типами заболевания рекомендуется одинаковая фармакотерапия, основой которой служат нормотимики. Однако ни один из препаратов группы нормотимиков не имеет зарегистрированных показаний для лечения депрессии при БАР.

Согласно результатам метаанализа 18 двойных слепых рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 4 105 больных, нормотимики оказывали умеренный эффект при остром эпизоде биполярной депрессии (БД) [89]. Монотерапия нормотимиками ассоциировалась с повышением частоты терапевтического ответа и ремиссии по сравнению с плацебо и не уступала по эффективности комбинированной терапии. Однако контролируемых сравнительных исследований нормотимиков при БД недостаточно и они имеют ограничения, связанные с небольшой продолжительностью и высокой частотой отмены препаратов.

Эффективность солей лития (СЛ) при купировании БД была продемонстрирована в нескольких РКИ [90, 91]. К достоинствам СЛ относят их доказанные анти-суицидальные свойства [92 и др.], к недостаткам — высокую частоту побочных эффектов, выраженную зависимость антидепрессивной активности от концентраций в крови и медленное развитие антидепрессивного эффекта [93, 94]. Для достижения отчетливого клинического эффекта СЛ требуется в среднем 6–8 недель, поэтому монотерапия этим препаратом в остром периоде депрессивной фазы в большинстве случаев оказывается недостаточной [95].

Результаты исследований СЛ в случае купирования депрессии при БАР II [96–100] противоречивы. Открытое рандомизированное сравнительное исследование [100] СЛ и ламотриджина (ЛАМ) не выявило различий по среднему баллу по шкале Montgomery-Asberg depression rating scale [101] между препаратами. Число респондеров в группе с быстроциклическим течением и без него не различалось, хотя у последних наблюдался более высокий процент выбывания из исследования. В другом исследовании 142 пациента были рандомизированы в группы «сертралин + плацебо», «СЛ + плацебо и сертралин + СЛ» ( $n = 48$ ) [102]. Группы не различались по числу респондеров, однако лечение комбинацией сертралина с СЛ сопровождалось значительно более высокими показателями выбывания из исследования, чем монотерапия. У пациентов без быстроциклического течения в обеих группах, получавших монотерапию, показатели эффективности терапии были выше, чем в группе комбинированной терапии.

При депрессии в рамках БАР II часто наблюдаются черты смешанного аффекта. С учетом неэффективности СЛ при смешанных состояниях, а также противоречивости результатов исследований его эффективности при купировании депрессии в рамках БАР его рекомендуют как препарат второй линии [19, 103, 104]. Оптимальное терапевтическое окно концентраций СЛ в плазме крови при купировании БД при БАР II не определено, однако в плацебо-контролируемом исследовании с участием больных с БАР II и БАР I [19] наиболее оптимальной оказалась концентрация СЛ в сыворотке около 0,8 ммоль/л.

Доказательная база эффективности вальпроата натрия (ВН) при купирующей терапии БД также весьма ограничена. Заключение о его эффективности и хорошей переносимости основывается на результатах двух метаанализов, в каждый из которых было включено по четыре РКИ с общим числом участников 142 [105 и др.]. По сравнению с СЛ ВН обладает более благоприятным профилем побочных эффектов и лучше переносится больными [98].

Эффективность ВН при купировании депрессии в рамках БАР II в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии была продемонстрирована в двух небольших открытых исследованиях [106, 107]. В двойном слепом рандомизированном исследовании, включавшем пациентов с БАР I и БАР II, не наблюдалось достоверной разницы между долями пациентов, удовлетворяющих критериям выздоровления, в группах ВН (43 %) и плацебо (27 %) [108], что, возможно, связано с недостаточным объемом выборки [109]. Есть данные о том, что ВН более эффективен при депрессии у больных с быстрой циклическостью и с БАР II по сравнению с БАР I [109].

Место ВН в терапии БД в разных клинических рекомендациях определяется по-разному. В ряде руководств [110] они считаются препаратами первой линии, как в виде монотерапии, так и в комбинации с СЛ или АД, в других, напротив, они не рекомендуются в качестве препаратов первой линии [102, 111, 112].

Карбамазепин (КРБ) не изучался при БД в двойных слепых контролируемых исследованиях, однако, согласно объединенным данным четырех небольших контролируемых и восьми открытых исследований, эффективность терапии препаратом имела место у 56 % пациентов [113].

В РКИ с участием больных с БАР I и БАР II, имеющих резидуальные маниакальные или депрессивные симптомы на фоне поддерживающей терапии СЛ, добавление 8-недельного приема КРБ или окскарбазепина значительно снизило выраженность депрессивной симптоматики, причем окскарбазепин был эффективнее КРБ [114]. Результаты пациентов с БАР II не были представлены отдельно.

При использовании КРБ в комбинированной терапии имеется высокий риск лекарственных взаимодействий из-за фармакокинетической индукции цитохрома P450. В частности, не рекомендуется сочетать его с оланзапином или рисперидоном [115, 116].

Доказана эффективность ЛАМ в качестве средства предотвращения рецидивов БАР I [117, 118]. Результаты его применения при БАР I часто экстраполируются на БАР II, так как ЛАМ — единственный используемый при БАР нормотимик, который преимущественно влияет на депрессивную фазу, преобладающую при БАР II [37, 54 и др.].

Антидепрессивная активность ЛАМ при купирующей терапии БД при БАР I доказана в двух РКИ и метаанализе [119–121]. Однако в некоторых РКИ не удалось продемонстрировать превосходство ЛАМ перед плацебо [122]. Сравнительный анализ данных крупных двойных слепых РКИ показал, что ЛАМ уступает по эффективности кветиапину (КВЕ) и комбинации оланзапина (ОЛА) с флуоксетином, но превосходит их по переносимости [123]. По результатам система-

тического обзора комбинация СЛ с ЛАМ превосходит по эффективности каждый из препаратов в отдельности и является наиболее эффективным видом комбинированной терапии при БД [123].

Доказательные данные о возможности применения ЛАМ при БАР II для предотвращения рецидивов заболевания были получены в двух ретроспективных исследованиях, проведенных в условиях обычной практики [125]. Положительный эффект длительной терапии (в среднем 20 месяцев) был достигнут у 61 пациента с БАР II при использовании ЛАМ, чаще в сочетании с АД или СЛ/ВН [126, 127]. В 8-недельном РКИ ЛАМ в качестве дополнения к СЛ при эпизодах депрессии в рамках БАР I или БАР II превосходил по эффективности плацебо ( $n = 124$ ) [95]. Больных, не ответивших на лечение в данном исследовании, переводили во вторую фазу и добавляли пароксетин; он оказался эффективным у пациентов, не ответивших на сочетание плацебо + СЛ, но не действовал у тех, кто не ответил на комбинацию СЛ + ЛАМ [95].

Монотерапия ЛАМ в качестве профилактики рецидивов гипомании оказалась недостаточно эффективной, поэтому его сочетание с СЛ, ВН или атипичными антипсихотиками можно рассматривать как хороший вариант долгосрочной терапии БАР II, в клинической картине которого преобладает депрессия [128 и др.]. В то же время результаты одного 16-недельного исследования с участием пациентов с депрессией в рамках БАР II продемонстрировали аналогичную эффективность ЛАМ и СЛ [100].

С учетом того что дозу ЛАМ требуется увеличивать медленно, данный препарат рекомендуется в качестве монотерапии или дополнительной терапии, в первую очередь при легкой или умеренной депрессии в рамках БАР II и особенно для профилактики ее рецидивов [105].

В последние годы в практику лечения БАР все шире внедряют антипсихотики второго поколения (АВП). Для купирования и профилактики маниакальных фаз в России разрешены к медицинскому применению все АВП, кроме луразидона, для купирования рецидивов депрессии — КВЕ, луразидон (можно использовать также для длительной противорецидивной терапии депрессии), карипразин и оланзапин в комбинации с флуоксетином, а для купирования и профилактики рецидивов смешанных состояний (СС) — zipрасидон, карипразин и оланзапин.

Для большинства АВП при БАР проведены спланированные доказательные РКИ, оценивающие их эффективность и безопасность. Прежде всего они обладают антиманиакальным эффектом и могут применяться для профилактики рецидивов маниакальных фаз после успешного купирования острого состояния. Наряду с этим некоторые из них могут купировать депрессивную симптоматику. Таким образом, подобно нормотимикам АВП могут применяться при различных фазах и синдромах БАР, обладая при этом недостающим нормотимикам антипсихотическим действием. Благодаря этим свойствам в последнее время АВП все более широко используются для лечения БАР [129 и др.]. АВП имеют очевидные преимущества перед классическими нейрореплетиками в лечении БАР, которые заключаются не только в возможности эффективного купирования

маниакальной симптоматики при более высокой переносимости, но и в потенциальной возможности предотвращения инверсии фазы [130, 131]. Это подтверждается результатами российского открытого рандомизированного шестинедельного сравнительного исследования [132].

Имеется достаточно доказательных данных эффективности и безопасности АВП при лечении депрессии в рамках БАР I и длительной противорецидивной терапии [133, 134 и др.], но при БАР II исследований мало и большинство из них имеют существенные методологические недостатки: малые выборки, наблюдательный или ретроспективный дизайн и т. п. Исключение составляют исследования КВЕ, эффективность которого при депрессии в рамках БАР II надежно подтверждена [135, 136]. В исследованиях BOLDER I [137] и EMBOLDEN I [138] у больных БАР II, получавших КВЕ, к концу исследования (8-я неделя) наблюдалась лишь тенденция к улучшению по шкале Montgomery-Asberg depression rating scale [101], хотя на предыдущих еженедельных визитах разница с контрольной группой носила достоверный характер. Напротив, в исследованиях BOLDER II [138] и EMBOLDEN II [139] была достигнута статистически достоверная разница в пользу КВЕ. Кроме того, ретроспективный анализ данных всех пациентов с БАР II, участвовавших в обоих исследованиях BOLDER, показал, что КВЕ в дозах 300 мг/сут ( $n = 107$ ) и 600 мг/сут ( $n = 106$ ) достоверно превосходил по эффективности плацебо, начиная с первой недели и на протяжении всего исследования [140]. Показано, что КВЕ снижает показатели тревоги [139] и эффективен у больных с быстрой цикличностью.

Доказана также и эффективность КВЕ в качестве средства предотвращения рецидивов депрессивных эпизодов при БАР [141]. Кроме того, КВЕ обладает способностью редуцировать длительно существующие подпороговые симптомы депрессии при БАР I и БАР II [142].

Кветиапин в целом обладает хорошей переносимостью, однако при его лечении у пациентов существует риск развития гиперседации, повышения массы тела и, реже — экстрапирамидных расстройств. Больные с БАР II более чувствительны к побочным эффектам, чем пациенты с БАР I, но пока что КВЕ — это единственный препарат с подтвержденной эффективностью при БАР II [141].

Эффективность рисперидона при лечении БД не доказана. Наблюдательное исследование с участием больных с БАР I и БАР II продемонстрировало, что рисперидон может обладать антидепрессивным действием [143], однако отдаленные результаты применения инъекционной пролонгированной формы препарата указывают на то, что рисперидон предотвращает маниакальные, но не депрессивные эпизоды [144, 145].

Исследований эффективности рисперидона при БАР II не проводилось, однако, по мнению ряда экспертов, рисперидон хорошо переносится больными с гипоманией в рамках БАР II и, по-видимому, в большей мере защищает от рецидивов гипомании, чем депрессии [146].

Такие побочные эффекты, как экстрапирамидные симптомы, гиперпролактинемия и прибавка массы

тела, существенно ограничивают потенциальную возможность применения рисперидона при БАР.

Эффективность оланзапина при БАР II не изучалась. Антидепрессивный эффект оланзапина продемонстрирован только в комбинации с флуоксетином у больных с БАР I [147], а также при депрессии со смешанными симптомами [148]. При гипомании оланзапин также не изучался, но есть одно исследование его применения при легкой мании (которую можно рассматривать как состояние, приближенное к гипомании), в котором оланзапин превосходил плацебо, но уступал ВН [149]. Основными факторами, ухудшающими переносимость оланзапина, служат увеличение массы тела, высокий риск повышения уровня сахара в крови и развития метаболического синдрома. Интересно, что пациенты с расстройствами биполярного спектра более склонны к развитию метаболических нарушений, чем, например, пациенты с РДР [150, 151].

Для луразидона доказана его эффективность при лечении депрессии в рамках БАР I, однако нет доказательств его эффективности при мании и до сих пор не проведено ни одного исследования луразидона при БАР II. По сравнению с другими антипсихотиками луразидон несет меньший риск увеличения массы тела, а также нарушений обмена веществ.

Зипрасидон изучался в открытом 8-недельном исследовании с участием 20 пациентов БАР II [152]. Достоверное улучшение по шкалам Hamilton Depression Rating Scale [153] и Clinical Global Impression Scale [154] наблюдалось уже на первой неделе лечения препаратом, к концу исследования ремиссии достигли 13 (43 %) пациентов, доля респондеров составила 60 %. Однако, согласно результатам последнего метаанализа, у смешанной категории пациентов зипрасидон не превосходит по эффективности плацебо [155].

Эффективность карипразина при депрессии в рамках БАР I была доказана в двух крупных плацебо-контролируемых исследованиях [156, 157]. Нежелательные явления, часто наблюдаемые в этих исследованиях, включали акатизию, неусидчивость, утомляемость и тошноту, причем частота развития акатизии имела дозозависимый характер. Изменения показателей метаболизма и массы тела были аналогичны значениям в группе плацебо.

Антипсихотики часто используются для лечения БАР II как дополнение к другим препаратам, но данных РКИ, прямо подтверждающих этот подход, мало или совсем нет. Монотерапия арипипразолом депрессии в рамках БАР I не показала эффективности [158], а при БАР II арипипразол не изучали. Однако в некоторых случаях БАР II арипипразол успешно применяли как вспомогательный препарат [159, 160].

Для азенапина [161], зипрасидона [162] и карипразина [163] доказана эффективность в качестве вспомогательного препарата или монотерапии при депрессии в рамках БАР I, в то время как доказательств в пользу возможности их использования при депрессии в рамках БАР II нет. Другие широко применяемые антипсихотики второго поколения (клозапин, амисульприд и палиперидон) при БАР II не исследовали.

Все последние зарубежные клинические рекомендации, основанные на результатах доказатель-

ных исследований, ограничивают использование антидепрессантов (АД) при БД только теми случаями, когда иная терапия оказалась неэффективной [164, 165], а при смешанных состояниях с преобладанием депрессивной симптоматики они противопоказаны [166, 167].

Однако до настоящего времени АД остаются классом препаратов, наиболее часто назначаемых больным с БД [168]. Несмотря на авторитетные мнения многих экспертов и клинические рекомендации, призывающие к сокращению использованию АД при БАР и ограничению их места только теми случаями, когда другие терапевтические методы оказались неэффективными, практикующие врачи продолжают их широкое использование, назначая АД уже на первых этапах терапии БД в комбинации с нормотимиком или в виде монотерапии [169].

На протяжении последних 20 лет вопрос о целесообразности использования АД при БД вызывал серьезные разногласия специалистов, большинство из которых утверждали, что АД потенциально приносят больше вреда пациентам с БАР, чем пользы, в связи с их сомнительной эффективностью при БД, способностью увеличивать суицидальный риск, провоцировать инверсию фазы и формирование быстроциклического течения [170–172 и др.]. Особенно это касается трициклических АД, которые наиболее часто провоцируют инверсию фазы при БАР (в 11–74 % случаев) [169]. Эффективность АД при БД не доказана [173].

Данные по эффективности АД при БАР II более разнородны, чем при БАР I, и лечение АД, в том числе монотерапия, может оказаться адекватным в некоторых случаях БАР II [174]. Данных литературы о возможностях использования АД при БАР II очень мало и они неоднозначны. Поэтому в настоящий момент невозможно сделать вывод об эффективности и безопасности этих препаратов. Эффективность пароксетина в дозе 20 мг/сут в смешанной выборке больных с депрессией в рамках БАР I и БАР II оказалась низкой при обоих вариантах БАР [175]. В других РКИ, в которых изучали применение АД у пациентов только с БАР II, эти средства превосходили по эффективности плацебо и литий и были с ним сопоставимы по безопасности как при краткосрочной [176], так и при долгосрочной терапии [177, 178]. Есть данные о сопоставимой эффективности и переносимости сертралина и СЛ [102]. Данные одного РКИ показали, что у пациентов с БАР II циталопрам может стабилизировать настроение (оказывать антидепрессивное и антигипоманиакальное действие) [179].

В рекомендациях по лечению пациентов с БАР II для предотвращения рецидивов рекомендуется длительный прием нормотимиков. В качестве стабилизаторов настроения первой линии в период поддерживающей терапии по-прежнему рекомендуются СЛ и ЛАМ [105, 128, 180 и др.].

Таким образом, вышеизложенное показывает, что БАР II остается малоизученным заболеванием как с точки зрения методов диагностики, так и подходов к терапии. БАР II имеет большую распространенность и поражает чаще всего молодых, физически здоровых, работоспособных людей, социальная адаптация которых напрямую зависит от частоты,

тяжести и длительности развивающихся у них фаз. Выявляемость этого заболевания остается до настоящего времени крайне низкой, в связи с чем пациенты, страдающие БАР II, не получают адекватной помощи на протяжении десятилетий. При этом известно, что только раннее начало терапии позволяет обеспечить максимальный контроль над симптоматикой и сохранение социальной адаптации пациента. В связи с этим представляется важным расширение образовательных программ для врачей и внедрение в повседневную практику скрининговых инструментов с целью повысить раннюю выявляемость этого заболевания. Перспективным для улучшения и активизации диагностики, а также для мониторин-

га состояния пациента в период лечения является внедрение в практику мобильных отслеживающих устройств типа актиметрии.

В последнее десятилетие существенно расширился арсенал средств для лечения БАР и изменились подходы к терапии заболевания, и прежде всего депрессивных фаз. Однако доказательные исследования эффективности лекарственных средств касаются в основном БАР I типа, в то время как для БАР II типа они практически отсутствуют.

Все это определяет необходимость проведения дополнительных исследований и внедрение новых методов диагностики и терапии БАР II типа с целью обеспечить максимально раннее начало терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th version). – Washington: American Psychiatric Association, 2013.
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. World Health Organization, 1993. – Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/classification/other-classifications/9241544228\\_eng.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/classification/other-classifications/9241544228_eng.pdf) (accessed September 9, 2023).
- World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.). – ICD-11, 2019. – Available at: <https://icd.who.int/en> (accessed September 9, 2023).
- APA Practice Guidelines // Am J of Psych. – 2002. – Vol. 159, no. 4, suppl. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1531>
- Coryell W., Endicott J., Keller M. Rapidly cycling affective disorder: Demographics, diagnosis, family history, and course // Arch Gen Psychiatry. – 1992. – Vol. 49 (2). – Pp. 126–131. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820020046006>
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: A clinical spectrum or distinct disorders? // J Affect Disord. – 2003. – Vol. 73. – Pp. 19–32. – [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00324-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00324-5)
- Joyce P.R., Luty S.E., McKenzie J.M. et al. Bipolar II disorder: personality and outcome in two clinical samples // Aust N Z J Psychiatry. – 2004. – Vol. 38. – Pp. 433–438. – <https://doi.org/10.1017/S0033291705006823>
- Regeer E.J., Krabbendam L., de Graaf R. et al. A prospective study of the transition rates of subthreshold (hypo)mania and depression in the general population // Psychol Med. – 2006. – Vol. 36. – Pp. 619–627.
- Brugue E., Colom F., Sanchez-Moreno J. et al. Depression subtypes in bipolar I and II disorders // Psychopathology. – 2008. – Vol. 41 (2). – Pp. 111–114. – <https://doi.org/10.1159/000112026>
- Baldessarini R.J., Bolzani L., Cruz N. Onset-age of bipolar disorders at six international sites // J Affect Dis. – 2010. – Vol. 121. – Pp.143–146. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.030>
- Larsson S., Lorentzen S., Mork E. Age at onset of bipolar disorder in a Norwegian catchment area sample // J Affect Disord. – 2010. – Vol. 124. – Pp. 174–177. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.10.031>
- Tondo L., Lepri B., Cruz N. Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients // Acta Psychiatr Scand. – 2010. – Vol. 121. – Pp. 446–452. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01523.x>
- Chou K.L., Mackenzie C.S., Liang K., Sareen J. Three-year incidence and predictors of first-onset of DSM-IV mood, anxiety, and substance use disorders in older adults: Results from wave 2 of the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions // J Clin Psychiatry. – 2011. – Vol. 72 (2). – Pp. 144–155. – <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05618gry>
- Mathieu F., Dizier M.H., Etain B. et al. European collaborative study of early-onset bipolar disorder: evidence for genetic heterogeneity on 2q14 according to age at onset // Am J Med. 2010. – Genet B. Neuropsychiatr Genet 153B (8). – Pp. 1425–1433. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31121>
- Benazzi F. Bipolar II disorder : Epidemiology, diagnosis and management // CNS Drugs. – 2007. – Vol. 21, no. 9. – Pp. 727–740. – <https://doi.org/10.2165/00023210-200721090-00003>
- Wilde A., Chan H.N., Rahman B. et al. A meta-analysis of the risk of major affective disorder in relatives of individuals affected by major depressive disorder or bipolar disorder // J Affect Disord. – 2014. – Vol. 158. – Pp. 37–47. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.01.014>
- Sharma V., Burt V.K. DSM-V: Modifying the postpartum-onset specifier to include hypomania // Arch Women's Ment Health. – 2011. – Vol. 14 (1). – Pp. 67–69. – <https://doi.org/10.1007/s00737-010-0182-2>
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder // Arch Gen Psychiatry. – 2002. – Vol. 59 (6). – Pp. 530–537. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.6.530>
- Post R.M., Denicoff K.D., Leverich G.S. et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64 (6). – Pp. 680–690. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0610>
- American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th version). – Washington: American Psychiatric Association, 2013.
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. World Health Organization, 1993. – Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/classification/other-classifications/9241544228\\_eng.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/classification/other-classifications/9241544228_eng.pdf) (accessed September 9, 2023).
- World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.). – ICD-11, 2019. – Available at: <https://icd.who.int/en> (accessed September 9, 2023).
- APA Practice Guidelines // Am J of Psych. – 2002. – Vol. 159, no. 4, suppl. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1531>
- Coryell W., Endicott J., Keller M. Rapidly cycling affective disorder: Demographics, diagnosis, family history, and course // Arch Gen Psychiatry. – 1992. – Vol. 49 (2). – Pp. 126–131. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820020046006>
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: A clinical spectrum or distinct disorders? // J Affect Disord. – 2003. – Vol. 73. – Pp. 19–32. – [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00324-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00324-5)
- Joyce P.R., Luty S.E., McKenzie J.M. et al. Bipolar II disorder: personality and outcome in two clinical samples // Aust N Z J Psychiatry. – 2004. – Vol. 38. – Pp. 433–438. – <https://doi.org/10.1017/S0033291705006823>
- Regeer E.J., Krabbendam L., de Graaf R. et al. A prospective study of the transition rates of subthreshold (hypo)mania and depression in the general population // Psychol Med. – 2006. – Vol. 36. – Pp. 619–627.
- Brugue E., Colom F., Sanchez-Moreno J. et al. Depression subtypes in bipolar I and II disorders // Psychopathology. – 2008. – Vol. 41 (2). – Pp. 111–114. – <https://doi.org/10.1159/000112026>
- Baldessarini R.J., Bolzani L., Cruz N. Onset-age of bipolar disorders at six international sites // J Affect Dis. – 2010. – Vol. 121. – Pp.143–146. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.030>
- Larsson S., Lorentzen S., Mork E. Age at onset of bipolar disorder in a Norwegian catchment area sample // J Affect Disord. – 2010. – Vol. 124. – Pp. 174–177. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.10.031>
- Tondo L., Lepri B., Cruz N. Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients // Acta Psychiatr Scand. – 2010. – Vol. 121. – Pp. 446–452. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01523.x>
- Chou K.L., Mackenzie C.S., Liang K., Sareen J. Three-year incidence and predictors of first-onset of DSM-IV mood, anxiety, and substance use disorders in older adults: Results from wave 2 of the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions // J Clin Psychiatry. – 2011. – Vol. 72 (2). – Pp. 144–155. – <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05618gry>
- Mathieu F., Dizier M.H., Etain B. et al. European collaborative study of early-onset bipolar disorder: evidence for genetic heterogeneity on 2q14 according to age at onset // Am J Med. 2010. – Genet B. Neuropsychiatr Genet 153B (8). – Pp. 1425–1433. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31121>
- Benazzi F. Bipolar II disorder : Epidemiology, diagnosis and management // CNS Drugs. – 2007. – Vol. 21, no. 9. – Pp. 727–740. – <https://doi.org/10.2165/00023210-200721090-00003>
- Wilde A., Chan H.N., Rahman B. et al. A meta-analysis of the risk of major affective disorder in relatives of individuals affected by major depressive disorder or bipolar disorder // J Affect Disord. – 2014. – Vol. 158. – Pp. 37–47. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.01.014>
- Sharma V., Burt V.K. DSM-V: Modifying the postpartum-onset specifier to include hypomania // Arch Women's Ment Health. – 2011. – Vol. 14 (1). – Pp. 67–69. – <https://doi.org/10.1007/s00737-010-0182-2>
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder // Arch Gen Psychiatry. – 2002. – Vol. 59 (6). – Pp. 530–537. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.6.530>
- Post R.M., Denicoff K.D., Leverich G.S. et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64 (6). – Pp. 680–690. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0610>

21. Altshuler L.L., Kupka R.W., Helleman G. et al. Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation bipolar treatment outcome network // *Am J Psychiatry*. – 2010. – Vol. 167 (6). – Pp. 708–715. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.10.1089>
22. McIntyre R.S. Improving the early recognition and diagnosis of bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2014, Feb. – Vol. 75 (2). – eO3. – <https://doi.org/10.4088/JCP.13010tx1c>
23. Suppes T., Mintz J., McElroy S.L. et al. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: A sex-specific phenomenon // *Arch Gen Psychiatry*. – 2005. Vol. 62 (10). – Pp. 1089–1096. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.10.1089>
24. Angst J., Cui L., Swendsen J. et al. Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication // *Am J Psychiatry*. – 2010. Vol. 167 (10). – Pp. 1194–1201. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09071011>
25. Merikangas K.R., Jin R., He J.P. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative // *Arch Gen Psychiatry*. – 2011. – Vol. 68 (3). – Pp. 241–251. – <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00810.x>
26. McElroy S.L., Frye M.A., Helleman G. et al. Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder // *J Affect Disord*. – 2011. – Vol. 128 (3). – Pp. 191–198.
27. Mantere O., Isomets E., Ketokivi M. et al. A prospective latent analyses study of psychiatric comorbidity of DSM-I bipolar I and II disorders // *Bipolar Disord*. – 2010. – Vol. 12 (3). – Pp. 271–284.
28. Hirschfeld R.M., Vornik L.A. Recognition and diagnosis of bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65, suppl. 15. – Pp. 5–9.
29. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – Вып. 2. – С. 2–14.
30. Mosolov S., Ushkalova A., Kostjukova E., Shafarenko A., Alfimov P., Kostjukova A., Jules A. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Bipolar Disord*. – 2014, Jun. – Vol. 16 (4). – Pp. 389–399. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12192>
31. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. современная диагностика и терапия биполярного аффективного расстройства: от доказательных научных исследований к клинической практике // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике*. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 491–528.
32. Bowden C.L. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression // *Psychiatr Serv*. – 2001. – Vol. 52 (1). – Pp. 51–55. – <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.1.51>
33. Akiskal H.S., Pinto G. The evolving bipolar spectrum: Prototypes I, II, III and IV. The Psychiatric clinics of North America // Akiskal H. (ed.). Bipolarity: Beyond classic mania. – Saunders Co., Philadelphia. – 1999. – Vol. 22, no. 3, Sept. – Pp. 517–535. – [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70093-9](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70093-9)
34. Brancati G.E., Vieta E., Azorin J.-M. et al. The role of overlapping excitatory symptoms in major depression: are they relevant for the diagnosis of mixed state? // *Journal of Psychiatry Research*. – 2019. – Vol. 115. – Pp. 151–157. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.014>
35. Barbuti M., Mainardi C., Pacchiarotti I. et al. The role of different patterns of psychomotor symptoms in major depressive episode: pooled analysis of the BRIDGE and BRIDGE-II-MIX cohorts // *Bipolar Disorders*. – 2019. – Vol. 21. – Pp. 785–793. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12816>
36. Tan T.L., Kales J.D., Kales A., Soldatos C.R., Bixler E.D. Biopsychobehavioral correlates of insomnia, IV: Diagnosis based on DSM-III // *American Journal of Psychiatry*. – 1984. – Vol. 141. – Pp. 357–362. – <https://doi.org/10.1176/ajp.141.3.357>
37. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013 // *Bipolar Disord*. – 2013. – Vol. 15 (1). – Pp. 1–44. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12025>
38. Ghaemi S.N., Boiman E., Goodwin F.K. Insight and outcome in bipolar, unipolar, and anxiety disorders // *Compr Psychiatry*. – 2000. – Vol. 41. – Pp. 167–171. – [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(00\)90043-9](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(00)90043-9)
39. MacQueen G.M., Young L.T. Bipolar II disorder: Symptoms, course, and response to treatment // *Psychiatr Serv*. – 2001. – Vol. 52. – Pp. 358–361. – <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.3.358>
40. Novick D.M., Swartz H.A., Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: A review and meta-analysis of the evidence // *Bipolar Disord*. – 2010. – Vol. 12, no. 1. – Pp. 1–9. – <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00786.x>
41. Holma K.M., Haukka J., Suominen K. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder // *Bipolar Disord*. – 2014, Sep. – Vol. 16 (6). – Pp. 652–661. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12195>
42. Rihmer Z., Gonda X. The effect of pharmacotherapy on suicide rates in bipolar patients // *CNS Neurosci Ther*. – 2012. – Vol. 18, no. 3. – Pp. 238–242. – <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2011.00261.x>
43. Tondo L., Lepri B., Baldessarini R.J. Suicidal risks among 2826 Sardinian major affective disorder patients // *Acta Psychiatr Scand*. – 2007. – Vol. 116 (6). – Pp. 419–428. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01066.x>
44. Angst J., Adolfsson R., Benazzi F. et al. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients // *J Affect Disord*. – 2005. – Vol. 88, no. 2. – Pp. 217–233. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.05.011>
45. Forty L., Smith D., Jones L. et al. Identifying hypomanic features in major depressive disorder using the hypomania checklist (HCL-32) // *J Affect Disord*. – 2009. – Vol. 114 (1–3). – Pp. 68–73. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.07.017>
21. Altshuler L.L., Kupka R.W., Helleman G. et al. Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation bipolar treatment outcome network // *Am J Psychiatry*. – 2010. – Vol. 167 (6). – Pp. 708–715. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.10.1089>
22. McIntyre R.S. Improving the early recognition and diagnosis of bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2014, Feb. – Vol. 75 (2). – eO3. – <https://doi.org/10.4088/JCP.13010tx1c>
23. Suppes T., Mintz J., McElroy S.L. et al. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: A sex-specific phenomenon // *Arch Gen Psychiatry*. – 2005. Vol. 62 (10). – Pp. 1089–1096. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.10.1089>
24. Angst J., Cui L., Swendsen J. et al. Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication // *Am J Psychiatry*. – 2010. Vol. 167 (10). – Pp. 1194–1201. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09071011>
25. Merikangas K.R., Jin R., He J.P. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative // *Arch Gen Psychiatry*. – 2011. – Vol. 68 (3). – Pp. 241–251. – <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00810.x>
26. McElroy S.L., Frye M.A., Helleman G. et al. Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder // *J Affect Disord*. – 2011. – Vol. 128 (3). – Pp. 191–198.
27. Mantere O., Isomets E., Ketokivi M. et al. A prospective latent analyses study of psychiatric comorbidity of DSM-I bipolar I and II disorders // *Bipolar Disord*. – 2010. – Vol. 12 (3). – Pp. 271–284.
28. Hirschfeld R.M., Vornik L.A. Recognition and diagnosis of bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65, suppl. 15. – Pp. 5–9.
29. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostjukova E.G., Shafarenko A.A., Alfimov P.V., Kostjukova A.B. Diagnostika bipojarnogo afektivnogo rasstrojstva II tipa sredi pacientov s tekushim diaznozom rekurrentnogo depressivnogo rasstrojstva // *Sovremennaja Terapija Psichiceskih Rasstrojstv*. – 2014. – Vyp. 2. – S. 2–14.
30. Mosolov S., Ushkalova A., Kostjukova E., Shafarenko A., Alfimov P., Kostjukova A., Jules A. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Bipolar Disord*. – 2014, Jun. – Vol. 16 (4). – Pp. 389–399. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12192>
31. Kostjukova E.G., Mosolov S.N. sovremennaja diagnostika i terapija bipojarnogo afektivnogo rasstrojstva: ot dokazatel'nyh nauchnyh issledovanij k kliniceskoj praktike // *Biologiceskie metody terapii psichiceskih rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina – kliniceskoj praktike*. – M.: Social'no-politiceskaja mysl', 2012. – S. 491–528.
32. Bowden C.L. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression // *Psychiatr Serv*. – 2001. – Vol. 52 (1). – Pp. 51–55. – <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.1.51>
33. Akiskal H.S., Pinto G. The evolving bipolar spectrum: Prototypes I, II, III and IV. The Psychiatric clinics of North America // Akiskal H. (ed.). Bipolarity: Beyond classic mania. – Saunders Co., Philadelphia. – 1999. – Vol. 22, no. 3, Sept. – Pp. 517–535. – [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70093-9](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70093-9)
34. Brancati G.E., Vieta E., Azorin J.-M. et al. The role of overlapping excitatory symptoms in major depression: are they relevant for the diagnosis of mixed state? // *Journal of Psychiatry Research*. – 2019. – Vol. 115. – Pp. 151–157. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.014>
35. Barbuti M., Mainardi C., Pacchiarotti I. et al. The role of different patterns of psychomotor symptoms in major depressive episode: pooled analysis of the BRIDGE and BRIDGE-II-MIX cohorts // *Bipolar Disorders*. – 2019. – Vol. 21. – Pp. 785–793. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12816>
36. Tan T.L., Kales J.D., Kales A., Soldatos C.R., Bixler E.D. Biopsychobehavioral correlates of insomnia, IV: Diagnosis based on DSM-III // *American Journal of Psychiatry*. – 1984. – Vol. 141. – Pp. 357–362. – <https://doi.org/10.1176/ajp.141.3.357>
37. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013 // *Bipolar Disord*. – 2013. – Vol. 15 (1). – Pp. 1–44. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12025>
38. Ghaemi S.N., Boiman E., Goodwin F.K. Insight and outcome in bipolar, unipolar, and anxiety disorders // *Compr Psychiatry*. – 2000. – Vol. 41. – Pp. 167–171. – [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(00\)90043-9](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(00)90043-9)
39. MacQueen G.M., Young L.T. Bipolar II disorder: Symptoms, course, and response to treatment // *Psychiatr Serv*. – 2001. – Vol. 52. – Pp. 358–361. – <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.3.358>
40. Novick D.M., Swartz H.A., Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: A review and meta-analysis of the evidence // *Bipolar Disord*. – 2010. – Vol. 12, no. 1. – Pp. 1–9. – <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00786.x>
41. Holma K.M., Haukka J., Suominen K. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder // *Bipolar Disord*. – 2014, Sep. – Vol. 16 (6). – Pp. 652–661. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12195>
42. Rihmer Z., Gonda X. The effect of pharmacotherapy on suicide rates in bipolar patients // *CNS Neurosci Ther*. – 2012. – Vol. 18, no. 3. – Pp. 238–242. – <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2011.00261.x>
43. Tondo L., Lepri B., Baldessarini R.J. Suicidal risks among 2826 Sardinian major affective disorder patients // *Acta Psychiatr Scand*. – 2007. – Vol. 116 (6). – Pp. 419–428. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01066.x>
44. Angst J., Adolfsson R., Benazzi F. et al. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients // *J Affect Disord*. – 2005. – Vol. 88, no. 2. – Pp. 217–233. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.05.011>
45. Forty L., Smith D., Jones L. et al. Identifying hypomanic features in major depressive disorder using the hypomania checklist (HCL-32) // *J Affect Disord*. – 2009. – Vol. 114 (1–3). – Pp. 68–73. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.07.017>

46. Meyer T.D., Hammelstein P., Nilsson L.G. et al. The Hypomania Checklist (HCL-32): Its factorial structure and association to indices of impairment in German and Swedish non-clinical samples // *Compr Psychiatry*. – 2007, Jan-Feb. – Vol. 48 (1). – Pp. 79–87. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2006.07.001>
47. Yang H.C., Xiang Y.T., Liu T.B. et al. Hypomanic symptoms assessed by the HCL-32 in patients with major depressive disorder: A multicenter trial across China // *Affect Disord*. – 2012. – Vol. 143 (1–3). – Pp. 203–207. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.002>
48. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostjukova E.G., Shafarenko A.A., Alfimov P.V., Kostjukova A.B., Angst J. Validation of the Russian version of the hypomania checklist (HCL-32) for the detection of bipolar ii disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Journal of Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 155, no 1. – Pp. 90–95. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.029>
49. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б., Курсаков А.А., Образцова Л.В. Валидизация российской версии опросника HCL-32 для выявления пациентов с биполярным аффективным расстройством II типа среди больных, наблюдающихся с диагнозом рекуррентного депрессивного эпизода // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2015. – № 1. – С. 21–30.
50. Mosolov S., Yaltonskaya P., Senko O., Angst J. Validation of the Russian version of the hypomania check list (HCL-33) for the detection of bipolar disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *J Affect Disord Rep*. – 2021. – Vol. 4. – Art. 100086. – <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100086>
51. Poon Y., Chung K.F., Tso K.C. et al. The use of Mood Disorder Questionnaire, Hypomania Checklist-32 and clinical predictors for screening previously unrecognised bipolar disorder in a general psychiatric setting // *Psychiatry Res*. – 2012. – Vol. 195 (3). – Pp.111–117. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.07.014>
52. Мосолов С.Н., Ялтонская П.А., Сенко О.В., Курсаков А.А., Алфимов П.В., Анст Ж. Выявление гипомании у пациентов с рекуррентной депрессией с помощью нового опросника HCL-33 // *Российский психиатрический журнал*. – 2021. – № 6. – С. 59–69.
53. Motahari-Nezhad H., Fgaier M., Mahdi Abid M., Pe ntek M., Gula csi L., Zrubka Z. Digital biomarker-based studies: scoping review of systematic reviews // *JMIR Mhealth Uhealth*. – 2022, Oct. – Vol. 10 (10). – e35722. – <https://doi.org/10.2196/35722>
54. Vieta E., Berk M., Schulze T.G., Carvalho A.F., Suppes T., Calabrese J.R. et al. Bipolar disorders // *Nat Rev Dis Primers*. – 2018, Mar. – Vol. 4. – Art. 18008. – <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.8>
55. Carvalho A.F., Firth J., Vieta E. Bipolar disorder // *N Engl J Med*. – 2020, Jul. – Vol. 383 (1). – Pp. 58–66. – <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193>
56. Otte C., Gold S.M., Penninx B.W., Pariante C.M., Etkin A., Fava M. et al. Major depressive disorder // *Nat Rev Dis Primers*. – 2016, Sep. – Vol. 2. – Art. 16065. – <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
57. Jain S.H., Powers B.W., Hawkins J.B., Brownstein J.S. The digital phenotype // *Nat Biotechnol*. – 2015, May. – Vol. 33 (5). – Pp. 462–463. – <https://doi.org/10.1038/nbt.3223>
58. Hidalgo-Mazzei D., Young A.H., Vieta E., Colom F. Behavioural biomarkers and mobile mental health: a new paradigm // *Int J Bipolar Disord*. – 2018, May. – Vol. 6 (1). – Art. 9. – <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0119-7>
59. Sheikh M., Gasse M., Kyriacou P.A. Wearable, environmental, and smartphone-based passive sensing for mental health monitoring // *Front Digit Health*. – 2021, Apr. – Vol. 3. – Art. 662811. – <https://doi.org/10.3389/fgdth.2021.662811>
60. Insel T.R. Digital phenotyping: technology for a new science of behavior // *JAMA*. – 2017, Oct. – Vol. 318 (13). – Pp. 1215–1216. – <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11295>
61. Salagre E., Vieta E. Precision psychiatry: complex problems require complex solutions // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2021, Nov. – Vol. 52. – Pp. 94–95. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.07.003>
62. Abd-Alrazaq A., AlSaad R., Aziz S., Ahmed A., Denecke K., Househ M. et al. Wearable artificial intelligence for anxiety and depression: scoping review // *J Med Internet Res*. – 2023, Jan. – Vol. 25. – e42672. – <https://doi.org/10.2196/42672>
63. Germini F., Noronha N., Borg Debono V., Abraham Philip B., Pete D., Navarro T. et al. Accuracy and acceptability of wrist-wearable activity-tracking devices: systematic review of the literature // *J Med Internet Res*. – 2022, Jan. – Vol. 24 (1). – e30791. – <https://doi.org/10.2196/30791>
64. De Angel V., Adeleye F., Zhang Y., Cummins N., Munir S., Lewis S. et al. The feasibility of implementing remote measurement technologies in psychological treatment for depression: mixed methods study on engagement // *JMIR Ment Health*. – 2023, Jan. – Vol. 10. – e42866. – <https://doi.org/10.2196/42866>
65. Lu L., Zhang J., Xie Y., Gao F., Xu S., Wu X. et al. Wearable health devices in health care: narrative systematic review // *JMIR Mhealth Uhealth*. – 2020, Nov. – Vol. 8 (11). – e18907. – <https://doi.org/10.2196/18907>
66. De Loeff P., Duursma R., Noordzij M., Taylor S., Jaques N., Scheepers F. et al. Wearables: an R package with accompanying shiny application for signal analysis of a wearable device targeted at clinicians and researchers // *Front Behav Neurosci*. – 2022, Jun. – Vol. 16. – Art. 856544. – <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.856544>
67. Geoffroy P.A., Scott J., Boudebasse C., Lajnef M., Henry C., Leboyer M. et al. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies // *Acta Psychiatr Scand*. – 2015, Feb. – Vol. 131 (2). – Pp. 89–99. – <https://doi.org/10.1111/acps.12367>
68. Rykov Y., Thach T.G., Bojic I., Christopoulos G., Car J. Digital biomarkers for depression screening with wearable devices: cross-sectional study with machine learning modeling // *JMIR Mhealth Uhealth*. – 2021, Oct. – Vol. 9 (10). – e24872. – <https://doi.org/10.2196/24872>
69. Jacobson N.C., Weingarden H., Wilhelm S. Digital biomarkers of mood disorders and symptom change // *NPJ Digit Med*. – 2019, Feb. – Vol. 2. – Art. 3. – <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0078-0>
70. Faurholt-Jepsen M., Kessing L.V., Munkholm K. Heart rate variability in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2017, Feb. – Vol. 73. – Pp. 68–80. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.007>
46. Meyer T.D., Hammelstein P., Nilsson L.G. et al. The Hypomania Checklist (HCL-32): Its factorial structure and association to indices of impairment in German and Swedish non-clinical samples // *Compr Psychiatry*. – 2007, Jan-Feb. – Vol. 48 (1). – Pp. 79–87. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2006.07.001>
47. Yang H.C., Xiang Y.T., Liu T.B. et al. Hypomanic symptoms assessed by the HCL-32 in patients with major depressive disorder: A multicenter trial across China // *Affect Disord*. – 2012. – Vol. 143 (1–3). – Pp. 203–207. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.002>
48. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostjukova E.G., Shafarenko A.A., Alfimov P.V., Kostjukova A.B., Angst J. Validation of the Russian version of the hypomania checklist (HCL-32) for the detection of bipolar ii disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Journal of Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 155, no 1. – Pp. 90–95. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.029>
49. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostjukova E.G., Shafarenko A.A., Alfimov P.V., Kostjukova A.B., Kursakov A.A., Obrazcova L.V. Validizacija rossijskoj versii oprosnika HCL-32 dlja vyjavlenija pacientov s bipoljarnym afektivnym rasstrojstvom II tipa sredi bol'nyh, nabljudajushhsja s diagnozom rekurrentnogo depressivnogo jepizoda // *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. – 2015. – № 1. – S. 21–30.
50. Mosolov S., Yaltonskaya P., Senko O., Angst J. Validation of the Russian version of the hypomania check list (HCL-33) for the detection of bipolar disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *J Affect Disord Rep*. – 2021. – Vol. 4. – Art. 100086. – <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100086>
51. Poon Y., Chung K.F., Tso K.C. et al. The use of Mood Disorder Questionnaire, Hypomania Checklist-32 and clinical predictors for screening previously unrecognised bipolar disorder in a general psychiatric setting // *Psychiatry Res*. – 2012. – Vol. 195 (3). – Pp.111–117. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.07.014>
52. Mosolov S.N., Yaltonskaja P.A., Sen'ko O.V., Kursakov A.A., Alfimov P.V., Angst Zh. Vyjavlenie hipomani u pacientov s rekurrentnoj depressiej s pomoshh'ju novogo oprosnika HCL-33 // *Rossijskij psihiatricheskij zhurnal*. – 2021. – № 6. – S. 59–69.
53. Motahari-Nezhad H., Fgaier M., Mahdi Abid M., Pe ntek M., Gula csi L., Zrubka Z. Digital biomarker-based studies: scoping review of systematic reviews // *JMIR Mhealth Uhealth*. – 2022, Oct. – Vol. 10 (10). – e35722. – <https://doi.org/10.2196/35722>
54. Vieta E., Berk M., Schulze T.G., Carvalho A.F., Suppes T., Calabrese J.R. et al. Bipolar disorders // *Nat Rev Dis Primers*. – 2018, Mar. – Vol. 4. – Art. 18008. – <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.8>
55. Carvalho A.F., Firth J., Vieta E. Bipolar disorder // *N Engl J Med*. – 2020, Jul. – Vol. 383 (1). – Pp. 58–66. – <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193>
56. Otte C., Gold S.M., Penninx B.W., Pariante C.M., Etkin A., Fava M. et al. Major depressive disorder // *Nat Rev Dis Primers*. – 2016, Sep. – Vol. 2. – Art. 16065. – <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
57. Jain S.H., Powers B.W., Hawkins J.B., Brownstein J.S. The digital phenotype // *Nat Biotechnol*. – 2015, May. – Vol. 33 (5). – Pp. 462–463. – <https://doi.org/10.1038/nbt.3223>
58. Hidalgo-Mazzei D., Young A.H., Vieta E., Colom F. Behavioural biomarkers and mobile mental health: a new paradigm // *Int J Bipolar Disord*. – 2018, May. – Vol. 6 (1). – Art. 9. – <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0119-7>
59. Sheikh M., Gasse M., Kyriacou P.A. Wearable, environmental, and smartphone-based passive sensing for mental health monitoring // *Front Digit Health*. – 2021, Apr. – Vol. 3. – Art. 662811. – <https://doi.org/10.3389/fgdth.2021.662811>
60. Insel T.R. Digital phenotyping: technology for a new science of behavior // *JAMA*. – 2017, Oct. – Vol. 318 (13). – Pp. 1215–1216. – <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11295>
61. Salagre E., Vieta E. Precision psychiatry: complex problems require complex solutions // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2021, Nov. – Vol. 52. – Pp. 94–95. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.07.003>
62. Abd-Alrazaq A., AlSaad R., Aziz S., Ahmed A., Denecke K., Househ M. et al. Wearable artificial intelligence for anxiety and depression: scoping review // *J Med Internet Res*. – 2023, Jan. – Vol. 25. – e42672. – <https://doi.org/10.2196/42672>
63. Germini F., Noronha N., Borg Debono V., Abraham Philip B., Pete D., Navarro T. et al. Accuracy and acceptability of wrist-wearable activity-tracking devices: systematic review of the literature // *J Med Internet Res*. – 2022, Jan. – Vol. 24 (1). – e30791. – <https://doi.org/10.2196/30791>
64. De Angel V., Adeleye F., Zhang Y., Cummins N., Munir S., Lewis S. et al. The feasibility of implementing remote measurement technologies in psychological treatment for depression: mixed methods study on engagement // *JMIR Ment Health*. – 2023, Jan. – Vol. 10. – e42866. – <https://doi.org/10.2196/42866>
65. Lu L., Zhang J., Xie Y., Gao F., Xu S., Wu X. et al. Wearable health devices in health care: narrative systematic review // *JMIR Mhealth Uhealth*. – 2020, Nov. – Vol. 8 (11). – e18907. – <https://doi.org/10.2196/18907>
66. De Loeff P., Duursma R., Noordzij M., Taylor S., Jaques N., Scheepers F. et al. Wearables: an R package with accompanying shiny application for signal analysis of a wearable device targeted at clinicians and researchers // *Front Behav Neurosci*. – 2022, Jun. – Vol. 16. – Art. 856544. – <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.856544>
67. Geoffroy P.A., Scott J., Boudebasse C., Lajnef M., Henry C., Leboyer M. et al. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies // *Acta Psychiatr Scand*. – 2015, Feb. – Vol. 131 (2). – Pp. 89–99. – <https://doi.org/10.1111/acps.12367>
68. Rykov Y., Thach T.G., Bojic I., Christopoulos G., Car J. Digital biomarkers for depression screening with wearable devices: cross-sectional study with machine learning modeling // *JMIR Mhealth Uhealth*. – 2021, Oct. – Vol. 9 (10). – e24872. – <https://doi.org/10.2196/24872>
69. Jacobson N.C., Weingarden H., Wilhelm S. Digital biomarkers of mood disorders and symptom change // *NPJ Digit Med*. – 2019, Feb. – Vol. 2. – Art. 3. – <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0078-0>
70. Faurholt-Jepsen M., Kessing L.V., Munkholm K. Heart rate variability in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2017, Feb. – Vol. 73. – Pp. 68–80. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.007>

71. Faurholt-Jepsen M., Brage S., Kessing L.V., Munkholm K. State-related differences in heart rate variability in bipolar disorder // *J Psychiatr Res.* – 2017, Jan. – Vol. 84. – Pp. 169–173. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.005>
72. Iacono W.G., Lykken D.T., Pelloquin L.J., Lumry A.E., Valentine R.H., Tuason V.B. Electrodermal activity in euthymic unipolar and bipolar affective disorders. A possible marker for depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1983, May. – Vol. 40 (5). – Pp. 557–565. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790050083010>
73. Sarchiapone M., Gramaglia C., Iosue M., Carli V., Mandelli L., Serretti A. et al. The association between electrodermal activity (EDA), depression and suicidal behaviour: A systematic review and narrative synthesis // *BMC Psychiatry.* – 2018, Jan. – Vol. 18 (1). – Art. 22. – <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1551-4>
74. Greco A., Valenza G., Lanata A., Rota G., Scilingo E.P. Electrodermal activity in bipolar patients during affective elicitation // *IEEE J Biomed Health Inform.* – 2014, Nov. – Vol. 18 (6). – Pp. 1865–1873. – <https://doi.org/10.1109/JBHI.2014.2300940>
75. Bai R., Xiao L., Guo Y., Zhu X., Li N., Wang Y. et al. Tracking and monitoring mood stability of patients with major depressive disorder by machine learning models using passive digital data: prospective naturalistic multicenter study // *JMIR Mhealth Uhealth.* – 2021, Mar. – Vol. 9 (3). – e24365. – <https://doi.org/10.2196/24365>
76. Tazawa Y., Liang K.C., Yoshimura M., Kitazawa M., Kaise Y., Takamiya A. et al. Evaluating depression with multimodal wristband-type wearable device: screening and assessing patient severity utilizing machine-learning // *Heliyon.* – 2020, Feb. – Vol. 6 (2). – e03274. – <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03274>
77. Vieta E., Calabrese J.R., Goikolea J.M. et al. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: A randomized, double-blind, placebo controlled study // *Bipolar Disord.* – 2007. – Vol. 9. – Pp. 413–425. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.02.028>
78. Vieta E., Berk M., Wang W. et al. Predominant polarity as an outcome predictor in a controlled treatment trial for depression in bipolar I disorder patients // *J Affect Disord.* – 2009. – Vol. 119. – Pp. 22–27. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.02.028>
79. Keck P.E., McElroy S.L., Strakowski S.M. et al. Outcome and comorbidity in first-episode compared with multiple-episode mania // *J Nerv Ment Dis.* – 1995. – Vol. 183. – Pp. 320–324. – <https://doi.org/10.1097/00005053-199505000-00008>
80. Post R.M., Rubinow D.R., Ballenger J.C. Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective illness // *Br J Psychiatry.* – 1986. – Vol. 149. – Pp. 191–201. – <https://doi.org/10.1192/bjp.149.2.191>
81. Kraepelin E. Manic-Depressive insanity and paranoia. – Edinburgh: E & S Livingstone, 1921.
82. Angst J. Course of affective disorders. In: van Praag H.M., Lader H.M., Rafaelson O.J., Sachar E.J. (eds.) *Handbook of Biological Psychiatry.* – New York: Marcel Dekker, 1981. – Pp. 225–242.
83. Post R.M., Rubinow D.R., Ballenger J.C. Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective illness // *Br J Psychiatry.* – 1986. – Vol. 149. – Pp. 191–201. – <https://doi.org/10.1192/bjp.149.2.191>
84. Goodwin G.M., Martinez-Aran A., Glahn D.C. et al. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Neurodevelopment or Neurodegeneration? An ECNP expert meeting report // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 18. – Pp. 787–793. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.07.005>
85. Goldberg J.F., Harrow M. A 15-year prospective follow-up of bipolar affective disorders: Comparisons with unipolar nonpsychotic depression // *Bipolar Disord.* – 2011, Mar. – Vol. 13 (2). – Pp. 155–163. – <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00903.x>
86. Wong M.M. Management of Bipolar II Disorder // *Indian J Psychol Med.* – 2011, Jan. – Vol. 33 (1). – Pp. 18–28. – <https://doi.org/10.4103/0253-7176.85391>
87. Suppes T., Denney E.B. Evidence-based long-term treatment of bipolar II disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63, suppl. 10. – Pp. 29–33.
88. Koukopoulos A., Reginaldi D., Tondo L., Visioli C., Baldessarini R.J. Course sequences in bipolar disorder: depressions preceding or following manias or hypomanias // *J Affect Disord.* – 2013, Oct. – Vol. 151 (1). – Pp. 105–110. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.059>
89. Van Lieshout R.J., MacQueen G.M. Efficacy and acceptability of mood stabilisers in the treatment of acute bipolar depression: systematic review // *Br J Psychiatry.* – 2010, Apr. – Vol. 196 (4). – Pp. 266–273. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.057612>
90. Goodwin F.K., Murphy D.L., Dunner D.L., Bunney W.E. Jr. Lithium response in unipolar versus bipolar depression // *Am J Psychiatry.* – 1972. – Vol. 129 (1). – Pp. 44–47. – <https://doi.org/10.1176/ajp.129.1.44>
91. Mendels J., Johnson F.N. (ed.). *Lithium in the acute treatment of depressive states in Lithium research and therapy.* – London: Academic Press; 1975.
92. Cipriani A., Pretty H., Hawton K., Geddes J.R. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: A systematic review of randomized trials // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – Pp. 1805–1819. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1805>
93. Nemeroff C.B., Evans D.L., Gyulai L. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression // *Am J Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158 (6). – Pp. 906–912. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.906>
94. Albert U., de Cori D., Blengino G. et al. Lithium treatment and potential long-term side effects: a systematic review of the literature // *Riv Psichiatr.* – 2014, Jan-Feb. – Vol. 49 (1). – Pp. 12–21. – <https://doi.org/10.1708/1407.15620>
95. Van der Loos M.L., Mulder P.G., Hartong E.G. et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70 (2). – Pp. 223–231. – <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04152>
96. Baron M., Gershon E.S., Rudy V. et al. Lithium carbonate response in depression. Prediction by unipolar/bipolar illness, average-evoked response, catechol-O-methyl transferase, and family history // *Arch Gen Psychiatry.* – 1975. – Vol. 32 (9). – Pp. 1107–1111. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1975.01760270039003>
71. Faurholt-Jepsen M., Brage S., Kessing L.V., Munkholm K. State-related differences in heart rate variability in bipolar disorder // *J Psychiatr Res.* – 2017, Jan. – Vol. 84. – Pp. 169–173. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.005>
72. Iacono W.G., Lykken D.T., Pelloquin L.J., Lumry A.E., Valentine R.H., Tuason V.B. Electrodermal activity in euthymic unipolar and bipolar affective disorders. A possible marker for depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1983, May. – Vol. 40 (5). – Pp. 557–565. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790050083010>
73. Sarchiapone M., Gramaglia C., Iosue M., Carli V., Mandelli L., Serretti A. et al. The association between electrodermal activity (EDA), depression and suicidal behaviour: A systematic review and narrative synthesis // *BMC Psychiatry.* – 2018, Jan. – Vol. 18 (1). – Art. 22. – <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1551-4>
74. Greco A., Valenza G., Lanata A., Rota G., Scilingo E.P. Electrodermal activity in bipolar patients during affective elicitation // *IEEE J Biomed Health Inform.* – 2014, Nov. – Vol. 18 (6). – Pp. 1865–1873. – <https://doi.org/10.1109/JBHI.2014.2300940>
75. Bai R., Xiao L., Guo Y., Zhu X., Li N., Wang Y. et al. Tracking and monitoring mood stability of patients with major depressive disorder by machine learning models using passive digital data: prospective naturalistic multicenter study // *JMIR Mhealth Uhealth.* – 2021, Mar. – Vol. 9 (3). – e24365. – <https://doi.org/10.2196/24365>
76. Tazawa Y., Liang K.C., Yoshimura M., Kitazawa M., Kaise Y., Takamiya A. et al. Evaluating depression with multimodal wristband-type wearable device: screening and assessing patient severity utilizing machine-learning // *Heliyon.* – 2020, Feb. – Vol. 6 (2). – e03274. – <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03274>
77. Vieta E., Calabrese J.R., Goikolea J.M. et al. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: A randomized, double-blind, placebo controlled study // *Bipolar Disord.* – 2007. – Vol. 9. – Pp. 413–425. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.02.028>
78. Vieta E., Berk M., Wang W. et al. Predominant polarity as an outcome predictor in a controlled treatment trial for depression in bipolar I disorder patients // *J Affect Disord.* – 2009. – Vol. 119. – Pp. 22–27. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.02.028>
79. Keck P.E., McElroy S.L., Strakowski S.M. et al. Outcome and comorbidity in first-episode compared with multiple-episode mania // *J Nerv Ment Dis.* – 1995. – Vol. 183. – Pp. 320–324. – <https://doi.org/10.1097/00005053-199505000-00008>
80. Post R.M., Rubinow D.R., Ballenger J.C. Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective illness // *Br J Psychiatry.* – 1986. – Vol. 149. – Pp. 191–201. – <https://doi.org/10.1192/bjp.149.2.191>
81. Kraepelin E. Manic-Depressive insanity and paranoia. – Edinburgh: E & S Livingstone, 1921.
82. Angst J. Course of affective disorders. In: van Praag H.M., Lader H.M., Rafaelson O.J., Sachar E.J. (eds.) *Handbook of Biological Psychiatry.* – New York: Marcel Dekker, 1981. – Pp. 225–242.
83. Post R.M., Rubinow D.R., Ballenger J.C. Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective illness // *Br J Psychiatry.* – 1986. – Vol. 149. – Pp. 191–201. – <https://doi.org/10.1192/bjp.149.2.191>
84. Goodwin G.M., Martinez-Aran A., Glahn D.C. et al. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Neurodevelopment or Neurodegeneration? An ECNP expert meeting report // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 18. – Pp. 787–793. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.07.005>
85. Goldberg J.F., Harrow M. A 15-year prospective follow-up of bipolar affective disorders: Comparisons with unipolar nonpsychotic depression // *Bipolar Disord.* – 2011, Mar. – Vol. 13 (2). – Pp. 155–163. – <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00903.x>
86. Wong M.M. Management of Bipolar II Disorder // *Indian J Psychol Med.* – 2011, Jan. – Vol. 33 (1). – Pp. 18–28. – <https://doi.org/10.4103/0253-7176.85391>
87. Suppes T., Denney E.B. Evidence-based long-term treatment of bipolar II disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63, suppl. 10. – Pp. 29–33.
88. Koukopoulos A., Reginaldi D., Tondo L., Visioli C., Baldessarini R.J. Course sequences in bipolar disorder: depressions preceding or following manias or hypomanias // *J Affect Disord.* – 2013, Oct. – Vol. 151 (1). – Pp. 105–110. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.059>
89. Van Lieshout R.J., MacQueen G.M. Efficacy and acceptability of mood stabilisers in the treatment of acute bipolar depression: systematic review // *Br J Psychiatry.* – 2010, Apr. – Vol. 196 (4). – Pp. 266–273. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.057612>
90. Goodwin F.K., Murphy D.L., Dunner D.L., Bunney W.E. Jr. Lithium response in unipolar versus bipolar depression // *Am J Psychiatry.* – 1972. – Vol. 129 (1). – Pp. 44–47. – <https://doi.org/10.1176/ajp.129.1.44>
91. Mendels J., Johnson F.N. (ed.). *Lithium in the acute treatment of depressive states in Lithium research and therapy.* – London: Academic Press; 1975.
92. Cipriani A., Pretty H., Hawton K., Geddes J.R. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: A systematic review of randomized trials // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – Pp. 1805–1819. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1805>
93. Nemeroff C.B., Evans D.L., Gyulai L. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression // *Am J Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158 (6). – Pp. 906–912. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.906>
94. Albert U., de Cori D., Blengino G. et al. Lithium treatment and potential long-term side effects: a systematic review of the literature // *Riv Psichiatr.* – 2014, Jan-Feb. – Vol. 49 (1). – Pp. 12–21. – <https://doi.org/10.1708/1407.15620>
95. Van der Loos M.L., Mulder P.G., Hartong E.G. et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70 (2). – Pp. 223–231. – <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04152>
96. Baron M., Gershon E.S., Rudy V. et al. Lithium carbonate response in depression. Prediction by unipolar/bipolar illness, average-evoked response, catechol-O-methyl transferase, and family history // *Arch Gen Psychiatry.* – 1975. – Vol. 32 (9). – Pp. 1107–1111. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1975.01760270039003>

97. Donnelly E.F., Goodwin F.K., Waldman I.N. et al. Prediction of antidepressant responses to lithium // *Am J Psychiatry*. – 1978. – Vol. 135 (5). – Pp. 552–556. – <https://doi.org/10.1176/ajp.135.5.552>
98. Goodwin F.K., Murphy D.L., Bunney W.E. Jr. Lithium-carbonate treatment in depression and mania. A longitudinal double-blind study // *Arch Gen Psychiatry*. – 1969. – Vol. 21 (4). – Pp. 486–496. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1969.01740220102012>
99. Goodwin F.K., Murphy D.L., Dunner D.L. et al. Lithium response in unipolar versus bipolar depression // *Am J Psychiatry*. – 1972. – Vol. 129 (1). – Pp. 44–47. – <https://doi.org/10.1176/ajp.129.1.44>
100. Suppes T., Marangell L.B., Bernstein I.H. et al. A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression // *J Affect Disord*. – 2008. – Vol. 111 (2–3). – Pp. 334–343. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.02.004>
101. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *British Journal of Psychiatry*. – 1979, Apr. – Vol. 134 (4). – Pp. 382–89. – <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
102. Altschuler L.L., Sugar C.A., McElroy S.L. et al. Switch rates during acute treatment for bipolar II depression with lithium, sertraline, or the two combined: A randomized double-blind comparison // *Am J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 174 (3). – Pp. 266–276. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15040558>
103. Костюкова Е.Г. и др. Клинические рекомендации. Биполярное аффективное расстройство. – 2021. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675_1) (дата обращения 12.09.2023).
104. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Биполярное аффективное расстройство // Александровский Ю.А. (ред.), Незнанов Н.Г. (ред.). Национальное руководство. Психиатрия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 704–799.
105. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V., Schaffer A., Bond D.J., Frey B.N., Sharma V., Goldstein B.I., Rej S., Beaulieu S., Alda M., MacQueen G., Milev R.V., Ravindran A., O'Donovan C., McIntosh D., Lam R.W., Vazquez G., Kapczinski F., McIntyre R.S., Kozicky J., Kanba S., Lafer B., Suppes T., Calabrese J.R., Vieta E., Malhi G., Post R.M., Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder // *Bipolar Disord*. – 2018, Mar. – Vol. 20 (2). – Pp. 97–170. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
106. Winsberg M.E., DeGolia S.G., Strong C.M., Ketter T.A. Valproate therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II depression // *J Affect Disord*. – 2001. – Vol. 67. – Pp. 207–212. – [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(01\)00434-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00434-7)
107. Ketter T.A., Wang P.W., Nowakowska C. et al. Valproate-extended release monotherapy and adjunctive therapy in bipolar II depression // *Bipolar Disord*. – 2007. – Vol. 9, suppl. 1. – Art. 58.
108. Lambert P.A. Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dipropylacetamide) // Emrich H.E., Okuma T., Muller A.A. (eds.). Anticonvulsants in affective disorders. – Amsterdam; Oxford; Princeton: Elsevier Science Publishers, 1984.
109. Sachs G.S., Altschuler L.L., Ketter T.A. et al. Divalproex versus placebo for the treatment of bipolar depression // American College of Neuropsychopharmacology. Abstracts 2001.
110. Grunze H., Vieta E., Goodwin G. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of bipolar depression // *World J Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 11. – Pp. 81–109. – <https://doi.org/10.3109/15622970903555881>
111. Kasper S., Calabrese J.R., Johnson G. et al. International consensus group on the evidence-based pharmacological treatment of bipolar I and II depression // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69. – Pp. 1632–1646. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n1014>
112. Post R.M., Ketter T.A., Denicoff K. et al. The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1996. – Vol. 128 (2). – Pp. 115–129. – <https://doi.org/10.1007/s002130050117>
113. Vieta E., Valentí M. Pharmacological management of bipolar depression: acute treatment, maintenance, and prophylaxis // *CNS Drugs*. – 2013, Jul. – Vol. 27 (7). – Pp. 515–529. – <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0073-y>
114. Juruena M.F., Ottoni G.L., Machado-Vieira R., Carneiro R.M., Weingarthner N., Marquardt A.R., Fleig S.S., Broilo L., Busnello E.A. Bipolar I and II disorder residual symptoms: oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2009, Feb. – Vol. 33 (1). – Pp. 94–99. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.10.012>
115. Nivoli A.M., Murru A., Goikolea J.M., Crespo J.M., Montes J.M., González-Pinto A., García-Portilla P., Bobes J., Sáiz-Ruiz J., Vieta E. New treatment guidelines for acute bipolar mania: A critical review // *J Affect Disord*. – 2012, Oct. – Vol. 140 (2). – Pp. 125–141. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.015>
116. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – S1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
117. Connolly K.R., Thase M.E. The clinical management of bipolar disorder: a review of evidence-based guidelines // *Prim Care Companion CNS Disord*. – 2011. – Vol. 13 (4). – Pp. PCC.10r01097. – <https://doi.org/10.4088/PCC.10r01097>
118. Goodwin G.M. and Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 23 (4). – Pp. 346–388. – <https://doi.org/10.1177/0269881109102919>
119. Calabrese J.R., Bowden C.L., McElroy S.L. et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156. – Pp. 1019–1023. – <https://doi.org/10.1176/ajp.156.7.1019>
120. Bowden C.L. Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder // *Expert Opin Pharmacother*. – 2002. – Vol. 3. – Pp. 1513–1519. – <https://doi.org/10.1517/14656566.3.10.1513>
97. Donnelly E.F., Goodwin F.K., Waldman I.N. et al. Prediction of antidepressant responses to lithium // *Am J Psychiatry*. – 1978. – Vol. 135 (5). – Pp. 552–556. – <https://doi.org/10.1176/ajp.135.5.552>
98. Goodwin F.K., Murphy D.L., Bunney W.E. Jr. Lithium-carbonate treatment in depression and mania. A longitudinal double-blind study // *Arch Gen Psychiatry*. – 1969. – Vol. 21 (4). – Pp. 486–496. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1969.01740220102012>
99. Goodwin F.K., Murphy D.L., Dunner D.L. et al. Lithium response in unipolar versus bipolar depression // *Am J Psychiatry*. – 1972. – Vol. 129 (1). – Pp. 44–47. – <https://doi.org/10.1176/ajp.129.1.44>
100. Suppes T., Marangell L.B., Bernstein I.H. et al. A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression // *J Affect Disord*. – 2008. – Vol. 111 (2–3). – Pp. 334–343. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.02.004>
101. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *British Journal of Psychiatry*. – 1979, Apr. – Vol. 134 (4). – Pp. 382–89. – <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
102. Altschuler L.L., Sugar C.A., McElroy S.L. et al. Switch rates during acute treatment for bipolar II depression with lithium, sertraline, or the two combined: A randomized double-blind comparison // *Am J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 174 (3). – Pp. 266–276. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15040558>
103. Kostjukova E.G. i dr. Klinicheskie rekomendacii. Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo. – 2021. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675_1) (data obrashhenija 12.09.2023).
104. Mosolov S.N., Kostjukova E.G. Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo // Aleksandrovskij Ju.A. (red.), Neznanov N.G. (red.). Nacional'noe rukovodstvo. Psihiatrija. – M.: GjeOTAR-Media, 2018. – s. 704–799.
105. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V., Schaffer A., Bond D.J., Frey B.N., Sharma V., Goldstein B.I., Rej S., Beaulieu S., Alda M., MacQueen G., Milev R.V., Ravindran A., O'Donovan C., McIntosh D., Lam R.W., Vazquez G., Kapczinski F., McIntyre R.S., Kozicky J., Kanba S., Lafer B., Suppes T., Calabrese J.R., Vieta E., Malhi G., Post R.M., Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder // *Bipolar Disord*. – 2018, Mar. – Vol. 20 (2). – Pp. 97–170. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
106. Winsberg M.E., DeGolia S.G., Strong C.M., Ketter T.A. Valproate therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II depression // *J Affect Disord*. – 2001. – Vol. 67. – Pp. 207–212. – [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(01\)00434-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00434-7)
107. Ketter T.A., Wang P.W., Nowakowska C. et al. Valproate-extended release monotherapy and adjunctive therapy in bipolar II depression // *Bipolar Disord*. – 2007. – Vol. 9, suppl. 1. – Art. 58.
108. Lambert P.A. Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dipropylacetamide) // Emrich H.E., Okuma T., Muller A.A. (eds.). Anticonvulsants in affective disorders. – Amsterdam; Oxford; Princeton: Elsevier Science Publishers, 1984.
109. Sachs G.S., Altschuler L.L., Ketter T.A. et al. Divalproex versus placebo for the treatment of bipolar depression // American College of Neuropsychopharmacology. Abstracts 2001.
110. Grunze H., Vieta E., Goodwin G. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of bipolar depression // *World J Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 11. – Pp. 81–109. – <https://doi.org/10.3109/15622970903555881>
111. Kasper S., Calabrese J.R., Johnson G. et al. International consensus group on the evidence-based pharmacological treatment of bipolar I and II depression // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69. – Pp. 1632–1646. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n1014>
112. Post R.M., Ketter T.A., Denicoff K. et al. The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1996. – Vol. 128 (2). – Pp. 115–129. – <https://doi.org/10.1007/s002130050117>
113. Vieta E., Valentí M. Pharmacological management of bipolar depression: acute treatment, maintenance, and prophylaxis // *CNS Drugs*. – 2013, Jul. – Vol. 27 (7). – Pp. 515–529. – <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0073-y>
114. Juruena M.F., Ottoni G.L., Machado-Vieira R., Carneiro R.M., Weingarthner N., Marquardt A.R., Fleig S.S., Broilo L., Busnello E.A. Bipolar I and II disorder residual symptoms: oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2009, Feb. – Vol. 33 (1). – Pp. 94–99. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.10.012>
115. Nivoli A.M., Murru A., Goikolea J.M., Crespo J.M., Montes J.M., González-Pinto A., García-Portilla P., Bobes J., Sáiz-Ruiz J., Vieta E. New treatment guidelines for acute bipolar mania: A critical review // *J Affect Disord*. – 2012, Oct. – Vol. 140 (2). – Pp. 125–141. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.015>
116. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryvkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennyye vzaimodejstvija preparatov, primenjaemyh v psichiatricheskoj praktike // Sovremennaja Terapija Psichiceskij Rasstrojstv. – 2019. – S1. – S. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
117. Connolly K.R., Thase M.E. The clinical management of bipolar disorder: a review of evidence-based guidelines // *Prim Care Companion CNS Disord*. – 2011. – Vol. 13 (4). – Pp. PCC.10r01097. – <https://doi.org/10.4088/PCC.10r01097>
118. Goodwin G.M. and Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 23 (4). – Pp. 346–388. – <https://doi.org/10.1177/0269881109102919>
119. Calabrese J.R., Bowden C.L., McElroy S.L. et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156. – Pp. 1019–1023. – <https://doi.org/10.1176/ajp.156.7.1019>
120. Bowden C.L. Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder // *Expert Opin Pharmacother*. – 2002. – Vol. 3. – Pp. 1513–1519. – <https://doi.org/10.1517/14656566.3.10.1513>

121. Geddes J.R., Calabrese J.R., Goodwin G.M. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent metaanalysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials // *Br J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 194. – Pp. 4–9. – <https://doi.org/10.1192/bip.bp.107.048504>
122. Calabrese J.R., Huffman R.F., White R.L. et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials // *Bipolar Disord.* – 2008, Mar. – Vol. 10, no. 2. – Pp. 323–333. – <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00500.x>
123. Srivastava S., Ketter T.A. Clinical relevance of treatments for acute bipolar disorder: balancing therapeutic and adverse effects // *Clin Ther.* – 2011, Dec. – Vol. 33 (12). – B40–8. – <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.11.020>
124. Fountoulakis K.N., Kasper S., Andreassen O. et al. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2012, Jun. – Vol. 262, suppl. 1. – Pp. 1–48. – <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0323-x>
125. Соле Е., Каррига М., Виета Е. Применение стабилизаторов настроения и антипсихотиков при биполярном расстройстве II типа // Биполярные расстройства. Диагностика, современные представления и лечение. – М.: МЕДпресс-информ, 2022. – 384 с.
126. Jung I., Lee M., Kang B., Kim M., Lee J. Lamotrigine treatment for patients with bipolar II disorder: retrospective report of 30 cases // *Bipolar Disord.* – 2008. – Vol. 10, suppl. 1/ – Pp. 45–46.
127. Sharma V., Khan M., Corpse C. Role of lamotrigine in the management of treatment-resistant bipolar II depression: a chart review // *J Affect Disord.* – 2008, Nov. – Vol. 111 (1). – Pp. 100–105. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.01.029>
128. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V. et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013 // *Bipolar Disord.* – 2013. – Vol. 15 (1). – Pp. 1–44. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12025>
129. Костюкова Е.Г. Расширение показаний антипсихотиков второго поколения: от шизофрении к биполярному аффективному расстройству // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 3. – С. 29–37. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.73.004>
130. Meltzer C.L. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of Bipolar Affective Disorder // Poster presentation, XXIst C.I.N.P. Congress. – Glasgo, UK, 1998.
131. Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I. et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review // *Ther Clin Risk Manag.* – 2017. – Vol. 13. – Pp. 757–777. – <https://doi.org/10.2147/TCRM.S117321>
132. Шафаренко А.А., Капилетти С.Г., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость атипичных антипсихотиков при купировании маниакальных состояний в рамках шизоаффективного и биполярного расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 3. – С. 58–65.
133. Cruz N., Sanchez-Moreno J. et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2010, Feb. – Vol. 13 (1). – Pp. 5–14. – <https://doi.org/10.1017/S1461145709990344>
134. Vieta E., Grunze H. Bipolar disorder – a focus on depression // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364 (16). – Art. 1581. – <https://doi.org/10.1056/NEJMc1101370>
135. Swartz H.A., Thase M.E. Pharmacotherapy for the treatment of acute bipolar II depression: Current evidence // *J Clin Psychiatry.* – 2011, Mar. – Vol. 72 (3). – Pp. 356–366. – <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05192gre>
136. Cerullo M.A., Strakowski S.M. A systematic review of the evidence for the treatment of acute depression in bipolar I disorder // *CNS Spectr.* – 2013, Aug. – Vol. 18 (4). – Pp. 199–208. – <https://doi.org/10.1017/S1092852913000102>
137. Calabrese J.R., Keck P.E., Macfadden W. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – Pp. 1351–1360. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.7.1351>
138. Young A.H., McElroy S.L., Olausson B., Paulsson B., Embolden I. (D1447C00001); Embolden II (D1447C00134) Investigators. A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder // *World J Biol Psychiatry.* – 2014, Feb. – Vol. 15 (2). – Pp. 96–112. – <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.665177>
139. Thase M.E., Macfadden W., Weisler R.H. et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression. A double-blind, placebo-controlled study (The Bolder II Study) // *J Clin Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 26 (6). – Pp. 600–609. – <https://doi.org/10.1097/O1.jcp.0000248603.76231.b7>
140. Suppes T., Hirschfeld R.M., Vieta E., Raines S., Paulsson B. Quetiapine for the treatment of bipolar II depression: Analysis of data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *World J Biol Psychiatry.* – 2008. – Vol. 9 (3). – Pp. 198–211. – <https://doi.org/10.1080/15622970701317265>
141. Jauhar S., Young A.H. Controversies in bipolar disorder: role of second-generation antipsychotic for maintenance therapy // *Int J Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 7. – Art. 10. – <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0145-0>
142. Garriga M., Solé E., González-Pinto A., Selva-Vera G., Arranz B., Amann B.L., Saiz-Ruiz J., Pérez-Blanco J., Vieta E. Efficacy of quetiapine XR vs. placebo as concomitant treatment to mood stabilizers in the control of subthreshold symptoms of bipolar disorder: Results from a pilot, randomized controlled trial // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2017, Oct. – Vol. 27 (10). – Pp. 959–969. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.08.429>
143. McIntyre R.S., Mancini D.A., Srinivasan J., McCann S., Konarski J.Z., Kennedy S.H. The antidepressant effects of risperidone and olanzapine in bipolar disorder // *Can J Clin Pharmacol.* – 2004, Fall. – Vol. 11 (2). – e218–26.
121. Geddes J.R., Calabrese J.R., Goodwin G.M. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent metaanalysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials // *Br J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 194. – Pp. 4–9. – <https://doi.org/10.1192/bip.bp.107.048504>
122. Calabrese J.R., Huffman R.F., White R.L. et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials // *Bipolar Disord.* – 2008, Mar. – Vol. 10, no. 2. – Pp. 323–333. – <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00500.x>
123. Srivastava S., Ketter T.A. Clinical relevance of treatments for acute bipolar disorder: balancing therapeutic and adverse effects // *Clin Ther.* – 2011, Dec. – Vol. 33 (12). – B40–8. – <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.11.020>
124. Fountoulakis K.N., Kasper S., Andreassen O. et al. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2012, Jun. – Vol. 262, suppl. 1. – Pp. 1–48. – <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0323-x>
125. Sole E., Karriga M., Vieta E. Primenenie stabilizatorov nastroenija i antipsihotikov pri bipoljarnomu rasstrojstvu II tipa // Bipoljarnye rasstrojstva. Diagnostika, sovremennye predstavlenija i lechenie. – M.: MEDpress-inform, 2022. – 384 s.
126. Jung I., Lee M., Kang B., Kim M., Lee J. Lamotrigine treatment for patients with bipolar II disorder: retrospective report of 30 cases // *Bipolar Disord.* – 2008. – Vol. 10, suppl. 1/ – Pp. 45–46.
127. Sharma V., Khan M., Corpse C. Role of lamotrigine in the management of treatment-resistant bipolar II depression: a chart review // *J Affect Disord.* – 2008, Nov. – Vol. 111 (1). – Pp. 100–105. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.01.029>
128. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V. et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013 // *Bipolar Disord.* – 2013. – Vol. 15 (1). – Pp. 1–44. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12025>
129. Kostjukova E.G. Rasshirenie pokazanij antipsihotikov vtorogo pokolenija: ot shizofrenii k bipoljarnomu affektivnomu rasstrojstvu // Sovremennaa Terapija Psicheskikh Rasstrojstv. – 2020. – № 3. – S. 29–37. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.73.004>
130. Meltzer C.L. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of Bipolar Affective Disorder // Poster presentation, XXIst C.I.N.P. Congress. – Glasgo, UK, 1998.
131. Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I. et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review // *Ther Clin Risk Manag.* – 2017. – Vol. 13. – Pp. 757–777. – <https://doi.org/10.2147/TCRM.S117321>
132. Shafarenko A.A., Kapiletti S.G., Mosolov S.N. Sravnitel'naja jeffektivnost' i perenosimost' atipichnyh antipsihotikov pri kupirovanii maniakal'nyh sostojanij v ramkah shizoaffektivnogo i bipoljarnogo rasstrojstv // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2011. – T. 21, № 3. – S. 58–65.
133. Cruz N., Sanchez-Moreno J. et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2010, Feb. – Vol. 13 (1). – Pp. 5–14. – <https://doi.org/10.1017/S1461145709990344>
134. Vieta E., Grunze H. Bipolar disorder – a focus on depression // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364 (16). – Art. 1581. – <https://doi.org/10.1056/NEJMc1101370>
135. Swartz H.A., Thase M.E. Pharmacotherapy for the treatment of acute bipolar II depression: Current evidence // *J Clin Psychiatry.* – 2011, Mar. – Vol. 72 (3). – Pp. 356–366. – <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05192gre>
136. Cerullo M.A., Strakowski S.M. A systematic review of the evidence for the treatment of acute depression in bipolar I disorder // *CNS Spectr.* – 2013, Aug. – Vol. 18 (4). – Pp. 199–208. – <https://doi.org/10.1017/S1092852913000102>
137. Calabrese J.R., Keck P.E., Macfadden W. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – Pp. 1351–1360. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.7.1351>
138. Young A.H., McElroy S.L., Olausson B., Paulsson B., Embolden I. (D1447C00001); Embolden II (D1447C00134) Investigators. A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder // *World J Biol Psychiatry.* – 2014, Feb. – Vol. 15 (2). – Pp. 96–112. – <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.665177>
139. Thase M.E., Macfadden W., Weisler R.H. et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression. A double-blind, placebo-controlled study (The Bolder II Study) // *J Clin Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 26 (6). – Pp. 600–609. – <https://doi.org/10.1097/O1.jcp.0000248603.76231.b7>
140. Suppes T., Hirschfeld R.M., Vieta E., Raines S., Paulsson B. Quetiapine for the treatment of bipolar II depression: Analysis of data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *World J Biol Psychiatry.* – 2008. – Vol. 9 (3). – Pp. 198–211. – <https://doi.org/10.1080/15622970701317265>
141. Jauhar S., Young A.H. Controversies in bipolar disorder: role of second-generation antipsychotic for maintenance therapy // *Int J Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 7. – Art. 10. – <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0145-0>
142. Garriga M., Solé E., González-Pinto A., Selva-Vera G., Arranz B., Amann B.L., Saiz-Ruiz J., Pérez-Blanco J., Vieta E. Efficacy of quetiapine XR vs. placebo as concomitant treatment to mood stabilizers in the control of subthreshold symptoms of bipolar disorder: Results from a pilot, randomized controlled trial // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2017, Oct. – Vol. 27 (10). – Pp. 959–969. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.08.429>
143. McIntyre R.S., Mancini D.A., Srinivasan J., McCann S., Konarski J.Z., Kennedy S.H. The antidepressant effects of risperidone and olanzapine in bipolar disorder // *Can J Clin Pharmacol.* – 2004, Fall. – Vol. 11 (2). – e218–26.

144. Guiroz J.A., Yatham L.N., Palumbo J.M. et al. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder // *Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 68 (2). – Pp. 156–162. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.015>
145. Vieta E., Montgomery S., Sulaiman A.H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2012. – Vol. 22 (11). – Pp. 825–835. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.03.004>
146. Vieta E., Goikolea J.M., Corbella B. et al. Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-month, multicenter, open study // *J Clin Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62 (10). – Pp. 818–825.
147. Tohen M., Vieta E., Calabrese J. et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003, Nov. – Vol. 60 (11). – Pp. 1079–1088. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.11.1079>
148. Stahl S.M., Morrisette D.A., Faedda G. et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression // *CNS Spectr.* – 2017. – Vol. 22 (2). – Pp. 203–219. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000165>
149. Tohen M., Vieta E., Goodwin G.M. et al. Olanzapine versus divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania: a randomized, 12-week, double-blind study // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69 (11). – Pp. 1776–1789. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n1113>
150. Petri E., Bacci O., Barbuti M., Pacchiarotti I., Azorin J.-M., Angst J., Bowden C., Mosolov S., Vieta E., Young A.H., Perugi G. Obesity in patients with major depression is related to bipolarity and mixed features: evidence from the BRIDGE-II-MIX study // *Bipolar Disorders*. – 2017. – Vol. 378 (12). – Pp. 1561–1568. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12519>
151. Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Клинико-социальные факторы // *Терапевтический архив*. – 2021. – Vol. 93 (12). – Pp. 1556–1561. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201175>
152. Liebowitz M.R., Salmán E., Mech A., Dunner D., Johnson A.E., Akhtar J. et al. Ziprasidone monotherapy in bipolar II depression: An open trial // *J Affect Disord.* – 2009. – Vol. 118. – Pp. 205–208. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.070>
153. Hamilton M.A. rating scale for depression // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – Pp. 56–62. – <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
154. Guy W. (ed.). ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. – 1976. – Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare. – Available at: <https://archive.org/details/ecdeuassessmentm1933guyw> (accessed September 3, 2023).
155. Selle V., Schalkwijk S., V. zquez G.H., Baldessarini R.J. Treatments for acute bipolar depression: Meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics // *Pharmacopsychiatry*. – 2014, Feb. – Vol. 47 (2). – Pp. 43–52. – <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363258>
156. Earley C.L., Burgess M.V., Rekeda L., Dickinson R., Szatmari B., N meth G. et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // *Am J Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176 (6). – Pp. 439–448. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070824>
157. Earley W.R., Burgess M.V., Khan B., Rekeda L., Suppes T., Tohen M. et al. Efficacy and safety of Cariprazine in bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Bipolar Disord.* – 2020. – Vol. 22. – Pp. 372–384. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12852>
158. Thase M.E., Jonas A., Khan A. et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies // *J Clin Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28 (1). – Pp. 13–20. – <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181618eb4>
159. Dunn R.T., Stan V.A., Chriki L.S. et al. A prospective, open-label study of Aripiprazole mono- and adjunctive treatment in acute bipolar depression // *J Affect Disord.* – 2008. – Vol. 110 (1–2). – Pp. 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.01.004>
160. McElroy S.L., Suppes T., Frye M.A. et al. Open-label aripiprazole in the treatment of acute bipolar depression: a prospective pilot trial // *J Affect Disord.* – 2007. – Vol. 101 (1–3). – Pp. 275–281. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.025>
161. Berk M., Tiller J.W.G., Zhao J. et al. Effects of Asenapine in bipolar I patients meeting proxy criteria for moderate-to-severe mixed major depressive episodes: A post hoc analysis // *J Clin Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76 (6). – Pp. 728–734. – <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08827>
162. Sachs G.S., Ice K.S., Chappell P.B. et al. Efficacy and safety of adjunctive oral ziprasidone for acute treatment of depression in patients with bipolar I disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72 (10). – Pp. 1413–1422. – <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05934>
163. Durgam S., Earley W., Lipschitz A. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of Cariprazine in patients with bipolar I depression // *Am J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 173 (3). – Pp. 271–281. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020164>
164. International Society for Bipolar Disorders (ISBD). 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder // *Bipolar Disorders*. – 2018. – Pp. 1–74.
165. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M., Bowden C., Licht R.W., Möller H.-J. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression // *World J Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 11 (2). – Pp. 81–109. – <https://doi.org/10.3109/15622970903555881>
144. Guiroz J.A., Yatham L.N., Palumbo J.M. et al. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder // *Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 68 (2). – Pp. 156–162. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.015>
145. Vieta E., Montgomery S., Sulaiman A.H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2012. – Vol. 22 (11). – Pp. 825–835. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.03.004>
146. Vieta E., Goikolea J.M., Corbella B. et al. Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-month, multicenter, open study // *J Clin Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62 (10). – Pp. 818–825.
147. Tohen M., Vieta E., Calabrese J. et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003, Nov. – Vol. 60 (11). – Pp. 1079–1088. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.11.1079>
148. Stahl S.M., Morrisette D.A., Faedda G. et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression // *CNS Spectr.* – 2017. – Vol. 22 (2). – Pp. 203–219. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000165>
149. Tohen M., Vieta E., Goodwin G.M. et al. Olanzapine versus divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania: a randomized, 12-week, double-blind study // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69 (11). – Pp. 1776–1789. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n1113>
150. Petri E., Bacci O., Barbuti M., Pacchiarotti I., Azorin J.-M., Angst J., Bowden C., Mosolov S., Vieta E., Young A.H., Perugi G. Obesity in patients with major depression is related to bipolarity and mixed features: evidence from the BRIDGE-II-MIX study // *Bipolar Disorders*. – 2017. – Vol. 378 (12). – Pp. 1561–1568. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12519>
151. Mosolov S.N., Fedorova E.Ju. Risk razvitija serdechno-sosudistyh zabolevanij pri bipoľarnom rasstrojstve. Kliniko-social'nye faktory // *Terapevticheskiĭ arhiv*. – 2021. – Vol. 93 (12). – Pp. 1556–1561. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201175>
152. Liebowitz M.R., Salmán E., Mech A., Dunner D., Johnson A.E., Akhtar J. et al. Ziprasidone monotherapy in bipolar II depression: An open trial // *J Affect Disord.* – 2009. – Vol. 118. – Pp. 205–208. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.070>
153. Hamilton M.A. rating scale for depression // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – Pp. 56–62. – <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
154. Guy W. (ed.). ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. – 1976. – Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare. – Available at: <https://archive.org/details/ecdeuassessmentm1933guyw> (accessed September 3, 2023).
155. Selle V., Schalkwijk S., V. zquez G.H., Baldessarini R.J. Treatments for acute bipolar depression: Meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics // *Pharmacopsychiatry*. – 2014, Feb. – Vol. 47 (2). – Pp. 43–52. – <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363258>
156. Earley C.L., Burgess M.V., Rekeda L., Dickinson R., Szatmari B., N meth G. et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // *Am J Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176 (6). – Pp. 439–448. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070824>
157. Earley W.R., Burgess M.V., Khan B., Rekeda L., Suppes T., Tohen M. et al. Efficacy and safety of Cariprazine in bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Bipolar Disord.* – 2020. – Vol. 22. – Pp. 372–384. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12852>
158. Thase M.E., Jonas A., Khan A. et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies // *J Clin Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28 (1). – Pp. 13–20. – <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181618eb4>
159. Dunn R.T., Stan V.A., Chriki L.S. et al. A prospective, open-label study of Aripiprazole mono- and adjunctive treatment in acute bipolar depression // *J Affect Disord.* – 2008. – Vol. 110 (1–2). – Pp. 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.01.004>
160. McElroy S.L., Suppes T., Frye M.A. et al. Open-label aripiprazole in the treatment of acute bipolar depression: a prospective pilot trial // *J Affect Disord.* – 2007. – Vol. 101 (1–3). – Pp. 275–281. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.025>
161. Berk M., Tiller J.W.G., Zhao J. et al. Effects of Asenapine in bipolar I patients meeting proxy criteria for moderate-to-severe mixed major depressive episodes: A post hoc analysis // *J Clin Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76 (6). – Pp. 728–734. – <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08827>
162. Sachs G.S., Ice K.S., Chappell P.B. et al. Efficacy and safety of adjunctive oral ziprasidone for acute treatment of depression in patients with bipolar I disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72 (10). – Pp. 1413–1422. – <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05934>
163. Durgam S., Earley W., Lipschitz A. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of Cariprazine in patients with bipolar I depression // *Am J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 173 (3). – Pp. 271–281. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020164>
164. International Society for Bipolar Disorders (ISBD). 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder // *Bipolar Disorders*. – 2018. – Pp. 1–74.
165. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M., Bowden C., Licht R.W., Möller H.-J. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression // *World J Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 11 (2). – Pp. 81–109. – <https://doi.org/10.3109/15622970903555881>

166. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M., Bowden Ch., Licht R.W., Azorin J.-M., Yatham L., Mosolov S., Möller H.-J., Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2018. Vol. 19 (1). – Pp. 2–58. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1384850>
167. Perugi G., Pacchiarotti I., Mainardi C., Verdolini N., Menculini G., Angst J., Azorin J.-M., Bowden C.L., Mosolov S., Young A.H., Vieta E. Patterns of response to antidepressants in major depressive disorder: Drug resistance or worsening of depression are associated with a bipolar diathesis // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29, no. 7. – Pp. 825–834. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.06.001>
168. Gitlin M.J. Antidepressants in bipolar depression: an enduring controversy // *Int J Bipolar Disord*. – 2018. – Vol. 6. – Art. 25. – <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0133-9>
169. Viktorin A., Lichtenstein P., Thase M.E. et al. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer // *Am J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 171 (10). – Pp. 1067–1073. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13111501>
170. Fountoulakis K.N. An update of evidence-based treatment of bipolar depression: Where do we stand? // *Curr Opin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 23. – Pp. 19–24. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328333e132>
171. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство. Диагностика и терапия. – М.: Медпресс-информ, 2008. – 383 с.
172. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная терапия депрессивной фазы при биполярном аффективном расстройстве // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2012. – № 11, вып. 2. – С. 72–81.
173. Pacchiarotti I., Bond D.J., Baldessarini R.J. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders // *Am J Psychiatry*. – 2013. – Vol. 170 (11). – Pp. 1249–1262.
174. Макэлой С.Л., Израэл А. Применение антидепрессантов при биполярном расстройстве II типа // *Биполярные расстройства. Диагностика, современные представления и лечение*. – М.: МЕДпресс-информ, 2022. – 384 с.
175. McElroy S.L., Weisler R.H., Chang W. et al. Embolden II (Trial D1447C00134) Investigators: A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (Embolden II) // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71 (2). – Pp. 163–174. – <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04942gre>
176. Amsterdam J.D., Lorenzo-Luaces L., Soeller I. et al. Short-term venlafaxine v. lithium monotherapy for bipolar type II major depressive episodes: Effectiveness and mood conversion rate // *Br J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 208 (4). – Pp. 359–365. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.169375>
177. Amsterdam J.D., Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo substitution study // *Am J Psychiatry*. – 2010. – Vol. 167 (7). – Pp. 792–800. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09020284>
178. Amsterdam J.D., Lorenzo-Luaces L., Soeller I. et al. Safety and effectiveness of continuation antidepressant versus mood stabilizer monotherapy for relapse prevention of bipolar II depression: a randomized, double-blind, parallel-group, prospective study // *J Affect Disord*. – 2015. – Vol. 185. – Pp. 31–37. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.070>
179. Parker G., Tully L., Olley A. et al. SSRIs as mood stabilizers for bipolar II disorder? A proof of concept study // *J Affect Disord*. – 2006. – Vol. 92 (2–3). – Pp. 205–214. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.01.024>
180. Yatham L.N. Diagnosis and management of patients with bipolar II disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66, suppl. 1. – Pp. 13–17.
166. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M., Bowden Ch., Licht R.W., Azorin J.-M., Yatham L., Mosolov S., Möller H.-J., Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2018. Vol. 19 (1). – Pp. 2–58. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1384850>
167. Perugi G., Pacchiarotti I., Mainardi C., Verdolini N., Menculini G., Angst J., Azorin J.-M., Bowden C.L., Mosolov S., Young A.H., Vieta E. Patterns of response to antidepressants in major depressive disorder: Drug resistance or worsening of depression are associated with a bipolar diathesis // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29, no. 7. – Pp. 825–834. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.06.001>
168. Gitlin M.J. Antidepressants in bipolar depression: an enduring controversy // *Int J Bipolar Disord*. – 2018. – Vol. 6. – Art. 25. – <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0133-9>
169. Viktorin A., Lichtenstein P., Thase M.E. et al. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer // *Am J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 171 (10). – Pp. 1067–1073. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13111501>
170. Fountoulakis K.N. An update of evidence-based treatment of bipolar depression: Where do we stand? // *Curr Opin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 23. – Pp. 19–24. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328333e132>
171. Mosolov C.N., Kostjukova E.G., Kuzavkova M.V. Bipoľarnoe affektivnoe rasstrojstvo. Diagnostika i terapija. – M.: Medpress-inform, 2008. – 383 s.
172. Ushkalova A.V., Kostjukova E.G., Mosolov S.N. Sovremennaja terapija depressivnoj fazy pri bipoľarnom affektivnom rasstrojstve // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2012. – № 11, vyp. 2. – S. 72–81.
173. Pacchiarotti I., Bond D.J., Baldessarini R.J. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders // *Am J Psychiatry*. – 2013. – Vol. 170 (11). – Pp. 1249–1262.
174. Makelroj S.L., Izrael A. Primenenie antidepressantov pri bipoľarnom rasstrojstve II tipa // *Bipoľarnye rasstrojstva. Diagnostika, sovremennye predstavlenija i lechenie*. – M.: MEDpress-inform, 2022. – 384 s.
175. McElroy S.L., Weisler R.H., Chang W. et al. Embolden II (Trial D1447C00134) Investigators: A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (Embolden II) // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71 (2). – Pp. 163–174. – <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04942gre>
176. Amsterdam J.D., Lorenzo-Luaces L., Soeller I. et al. Short-term venlafaxine v. lithium monotherapy for bipolar type II major depressive episodes: Effectiveness and mood conversion rate // *Br J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 208 (4). – Pp. 359–365. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.169375>
177. Amsterdam J.D., Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo substitution study // *Am J Psychiatry*. – 2010. – Vol. 167 (7). – Pp. 792–800. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09020284>
178. Amsterdam J.D., Lorenzo-Luaces L., Soeller I. et al. Safety and effectiveness of continuation antidepressant versus mood stabilizer monotherapy for relapse prevention of bipolar II depression: a randomized, double-blind, parallel-group, prospective study // *J Affect Disord*. – 2015. – Vol. 185. – Pp. 31–37. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.070>
179. Parker G., Tully L., Olley A. et al. SSRIs as mood stabilizers for bipolar II disorder? A proof of concept study // *J Affect Disord*. – 2006. – Vol. 92 (2–3). – Pp. 205–214. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.01.024>
180. Yatham L.N. Diagnosis and management of patients with bipolar II disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66, suppl. 1. – Pp. 13–17.

# Антисуицидальный эффект клозапина (алгоритм применения и клинического мониторинга)

А.К. Хасанова<sup>1</sup>, И.В. Коврижных<sup>2</sup>, С.Н. Мосолов<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии

имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Суицидальный риск (СР) у пациентов с шизофренией (ШЗ) кратно выше, чем в общей популяции, суицид является самым значимым фактором относительного риска смерти при ШЗ. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) одобрило клозапин (КЛОЗ) как единственный лекарственный препарат (ЛП) для лечения суицидальных тенденций у пациентов с ШЗ и шизоаффективным расстройством (ШАР).

**Методы.** В статье дан обзор опыта применения КЛОЗ с антисуицидальной целью на основании анализа 29 исследований, из которых в 13 эффект КЛОЗ сравнивали с эффектом других антипсихотиков (АП) или терапии без АП; а в 11 эпидемиологических исследованиях и 5 метаанализах эффект КЛОЗ оценивали в отношении снижения суицидальности при ШЗ и ШАР. Публикации были собраны в марте–июле 2023 г. из баз данных PubMed, Web of Science и Google Scholar. Поиск источников литературы осуществляли по комбинации ключевых слов: клозапин, суицид, суицидальный риск, суицидальность, шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство, самоповреждение, пограничное расстройство личности; *clozapine, suicide, suicide risk, suicidality, schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, self-harm, borderline personality disorder*. Поиск осуществляли на английском и русском языках с использованием синонимов ключевых слов, также применяли сеть MeSH для PubMed. Критериями включения были публикации, содержащие описание антисуицидального эффекта КЛОЗ: 1) с указанием диагноза психического расстройства по действующей Международной классификации болезней десятого (МКБ–10) и/или одиннадцатого пересмотра (МКБ–11), и/или по пятой редакции Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (DSM–5); 2) сообщающие о связи КЛОЗ с любым аспектом суицидальности, включая суицидальные мысли, намерения, попытки и завершённый суицид, при любом психическом расстройстве; 3) исследования могут иметь любой дизайн (за исключением доклинических, если дизайн соответствует критериям, указанным выше) и могут предусматривать любое сравнительное вмешательство или его отсутствие; 4) исследования должны быть опубликованы в рецензируемых научных журналах. Критериями исключения были материалы конференций, докладов и тезисов, результаты доклинических исследований, отсутствие сообщений о влиянии КЛОЗ на суицидальность, а также отсутствие полного текста статьи. На первом этапе исследования было найдено 1114 публикаций. В процессе скрининга были исключены дубликаты и публикации, не соответствующие критериям включения и исключения.

**Результаты.** В подавляющем большинстве клинических исследований КЛОЗ был высокоэффективен в снижении частоты суицидальных попыток, снижении выраженности агрессивности и импульсивности; также отмечался рост числа случаев суицидального поведения и суицида при отмене КЛОЗ. Аналогичные результаты были получены в большей части эпидемиологических исследований, а также при проведении метаанализов: КЛОЗ значительно снижал риск суицидальных попыток и смертность от суицида по сравнению с другими АП при терапии ШЗ и ШАР. Однако результаты двух эпидемиологических, а также двух клинических исследований показали, что КЛОЗ не отличается от других АП в снижении выраженности суицидальных мыслей, а также не превосходит другие антипсихотики второго поколения (АВП) в снижении суицидального риска и смертности в результате суицида. Исследования, посвященные изучению КЛОЗ у пациентов с высоким СР при других психических расстройствах, малочисленны. Они ограничены описанием клинических случаев у пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) и пограничным расстройством личности (ПРЛ) и одним исследованием на малочисленной выборке у больных БАР с резистентной психотической симптоматикой. Согласно результатам этих работ, применение КЛОЗ приводит к редукции суицидальных мыслей и уменьшению числа суицидальных попыток и несуйцидальных самоповреждений при БАР и ПРЛ. В статье также рассмотрены возможные нейробиологические причины антисуицидального эффекта КЛОЗ.

**Выводы.** На основании проведенного обзора литературы разработан алгоритм применения КЛОЗ у пациентов с высоким СР, с помощью которого врач–психиатру легче отследить как показания, так и противопоказания к назначению КЛОЗ, а также осуществлять клинический мониторинг во время приема препарата.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** клозапин, суицид, суицидальный риск, шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство

**КОНТАКТЫ:** Хасанова Айпери Кылычбековна, [abdyrahmanova\\_peri@mail.ru](mailto:abdyrahmanova_peri@mail.ru), ORCID: 0000-0001-5391-0786

Коврижных Иван Владимирович, [mailforlesson@mail.ru](mailto:mailforlesson@mail.ru), ORCID: 0009-0001-6473-6362

Мосолов Сергей Николаевич, [profmosolov@mail.ru](mailto:profmosolov@mail.ru), ORCID: 0000-0002-5749-3964

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Хасанова А.К., Коврижных И.В., Мосолов С.Н. Антисуицидальный эффект клозапина (алгоритм назначения и клинического мониторинга) // Современная терапия психических расстройств. — 2023. — № 4. — С. 48–63. — DOI: 10.21265/PSYPH.2023.31.74.005

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Antisuicidal Effect of Clozapine (Prescribing Algorithm and Clinical Monitoring)

A.K. Khasanova<sup>1</sup>, I.V. Kovrizhnykh<sup>2</sup>, S.N. Mosolov<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Moscow Research Institute of Psychiatry — branch of the Federal State Budgetary Institution V. P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

## SUMMARY

**Relevance.** Suicidal risk (SR) in patients with schizophrenia (Sch) is several times higher than in the general population; suicide is the most significant factor in the relative risk of death in patients with Sch. The US Food and Drug Administration (FDA) has approved clozapine (CLOZ) as the only drug for the treatment of suicidal tendencies in patients with Sch and schizoaffective disorder (SAD).

**Methods.** The article provides an overview of the experience with the use of CLOZ for anti-suicidal purposes based on an analysis of 29 studies, of which 13 compared the effect of CLOZ with other antipsychotics (APs) or therapy without APs; 11 epidemiological studies and 5 meta-analyses assessed the effect of CLOZ in reducing suicidality in patients with Sch and SAD. Publications were collected in March – July 2023 from the databases: PubMed, Web of Science and Google Scholar. Literature sources were searched for a combination of keywords: *clozapine, suicide, suicide risk, suicidality, schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, self-harm, borderline personality disorder*. The search was carried out in English and Russian using keyword synonyms, and MeSH for PubMed was also used. The inclusion criteria were publications describing the anti-suicidal effect of CLOZ: 1) indicating the diagnosis of a mental disorder according to the current International Classification of Diseases of the 10th (ICD-10) and/or 11th Revision (ICD-11), and/or the Fifth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health disorders of the American Psychiatric Association (DSM-5); 2) reporting the association of CLOZ with any aspect of suicidality, including suicidal thoughts, intentions, attempts and completed suicide, in any mental disorder; 3) studies may be of any design (with the exception of pre-clinical if it meets the criteria above) and may include any comparative intervention or no intervention; 4) research must be published in peer-reviewed scientific journals. The exclusion criteria were materials of conferences, reports and abstracts, the results of preclinical studies, the absence of reports on the effect of CLOZ on suicidality, and the absence of a full text of the article. At the first stage of the study, 1114 publications were found. The screening process eliminated duplicates and publications that did not meet the inclusion and exclusion criteria.

**Results.** In the vast majority of clinical studies, CLOZ was highly effective in reducing the frequency of suicide attempts, reducing the severity of aggressiveness and impulsivity, and there was also an increase in suicidal behavior and suicidality when CLOZ was discontinued. Similar results were obtained in most epidemiological studies, as well as in meta-analyses: CLOZ significantly reduced the risk of suicide attempts and mortality from suicide compared with other APs in the treatment of Sch and SAD. However, the results of two epidemiological as well as two clinical studies have shown that CLOZ does not differ from other APs in reducing the severity of suicidal thoughts, and also does not outperform other second-generation antipsychotics (SGAPs) in reducing suicidal risk and mortality due to suicide. There are few studies on CLOZ in patients with high SR and other psychiatric disorders. They are limited to case reports in patients with bipolar disorder (BD) and borderline personality disorder (BPD) and one study in a small sample of patients with BD with resistant psychotic symptoms. According to the results of these studies, the use of CLOZ leads to a reduction in suicidal thoughts and a decrease in suicidal attempts, as well as a decrease in non-suicidal self-harm in BD and BPD. The article also discusses possible neurobiological reasons for the anti-suicidal effect of CLOZ.

**Conclusions.** Based on the review of the literature, we developed an algorithm for the use of CLOZ in patients with high SR, with the help of which it is easier for a psychiatrist to track both indications and contraindications for prescribing CLOZ, as well as to carry out clinical monitoring while taking the drug.

**KEY WORDS:** clozapine, suicide, suicide risk, schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder

**CONTACTS:** Khasanova Aiperi Kylychbekovna, abdyrahmanova\_peri@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5391-0786;  
Kovrizhnykh Ivan Vladimirovich, mailforlesson@mail.ru, ORCID: 0009-0001-6473-6362  
Mosolov Sergey Nikolaevich, profmosolov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5749-3964

**CITATION:** Khasanova A.K., Kovrizhnykh I.V., Mosolov S.N. Antisuicidal effect of clozapine (prescribing algorithm and clinical monitoring) // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2023. — No. 4. — Pp. 48–63. — DOI: 10.21265/PSYPH.2023.31.74.005 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** authors declare no conflict of interest.

## Введение

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире от самоубийств умирает около миллиона человек [1]. В отчете, опубликованном Центром по контролю и профилактике заболеваний США, с 1999 по 2017 г. уровень самоубийств в США вырос на 33 %, с 10,5 до 14,0 на 100 000 человек [2]. При этом более 90 % жертв суицида имеют психические расстройства [3–6]. Наиболее распространенными из них, связанными с суицидом или суицидальными попытками, являются аффективные и психотические расстройства [3–7].

Еще в начале XX в. психиатры обращали внимание на связь суицидального поведения с шизофренией (ШЗ). Например, E. Bleuler в 1911 г. характеризовал «суицидальное влечение» как «самый серьезный из всех шизофренических симптомов» [8], а E. Kraepelin в 1919 г. отмечал, что суицид может иметь место как в острой, так и в хронической стадии раннего слабоумия [9]. В более поздних исследованиях, до по-

явления современных методов лечения, T. Rennie в течение 20-летнего периода катamnестического наблюдения за 500 пациентами с диагнозом ШЗ показал, что 11 % из них совершили суицид [10].

Современные исследования также подтверждают, что ШЗ существенно сокращает продолжительность жизни, уменьшая ее примерно на 10 лет [11]. Согласно данным метаанализа С. Correll и соавт., смертность по причине суицида была наиболее высокой у пациентов с ШЗ (до 9,7 раз) по сравнению со смертностью по той же причине в общей популяции. Это свидетельствует о том, что суицид является самым значимым фактором относительного риска смерти при ШЗ [12]. Суицидальный риск (СР) у пациентов с ШЗкратно выше, чем в общей популяции: примерно 25–50 % пациентов совершают попытки суицида, в результате которых 4–13 % из них погибают [13].

Согласно данным современных исследований и наблюдений, риск суицида у пациентов с ШЗ повышают следующие демографические и психосоциальные факторы [14–19]: молодой возраст и мужской

пол; отсутствие семьи и проживание в одиночестве; отсутствие работы и сохраненные интеллектуальные способности; высокая преморбидная адаптация или функционирование; наличие высоких личных ожиданий и надежд; психотравмирующие события в течение последних трех месяцев; работа, не приносящая удовлетворения; доступ к смертоносным средствам, таким как огнестрельное оружие. Исследования также показывают, что риск суицида у больных ШЗ выше в возрасте до 45 лет [20–22]. Коморбидная депрессия и суицидальное поведение в анамнезе служат важными факторами, повышающими риск суицида при ШЗ [16, 23, 24]. В двух исследованиях было показано, что пациенты с шизофренией, госпитализированные после суицидальной попытки, имели самый высокий риск смерти от суицида среди всех пациентов, госпитализированных по иным причинам [25, 26]. При анализе гендерных различий среди жертв суицида у пациентов с ШЗ выяснилось, что в результате заверщенного суицида чаще умирают мужчины, но разница между полами значительно меньше по сравнению с разницей в общей популяции (60 % против 40 %) [27–29].

Некоторые клинические формы ШЗ также связаны с повышенным риском суицида. Например, пациенты с параноидной шизофренией имеют в 8 раз больший риск смерти от суицида, чем пациенты с простой формой шизофрении [30]. Бредовые идеи и дезорганизация мышления ассоциируются с более частыми суицидальными тенденциями у пациентов с ШЗ [31].

Важную роль в снижении СР играет приверженность к приему антипсихотических препаратов (АП) [32]. В крупном постгоспитальном исследовании пациентов с ШЗ было зафиксировано, что отказ от приема АП приводит к 12-кратному увеличению относительного риска смерти от всех причин и 37-кратному увеличению риска смерти от суицида [33]. Значительная часть суицидов при ШЗ происходит в течение первых трех десятилетий заболевания: 44 % умерших в результате суицида совершили самоубийство в течение первого десятилетия наблюдения, 22 % — в течение второго десятилетия и еще 22 % — в течение третьего десятилетия [34].

Антисуицидальный барьер — это комплекс биопсихосоциальных мероприятий, направленных на предотвращение суицидного поведения. Обычно под этим термином понимают психосоциальные мероприятия: ограничение доступа к средствам совершения суицида, установление контакта между лечащим врачом и потенциальным суицидентом, оценку СР. Однако не менее важно применять правильные средства биологической терапии, в частности, психофармакотерапию [35].

На основании данных Международного исследования по предотвращению самоубийств (InterSePT) [36] Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration — FDA) одобрило клозапин (КЛОЗ) как единственный препарат для лечения суицидальных тенденций у пациентов с ШЗ и шизоаффективным расстройством (ШАР) [37].

Наряду с литием [38] КЛОЗ — второй лекарственный препарат (ЛП), обладающий самостоятельным

антисуицидальным эффектом и достоверно снижающий частоту суицидальных попыток преимущественно у пациентов с различными расстройствами шизофренического спектра (РШС) [39, 40].

КЛОЗ взаимодействует с очень широким спектром рецепторов, что обуславливает многообразие его клинических эффектов. КЛОЗ частично метаболизируется, превращаясь либо в несколько видов малоактивных соединений, например, клозапин-N-оксид, либо в более активный N-дезметилклозапин (норклозапин), обладающий большим аффинитетом к дофаминовым, гистаминовым, М-холинэргическим и  $\alpha_{1B}$ -адренэргическим рецепторам, что определяет его специфические клинико-фармакологические свойства [41]. В отличие от АП первого поколения (АПП), КЛОЗ в большей степени блокирует  $D_3$ - и  $D_4$ -дофаминовые рецепторы и в гораздо меньшей степени  $D_2$ -рецепторы. Это объясняет его способность крайне редко вызывать экстрапирамидную симптоматику (ЭПС) и гиперпролактинемию и даже снижать выраженность ЭПС [42, 43].

Механизм антисуицидальной активности КЛОЗ малоизучен, однако предполагается, что он основан на уникальной способности КЛОЗ редуцировать психотическую симптоматику и при этом оказывать антидепрессивное и антинегативное действие [44]. По-видимому, это обусловлено тем, что в префронтальной коре активизируются дофаминовый и серотониновые кортико-лимбические пути, в то время как дофаминовая мезолимбическая система мягко подавляется как с помощью антидофаминэргического эффекта норклозапина, так и благодаря высокому обратному агонизму обоих метаболитов к 5-HT<sub>2c</sub>-рецепторам. Этот агонизм приводит к реципрокному повышению уровня дофамина и норадреналина в тубероинфундибулярной и нигростриарной системах мозга, а также в префронтальной коре [45]. Также КЛОЗ проявляет свойства NMDA-модулятора, селективно подавляя глициновый сайт NMDA-рецептора (GlyT1) [46], что улучшает глутаматэргический ток к дофаминовым нейронам, уменьшая выраженность позитивной психотической симптоматики.

Кроме того, сам КЛОЗ обладает выраженным антагонизмом по отношению к  $H_1$ -гистаминовым [47] и  $\alpha_2$ -адренорецепторам [48, 49], что приводит к выраженной седации и гипокинезии, снижающим побудительную способность к совершению суицида. В отношении мускариновых рецепторов [50] КЛОЗ блокирует  $M_1$ -холинорецепторы и выражено потенцирует  $M_3$ -холинорецепторы. И если блокада  $M_1$ -рецепторов вносит свой вклад в седативный эффект, то  $M_3$ -агонизм приводит к восстановлению когнитивных функций, что также может укреплять антисуицидальный барьер. Не влияя напрямую на ГАМК-систему головного мозга, КЛОЗ способен активировать гены синтеза ГАМК через воздействие на внутриядерные рецепторы [51], что предотвращает агитацию и тревогу, которые могут инициировать суицидальные попытки. Еще одним важным механизмом предотвращения суицидального поведения является снижение уровня агрессии и импульсивности [52], что может достигаться посредством блокады  $\alpha_2$ -адренорецепторов,  $D_4$ - и  $D_2$ -дофаминовых рецепторов.

Генетические факторы могут снижать силу действия антисуицидальных агентов — в частности, носительство полиморфизма rs1800532 гена белка-транспортера серотонина *SLC6A4* [53] снижает эффективность лития и КЛОЗ в предотвращении суицидов, крэйвинга [54] и других импульсивных действий, например, при пограничном расстройстве личности (ПРЛ) [55] и аддикциях [56].

Известно, что КЛОЗ способен модулировать уровень нейротрофических факторов (BDNF, NGF) в синаптическом пространстве, влияя в первую очередь на глутамат/ГАМК-ергическую систему [57], а также  $\sigma_1$ -рецепторы на внутренней поверхности клеточной мембраны. Особенностью этих рецепторов является практически повсеместная представленность в клетках человеческого тела и их способность регулировать систему антиоксидантной защиты [58]: в качестве белка-шаперона они руководят укладкой полипептидов клеточной мембраны, регулируют открытые инозитол-1-4-5-трифосфатных ионных каналов, что приводит к активации или же дезактивации цикла трикарбонных кислот и энергетического метаболизма клеток в целом.

С клинической точки зрения важно заметить, что КЛОЗ не только не вызывает ЭПС (гиперкинезы, дистонии, дискинезии), но может предотвращать и снижать ее выраженность за счет влияния на  $D_4$ -рецепторы, перенаправление дофаминового тока из нигростриарной системы в префронтальную кору, холинолитического эффекта и NMDA-регуляции. Так, при приеме малых доз КЛОЗ у больных ШЗ с резистентными формами акатизии, поздней дискинезии и лекарственного паркинсонизма к концу 18 недель лечения по шкале аномальных непроизвольных движений (The Abnormal Involuntary Movement Scale — AIMS) показатели улучшились на 74 %, по шкале Симпсона — Ангуса для ЭПС — на 69 % и по шкале лекарственно-индуцированной акатизии Барнса (Barnes Akathisia Rating Scale — BARS) — на 78 %. Экстрапирамидная симптоматика, в частности, акатизия и поздние дискинезии, серьезно ухудшает качество жизни [59, 60] и способствует увеличению риска суицидального поведения.

Возможные нейробиологические механизмы проявления антисуицидального эффекта клозапина представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Возможные нейробиологические механизмы проявления антисуицидального эффекта клозапина [43, 57, 61]

**Table 1.** Possible neurobiologic causes of the antisuicidal effect of clozapine [43, 57, 61]

Механизм	Мишени	Комментарий
Антидепрессивный	5-HT <sub>2c</sub> , D <sub>4</sub> , NMDA, $\alpha$ (ИОЗН), Prg	Повышение скорости серотониновой трансмиссии, перенаправление дофаминового тока из мезолимбической системы в мезокортикальную, повышение периферического уровня норадреналина, повышение скорости глутаматергической трансмиссии, повышение уровня нейростероидов (прегненолона)
Нормотимический	D <sub>2</sub> , D <sub>4</sub> , NMDA, 5-HT <sub>2a</sub> , 5-HT <sub>1a</sub>	Подавление киндлинг-эффекта, улучшение проводимости дофаминергических путей в мезокортикальной системе, торможение дофаминергической системы в мезолимбической системе, подавление глутаматергической эксайтотоксичности
Антипсихотический	D <sub>2</sub> , D <sub>1</sub> , D <sub>4</sub> , NMDA, GlyT <sub>1</sub> , GlyT <sub>2</sub>	Улучшение проводимости дофаминергических путей в мезокортикальной системе, торможение дофаминергической системы в мезолимбической системе, подавление глутаматергической эксайтотоксичности через ингибирование глициновых транспортеров
Анксиолитический	ГАМК, NMDA, Prg, M-XP	Ингибирование глутаматергической активности, опосредованное повышение уровня ГАМК в клетке, повышение уровня нейростероидов (Prg), снижение холинергической активности в гиппокампе, миндалине
Антинегативный	NMDA, 5-HT <sub>2c</sub> , $\alpha$ (ИОЗН), Prg	Модуляция глутаматергической активности, формирование новых нейронных контуров в префронтальной коре, активация норадреналинового тока с улучшением исполнительных функций, повышение уровня нейростероидов (Prg)
Седативный	H <sub>1</sub> , M-XP, $\alpha_2$ -AP, Prg	Блокада гистаминовых и $\alpha_2$ -адренорецепторов, холинорецепторов коры головного мозга, базальных ганглиев, повышение уровня нейростероидов (Prg)
Антиоксидантный и нейропластический	$\sigma$ , NMDA, Prg	Прямое действие на $\sigma$ -рецепторы и усиление работы цикла трикарбонных кислот, рост метаболической и репаративной активности нейронов, повышение уровня Prg и нейротрофических факторов
Не вызывающий ЭПС	M-XP, NMDA, 5-HT <sub>1a</sub> , D <sub>4</sub>	Снижение скорости холинергической передачи в гиппокампе, миндалине, префронтальной коре, стриатуме, перенаправление дофаминового тока в нигростриарный путь из мезокортикального посредством серотонинергической и глутаматергической модуляции
Антиагрессивный, антиимпульсивный	5-HT <sub>2c</sub> , D <sub>2</sub> , $\alpha_2$ -AP, $\alpha$ (ИОЗН)	Восстановление эффективности «системы вознаграждения», реактивация лимбических дофаминергических путей, а также путей покрышки, снижение крэйвинга в результате антинегативного эффекта, снижение активности $\alpha_2$ -AP островка, миндалины, восстановление тонической норадренергической секреции

**Примечания.** ЭПС — экстрапирамидная симптоматика; 5-HT<sub>1a</sub> — серотониновый рецептор 1a-подтипа; 5-HT<sub>2a</sub> — серотониновый рецептор 2a-подтипа; 5-HT<sub>2c</sub> — серотониновый рецептор 2c-подтипа; GlyT<sub>1</sub> — транспортер глицина первого типа; GlyT<sub>2</sub> — транспортер глицина второго типа; D<sub>1</sub> — дофаминовый рецептор первого типа; D<sub>2</sub> — дофаминовый рецептор второго типа; D<sub>4</sub> — дофаминовый рецептор четвертого типа; H<sub>1</sub> — гистаминовый рецептор первого типа; M-XP — M-холинорецепторы; M<sub>3</sub> — M-холинорецептор третьего типа; NMDA — N-метил-D-аспарататный рецептор; Prg — прегненолон; ГАМК —  $\gamma$ -аминомасляная кислота;  $\alpha$  (ИОЗН) — ингибитор обратного захвата норадреналина;  $\alpha_2$ -AP — альфа-2-адренорецепторы;  $\sigma$  — сигма-рецепторы.

Цель данного обзора — анализ исследований, посвященных изучению разнообразных аспектов применения КЛОЗ для снижения СР при различных психических расстройствах, разработка практических рекомендаций и алгоритма применения КЛОЗ в этих целях.

## Методы исследования

Публикации были собраны в марте-июле 2023 г. из баз данных PubMed, Web of Science и Google Scholar. Поиск источников литературы осуществляли по комбинации ключевых слов: клозапин, суицид, суицидальный риск, суицидальность, шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство, самоповреждение, пограничное расстройство личности; *clozapine, suicide, suicide risk, suicidality, schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, self-harm, borderline personality disorder*. Поиск осуществляли на английском и русском языках с использованием синонимов ключевых слов, также использовали сеть MeSH для PubMed.

Критериями включения были публикации, описывающие антисуицидальный эффект КЛОЗ: 1) с указанием диагноза психического расстройства по действующей Международной классификации болезней десятого (МКБ-10) и/или одиннадцатого пересмотра (МКБ-11), и/или пятой редакции Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (DSM-5); 2) сообщающие о связи КЛОЗ с любым аспектом суицидальности, включая суицидальные мысли, намерения, попытки и завершённый суицид, при любом психическом расстройстве; 3) исследования могут иметь любой дизайн (за исключением доклинических, если их дизайн соответствует критериям, указанным выше) и могут предусматривать любое сравнительное вмешательство или его отсутствие; 4) исследования должны быть опубликованы в рецензируемых научных журналах.

Критериями исключения были материалы конференций, докладов и тезисов, результаты доклинических исследований, отсутствие сообщений о влиянии КЛОЗ на суицидальность, а также отсутствие полного текста статьи.

Критерии включения намеренно являются инклюзивными и широкими, а также не имеют ограничений во времени для более полного понимания и обширного анализа потенциала КЛОЗ в качестве антисуицидального агента при различных психических расстройствах. С этой же целью в работу включены оригинальные клинические исследования, эпидемиологические исследования, систематические обзоры и метаанализы. По этой причине обзор был разделен на соответствующие части, и только в отношении эпидемиологических исследований был проведен ограниченный систематический анализ и составлена сравнительная таблица. Более того, найденные оригинальные исследования были весьма разнородны по качеству, однородности выборок, методике оценки результатов и самим оцениваемым результатам, группам сравнения, дизайну и условиям клинических исследований для того, чтобы подвергнуть эти дан-

ные корректному систематическому обзору или метаанализу. На первом этапе исследования было найдено 1114 публикаций. В процессе скрининга были исключены дубликаты и публикации, не соответствующие критериям включения и исключения.

## Результаты

### Результаты клинических исследований антисуицидального эффекта клозапина у пациентов с расстройствами шизофренического спектра

В результате проведенного поиска литературных источников для систематического анализа были отобраны 29 исследования, из которых: в 13 клинических исследований эффект КЛОЗ сравнивали с эффектом других АП или терапии без АП, в 11 эпидемиологических исследованиях и 5 метаанализах оценивали КЛОЗ в отношении снижения уровня суицидальности при ШЗ и ШАР.

Одним из наиболее значимых исследований антисуицидального эффекта КЛОЗ стало InterSePT (International Suicide Prevention) — многоцентровое международное рандомизированное двухлетнее исследование, в котором сравнивали эффективность КЛОЗ и оланзапина в профилактике суицидов у пациентов с ШЗ или ШАР ( $n = 980$ ; 490 для каждого ЛП). Пациенты с терапевтической резистентностью при ШЗ (ТРШ) составили 26,8 % выборки. Основным результатом исследования стало то, что суицидальное поведение встречалось значительно реже у пациентов, получавших КЛОЗ, по сравнению с пациентами, получавшими оланзапин ( $OR = 0,76$ ; 95 % ДИ: 0,58–0,97;  $p = 0,03$ ). Кроме того, пациенты, получавшие КЛОЗ, значительно реже совершали суицидальные попытки (34 против 55;  $p = 0,03$ ), реже госпитализировались (82 против 107;  $p = 0,05$ ) и реже прибегали к спасательным мероприятиям для предотвращения суицида (118 против 155;  $p = 0,01$ ), при этом им реже требовалось дополнительное назначение антидепрессантов (221 против 258;  $p = 0,01$ ), анксиолитиков и/или гипнотиков (301 против 331;  $p = 0,03$ ) [36]. Результаты исследования InterSePT привели к тому, что FDA одобрило применение КЛОЗ для снижения риска рецидивирующего суицидального поведения у пациентов с ШЗ/ШАР с риском повторного суицидального поведения, причем не обязательно у пациентов с ТРШ [37].

Meltzer и соавт. в исследовании InterSePT высказывают мнение, что антисуицидальный эффект КЛОЗ может быть не связан с его действием в отношении резистентных к лечению психотических симптомов, поскольку деление участников исследования на пациентов с ТРШ и без ТРШ не дифференцирует их в отношении эффективности антисуицидального действия КЛОЗ. Также авторы предполагают, что суицидальность при РШС может представлять собой отдельную область симптомов, связанную с депрессией или психозом, но не зависящую от них. Неэффективность терапии АПП в снижении риска суицидального поведения указывает

на то, что суицидальность не связана с выраженностью психотической симптоматики, при которой эти ЛП эффективны примерно у 70 % пациентов. На основе этих данных Meltzer и соавт. приходят к выводу, что КЛОЗ имеет независимый антисуицидальный эффект [36].

Антисуицидальное превосходство КЛОЗ также не зависит от наличия факторов риска суицида, включая количество госпитализаций с целью предотвращения суицида, исходного балла по шкале депрессии Калгари, тяжести симптомов паркинсонизма, злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ)/алкоголем/табаком в анамнезе и попытки суицида в течение жизни [62]. Кроме того, прием сопутствующих ЛП, включая АП, антидепрессанты, седативные/анксиолитические средства и нормотимические средства, не влиял на антисуицидальный эффект КЛОЗ [63].

Среди других клинических исследований также представлены проспективное исследование оценки эффективности КЛОЗ в отношении снижения суицидальных попыток при ШЗ/ШАР [64]; исследование по типу «случай — контроль» сравнения КЛОЗ с другими АП в отношении количества попыток суицида, выраженности импульсивности и агрессивности [65]; натуралистическое исследование оценки эффективности КЛОЗ при ТРШ и резистентности при биполярном аффективном расстройстве (БАР) [66]; кросс-секционное исследование сравнения пациентов с ШЗ/ШАР с наличием или отсутствием суицидальных попыток в течение жизни в зависимости от принимаемой терапии [67]; открытое проспективное 6-месячное исследование сравнения КЛОЗ с галоперидолом деканоатом в отношении суицидальности,

выраженности импульсивности и агрессивности [68]; ретроспективное исследование с зеркальным дизайном оценки связи прекращения приема КЛОЗ с увеличением риска суицидальности [69]; ретроспективный анализ частоты суицидальных попыток при приеме КЛОЗ и при его отмене [70]; описание серии случаев суицида после прекращения приема КЛОЗ [71]. Во всех перечисленных исследованиях КЛОЗ был эффективен в отношении уменьшения числа суицидальных попыток, снижения выраженности агрессивности и импульсивности, также отмечался рост числа случаев суицидального подведения и суицида при отмене КЛОЗ.

### Исследования, не подтвердившие антисуицидальный эффект клозапина у пациентов с расстройствами шизофренического спектра

А. Hassan и соавт. (2021) [72] в проспективном 6-месячном исследовании на выборке 103 пациентов с РШС (КЛОЗ — 28, пролонгированные АП — 21) показали, что КЛОЗ не отличался от других АП в отношении выраженности суицидальных мыслей. В исследовании суицидального риска с дизайном по типу «случай — контроль» при ШЗ/ШАР с применением различных ЛП (АП, антидепрессантов и лития) было обнаружено, что лечение антипсихотиками второго поколения (АВП) приводит к 70%-ному снижению СР, но КЛОЗ не превосходит другие АВП [73].

Результаты эпидемиологических исследований антисуицидального эффекта КЛОЗ представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Эпидемиологические исследования антисуицидального эффекта клозапина у пациентов с расстройствами шизофренического спектра

**Table 2.** Epidemiologic studies of the antisuicidal effect of clozapine in patients with schizophrenic spectrum disorders

Автор, год публикации, источник	Дизайн исследования	Количество участников	Результаты
Walker и соавт., 1997 [74]	Ретроспективное изучение национального реестра реципиентов КЛОЗ, оценка смертности и причин смертей в течение 2-летнего периода	67 072 пациентов, получающих и получавших КЛОЗ	Смертность ниже во время текущего использования КЛОЗ, чем в периоды отсутствия его приема. Смертность от суицида ниже у принимавших КЛОЗ в настоящее время по сравнению с приемом КЛОЗ в прошлом
Reid и соавт., 1998 [75]	Ретроспективное изучение базы данных; оценка ежегодного уровня суицидов среди пациентов с ШЗ/ШАР в целом по сравнению с теми, кто принимал КЛОЗ	ШЗ/ШАР — 30 130; получавшие КЛОЗ — 1 310	Ежегодный уровень самоубийств среди пациентов с ШЗ/ШАР: все пациенты — 63,1 / 100 000; пациенты, получавшие КЛОЗ, — 12,7 / 100 000
Munro и соавт., 1999 [76]	Ретроспективное изучение национальной базы данных; оценка СР у пациентов с ШЗ в течение 7-летнего периода	12 760 пациентов с ШЗ, получавших КЛОЗ	Увеличение СР по сравнению с общей популяцией: терапия КЛОЗ — в 5 раз; ШЗ в целом — в 20 раз
Modai и соавт., 2000 [77]	Ретроспективное изучение национальной базы данных; оценка причин внезапных смертей, произошедших в течение 6-летнего периода в больнице	115 смертей среди 5 479 пациентов (на терапии КЛОЗ — 561; другие ЛП — 4 918)	Пациенты, принимавшие КЛОЗ и умершие внезапно, были на 10,37 лет моложе и здоровее, чем пациенты, принимавшие другие ЛП. Уровень внезапной смертности был в 3,8 раза выше для КЛОЗ по сравнению с другими ЛП. Уровень смертности по причине болезни в 5 раз выше для других ЛП, чем для КЛОЗ. Частота суицидов среди пациентов, получающих КЛОЗ, была в 3,6 раза выше

Автор, год публикации, источник	Дизайн исследования	Количество участников	Результаты
Sernyak и соавт., 2001 [78]	Ретроспективное изучение базы данных; КЛОЗ сравнивали с другими АП в отношении смертности в течение 3-летнего периода после выписки	ШЗ; терапия КЛОЗ — 1 415; другие АП — 2 830	После выписки из стационара смертность в результате суицида одинакова в обеих группах. Терапия КЛОЗ не превосходит терапию другими АП в отношении смертности в результате суицида
Tihonen и соавт., 2009 [79]	Ретроспективное исследование национальной базы данных: 10-летняя оценка причин смертей пациентов с ШЗ по сравнению с причинами смертей в общей популяции	66 881 пациент с ШЗ	Терапия КЛОЗ имеет самый низкий риск смерти от суицида по сравнению с ГАЛ, тиоридазиним, ОЛА, перфеназином, рисперидоном, КВЕТ и поли-терапией
Kiviniemi и соавт., 2013 [80]	Ретроспективное исследование Национального регистра смертности во время терапии АП, 5-летнее наблюдение после первого приступа ШЗ	Впервые выявленная ШЗ; по окончании исследования: смерть от самоубийства — 122; живые — 6 630	АВП, особенно прием КЛОЗ, ОЛА и КВЕТ, связан со снижением риска смерти от всех причин у пациентов с ШЗ, КЛОЗ связан с более низким СР
Ringbäck Weitoft и соавт., 2014 [81]	Популяционное когортное исследование; оценка антисуицидального эффекта АП	Пациенты с ШЗ/ШАР — 26 046	КЛОЗ имеет более низкие шансы самоубийства и попыток самоубийства по сравнению с ГАЛ. Пациенты, принимавшие КЛОЗ, демонстрируют более низкие показатели повторной госпитализации
Taipale и соавт., 2020 [82]	Национальное когортное исследование; сравнение эффективности АП в отношении суицидальности, 20-летнее наблюдение	Пациенты с ШЗ — 62 250	КЛОЗ превосходит все другие АП в отношении смерти от суицида, от всех других причин, в том числе от сердечно-сосудистой патологии
Taipale и соавт., 2021 [83]	Национальное когортное исследование; сравнение антисуицидального эффекта АП (монотерапия)	Пациенты с ШЗ — 91 712	По сравнению с другими АП или отсутствием АП КЛОЗ — единственный АП, который снижает количество суицидальных попыток или случаев суицида
van der Zalm и соавт., 2021 [84]	Исследование национальной базы данных. Сравнение антисуицидального эффекта КЛОЗ по сравнению с другими АП	Неаффективное психотическое расстройство: 22 110 пациентов с впервые установленным диагнозом, 50 881 пациент — уже имевшие диагноз	Риск суицида выше среди других АП в группе с впервые установленным ДЗ неаффективное психотическое расстройство и уже имевшимся ДЗ. Кумулятивное применение КЛОЗ не связано с ростом смертности от сердечно-сосудистой патологии. Кумулятивный прием других АП на срок до одного года ассоциируется с более низкой смертностью от всех причин и СР по сравнению с аналогичным периодом применения КЛОЗ

**Примечания.** АВП — антипсихотики второго поколения; АП — антипсихотики; ГАЛ — галоперидол; ДЗ — диагноз; КВЕТ — кветиапин; КЛОЗ — клозапин; ЛП — лекарственные препараты; ОЛА — оланзапин; СР — суицидальный риск; ШАР — шизоаффективное расстройство; ШЗ — шизофрения.

## Метаанализы антисуицидального эффекта клозапина у пациентов с расстройствами шизофренического спектра

Heppen и соавт. (2005) [85] включили в свой метаанализ 6 исследований, в которых сравнивали частоту суицидов или суицидальных попыток у 240 564 пациентов с ШЗ или ШАР, принимавших КЛОЗ, с аналогичным показателем у пациентов, получавших терапию другими ЛП. Согласно результатам этого метаанализа, КЛОЗ по сравнению с другими ЛП в 3,3 раза снижал риск суицидальных попыток (95 % ДИ: 1,57–6,78;  $z = 3,58$ ;  $p = 0,002$ ) и в 2,9 раза число суицидов (95 % ДИ: 1,47–5,72;  $z = 3,06$ ;  $p = 0,002$ ). Среди пациентов, получавших лечение АП, кроме КЛОЗ, частота суицидов была в среднем 0,193 % в год, что в 12 раз выше, чем средний международный показатель в общей популяции, составляющий около 0,016 % в год. В среднем лечение КЛОЗ снижало этот риск примерно до 0,081 % в год, что все еще более чем в 5 раз выше общего риска.

В другом метаанализе изучали влияние КЛОЗ на долгосрочную смертность, включая смерть от суицида. В данный метаанализ были включены 24 исследования, зарегистрировавшие 1 327 случаев смерти от любых причин в течение 217 691 пациент-лет у пациентов с РШС, получавших КЛОЗ в течение 1,1–12,5 (медиана = 5,4) лет. Нескорректированная смертность составила 6,7 (95 %; ДИ 5,4–7,9) на 1000 пациент-лет. Отдаленные общие коэффициенты смертности не были значительно ниже у пациентов, когда-либо получавших КЛОЗ во время последующего наблюдения, но были значительно ниже у пациентов, непрерывно получавших КЛОЗ, по сравнению с пациентами, получавшими другие АП (коэффициент смертности 0,56; 95 % ДИ 0,36–0,85;  $p = 0,007$ ) [86]. Forte и соавт. (2021) в своем метаанализе приходят к аналогичным выводам [87].

Метаанализ 2021 г. на основании 135 исследований, проведенных с 1957 по 2021 г. (ШЗ — 4 536 447; контрольная группа здоровых лиц — 1 115 600 059; контрольная группа с другими психическими расстройствами — 3 827 955), показал, что смертность

от всех причин была выше у людей с ШЗ по сравнению со смертностью в любой контрольной группе (ОР = 2,52; 95 % ДИ: 2,38–2,68;  $n = 79$ ). При этом наибольший риск отмечался в первом эпизоде (ОР = 7,43; 95 % ДИ: 4,02–13,75;  $n = 2$ ) и инициальном периоде ШЗ (ОР = 3,52; 95 % ДИ: 3,09–4,00;  $n = 7$ ). Суицид служит самым значимым относительным фактором риска смертности при ШЗ по сравнению с общей популяцией (ОР = 9,76–8,42; 95 % ДИ: 7,60–12,55). Терапия КЛОЗ значительно снижает смертность от суицида по сравнению с отсутствием приема АП (ОР = 0,43; 95 % ДИ: 0,34–0,55;  $n = 3$ ). В инициальном периоде ШЗ КЛОЗ в максимальной степени снижает смертность, связанную с суицидом (ОР = 0,29; 95 % ДИ: 0,14–0,62). Коморбидное расстройство, связанное с употреблением ПАВ, увеличивало смертность от всех причин (ОР = 1,62; 95 % ДИ: 1,47–1,80;  $n = 3$ ) [88].

Метаанализ потенциальной антисуицидальной эффективности различных ЛП, в котором приняли участие 5 424 пациента, лечившихся КЛОЗ, и 56 548 контрольных пациентов, получавших другой АП или не получавших ЛП, позволил обнаружить, что КЛОЗ значительно снижает вероятность суицида у пациентов с психотическими расстройствами (ОШ = 0,46; 95 % ДИ: 0,27–0,81;  $p = 0,007$ ). В отношении электросудорожной терапии (ЭСТ) (ОШ = 0,77;  $p = 0,053$ ), терапии другими АП у пациентов с БАР (ОШ = 0,73;  $p = 0,069$ ) и другими АП у пациентов с психотическими расстройствами (ОШ = 0,39;  $p = 0,069$ ) значимого антисуицидального эффекта обнаружено не было [89].

## Антисуицидальный эффект клозапина при других психических расстройствах

FDA одобрило применение КЛОЗ с антисуицидальной целью при ШЗ или ШАР, включая ТРШ [90]. Однако некоторые исследования демонстрируют антисуицидальную эффективность КЛОЗ при состояниях, зачастую не относящихся к психотическим расстройствам [91, 92]. Биполярное аффективное расстройство с высоким и крайне высоким СР также попадает в категорию расстройств, при которых показано применение антисуицидального агента. Однако «золотым стандартом» терапии в этих случаях является назначение солей лития [93]. Несмотря на высокую антисуицидальную эффективность лития, есть пациенты с БАР, рефрактерные к такому лечению. В этих случаях применение КЛОЗ может быть обосновано. К такому выводу, в частности, пришли специалисты, проводившие натуралистическое исследование [66] со смешанной выборкой из 91 пациента (с рефрактерным БАР и психотической симптоматикой — 34, ШЗ — 31 и ШАР — 26). После двухлетнего лечения КЛОЗ (средняя доза 200 мг/сут) суицидальные тенденции значительно снизились, причем наличие суицидальных мыслей при приеме КЛОЗ было связано с большим улучшением. Также антисуицидальный эффект КЛОЗ у пациентов с резистентным БАР описан в нескольких клинических

случаях, в которых КЛОЗ (до 325 мг/сут) использовали как в виде монотерапии, так и при политерапии, что привело к редукции суицидальных мыслей и отсутствию суицидальных попыток [94–96].

Высокий уровень суицидальности, связанный с импульсивностью и эмоциональной дисрегуляцией, наблюдается при ПРЛ [97]. К сожалению, данные о применении КЛОЗ при ПРЛ ограничиваются описаниями отдельных клинических случаев или их серий, что говорит о необходимости дальнейших исследований. В большинстве работ авторы отмечают значительное снижение частоты возникновения суицидальных мыслей, несуицидальных самоповреждений в течение первых двух недель лечения при монотерапии КЛОЗ [98]. Данных об антисуицидальном эффекте КЛОЗ для его рутинного назначения с этой целью при вышеперечисленных расстройствах недостаточно, необходимы дальнейшие исследования.

## Алгоритм применения клозапина у пациентов с высоким суицидальным риском

На основании полученных в настоящем обзоре данных можно предложить следующий алгоритм применения и мониторинга КЛОЗ у пациентов с высоким суицидальным риском (см. рисунок).

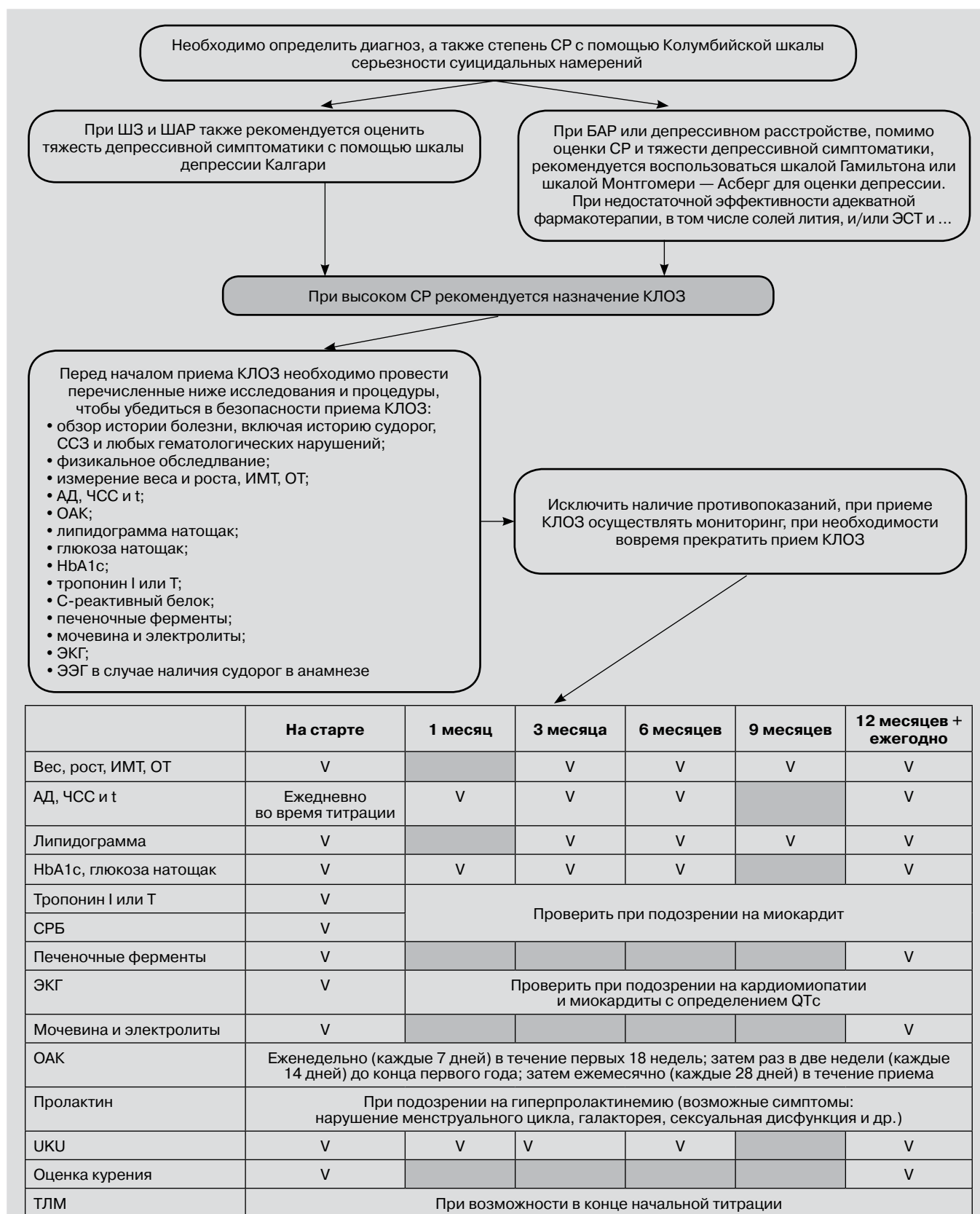
1. В первую очередь необходимо определить диагноз, а также степень СР с помощью Колумбийской шкалы серьезности суицидальных намерений [99, 100].

2. При ШЗ и ШАР также рекомендуется оценить тяжесть депрессивной симптоматики с помощью шкалы депрессии Калгари [101, 102]. При высоком СР показано назначение КЛОЗ (уровень достоверности доказательств — 2, уровень убедительности рекомендаций — А) [103].

3. При БАР или депрессивном расстройстве помимо оценки СР и тяжести депрессивной симптоматики рекомендуется воспользоваться шкалой Гамильтона или шкалой Монтгомери — Асберг для оценки депрессии [99, 104, 105]. При высоком СР и недостаточной эффективности адекватной фармакотерапии, в том числе солей лития и/или ЭСТ, рекомендуется назначение КЛОЗ (уровень достоверности доказательств — 4, уровень убедительности рекомендаций — С) [103].

*Перед началом приема КЛОЗ необходимо провести перечисленные ниже исследования и процедуры, чтобы убедиться в безопасности приема КЛОЗ для конкретного пациента и иметь стартовые показатели для отслеживания в динамике:*

- обзор истории болезни, включая историю судорог, сердечно-сосудистых заболеваний и любых гематологических нарушений;
- физикальное обследование, включая измерение веса и роста, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), артериального давления (АД), пульса и температуры;
- общий анализ крови (менее чем за 10 дней до предполагаемого начала приема КЛОЗ), показатели общего анализа крови (ОАК) должны быть в диапазоне: количество лейкоцитов выше



**Рисунок.** Алгоритм назначения клоzapина и клинического мониторинга у пациентов с высоким суицидальным риском

**Figure.** Algorithm for prescribing clozapine and clinical monitoring in patients with high suicide risk

**Примечание.** HbA1c — гликированный гемоглобин; t — температура; УКУ — шкала оценки побочного действия УКУ (UKU Side-Effect Rating Scale); АД — артериальное давление; БАР — биполярное аффективное расстройство; ДР — другие; ИМТ — индекс массы тела; КЛОЗ — клоzapин; ОАК — общий анализ крови; ОТ — окружность талии; СР — суицидальный риск; СРБ — С-реактивный белок; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг; ЧСС — частота сердечных сокращений; ШАР — шизоаффективное расстройство; ШЗ — шизофрения; ЭКГ — электрокардиография; ЭСТ — электросудорожная терапия; ЭЭГ — электроэнцефалография; V — необходимо провести исследование; серая ячейка — исследование проводить не требуется.

$3,5 \times 10^9$ /л, абсолютное количество нейтрофилов выше  $2,0 \times 10^9$ /л;

- другие анализы крови, включая липидограмму (в идеале натошак), определение уровня глюкозы натошак, HbA1c, тропонина I или T, С-реактивного белка, печеночных ферментов, мочевины и электролитов;
- ЭКГ, ЭЭГ в случае наличия судорог в анамнезе [106].

*Назначение КЛОЗ противопоказано при следующих условиях:*

- повышенной чувствительности к препарату;
- невозможности сдавать регулярные анализы крови;
- гранулоцитопении/агранулоцитозе в анамнезе (за исключением гранулоцитопении/агранулоцитоза после предшествующей химиотерапии);
- клозапин-индуцированном агранулоцитозе в анамнезе;
- нарушении функций костного мозга;
- неконтролируемой эпилепсии;
- алкогольных и других токсических психозах, наркотической интоксикации, коматозных состояниях;
- сосудистом коллапсе и/или угнетении центральной нервной системы любой причины;
- тяжелой патологии почек или сердечно-сосудистой системы (например, миокардите);
- паралитической кишечной непроходимости;
- тяжелой печеночной патологии, печеночной недостаточности [106, 107].

Терапию КЛОЗ не рекомендуется назначать совместно с ЛП, обладающими значительным потенциалом для вызова агранулоцитоза [108]. В частности, карбамазепин не следует назначать одновременно с КЛОЗ. Следует избегать одновременного применения пролонгированных форм АП из-за их длительного периода полувыведения и возможного развития агранулоцитоза, лейкопении и нейтропении [106].

*Из-за риска лейкопении/нейтропении/агранулоцитоза необходим регулярный мониторинг ОАК на протяжении всего применения КЛОЗ:*

- еженедельно (каждые 7 дней) в течение первых 18 недель;
- затем раз в 2 недели (каждые 14 дней) до конца первого года лечения КЛОЗ;
- затем ежемесячно (каждые 28 дней) в течение приема КЛОЗ.

Подробную информацию о возможной терапевтической тактике применения КЛОЗ в зависимости от уровня лейкоцитов и нейтрофилов можно найти по ссылке: <https://www.drugs.com/monograph/clozapine.html#interactions>. Общий анализ крови также следует проводить незамедлительно в случае повышенной температуры тела и при симптомах инфекционного заболевания [106].

*Лечение КЛОЗ рекомендуется прекратить, если:*

- уровень тромбоцитов падает ниже  $50 \times 10^9$ /л.
- уровень эозинофилов превышает  $3,0 \times 10^9$ /л.

Применение КЛОЗ следует возобновлять только в тех случаях, когда количество эозинофилов падает ниже  $1,0 \times 10^9$ /л.

Мониторинг других показателей подробно представлен на рисунке [106].

Необходимо помнить о постепенной титрации доз КЛОЗ, поправке дозы при курении пациента, а также о возможном лекарственном взаимодействии в случае политерапии [109], которое можно проверить на соответствующих ресурсах по ссылкам: [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html) и <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.

## Обсуждение

Суицидальность при РШС — одна из наиболее значимых причин смертности пациентов ввиду многих факторов: психотической симптоматики, сопутствующего психозам бремени болезни, депрессивного синдрома, постепенного нарастания негативной симптоматики [11–13]. В настоящей работе проанализировано применение КЛОЗ с антисуицидальной целью на основании обзора 29 исследований, из которых в 13 клинических исследованиях сравнивали эффект КЛОЗ с эффектом других АП или терапии без АП; в 11 эпидемиологических исследованиях и 5 метаанализах оценивали КЛОЗ в отношении снижения суицидальности при ШЗ, ШАР. В подавляющем большинстве клинических исследований КЛОЗ был эффективен в снижении частоты суицидальных попыток, снижении выраженности агрессивности и импульсивности, а при отмене КЛОЗ отмечался рост числа случаев суицидального подведения и суицида. В большей части эпидемиологических исследований и всех метаанализов также показано, что КЛОЗ значительно снижает частоту суицидальных попыток и смертность от суицида по сравнению с другими АП при терапии ШЗ и ШАР. Однако результаты двух эпидемиологических, а также двух клинических исследований не обнаружили отличий КЛОЗ от других АП в снижении выраженности суицидальных мыслей, а также по сравнению с другими АВП в снижении суицидального риска и смертности в результате суицида. Несмотря на отрицательные результаты нескольких исследований, помимо применения при ТРШ FDA одобрил КЛОЗ и для коррекции суицидального поведения у больных ШЗ или ШАР, причем не обязательно при ТРШ. В отечественных клинических рекомендациях по лечению ШЗ КЛОЗ также рекомендован при ТРШ и для пациентов с высоким суицидальным риском [101, 110].

Исследования, посвященные изучению КЛОЗ у пациентов с высоким СР вне РШС, малочисленны. Они ограничены описанием клинических случаев [95–97, 99] при БАР и ПРЛ и одним исследованием на малочисленной выборке у больных БАР с резистентной психотической симптоматикой [66]. Согласно результатам этих работ, применение КЛОЗ приводит к редукции суицидальных мыслей и снижению количества суицидальных попыток, а также к уменьшению числа несуйцидальных самоповреждений при БАР и ПРЛ. Отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, а также небольшое общее число работ по проблеме не позволяют пока с достаточной степенью доказательности сделать вывод об эффективности КЛОЗ при терапии расстройств с высоким СР за рамками РШС. Кроме того, отсутствуют данные о снижении числа случаев суицидального поведения при других известных показаниях к применению

КЛОЗ, например, при болезни Паркинсона с психотическими симптомами, агрессивном поведении у пациентов с психозом и др.

Существует множество гипотез возможных нейробиологических механизмов антисуицидального эффекта КЛОЗ, представленных в табл. 1. Однако механизм антисуицидальной активности КЛОЗ остается малоизученным. При этом в многоцентровом международном рандомизированном проспективном исследовании InterSePT предполагается, что КЛОЗ обладает собственным независимым антисуицидальным эффектом [36], не связанным прямо с его дофаминблокирующим и, как следствие, антипсихотическим действием. Данное предположение подкрепляется положительными результатами малочисленных исследований антисуицидального действия КЛОЗ вне РШС, о которых упомянуто выше. А. Ciapparelli и соавт. в своем натуралистическом исследовании [66] отмечают, что наличие психотических симптомов не предсказывает лучший ответ на КЛОЗ у пациентов с БАП по сравнению с таковым при РШС, а наличие суицидальных мыслей было связано с большим улучшением в конечной точке, что также косвенно подтверждает специфическое и независимое антисуицидальное действие КЛОЗ.

Таким образом, транснозологическое применение КЛОЗ с антисуицидальной целью может быть обоснованным. Поэтому необходимы дополнительные исследования в данном направлении при расстройствах вне РШС и сравнения механизмов действия КЛОЗ при высоком СР с ЛП с другими механизмами действия.

Основным ограничением данного обзора является отсутствие систематического анализа со статистической обработкой данных, который не был проведен по следующим причинам:

1) с учетом цели обзора, критерии включения намеренно являются инклюзивными и широкими для более полного понимания и обширного анализа потенциала КЛОЗ в качестве антисуицидального агента при различных психических расстройствах. Поэтому в обзор были включены как оригинальные клинические исследования, эпидемиологические исследования, так и систематические обзоры и метаанализы; такая разнородность типов исследований не позволяет провести систематический обзор с метаанализом;

2) найденные оригинальные исследования были весьма разнородны по качеству, однородности выборок, методике оценки результатов и самим оцениваемым результатам, группам сравнения, дизайну и условиям клинических исследований для того, чтобы подвергнуть эти данные корректному систематическому обзору или метаанализу.

Также имеется языковое ограничение, поскольку поиск литературы осуществлялся только на английском и русском языках. Несмотря на то что благодаря инклюзивным критериям включения был проведен широкий поиск литературы, не исключено, что некоторые исследования могли быть пропущены. В обзор не вошли работы, полный текст которых

не удалось найти, равно как материалы конференций, докладов и тезисов, а также результаты доклинических исследований, что могло стать причиной смещения результата в сторону положительного эффекта. Следующим ограничением обзора является недостаточный уровень доказательности предлагаемых рекомендаций и алгоритма по причине отсутствия систематического обзора, который обеспечил бы более критический анализ, оценку и обобщение данных, а также минимизировал бы предвзятость, обеспечивая более надежную основу для разработки клинических рекомендаций.

## Заключение

Существует множество гипотез о возможных нейробиологических механизмах антисуицидального эффекта КЛОЗ. Однако механизм антисуицидальной активности КЛОЗ остается малоизученным. При этом предполагается, что КЛОЗ обладает собственным независимым антисуицидальным эффектом. В подавляющем большинстве клинических исследований КЛОЗ был высоко эффективен в снижении частоты суицидальных попыток, снижении выраженности агрессивности и импульсивности, а также отмечался рост числа случаев суицидального подведения и суицида при отмене КЛОЗ при РШС. Аналогичные результаты были получены в большей части эпидемиологических исследований, также при проведении метаанализов: КЛОЗ значительно снижал риск суицидальных попыток и смертность от суицида по сравнению с другими АП при терапии ШЗ и ША. FDA одобрил КЛОЗ для коррекции суицидального поведения у больных ШЗ или ШАР, причем не обязательно при ТРШ. В отечественных клинических рекомендациях по лечению ШЗ КЛОЗ также рекомендован при ТРШ и у пациентов с высоким СР. Исследования, посвященные изучению КЛОЗ у пациентов с высоким СР при других психических расстройствах, в частности, при БАП и ПРЛ, ограничены описанием клинических случаев и одним исследованием на малочисленной выборке. По результатам этих работ применение КЛОЗ приводит к редукции суицидальных мыслей и снижению числа суицидальных попыток, а также к снижению уровня несуйцидальных самоповреждений при БАП и ПРЛ.

Необходимо повышать осведомленность врачей о возможности снижать СР у пациентов не только с помощью активных психосоциальных вмешательств, но и с помощью КЛОЗ как антисуицидального средства при ряде расстройств, чтобы врачи могли применять эффективные терапевтические стратегии, а также своевременно диагностировать и корректировать нежелательные явления, в том числе жизнеугрожающие побочные эффекты и осложнения терапии КЛОЗ.

На основании материалов этого обзора его авторы предлагают алгоритм применения КЛОЗ, с помощью которого врачу-психиатру легче отслеживать как показания, так и противопоказания к назначению этого препарата, а также осуществлять клинический мониторинг пациента в динамике на всем протяжении приема КЛОЗ.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- World Health Organization. Preventing suicide: A global imperative // WHO. – 2014. – Available at: [http://www.who.int/mental\\_health/suicide\\_prevention/world\\_report\\_2014/en/](http://www.who.int/mental_health/suicide_prevention/world_report_2014/en/) [accessed January 14, 2019].
- Hedegaard H., Curtin S.C., Warner M. Suicide mortality in the United States, 1999–2017 // NCHS Data Brief. – 2018. – Vol. 330. – Pp. 1–8.
- Hawton K., van Heeringen, K. Suicide // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – Pp. 1372–1381. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60372-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60372-X)
- Mann J.J. A current perspective of suicide and attempted suicide // Ann Intern Med. – 2002. – Vol. 136. – Pp. 302–311. – <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-4-200202190-00010>
- Sher L., Oquendo M.A., Mann J.J. Risk of suicide in mood disorders // Clin Neurosci Res. – 2001. – Vol. 1. – Pp. 337–344. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3280106868>
- Brådvik L. Suicide risk and mental disorders // Int J Environ Res Public Health. – 2018. – Vol. 15. – Art. 2028. – <https://doi.org/10.3390/ijerph15092028>
- Caldwell C.B., Gottesman I.I. Schizophrenics kill themselves too: A review of risk factors for suicide // Schizophr Bull. – 1990. – Vol. 16. – Pp. 571–589. – <https://doi.org/10.1093/schbul/16.4.571>
- Bleuler E. Dementia Praecox: oder Gruppe der Schizophrenien. Franz Deuticke. – Leipzig, Germany, 1911.
- Kraepelin E. Psychiatrische Randbemerkungen zur Zeitgeschichte // Suddeutsch. Monatshefte. – 1919. – Vol. 2. – Pp. 171–183.
- Rennie T.A.C. Follow-up study of five hundred patients with schizophrenia admitted to the hospital from 1913 to 1923 // Arch Neurol Psychiatry. – 1939. – Vol. 42. – Pp. 877–891.
- White J., Gray R., Jones M. The development of the serious mental illness physical Health Improvement Profile // J Psychiatr Ment Health Nurs. – 2009. – Vol. 16. – Pp. 493–498. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2009.01375.x>
- Correll C.U., Solmi M., Croatto G., Schneider L.K., Rohani-Montez C., Fairley L., Smith N., Bitter L., Gorwood P., Taipale H., Tiihonen J. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating and attenuating factors // World Psychiatry. – 2022. – Vol. 22. – Pp. 248–271. – <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
- Meltzer H.Y. Treatment of suicidality in schizophrenia // Ann NY Acad. – 2001. – Sci. 932. – Pp. 44–58. – <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05797.x>
- Caldwell C.B., Gottesman I.I. Schizophrenics kill themselves too: A review of risk factors for suicide // Schizophr Bull. – 1990. – Vol. 16. – Pp. 571–589. – <https://doi.org/10.1093/schbul/16.4.571>
- Siris S.G. Suicide and schizophrenia // J Psychopharmacol. – 2001. – Vol. 15. – Pp. 127–135. – <https://doi.org/10.1177/026988110101500209>
- Balhara Y.P., Verma R. Schizophrenia and suicide // East Asian Arch Psychiatry. – 2012. – Vol. 22. – Pp. 126–133.
- Roy A., Pompili M. Management of schizophrenia with suicide risk // Psychiatr Clin N Am. – 2009. – Vol. 32. – Pp. 863–883. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.08.005>
- Popovic D., Benabarre A., Crespo J.M., Goikolea J.M., González-Pinto A., Gutiérrez-Rojas L., Montes J.M., Vieta E. Risk factors for suicide in schizophrenia: Systematic review and clinical recommendations // Acta Psychiatr Scand. – 2014. – Vol. 130. – Pp. 418–426. – <https://doi.org/10.1111/acps.12332>
- Verma D., Srivastava M.K., Singh S.K., Bhatia T., Deshpande S.N. Lifetime suicide intent, executive function and insight in schizophrenia and schizoaffective disorders // Schizophr Res. – 2016. – Vol. 178. – Pp. 12–16. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.009>
- Black D.W., Winokur G., Warrack G. Suicide in schizophrenia: The Iowa record linkage study // J Clin Psychiatry. – 1985. – Vol. 46. – Pp. 14–17.
- Copas J.B., Robin A. Suicide in psychiatric in-patients // Br J Psychiatry. – 1982. – Vol. 141. – Pp. 503–511. – <https://doi.org/10.1192/bjp.141.5.503>
- Newman S.C., Bland R.C. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: A record linkage study // Can J Psychiatry. – 1991. – Vol. 36. – Pp. 239–245. – <https://doi.org/10.1177/070674379103600401>
- Hor K., Taylor M. Suicide and schizophrenia: A systematic review of rates and risk factors // J Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 24. – Pp. 81–90. – <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
- Hettige N.C., Bani-Fatemi A., Sakinofsky I., De Luca V. A biopsychosocial evaluation of the risk for suicide in schizophrenia // CNS Spectr. – 2018. – Vol. 23. – Pp. 253–263. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000128>
- Reutfors J., Brandt L., Jönsson E.G., Ekblom A., Sparén P., Osby U. Risk factors for suicide in schizophrenia: Findings from a Swedish population-based case-control study // Schizophr Res. – 2009. – Vol. 108. – Pp. 231–237. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.023>
- Sinclair J.M., Mullen M.A., King E.A., Baldwin D.S. Suicide in schizophrenia: A retrospective case-control study of 51 suicides // Schizophr Bull. – 2004. – Vol. 30. – Pp. 803–811. – <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007133>
- Breier A., Astrachan B.M. Characterization of schizophrenic patients who commit suicide // Am J Psychiatry. – 1984. – Vol. 141. – Pp. 206–209. – <https://doi.org/10.1176/ajp.141.2.206>
- World Health Organization. Preventing suicide: A global imperative // WHO. – 2014. – Available at: [http://www.who.int/mental\\_health/suicide\\_prevention/world\\_report\\_2014/en/](http://www.who.int/mental_health/suicide_prevention/world_report_2014/en/) [accessed January 14, 2019].
- Hedegaard H., Curtin S.C., Warner M. Suicide mortality in the United States, 1999–2017 // NCHS Data Brief. – 2018. – Vol. 330. – Pp. 1–8.
- Hawton K., van Heeringen, K. Suicide // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – Pp. 1372–1381. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60372-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60372-X)
- Mann J.J. A current perspective of suicide and attempted suicide // Ann Intern Med. – 2002. – Vol. 136. – Pp. 302–311. – <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-4-200202190-00010>
- Sher L., Oquendo M.A., Mann J.J. Risk of suicide in mood disorders // Clin Neurosci Res. – 2001. – Vol. 1. – Pp. 337–344. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3280106868>
- Brådvik L. Suicide risk and mental disorders // Int J Environ Res Public Health. – 2018. – Vol. 15. – Art. 2028. – <https://doi.org/10.3390/ijerph15092028>
- Caldwell C.B., Gottesman I.I. Schizophrenics kill themselves too: A review of risk factors for suicide // Schizophr Bull. – 1990. – Vol. 16. – Pp. 571–589. – <https://doi.org/10.1093/schbul/16.4.571>
- Bleuler E. Dementia Praecox: oder Gruppe der Schizophrenien. Franz Deuticke. – Leipzig, Germany, 1911.
- Kraepelin E. Psychiatrische Randbemerkungen zur Zeitgeschichte // Suddeutsch. Monatshefte. – 1919. – Vol. 2. – Pp. 171–183.
- Rennie T.A.C. Follow-up study of five hundred patients with schizophrenia admitted to the hospital from 1913 to 1923 // Arch Neurol Psychiatry. – 1939. – Vol. 42. – Pp. 877–891.
- White J., Gray R., Jones M. The development of the serious mental illness physical Health Improvement Profile // J Psychiatr Ment Health Nurs. – 2009. – Vol. 16. – Pp. 493–498. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2009.01375.x>
- Correll C.U., Solmi M., Croatto G., Schneider L.K., Rohani-Montez C., Fairley L., Smith N., Bitter L., Gorwood P., Taipale H., Tiihonen J. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating and attenuating factors // World Psychiatry. – 2022. – Vol. 22. – Pp. 248–271. – <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
- Meltzer H.Y. Treatment of suicidality in schizophrenia // Ann NY Acad. – 2001. – Sci. 932. – Pp. 44–58. – <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05797.x>
- Caldwell C.B., Gottesman I.I. Schizophrenics kill themselves too: A review of risk factors for suicide // Schizophr Bull. – 1990. – Vol. 16. – Pp. 571–589. – <https://doi.org/10.1093/schbul/16.4.571>
- Siris S.G. Suicide and schizophrenia // J Psychopharmacol. – 2001. – Vol. 15. – Pp. 127–135. – <https://doi.org/10.1177/026988110101500209>
- Balhara Y.P., Verma R. Schizophrenia and suicide // East Asian Arch Psychiatry. – 2012. – Vol. 22. – Pp. 126–133.
- Roy A., Pompili M. Management of schizophrenia with suicide risk // Psychiatr Clin N Am. – 2009. – Vol. 32. – Pp. 863–883. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.08.005>
- Popovic D., Benabarre A., Crespo J.M., Goikolea J.M., González-Pinto A., Gutiérrez-Rojas L., Montes J.M., Vieta E. Risk factors for suicide in schizophrenia: Systematic review and clinical recommendations // Acta Psychiatr Scand. – 2014. – Vol. 130. – Pp. 418–426. – <https://doi.org/10.1111/acps.12332>
- Verma D., Srivastava M.K., Singh S.K., Bhatia T., Deshpande S.N. Lifetime suicide intent, executive function and insight in schizophrenia and schizoaffective disorders // Schizophr Res. – 2016. – Vol. 178. – Pp. 12–16. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.009>
- Black D.W., Winokur G., Warrack G. Suicide in schizophrenia: The Iowa record linkage study // J Clin Psychiatry. – 1985. – Vol. 46. – Pp. 14–17.
- Copas J.B., Robin A. Suicide in psychiatric in-patients // Br J Psychiatry. – 1982. – Vol. 141. – Pp. 503–511. – <https://doi.org/10.1192/bjp.141.5.503>
- Newman S.C., Bland R.C. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: A record linkage study // Can J Psychiatry. – 1991. – Vol. 36. – Pp. 239–245. – <https://doi.org/10.1177/070674379103600401>
- Hor K., Taylor M. Suicide and schizophrenia: A systematic review of rates and risk factors // J Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 24. – Pp. 81–90. – <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
- Hettige N.C., Bani-Fatemi A., Sakinofsky I., De Luca V. A biopsychosocial evaluation of the risk for suicide in schizophrenia // CNS Spectr. – 2018. – Vol. 23. – Pp. 253–263. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000128>
- Reutfors J., Brandt L., Jönsson E.G., Ekblom A., Sparén P., Osby U. Risk factors for suicide in schizophrenia: Findings from a Swedish population-based case-control study // Schizophr Res. – 2009. – Vol. 108. – Pp. 231–237. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.023>
- Sinclair J.M., Mullen M.A., King E.A., Baldwin D.S. Suicide in schizophrenia: A retrospective case-control study of 51 suicides // Schizophr Bull. – 2004. – Vol. 30. – Pp. 803–811. – <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007133>
- Breier A., Astrachan B.M. Characterization of schizophrenic patients who commit suicide // Am J Psychiatry. – 1984. – Vol. 141. – Pp. 206–209. – <https://doi.org/10.1176/ajp.141.2.206>

28. Roy A. Suicide in chronic schizophrenia // *Br J Psychiatry*. – 1982. – Vol. 141. – Pp. 171–177. – <https://doi.org/10.1192/bjp.141.2.171>
29. Harkavy-Friedman J.M., Nelson E. Management of the suicidal patient with schizophrenia // *Psychiatr Clin North Am*. – 1997. – Vol. 20. – Pp. 625–640. – [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70334-8](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70334-8)
30. Fenton W.S., McGlashan T.H., Victor B.J., Blyler C.R. Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders // *Am J Psychiatry*. – 1997. – Vol. 154. – Pp. 199–204. – <https://doi.org/10.1176/ajp.154.2.199>
31. Hor K., Taylor M. Suicide and schizophrenia: A systematic review of rates and risk factors // *J Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 24. – Pp. 81–90. – <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
32. Чумаков Е.М. Современные немедикаментозные и медикаментозные стратегии лечения шизофрении, направленные на повышение приверженности к терапии // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 3. – С. 58–66. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.97.90.007>
33. Tiihonen J., Wahlbeck K., Lönnqvist J., Klaukka T., Ioannidis J.P., Volavka J., Haukka J. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: Observational follow-up study // *BMJ*. – 2006. – Vol. 333. – Art. 224. – <https://doi.org/10.1136/bmj.38881.382755.2F>
34. Tsuang M.T., Woolson R.F. Excess mortality in schizophrenia and affective disorders. Do suicides and accidental deaths solely account for this excess? // *Arch Gen Psychiatry*. – 1978. – Vol. 35. – Pp. 1181–1185. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770340031002>
35. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: Бинном, 2002. – С. 47–81.
36. Meltzer H.Y., Alphas L., Green A.I., Altamura A.C., Anand R., Bertoldi A., Bourgeois M., Chouinard G., Islam M.Z., Kane J., Krishnan R., Lindenmayer J.P., Potkin S. International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: international Suicide Prevention Trial (InterSePT) // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – Pp. 82–91. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.82>
37. U.S. Food and Drug Administration. Clorazil drug application. – 2002. – Available at: [https://web.archive.org/web/20131108024629/http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2002/19758se1-047ltr.pdf](https://web.archive.org/web/20131108024629/http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2002/19758se1-047ltr.pdf) [accessed November 3, 2023].
38. Sarai S.K., Mekala H.M., Lippmann S. Lithium suicide prevention: A brief review and reminder // *Innov Clin Neurosci*. – 2018, Nov. – Vol. 15 (11–12). – Pp. 30–32.
39. Siskind D., McCartney L., Goldschlager R., Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: Systematic review and meta-analysis // *The British Journal of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 209 (5). – Pp. 385–392. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.177261>
40. Souto D.R., Espinosa J.P., Vieta E., Hernández A.B. Clozapine in patients with schizoaffective disorder: A systematic review // *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. – 2021, Jul–Sep. – Vol. 14 (3). – Pp. 148–156. – <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2021.07.001>
41. Albitar O., Harun S.N., Zainal H., Ibrahim B., Sheikh Ghadzi S.M. Population Pharmacokinetics of Clozapine: A Systematic Review // *Biomed Res Int*. – 2020, Jan. – Art. 9872936. – <https://doi.org/10.1155/2020/9872936>
42. De Bartolomeis A., Vellucci L., Barone A., Manchia M., De Luca V., Iasevoli F., Correll C.U. Clozapine's multiple cellular mechanisms: What do we know after more than fifty years? A systematic review and critical assessment of translational mechanisms relevant for innovative strategies in treatment-resistant schizophrenia // *Pharmacol Ther*. – 2022, Aug. – Vol. 236. – Art. 108236.25. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108236>
43. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (5th ed.). – Cambridge: Cambridge University Press, 2021.
44. Taipale H., Lähteenvuo M., Tanskanen A., Mittendorfer-Rutz E., Tiihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotics for risk of attempted or completed suicide among persons with schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2021. – Vol. 23, no. 47 (1). – Pp. 23–30. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa111>
45. Aringhieri S., Carli M., Kolachalam S., Verdesca V., Cini E., Rossi M., McCormick P.J., Corsini G.U., Maggio R., Scarselli M. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences // *Pharmacol Ther*. – 2018, Dec. – Vol. 192. – Pp. 20–41. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.012>
46. Schwieler L., Linderholm K.R., Nilsson-Todd L.K., Erhardt S., Engberg G. Clozapine interacts with the glycine site of the NMDA receptor: electrophysiological studies of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area // *Life Sci*. – 2008, Aug. – Vol. 83 (5–6). – Pp. 170–175. – <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.05.014>
47. Humbert-Claude M., Davenas E., Gbahou F., Vincent L., Arrang J.M. Involvement of histamine receptors in the atypical antipsychotic profile of clozapine: a reassessment in vitro and in vivo // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2012, Mar. – Vol. 220 (1). – Pp. 225–241. – <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2471-5>
48. Breier A., Buchanan R.W., Waltrip R.W. 2nd, Listwak S., Holmes C., Goldstein D.S. The effect of clozapine on plasma norepinephrine: relationship to clinical efficacy // *Neuropsychopharmacology*. – 1994, Feb. – Vol. 10 (1). – Pp. 1–7. – <https://doi.org/10.1038/npp.1994.1>
49. Сосин Д.Н., Жуперин А.А., Мшхевитин С.Ю., Бурягина Л.А. Новые перспективы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении с использованием препаратов с адренергическим механизмом действия // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – No 1. – Pp. 23–30. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.37.73.003>
28. Roy A. Suicide in chronic schizophrenia // *Br J Psychiatry*. – 1982. – Vol. 141. – Pp. 171–177. – <https://doi.org/10.1192/bjp.141.2.171>
29. Harkavy-Friedman J.M., Nelson E. Management of the suicidal patient with schizophrenia // *Psychiatr Clin North Am*. – 1997. – Vol. 20. – Pp. 625–640. – [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70334-8](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70334-8)
30. Fenton W.S., McGlashan T.H., Victor B.J., Blyler C.R. Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders // *Am J Psychiatry*. – 1997. – Vol. 154. – Pp. 199–204. – <https://doi.org/10.1176/ajp.154.2.199>
31. Hor K., Taylor M. Suicide and schizophrenia: A systematic review of rates and risk factors // *J Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 24. – Pp. 81–90. – <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
32. Chumakov E.M. Sovremennye nemedikamentoznye i medikamentoznye strategii lecheniya shizofrenii, napravlennye na povyshenie priverzhennosti k terapii // Sovremennaa Terapiia Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2022. – № 3. – С. 58–66. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.97.90.007>
33. Tiihonen J., Wahlbeck K., Lönnqvist J., Klaukka T., Ioannidis J.P., Volavka J., Haukka J. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: Observational follow-up study // *BMJ*. – 2006. – Vol. 333. – Art. 224. – <https://doi.org/10.1136/bmj.38881.382755.2F>
34. Tsuang M.T., Woolson R.F. Excess mortality in schizophrenia and affective disorders. Do suicides and accidental deaths solely account for this excess? // *Arch Gen Psychiatry*. – 1978. – Vol. 35. – Pp. 1181–1185. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770340031002>
35. Mosolov S.N. Polveka nejrolepticheskoj terapii: osnovnye itogi i novye rubezhi // Novye dostizhenija v terapii psihicheskikh zabolevanij. – М.: Binom, 2002. – С. 47–81.
36. Meltzer H.Y., Alphas L., Green A.I., Altamura A.C., Anand R., Bertoldi A., Bourgeois M., Chouinard G., Islam M.Z., Kane J., Krishnan R., Lindenmayer J.P., Potkin S. International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: international Suicide Prevention Trial (InterSePT) // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – Pp. 82–91. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.82>
37. U.S. Food and Drug Administration. Clorazil drug application. – 2002. – Available at: [https://web.archive.org/web/20131108024629/http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2002/19758se1-047ltr.pdf](https://web.archive.org/web/20131108024629/http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2002/19758se1-047ltr.pdf) [accessed November 3, 2023].
38. Sarai S.K., Mekala H.M., Lippmann S. Lithium suicide prevention: A brief review and reminder // *Innov Clin Neurosci*. – 2018, Nov. – Vol. 15 (11–12). – Pp. 30–32.
39. Siskind D., McCartney L., Goldschlager R., Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: Systematic review and meta-analysis // *The British Journal of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 209 (5). – Pp. 385–392. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.177261>
40. Souto D.R., Espinosa J.P., Vieta E., Hernández A.B. Clozapine in patients with schizoaffective disorder: A systematic review // *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. – 2021, Jul–Sep. – Vol. 14 (3). – Pp. 148–156. – <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2021.07.001>
41. Albitar O., Harun S.N., Zainal H., Ibrahim B., Sheikh Ghadzi S.M. Population Pharmacokinetics of Clozapine: A Systematic Review // *Biomed Res Int*. – 2020, Jan. – Art. 9872936. – <https://doi.org/10.1155/2020/9872936>
42. De Bartolomeis A., Vellucci L., Barone A., Manchia M., De Luca V., Iasevoli F., Correll C.U. Clozapine's multiple cellular mechanisms: What do we know after more than fifty years? A systematic review and critical assessment of translational mechanisms relevant for innovative strategies in treatment-resistant schizophrenia // *Pharmacol Ther*. – 2022, Aug. – Vol. 236. – Art. 108236.25. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108236>
43. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (5th ed.). – Cambridge: Cambridge University Press, 2021.
44. Taipale H., Lähteenvuo M., Tanskanen A., Mittendorfer-Rutz E., Tiihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotics for risk of attempted or completed suicide among persons with schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2021. – Vol. 23, no. 47 (1). – Pp. 23–30. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa111>
45. Aringhieri S., Carli M., Kolachalam S., Verdesca V., Cini E., Rossi M., McCormick P.J., Corsini G.U., Maggio R., Scarselli M. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences // *Pharmacol Ther*. – 2018, Dec. – Vol. 192. – Pp. 20–41. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.012>
46. Schwieler L., Linderholm K.R., Nilsson-Todd L.K., Erhardt S., Engberg G. Clozapine interacts with the glycine site of the NMDA receptor: electrophysiological studies of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area // *Life Sci*. – 2008, Aug. – Vol. 83 (5–6). – Pp. 170–175. – <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.05.014>
47. Humbert-Claude M., Davenas E., Gbahou F., Vincent L., Arrang J.M. Involvement of histamine receptors in the atypical antipsychotic profile of clozapine: a reassessment in vitro and in vivo // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2012, Mar. – Vol. 220 (1). – Pp. 225–241. – <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2471-5>
48. Breier A., Buchanan R.W., Waltrip R.W. 2nd, Listwak S., Holmes C., Goldstein D.S. The effect of clozapine on plasma norepinephrine: relationship to clinical efficacy // *Neuropsychopharmacology*. – 1994, Feb. – Vol. 10 (1). – Pp. 1–7. – <https://doi.org/10.1038/npp.1994.1>
49. Sosin D.N., Zhuperin A.A., Moshhevitin S.Ju., Burygina L.A. Nove perspektivy preodolenija terapeuticheskoj rezistentnosti pri shizofrenii s ispolzovanijem preparatov s adrenergicheskim mehanizmom dejstvija // Sovremennaa Terapiia Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2023. – No 1. – Pp. 23–30. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.37.73.003>

50. Foster D.J., Bryant Z.K., Conn P.J. Targeting muscarinic receptors to treat schizophrenia // *Behav Brain Res.* – 2021, May. – Vol. 405. – Art. 113201. – <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113201>
51. O'Connor W.T., O'Shea S.D. Clozapine and GABA transmission in schizophrenia disease models: establishing principles to guide treatments // *Pharmacol Ther.* – 2015, Jun. – Vol. 150 (47). – Art. 80. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.01.005>
52. Andreea T., Petru I., Miron A.A., Paula-Simina P., Lorena D. Clozapine for treatment-refractory aggressive behavior // *Psychiatr Q.* – 2021, Jun. – Vol. 92 (2). – Pp. 721–733. – <https://doi.org/10.1007/s11126-020-09839-x>
53. Sangüesa E., Cirujeda C., Concha J., Padilla P.P., Ribate M.P., García C.B. Implementation of pharmacogenetics in a clozapine treatment resistant patient: A case report // *Pharmacogenomics.* – 2019, Aug. – Vol. 20 (12). – Pp. 871–877. – <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0074>
54. Machielsen M.W.J., Veltman D.J., van den Brink W., de Haan L. Comparing the effect of clozapine and risperidone on cue reactivity in male patients with schizophrenia and a cannabis use disorder: A randomized fMRI study // *Schizophr Res.* – 2018, Apr. – Vol. 194. – Pp. 32–38. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.030>
55. Calati R., Gressier F., Balestri M., Serretti A. Genetic modulation of borderline personality disorder: systematic review and meta-analysis // *J Psychiatr Res.* – 2013, Oct. – Vol. 47 (10). – Pp. 1275–1287. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.06.002>
56. Rafizadeh R., Danilewitz M., Bousman C.A., Mathew N., White R.F., Bahji A., Honer W.G., Schütz C.G. Effects of clozapine treatment on the improvement of substance use disorders other than nicotine in individuals with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis // *J Psychopharmacol.* – 2023, Feb. – Vol. 37 (2). – Pp. 135–143. – <https://doi.org/10.1177/02698811221142575>
57. Gammon D., Cheng C., Volkovskaia A., Baker G.B., Dursun S.M. Clozapine: Why Is It So Uniquely Effective in the Treatment of a Range of Neuropsychiatric Disorders? // *Biomolecules* – 2021. – Vol. 11. – Art. 1030. – <https://doi.org/10.3390/biom11071030>
58. Vorobeva O.V. Neuropharmacological potential of sigma1-receptors: new therapeutic possibilities // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2012. – Vol. 112 (10–2). – Pp. 51–56. (In Russ.)
59. Costanza A., Radomska M., Bondolfi G., Zenga F., Amerio A., Aguglia A., Serafini G., Amore M., Berardelli I., Pompili M., Nguyen K.D. Suicidality associated with deep brain stimulation in extrapyramidal diseases: A critical review and hypotheses on neuroanatomical and neuroimmune mechanisms // *Front Integr Neurosci.* – 2021, 8. – Vol. 15. – Art. 632249. – <https://doi.org/10.3389/fnint.2021.632249>
60. Spivak B., Mester R., Abesgaus J., Wittenberg N., Adlersberg S., Gonen N., Weizman A. Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients // *J Clin Psychiatry.* – 1997, Jul. – Vol. 58 (7). – Pp. 318–322. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v58n0706>
61. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Клозапин – уникальный антипсихотик с до сих пор непревзойденной эффективностью // *Рациональная фармакотерапия.* – 2018. – № 3. – С. 30–49.
62. Potkin S.G., Alphas L., Hsu C., Krishnan R.R., Anand R., Young F.K., Meltzer H., Green A. and the InterSePT Study Group. Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial // *Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 54. – Pp. 444–452. – [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00178-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00178-1)
63. Glick I.D., Zaninelli R., Hsu Z., Young F.K., Weiss L., Gunay I., Kumar V. Patterns of concomitant psychotropic medication use during a 2-year study comparing clozapine and olanzapine for the prevention of suicidal behavior // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – Pp. 679–685. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0513>
64. Meltzer H.Y., Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152 (2). – Pp. 183–190. – <https://doi.org/10.1176/ajp.152.2.183>
65. Spivak B., Roitman S., Vered Y., Mester R., Graff E., Talmon Y., Guy N., Gonen N., Weizman A. Diminished suicidal and aggressive behavior, high plasma norepinephrine levels, and serum triglyceride levels in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients maintained on clozapine // *Clin Neuropharmacol.* – 1998. – Vol. 21. – Pp. 245–250. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0502>
66. Ciapparelli A., Dell'Osso L., Pini S., Chiavacci M.C., Fenzi M., Cassano G.B. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: A 24-month naturalistic study // *J Clin Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61. – Pp. 329–334. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0502>
67. Altamura A.C., Bassetti R., Bignotti S., Pioli R., Mundo E. Clinical variables related to suicide attempts in schizophrenic patients: a retrospective study // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 60 (1). – Pp. 47–55. – [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00164-0](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00164-0)
68. Spivak B., Shabash E., Sheitman B., Weizman A., Mester R. The effects of clozapine versus haloperidol on measures of impulsive aggression and suicidality in chronic schizophrenia patients: an open, nonrandomized, 6-month study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – Pp. 755–760. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0703>
69. Modestin J., Dal Pian D., Agarwalla P. Clozapine diminishes suicidal behavior: A retrospective evaluation of clinical records // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – Pp. 534–538. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0418>
70. Krivoy A., Malka L., Fischel T., Weizman A., Valevski A. Predictors of clozapine discontinuation in patients with schizophrenia // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 26. – Pp. 311–315. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32834ab34c>
71. Patchan K.M., Richardson C., Vyas G., Kelly D.L. The risk of suicide after clozapine discontinuation: Cause for concern // *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists.* – 2015. – Vol. 27 (4). – Pp. 253–256.
50. Foster D.J., Bryant Z.K., Conn P.J. Targeting muscarinic receptors to treat schizophrenia // *Behav Brain Res.* – 2021, May. – Vol. 405. – Art. 113201. – <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113201>
51. O'Connor W.T., O'Shea S.D. Clozapine and GABA transmission in schizophrenia disease models: establishing principles to guide treatments // *Pharmacol Ther.* – 2015, Jun. – Vol. 150 (47). – Art. 80. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.01.005>
52. Andreea T., Petru I., Miron A.A., Paula-Simina P., Lorena D. Clozapine for treatment-refractory aggressive behavior // *Psychiatr Q.* – 2021, Jun. – Vol. 92 (2). – Pp. 721–733. – <https://doi.org/10.1007/s11126-020-09839-x>
53. Sangüesa E., Cirujeda C., Concha J., Padilla P.P., Ribate M.P., García C.B. Implementation of pharmacogenetics in a clozapine treatment resistant patient: A case report // *Pharmacogenomics.* – 2019, Aug. – Vol. 20 (12). – Pp. 871–877. – <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0074>
54. Machielsen M.W.J., Veltman D.J., van den Brink W., de Haan L. Comparing the effect of clozapine and risperidone on cue reactivity in male patients with schizophrenia and a cannabis use disorder: A randomized fMRI study // *Schizophr Res.* – 2018, Apr. – Vol. 194. – Pp. 32–38. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.030>
55. Calati R., Gressier F., Balestri M., Serretti A. Genetic modulation of borderline personality disorder: systematic review and meta-analysis // *J Psychiatr Res.* – 2013, Oct. – Vol. 47 (10). – Pp. 1275–1287. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.06.002>
56. Rafizadeh R., Danilewitz M., Bousman C.A., Mathew N., White R.F., Bahji A., Honer W.G., Schütz C.G. Effects of clozapine treatment on the improvement of substance use disorders other than nicotine in individuals with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis // *J Psychopharmacol.* – 2023, Feb. – Vol. 37 (2). – Pp. 135–143. – <https://doi.org/10.1177/02698811221142575>
57. Gammon D., Cheng C., Volkovskaia A., Baker G.B., Dursun S.M. Clozapine: Why Is It So Uniquely Effective in the Treatment of a Range of Neuropsychiatric Disorders? // *Biomolecules* – 2021. – Vol. 11. – Art. 1030. – <https://doi.org/10.3390/biom11071030>
58. Vorobeva O.V. Neuropharmacological potential of sigma1-receptors: new therapeutic possibilities // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2012. – Vol. 112 (10–2). – Pp. 51–56. (In Russ.)
59. Costanza A., Radomska M., Bondolfi G., Zenga F., Amerio A., Aguglia A., Serafini G., Amore M., Berardelli I., Pompili M., Nguyen K.D. Suicidality associated with deep brain stimulation in extrapyramidal diseases: A critical review and hypotheses on neuroanatomical and neuroimmune mechanisms // *Front Integr Neurosci.* – 2021, 8. – Vol. 15. – Art. 632249. – <https://doi.org/10.3389/fnint.2021.632249>
60. Spivak B., Mester R., Abesgaus J., Wittenberg N., Adlersberg S., Gonen N., Weizman A. Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients // *J Clin Psychiatry.* – 1997, Jul. – Vol. 58 (7). – Pp. 318–322. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v58n0706>
61. Bekker R.A., Bykov Ju.V. Klozapin – unikalniji antipsihotik s do sih por neprevzoidennoj jeffektivnostiju // *Racionalnaja farmakoterapija.* – 2018. – № 3. – С. 30–49.
62. Potkin S.G., Alphas L., Hsu C., Krishnan R.R., Anand R., Young F.K., Meltzer H., Green A. and the InterSePT Study Group. Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial // *Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 54. – Pp. 444–452. – [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00178-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00178-1)
63. Glick I.D., Zaninelli R., Hsu Z., Young F.K., Weiss L., Gunay I., Kumar V. Patterns of concomitant psychotropic medication use during a 2-year study comparing clozapine and olanzapine for the prevention of suicidal behavior // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – Pp. 679–685. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0513>
64. Meltzer H.Y., Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152 (2). – Pp. 183–190. – <https://doi.org/10.1176/ajp.152.2.183>
65. Spivak B., Roitman S., Vered Y., Mester R., Graff E., Talmon Y., Guy N., Gonen N., Weizman A. Diminished suicidal and aggressive behavior, high plasma norepinephrine levels, and serum triglyceride levels in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients maintained on clozapine // *Clin Neuropharmacol.* – 1998. – Vol. 21. – Pp. 245–250. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0502>
66. Ciapparelli A., Dell'Osso L., Pini S., Chiavacci M.C., Fenzi M., Cassano G.B. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: A 24-month naturalistic study // *J Clin Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61. – Pp. 329–334. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0502>
67. Altamura A.C., Bassetti R., Bignotti S., Pioli R., Mundo E. Clinical variables related to suicide attempts in schizophrenic patients: a retrospective study // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 60 (1). – Pp. 47–55. – [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00164-0](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00164-0)
68. Spivak B., Shabash E., Sheitman B., Weizman A., Mester R. The effects of clozapine versus haloperidol on measures of impulsive aggression and suicidality in chronic schizophrenia patients: an open, nonrandomized, 6-month study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – Pp. 755–760. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0703>
69. Modestin J., Dal Pian D., Agarwalla P. Clozapine diminishes suicidal behavior: A retrospective evaluation of clinical records // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – Pp. 534–538. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0418>
70. Krivoy A., Malka L., Fischel T., Weizman A., Valevski A. Predictors of clozapine discontinuation in patients with schizophrenia // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 26. – Pp. 311–315. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32834ab34c>
71. Patchan K.M., Richardson C., Vyas G., Kelly D.L. The risk of suicide after clozapine discontinuation: Cause for concern // *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists.* – 2015. – Vol. 27 (4). – Pp. 253–256.

72. Hassan A., De Luca V., Dai N., Asmundo A., Di Nunno N., Monda M., Villano I. Effectiveness of antipsychotics in reducing suicidal ideation: Possible physiologic mechanisms // *Healthcare (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 9 (4). – Art. 389. – <https://doi.org/10.3390/healthcare9040389>
73. Reutfors J., Bahmanyar S., Jönsson E.G., Brandt L., Bodén R., Ekblom A., Osby U. Medication and suicide risk in schizophrenia: a nested case-control study // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 150 (2–3). – Pp. 416–420. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.09.001>
74. Walker A.M., Lanza L.L., Arellano F., Rothman K.J. Mortality in current and former users of clozapine. // *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. – 1997. – Vol. 8 (6). – Pp. 671–677. – <https://doi.org/10.1097/00001648-199710000-00010>
75. Reid W.H., Mason M., Hogan T. Suicide prevention effects associated with clozapine therapy in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Psychiatr Serv*. – 1998. – Pp. 1029–1033. – <https://doi.org/10.1176/ps.49.8.1029>
76. Munro J., O'Sullivan D., Andrews C., Arana A., Mortimer A., Kerwin R. Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland // *Br J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 175. – Pp. 576–580. – <https://doi.org/10.1192/bjp.175.6.576>
77. Modai I., Hirschmann S., Rava A., Kurs R., Barak P., Lichtenberg P., Ritsner M. Sudden death in patients receiving clozapine treatment: A preliminary investigation // *J Clin Psychopharmacol*. – 2000. – Vol. 20. – Pp. 325–327. – <https://doi.org/10.1097/00004714-200006000-00006>
78. Sernyak M.J., Desai R., Stolar M., Rosenheck R. Impact of clozapine on completed suicide // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 158. – Pp. 931–937. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.931>
79. Tihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K., Klaukka T., Niskanen L., Tanskanen A., Haukka J. 11-Year follow-up of mortality 22 European Neuropsychopharmacology 69 4–23 in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study) // *Lancet*. – 2023. – Vol. 374 (9690). – Pp. 620–627. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)
80. Kiviniemi M., Suvisaari J., Koivumaa-Honkanen H., Hakkinen U., Isohanni M., Hakko H. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up // *Schizophr Res*. – 2023. – Vol. 150. – Pp. 274–280. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.043>
81. Ringbäck Weitoft G., Berglund M., Lindström E.A., Nilsson M., Salmi P., Rosen M. Mortality, attempted suicide, re-hospitalization and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden – a register-based study // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. – 2023. – Vol. 23. – Pp. 290–298. – <https://doi.org/10.1002/pds.3567>
82. Taipale H., Tanskanen A., Mehtälä J., Vattulainen P., Correll C.U., Tihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20) // *World Psychiatry*. – 2023. – Vol. 19. – Pp. 61–68. – <https://doi.org/10.1002/wps.20699>
83. Taipale H., Lähteenvuo M., Tanskanen A., Mittendorfer-Rutz E., Tihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotics for risk of attempted or completed suicide among persons with schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2021. – Vol. 47. – Pp. 23–30. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa111>
84. Van der Zalm Y., Foldager L., Termorshuizen F., Sommer I.E., Nielsen J., Selten J.P. Clozapine and mortality: a comparison with other antipsychotics in a nationwide Danish cohort study // *Acta Psychiatr Scand*. – 2021. – Vol. 143. – Pp. 216–226. – <https://doi.org/10.1111/acps.13267>
85. Hennen J., Baldessarini R. J. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis // *Schizophrenia research*. – 2004. – Vol. 73 (2–3). – Pp. 139–145. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.05.015>
86. Vermeulen J.M., van Rooijen G., van de Kerkhof M.P.J., Sutterland A.L., Correll C.U., de Hann L. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1–2.5 years // *Schizophr Bull*. – 2019. – Vol. 45. – Pp. 315–329. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sby052>
87. Forte A., Pompili M., Imbastaro B., Pasquale De Luca G., Mastrangelo M., Montalbani B., Baldessarini R.J. Effects on suicidal risk: comparison of clozapine to other newer medicines indicated to treat schizophrenia or bipolar disorder // *J Psychopharmacol*. – 2021. – Vol. 35. – Pp. 1074–1080. – <https://doi.org/10.1177/02698811211029738>
88. Correll C.U., Solmi M., Croatto G., Schneider L.K., Rohani-Montez C., Fairley L., Smith N., Bitter I., Gorwood P., Taipale H., Tihonen J. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating and attenuating factors // *World Psychiatry*. – 2021. – Pp. 248–271. – <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
89. Wilkinson S.T., Diaz D.T., Rupp Z.W., Kidambi A., Ramirez K.L., Flores J.M., Avila-Quintero V.J., Rhee T.G., Olsson M., Bloch M.H. Pharmacological and somatic treatment effects on suicide in adults: a systematic review and meta-analysis // *Depress Anxiety*. – 2022. – Vol. 39. – Pp. 100–112. – <https://doi.org/10.1002/da.23222>
90. Highlights of prescribing information. Clozaril. – 2017. – Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/019758s084lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019758s084lbl.pdf) (accessed November 3, 2023).
91. Beri A., Boydell J. Clozapine in borderline personality disorder: A review of the evidence // *Ann Clin Psychiatry*. – 2014, May. – Vol. 26 (2). – Pp. 139–144.
92. Masdrakis V.G., Baldwin, D.S. Prevention of suicide by clozapine in mental disorders: Systematic review // *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. – 2023. – Vol. 69. – Pp. 4–23. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.12.011>
72. Hassan A., De Luca V., Dai N., Asmundo A., Di Nunno N., Monda M., Villano I. Effectiveness of antipsychotics in reducing suicidal ideation: Possible physiologic mechanisms // *Healthcare (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 9 (4). – Art. 389. – <https://doi.org/10.3390/healthcare9040389>
73. Reutfors J., Bahmanyar S., Jönsson E.G., Brandt L., Bodén R., Ekblom A., Osby U. Medication and suicide risk in schizophrenia: a nested case-control study // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 150 (2–3). – Pp. 416–420. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.09.001>
74. Walker A.M., Lanza L.L., Arellano F., Rothman K.J. Mortality in current and former users of clozapine. // *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. – 1997. – Vol. 8 (6). – Pp. 671–677. – <https://doi.org/10.1097/00001648-199710000-00010>
75. Reid W.H., Mason M., Hogan T. Suicide prevention effects associated with clozapine therapy in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Psychiatr Serv*. – 1998. – Pp. 1029–1033. – <https://doi.org/10.1176/ps.49.8.1029>
76. Munro J., O'Sullivan D., Andrews C., Arana A., Mortimer A., Kerwin R. Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland // *Br J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 175. – Pp. 576–580. – <https://doi.org/10.1192/bjp.175.6.576>
77. Modai I., Hirschmann S., Rava A., Kurs R., Barak P., Lichtenberg P., Ritsner M. Sudden death in patients receiving clozapine treatment: A preliminary investigation // *J Clin Psychopharmacol*. – 2000. – Vol. 20. – Pp. 325–327. – <https://doi.org/10.1097/00004714-200006000-00006>
78. Sernyak M.J., Desai R., Stolar M., Rosenheck R. Impact of clozapine on completed suicide // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 158. – Pp. 931–937. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.931>
79. Tihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K., Klaukka T., Niskanen L., Tanskanen A., Haukka J. 11-Year follow-up of mortality 22 European Neuropsychopharmacology 69 4–23 in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study) // *Lancet*. – 2023. – Vol. 374 (9690). – Pp. 620–627. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)
80. Kiviniemi M., Suvisaari J., Koivumaa-Honkanen H., Hakkinen U., Isohanni M., Hakko H. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up // *Schizophr Res*. – 2023. – Vol. 150. – Pp. 274–280. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.043>
81. Ringbäck Weitoft G., Berglund M., Lindström E.A., Nilsson M., Salmi P., Rosen M. Mortality, attempted suicide, re-hospitalization and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden – a register-based study // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. – 2023. – Vol. 23. – Pp. 290–298. – <https://doi.org/10.1002/pds.3567>
82. Taipale H., Tanskanen A., Mehtälä J., Vattulainen P., Correll C.U., Tihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20) // *World Psychiatry*. – 2023. – Vol. 19. – Pp. 61–68. – <https://doi.org/10.1002/wps.20699>
83. Taipale H., Lähteenvuo M., Tanskanen A., Mittendorfer-Rutz E., Tihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotics for risk of attempted or completed suicide among persons with schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2021. – Vol. 47. – Pp. 23–30. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa111>
84. Van der Zalm Y., Foldager L., Termorshuizen F., Sommer I.E., Nielsen J., Selten J.P. Clozapine and mortality: a comparison with other antipsychotics in a nationwide Danish cohort study // *Acta Psychiatr Scand*. – 2021. – Vol. 143. – Pp. 216–226. – <https://doi.org/10.1111/acps.13267>
85. Hennen J., Baldessarini R. J. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis // *Schizophrenia research*. – 2004. – Vol. 73 (2–3). – Pp. 139–145. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.05.015>
86. Vermeulen J.M., van Rooijen G., van de Kerkhof M.P.J., Sutterland A.L., Correll C.U., de Hann L. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1–2.5 years // *Schizophr Bull*. – 2019. – Vol. 45. – Pp. 315–329. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sby052>
87. Forte A., Pompili M., Imbastaro B., Pasquale De Luca G., Mastrangelo M., Montalbani B., Baldessarini R.J. Effects on suicidal risk: comparison of clozapine to other newer medicines indicated to treat schizophrenia or bipolar disorder // *J Psychopharmacol*. – 2021. – Vol. 35. – Pp. 1074–1080. – <https://doi.org/10.1177/02698811211029738>
88. Correll C.U., Solmi M., Croatto G., Schneider L.K., Rohani-Montez C., Fairley L., Smith N., Bitter I., Gorwood P., Taipale H., Tihonen J. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating and attenuating factors // *World Psychiatry*. – 2021. – Pp. 248–271. – <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
89. Wilkinson S.T., Diaz D.T., Rupp Z.W., Kidambi A., Ramirez K.L., Flores J.M., Avila-Quintero V.J., Rhee T.G., Olsson M., Bloch M.H. Pharmacological and somatic treatment effects on suicide in adults: a systematic review and meta-analysis // *Depress Anxiety*. – 2022. – Vol. 39. – Pp. 100–112. – <https://doi.org/10.1002/da.23222>
90. Highlights of prescribing information. Clozaril. – 2017. – Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/019758s084lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019758s084lbl.pdf) (accessed November 3, 2023).
91. Beri A., Boydell J. Clozapine in borderline personality disorder: A review of the evidence // *Ann Clin Psychiatry*. – 2014, May. – Vol. 26 (2). – Pp. 139–144.
92. Masdrakis V.G., Baldwin, D.S. Prevention of suicide by clozapine in mental disorders: Systematic review // *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. – 2023. – Vol. 69. – Pp. 4–23. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.12.011>

93. Fountoulakis K.N., Tohen M., Zarate C.A. Jr. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2022, Jan. – Vol. 54. – Pp. 100–115. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.003>
94. Wilkowska A., Wiglusz M.S., Cubala W.J. Clozapine in treatment-resistant bipolar disorder with suicidality. Three case reports // *Front Psychiatry.* – 2019. – Vol. 10. – Art. 520. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00520>
95. Poyurovsky M., Papach P., Weizman A. Beneficial effect of a relatively low dose of clozapine in a bipolar depression patient with comorbid obsessive-compulsive disorder and severe suicidality // *Clin Neuropharmacol.* – 2020. – Vol. 43. – Pp. 169–170. – <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000406>
96. Vangala V.R., Brown E.S., Suppes T. Clozapine associated with decreased suicidality in bipolar disorder: a case report // *Bipolar Disord.* – 1999. – Vol. 2. – Pp. 123–124. – <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.1999.010210.x>
97. Paris J. Suicidality in Borderline Personality Disorder // *Medicina (Kaunas).* – 2019, May. – Vol. 55 (6). – Art. 223. – <https://doi.org/10.3390/medicina55060223>
98. Zarzar T., McEvoy J. Clozapine for self-injurious behavior in individuals with borderline personality disorder // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2013, Oct. – Vol. 3 (5). – Pp. 272–274. – <https://doi.org/10.1177/2045125313484323>
99. Клинические рекомендации. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство / Российское общество психиатров. – 2021. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301_2) (дата обращения 12.08.2023).
100. Колумбийская шкала оценки тяжести суицидальности (C-SSRS). – 2009. – URL: <http://mcpg.org/wp-content/uploads/2019/04/C-SSRS.pdf> (дата обращения 12.08.2023).
101. Клинические рекомендации. Шизофрения / Российское общество психиатров. – 2019. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451_2) (дата обращения 12.08.2023).
102. Шкала депрессии Калгари у пациентов шизофрении // Клинические рекомендации Шизофрения (утв. Минздравом России). – URL: [https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-shizofreniia-utv-minzdravom-rossii/prilozhenie-g1-gn/3\\_3/](https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-shizofreniia-utv-minzdravom-rossii/prilozhenie-g1-gn/3_3/) (дата обращения 12.08.2023).
103. Приложение № 2 к Требованиям к структуре клинических рекомендаций, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 103н. – URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_324276/Oad989395bb89d5a337710f13145eef775644d4/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324276/Oad989395bb89d5a337710f13145eef775644d4/) (дата обращения 12.08.2023).
104. Шкала Гамильтона для оценки депрессии. – URL: <https://jekyll-hyde.ru/wp-content/uploads/2018/01/Shkala-depressii-Gamiltona.pdf> (дата обращения 12.08.2023).
105. Шкала Монтомери – Асберг для оценки тяжести депрессивной симптоматики // Клинические рекомендации Шизофрения (утв. Минздравом России). – URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-bipoliarnoe-affektivnoe-rasstrojstvo-utv-minzdravom/prilozhenie-g1-gn/prilozhenie-g6/> (дата обращения 12.08.2023).
106. Advanced Clinical Pharmacist. Clozapine – prescribing and monitoring guideline. – Available at: <https://www.dtcp.cptf.nhs.uk/FileHandler.ashx?id=1344> (accessed September 12, 2023).
107. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. VII / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Эко, 2006.
108. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. X / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – М.: Эко, 2009.
109. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № S1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
110. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
93. Fountoulakis K.N., Tohen M., Zarate C.A. Jr. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2022, Jan. – Vol. 54. – Pp. 100–115. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.003>
94. Wilkowska A., Wiglusz M.S., Cubala W.J. Clozapine in treatment-resistant bipolar disorder with suicidality. Three case reports // *Front Psychiatry.* – 2019. – Vol. 10. – Art. 520. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00520>
95. Poyurovsky M., Papach P., Weizman A. Beneficial effect of a relatively low dose of clozapine in a bipolar depression patient with comorbid obsessive-compulsive disorder and severe suicidality // *Clin Neuropharmacol.* – 2020. – Vol. 43. – Pp. 169–170. – <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000406>
96. Vangala V.R., Brown E.S., Suppes T. Clozapine associated with decreased suicidality in bipolar disorder: a case report // *Bipolar Disord.* – 1999. – Vol. 2. – Pp. 123–124. – <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.1999.010210.x>
97. Paris J. Suicidality in Borderline Personality Disorder // *Medicina (Kaunas).* – 2019, May. – Vol. 55 (6). – Art. 223. – <https://doi.org/10.3390/medicina55060223>
98. Zarzar T., McEvoy J. Clozapine for self-injurious behavior in individuals with borderline personality disorder // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2013, Oct. – Vol. 3 (5). – Pp. 272–274. – <https://doi.org/10.1177/2045125313484323>
99. Клинические рекомендации. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство / Российское общество психиатров. – 2021. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301_2) (дата обращения 12.08.2023).
100. Колумбийская шкала оценки тяжести суицидальности (C-SSRS). – 2009. – URL: <http://mcpg.org/wp-content/uploads/2019/04/C-SSRS.pdf> (дата обращения 12.08.2023).
101. Клинические рекомендации. Шизофрения / Российское общество психиатров. – 2019. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451_2) (дата обращения 12.08.2023).
102. Шкала депрессии Калгари у пациентов шизофрении // Клинические рекомендации Шизофрения (утв. Минздравом России). – URL: [https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-shizofreniia-utv-minzdravom-rossii/prilozhenie-g1-gn/3\\_3/](https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-shizofreniia-utv-minzdravom-rossii/prilozhenie-g1-gn/3_3/) (дата обращения 12.08.2023).
103. Приложение № 2 к Требованиям к структуре клинических рекомендаций, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 103н. – URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_324276/Oad989395bb89d5a337710f13145eef775644d4/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324276/Oad989395bb89d5a337710f13145eef775644d4/) (дата обращения 12.08.2023).
104. Шкала Гамильтона для оценки депрессии. – URL: <https://jekyll-hyde.ru/wp-content/uploads/2018/01/Shkala-depressii-Gamiltona.pdf> (дата обращения 12.08.2023).
105. Шкала Монтомери – Асберг для оценки тяжести депрессивной симптоматики // Клинические рекомендации Шизофрения (утв. Минздравом России). – URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-bipoliarnoe-affektivnoe-rasstrojstvo-utv-minzdravom/prilozhenie-g1-gn/prilozhenie-g6/> (дата обращения 12.08.2023).
106. Advanced Clinical Pharmacist. Clozapine – prescribing and monitoring guideline. – Available at: <https://www.dtcp.cptf.nhs.uk/FileHandler.ashx?id=1344> (accessed September 12, 2023).
107. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. VII / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Эко, 2006.
108. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. X / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – М.: Эко, 2009.
109. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryvkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennye vzaimodejstviya preparatov, primenjaemyh v psichiatricheskoj praktike // *Sovremennaa Terapiia Psichiceskih Rasstrojstv.* – 2019. – № S1. – S. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
110. Mosolov S.N., Cukarzi E.E., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoi terapii shizofrenii // *Sovremennaa Terapiia Psichiceskih Rasstrojstv.* – 2014. – № 1. – S. 27–36.

# Памяти профессора Леонида Константиновича Хохлова

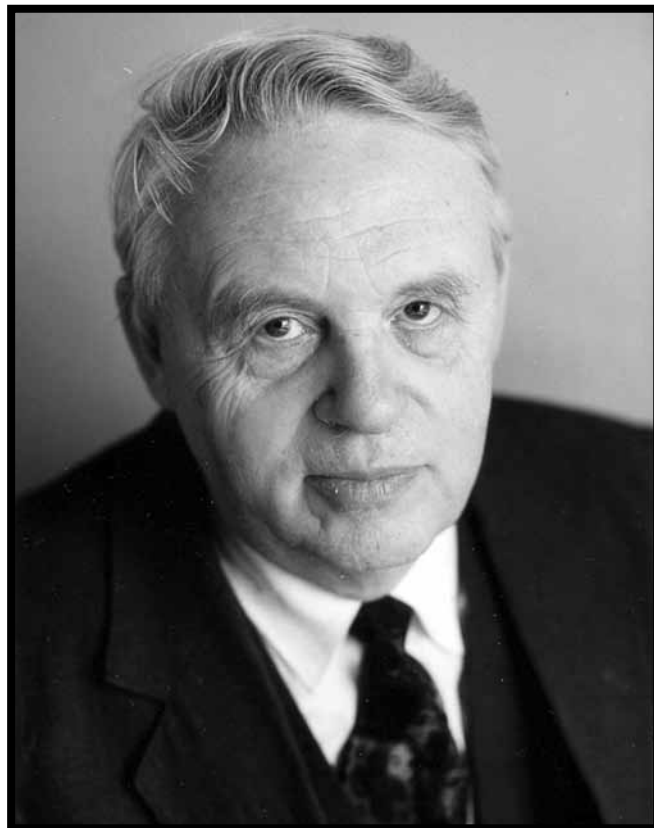
С прискорбием сообщаем, что 6 декабря 2023 г. на 95-м году ушел из жизни ученый, врач, доктор медицинских наук, профессор Леонид Константинович Хохлов.

Леонид Константинович в 1952 г. с отличием окончил лечебный факультет Ярославского государственного медицинского института (в настоящее время — Ярославский государственный медицинский университет, ЯГМУ). В дальнейшем он проходил обучение в ординатуре, аспирантуре на кафедре психиатрии, успешно работал ассистентом, доцентом кафедры. С 1966 по 1968 г. Леонид Константинович возглавлял кафедру психиатрии Ивановского государственного медицинского института. С 1968 по 1997 г. был заведующим кафедрой психиатрии (в дальнейшем — кафедра психиатрии и медицинской психологии с курсом последипломного образования) ЯГМУ. В 1977–1985 гг. он одновременно занимал должность проректора по учебной работе. С 1997 г. по сентябрь 2023 г. Леонид Константинович работал профессором кафедры психиатрии ЯГМУ.

Круг научных интересов Л.К. Хохлова был широк и разнообразен, но всегда связан с вопросами клинической психиатрии. В своей научной работе Л.К. Хохлов затрагивал актуальные вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, клиники, лечения психических расстройств. В 1959 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Вопросы клиники и некоторые патофизиологические условия возникновения псевдогаллюцинаций» и уже через 7 лет (в 1966 г.) им была защищена докторская диссертация «Синдром Кандинского — Клерамбо (психопатология, клиника, нозология)». Он являлся автором более 300 научных работ и ряда монографий: «Психопатология, симптомы и синдромы», «Психопатологические аспекты пищевого поведения», «Экзогенно-органическая психопатология: неврозоподобные состояния, острые, затяжные, симптоматические психозы. Терапия когнитивных расстройств» и др.

Леонид Константинович много внимания уделял преемственности в работе с молодыми учеными и специалистами. Под его руководством защищены 4 докторских и 7 кандидатских диссертаций. Он читал полный курс лекций для студентов лечебного и педиатрического факультетов, а с 1989 г. (с открытием в составе кафедры курса последипломного образования) — лекции для врачей-психиатров, психиатров-наркологов, психотерапевтов и клинических психологов.

Л.К. Хохлов был авторитетным, высококвалифицированным специалистом, пользующимся непрерываемым авторитетом. До последнего времени он консультировал



пациентов стационара и диспансера Ярославской областной клинической психиатрической больницы (ЯОКПБ), его консультации отличались внимательностью к нуждам пациентов и вызывали неизменный интерес среди коллег. Леонид Константинович был чутким, отзывчивым, разносторонним и эрудированным человеком.

Л.К. Хохлов был почетным профессором ЯГМУ, он награжден медалью «За заслуги перед Отечеством» II степени, медалью «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина», знаками Министерства здравоохранения Российской Федерации «Отличник здравоохранения», «За отличные успехи в работе».

Сотрудники кафедры психиатрии, сотрудники ЯОКПБ, а также редакция журнала выражают глубокие соболезнования родным и близким Леонида Константиновича. Скорбим о его кончине. Светлая память о нем навсегда останется в наших сердцах.