

Диагностика и терапия депрессии при шизофрении

Diagnosis and treatment of depression in patients with schizophrenia

doi: 10.17650/2712-7672-2020-1-2-29-42

Обзор

Sergey N. Mosolov^{1,2}

¹ Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of the V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Public Health of Russian Federation, Moscow, Russia

Сергей Н. Мосолов^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России, Москва, Россия;

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

ABSTRACT

Depression is the third most common illness among patients with schizophrenia which negatively affects the course of the disease and significantly contributes to the mortality rate, due to increased suicide. Depression, along with negative symptoms and cognitive deficits, is one of the main factors that significantly decreases the quality of life and the disease prognosis in patients with schizophrenia. In addition, depression increases the frequency of exacerbations and readmissions, decreases the quality and duration of remissions and is associated with more frequent substance abuse and an increased economic burden. Data on the prevalence of depression among patients with schizophrenia are contradictory and are associated with a low detection rate of depression in such patients, a lack of clear diagnostic criteria and difficulties in differentiation between extrapyramidal and negative symptoms. The average prevalence of depression that meets the diagnostic criteria of major depressive episodes in patients with schizophrenia is 25% at a specific point, and 60% over the course of a lifetime; the frequency of subsyndromal depression is much higher. It is essential to distinguish between primary (axial syndrome) and secondary depressive symptoms (extrapyramidal symptoms, psychogenic or nosogenic reactions, social factors, etc.) to determine treatment strategies.

The published data relating to randomized clinical trials for the development of evidence-based guidelines are limited. Current recommendations are based mainly on the results of small-scale trials and reviews. Certain atypical antipsychotics (quetiapine, lurasidone, amisulpride, aripiprazole, olanzapine, clozapine) are superior to typical antipsychotics in the reduction of depressive symptoms. Clozapine is effective in the management of patients at risk from suicide. The additional prescription of antidepressants, transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy are not always effective and are only possible following the management of acute psychosis in cases when antipsychotic monotherapy proved to be ineffective.

АННОТАЦИЯ

Депрессия является третьим по частоте синдромом шизофрении и, существенно осложняет прогноз и течение заболевания, а также вносит главный вклад в показатель смертности вследствие суицида. Депрессия, наряду с негативными симптомами и когнитивными нарушениями, является одним из важнейших дезадаптирующих факторов у больных шизофренией, что в значительной степени снижает качество жизни и прогноз заболевания в целом. Помимо этого, депрессия увеличивает частоту обострений и повторных госпитализаций, снижает качество и продолжительность ремиссий, связана с более частым злоупотреблением психоактивными веществами, повышенным экономическим бременем заболевания. Данные о распространенности депрессии в популяции

больных шизофренией достаточно противоречивы, что связано с низкой выявляемостью депрессии у данной категории пациентов, отсутствием четких диагностических критериев, сложностями клинической дифференциации с экстрапирамидной и негативной симптоматикой. В среднем распространенность депрессий, отвечающих диагностическим критериям развернутого депрессивного эпизода, при шизофрении в моменте составляет 25%, а на протяжении жизни — до 60%; частота субсиндромальных депрессий значительно выше. Необходимо различать первичную (осевой синдром) и вторичную депрессивную симптоматику (экстрапирамидные симптомы, личностная реакция, нозогения, социальные факторы и др.), что определяет терапевтическую тактику.

В литературе крайне мало данных рандомизированных клинических исследований для формирования рекомендаций с высокой степенью доказательности. Клинические рекомендации основываются в основном на обзорах литературы и результатах небольших исследований. Некоторые атипичные антипсихотики (кветиапин, луразидон, амисульприд, арипипразол, оланзапин, клозапин) лучше, чем традиционные нейролептики редуцируют депрессивную симптоматику. При наличии суицидального риска предпочтительно назначение клозапина. Присоединение антидепрессантов, транскраниальной магнитной стимуляции и электросудорожной терапии не всегда оказывается эффективным и возможно только после купирования острой психотической симптоматики и неэффективности антипсихотической монотерапии.

Keywords: *depression, schizophrenia, therapy, antipsychotics, antidepressants, evidence-based therapeutic algorithm*

Ключевые слова: *депрессия, шизофрения, терапия, антипсихотики, антидепрессанты, терапевтический алгоритм на основе доказательных данных*

Наряду с негативными симптомами и когнитивными нарушениями, депрессия является одним из важнейших дезадаптирующих факторов у больных шизофренией, что в значительной степени снижает качество жизни и прогноз заболевания в целом [1–3]. Помимо этого, депрессия увеличивает частоту обострений и повторных госпитализаций, снижает качество и продолжительность ремиссий, связана с более частым злоупотреблением психоактивными веществами, повышенным экономическим бременем заболевания, а также является основной причиной развития суицида [4–8]. Риск суицида при шизофрении в 20 раз выше, чем в общей популяции; около 50% пациентов с шизофренией предпринимают суицидальные попытки, и около 10% погибают от суицида [9]. Данные о распространенности депрессии в популяции больных шизофренией достаточно противоречивы, что связано с низкой выявляемостью депрессии у данной категории пациентов, отсутствием четких диагностических критериев, сложностями клинической дифференциации с экстрапирамидной и негативной симптоматикой. В различных исследованиях представленные данные о распространенности депрессии у пациентов с шизофренией достаточно широко варьируются в диапазоне от 25% до 70% в зависимости от используемых методологических подходов [10–12]. В среднем распространенность

депрессий при шизофрении в моменте составляет 25%, а на протяжении жизни — 54% [13]. По некоторым данным, до 60% пациентов с верифицированным диагнозом шизофрении переносят хотя бы один эпизод развернутой депрессии [14], у 40–50% как стационарных, так и амбулаторных больных наблюдаются депрессивные эпизоды легкой или средней тяжести. Депрессия может развиваться на любых этапах течения шизофрении: у 50% больных депрессии наблюдались в преморбидном периоде до манифестации психотической симптоматики, у 33% — в рамках первого эпизода, у 38% — в обострениях и у 27% — в состоянии ремиссии [15].

В историческом аспекте нужно отметить, что еще родоначальник концепции шизофрении Е. Блейлер выделял целый пласт аффективных расстройств при этом заболевании, в том числе «шизофреническую меланхолию», считая ее проявлением собственно эндогенного процесса [16]. При этом она могла быть как самостоятельным синдромом, так и факультативным, развивающимся в рамках психотического приступа. Кроме того, он не исключал и реактивные механизмы развития депрессии как реакции на психотический опыт, что нередко встречается при первых эпизодах болезни. Практически все клиницисты, изучавшие депрессию у пациентов с шизофренией, указывают, что на феноменологические проявления

депрессии накладывает отпечаток шизофренический процесс. Еще Блейлер описывал некую шизофреническую «натянутость», незавершенность, ригидность, поверхностность и вычурность гипотимических проявлений, связанную, в частности, с ограниченным эмоциональным резонансом и отсутствием возможности у таких больных давать яркие аффективные реакции. А.В. Снежневский также отмечал у этих больных отсутствие дифференцированного чувства тоски, стертость и незавершенность аффективных и витальных проявлений [17]. Действительно у таких пациентов реже наблюдаются яркие витальные и вегетативные симптомы с характерными суточными колебаниями настроения, напротив, чаще на первый план выступают апатия, анергия, психическая анестезия, дисфория, угрюмость, раздражительность, ворчливость и другие атипичные проявления депрессии [18,19].

В американской классификации DSM-III впервые в рамках шизофрении была определена возможность самостоятельной (коморбидной) диагностики развернутого депрессивного синдрома в соответствии с критериями так называемого Большого депрессивного эпизода, при развитии которого в ремиссии диагностируется постпсихотическая депрессия. Это было вызвано проведением в США ряда эпидемиологических исследований, которые показали, что синдромальные депрессии при шизофрении встречаются в 29 раз чаще, чем в популяции [20], а у 59% больных шизофренией депрессии отвечают критериям Большого депрессивного эпизода [21]. Не достигающая критериев диагностического порога субсиндромальная или малая депрессия встречается значительно чаще, по некоторым данным, у 80% больных шизофренией [21]. Между тем, субсиндромальная депрессивная симптоматика, также, как и развернутая депрессия, ассоциирована с социальными и финансовыми проблемами, низким качеством жизни, увеличением объема медицинского обслуживания, общим утяжелением симптоматики, деморализацией, частым рецидивированием и увеличением суицидального риска [13, 22, 23]. Так, Birchwood et al., [24] проспективно отслеживали состояние 105 пациентов с диагнозом шизофрении согласно МКБ-10 после приступа и еще минимум пять раз в течение 12 месяцев: у 70% пациентов в остром психотическом состоянии выявлялась депрессия, которая редуцировалась одновременно с психотической симптоматикой, у 36%

развилась постшизофреническая депрессия без обострения продуктивных симптомов, и более чем у половины из них отмечались суицидальные мысли. В соответствии с диагностическими критериями постшизофренической депрессии по МКБ-10 [25], наряду с ремиссией психотической симптоматики и достижением формальных критериев депрессивного эпизода, у таких пациентов могут наблюдаться отдельные резидуальные симптомы шизофрении, прежде всего негативные.

В соответствии с новой размерной классификационной парадигмой 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 [26]. Современная концептуализация депрессии при шизофрении включает понимание ее как одной из ключевых составляющих шизофрении [13,27], в развитии которой принимают участие вторичная психологическая реакция на психоз и/или психосоциальный стресс [22,28], а также в меньшей степени побочные эффекты нейролептической терапии (до 15% случаев) [29].

Клинически все депрессии при шизофрении можно разделить на две основные категории – связанные с приступом и несвязанные с ним. В первом случае депрессивная симптоматика сразу присутствует в структуре психотического эпизода и обычно редуцируется вместе с психозом. Такой вариант наиболее типичен и встречается примерно у половины всех больных шизофренией с депрессией. Феноменологически такие депрессии обычно характеризуются апатией, анергией, ангедонией, явлениями депрессивной деперсонализации, идеями вины, хотя пациенты часто обвиняют не столько себя, сколько окружающих. По данным Г.Э. Мазо, присутствие анергической депрессии, свидетельствует в пользу непрерывного течения заболевания и менее благоприятного прогноза [6]. У некоторых больных депрессия, вначале приступа формально скрытая массивной галлюцинаторно-бредовой симптоматикой, выходит на первый план после редукции психоза вследствие эффективной нейролептической терапии, происходит своеобразное «расслоение синдрома» и «отфильтровывание» депрессии [30], так называемые «раскрываемые депрессии» [31].

Депрессия также может быть вызвана фармакогенными факторами и являться осложнением антипсихотической терапии, так называемая нейролептическая депрессия. Длительная блокада дофаминовых рецепторов теоретически может привести к развитию ангедонии, и, возможно, депрессии [32]. Данные, касающиеся связи терапии нейролептиками и появления депрессии, весьма противоречивы, и в основном эти наблюдения касались применения первого поколения антипсихотических препаратов – традиционных нейролептиков [33,34]. Типичным проявлением нейролептических депрессий, наряду с психомоторной заторможенностью и ангедонией, является наличие акинето-ригидного симптомокомплекса и других явлений нейролептического псевдопаркинсонизма. Присоединение у таких больных акатизии может вызвать временную смену модальности гипотимного аффекта с развитием дисфории и суицидального поведения [35–37]. Однако в литературе имеются описания фармакогенных депрессий без клинически выраженной экстрапирамидной симптоматики. К ним, например, относится «акинетическая депрессия» [41]. При этом акинезия авторами рассматривается как новый экстрапирамидный симптом, не входящий в структуру паркинсонизма и больше связанный с блокадой дофаминергической нейротрансмиттерной передачи на корковом уровне. Поэтому ранее эти своеобразные состояния, плохо реагирующие на любую тимоаналептическую терапию и связанные с нарушением обмена дофамина нейролептиками, мы обозначили как дофаминозависимые депрессии [39,40]. Еще одним клиническим вариантом фармакогенных депрессий, протекающих без яркой экстрапирамидной симптоматики, являются состояния, феноменологически сходные с негативной симптоматикой – апатией, ангедонией, обеднением речевой продукции, снижением эмоциональной экспрессивности, которые, однако, реагируют на терапию антидепрессантами и редуцируются после окончания психотического эпизода [41].

И, наконец, в развитии депрессий, связанных с психотическим эпизодом, большую роль играют реактивные моменты. Шизофренический психоз является тяжелым психологическим бременем для пациентов, поэтому неудивительно, что у них нередко возникают реактивные состояния, которые можно охарактеризовать как нозогению и расстройства адаптации. Причинами этому являются стигматизация,

переживание собственной несостоятельности, а также социальная дезадаптация. У некоторых пациентов могут наблюдаться признаки, напоминающие так называемый синдром деморализации или разочарования [42]. Дифференцировать такой синдром с депрессией при шизофрении не всегда легко. Для него характерны переживания безнадежности и беспомощности в сочетании с неуверенностью в себе и чувством несостоятельности. Конечно большинство случаев депрессии при шизофрении нельзя объяснить реактивными механизмами. Если предположить обратное, имелась бы прямая связь выраженности депрессии со степенью восстановления критического отношения к болезни, т.е. депрессивные симптомы должны были бы возникать чаще по мере редуцирования психотической симптоматики в результате лечения. Однако, в практике наблюдается противоположная картина — симптомы депрессии чаще исчезают после устранения позитивной симптоматики [48]. Поэтому в первом варианте важно проследить динамику депрессивной симптоматики в приступе и выяснять ее генез, провоцирующие факторы, а также связь с той или иной актуальной продуктивной психопатологической симптоматикой.

Второй вариант касается развития депрессий, не связанных прямо с острым психотическим эпизодом и отделенных от него определенным промежуточным временем. В этих случаях депрессию прежде всего необходимо дифференцировать с первичной негативной симптоматикой, поскольку депрессия может наслаиваться на нее.

В серии исследований было показано, что негативные симптомы и депрессия имеют ряд общих клинических проявлений, которые могут затруднить дифференциальный диагноз [44–46]. Снижение интересов, мотивации и эмоциональной экспрессии, ангедония, анергия и психомоторная заторможенность, а также когнитивные нарушения относятся к совпадающим чертам этих состояний [47]. Тем не менее, имеются определенные симптомы, позволяющие провести дифференциальный диагноз между депрессией и негативным синдромом [48–50]. В отличие от уплощенного аффекта и абулических процессуальных негативных симптомов депрессия характеризуется прежде всего отчетливо угнетенным или тоскливым настроением и такими когнитивными нарушениями, как депрессивные руминации, ощущение беспомощности,

идеи вины и малоценности жизни, рано или поздно приводящие пациента к суицидальным мыслям и намерениям. Кроме этого, для более точной диагностики нужно обращать внимание на момент начала депрессивной симптоматики, ее течение и связь с применением тех или иных препаратов [51]. По данным недавнего специального исследования с многомерным анализом симптоматики [59], при депрессии значимо чаще встречаются гипотимный аффект, пессимистические и суицидальные мысли, а при негативной симптоматики – обеднение речевой продукции (алогия), уплощение аффекта и социальная отгороженность, остальные симптомы пересекаются и не могут быть надежными признаками для дифференциальной диагностики. Существенным подспорьем в разграничении депрессивной и негативной симптоматики является специально разработанная для этих целей шкала Калгари для оценки депрессии при шизофрении — Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) [53]. По своей чувствительности и специфичности CDSS превзошла Шкалу депрессии Гамильтона (HAM-D), депрессивный фактор PANSS (PANSS-D) и Опросник депрессии Бека (BDI) [54].

В последние годы депрессии при шизофрении как осевого самостоятельного синдрома вне стадии обострения уделялось особенно пристальное внимание. Наиболее часто для описания этих проявлений использовались термины “постпсихотическая депрессия”, “постшизофреническая депрессия” и “вторичная депрессия”. Безусловно, многообразие терминов и их интерпретаций не добавляет ясности в понимании этого вопроса. Диагностические критерии постшизофренической (МКБ-10) или постпсихотической депрессии (DSM-IV, DSM-5) в современных классификациях не связывают прямо развитие депрессии с окончанием приступа и наличием стрессовой психологической реакции на шизофренический психоз. Постпсихотическая депрессия, по-видимому, является сложным психопатологическим образованием, в формировании которого принимают участие резидуальная позитивная, негативная и аффективная симптоматика, а также реактивно-личностный и фармакогенный факторы.

Еще одним фактом, подтверждающим, что депрессия является осевым синдромом при шизофрении, является частое появление депрессивных симптомов перед обострением психотической симптоматики

в виде продрома [13,55]. А.В. Снежневский относил аффективные колебания к так называемым «форпост-симптомам» и отмечал их появление еще на доманифестном этапе течения шизофрении [17]. По данным разных исследований, в зависимости от тяжести депрессивные симптомы в предприступном периоде наблюдаются у 20–60% больных и являются важным признаком приближающегося обострения [43,56].

И, наконец, депрессивные эпизоды, отвечающие критериям рекуррентной депрессии, при шизофрении могут развиваться как самостоятельный синдром независимо от психотической симптоматики, и тогда принято говорить о коморбидной депрессии [57,58]. Собственно, только коморбидная депрессия при шизофрении является наиболее чистым первичным депрессивным синдромом, в формировании других вариантов существенную роль (по некоторым данным, до 80%) играют вторичные механизмы, включая позитивные (галлюцинаторно-бредовые) и негативные симптомы, а также реактивно-личностные и фармакогенные (псевдопаркинсонизм и собственное депрессогенное действие) факторы. Например, депрессии нередко развиваются в рамках хронического экстрапирамидного нейролептического синдрома, в частности, при поздних дискинезиях и феномене дофаминовой гиперчувствительности [59].

Другим подходом, объясняющим формирование депрессивной симптоматики при шизофрении, является концепция С.Г. Жислина и Г.Я. Авруцкого о лекарственном патоморфозе [30,60]. Длительное воздействие антипсихотиков сопровождается переходом течения шизофрении на уровень аффективных расстройств с усилением фактора фазности и циркулярности в течении заболевания. Проведенные в нашей клинике в 60–70 годах прошлого века специальные эпидемиологические исследования показали рост числа депрессий у больных шизофренией именно после начала широкого применения нейролептической терапии. Так, например, при приступообразных формах шизофрении появилась тенденция к затягиванию приступов, вследствие чего вместо завершения психоза возникают стертые резидуальные, как правило, субдепрессивные синдромы или так называемые нейролептические депрессии. Поэтому формирование ряда постпсихотических депрессий можно объяснить с позиции лекарственного патоморфоза [10].

Развитие психофармакотерапии и других методов лечения повышает значимость правильного установления диагноза депрессии на ранней стадии заболевания. Терапевтическая цель — значительно уменьшить избыточную болезненность и смертность, связанную с депрессией. Отдельной задачей является предотвращение суицида, от которого погибают от 5 до 15% пациентов шизофренией [9,61,62]. С суицидом при шизофрении коррелируют следующие клинические проявления: депрессивные симптомы, зависимость от психоактивных веществ (ПАВ), тяжесть психотических симптомов и расстройств мышления, ранние стадии болезни, бессонница, ажитация и неусидчивость, а также наличие депрессивных эпизодов и/или суицидальной активности в анамнезе [23,63]. По последним данным, препаратом выбора при высоком суицидальном риске является клозапин [64,65]. Считается, что уникальный антисуицидальный эффект клозапина (многие другие атипичные антипсихотики оказались в этом отношении неэффективны) связан не столько с его антидепрессивным влиянием, сколько с собственной способностью подавлять суицидальные мысли, что соотносится с его оригинальным нейрохимическим профилем, в частности, с антагонизмом к серотониновым 2 типа и дофаминовым 4 типа рецепторам [66].

Прагматические подходы к терапии депрессии при шизофрении включают применение различных антипсихотиков или их комбинацию с антидепрессантами. Хотя в литературе имеются отдельные исследования и наблюдения о способности некоторых антипсихотиков первого поколения (ААП) редуцировать депрессивную симптоматику, например, при применении небольших доз сульпирида, тиоридазина и флупентиксола [67–70], большинство традиционных антипсихотиков в терапевтических дозах могут усиливать проявления депрессии, прежде всего за счет экстрапирамидных побочных эффектов и гиперседации [71]. Нередки также появление дисфории при развитии акатизии или более очерченных нейрореплетических депрессий. Поэтому снижение дозы антипсихотика в качестве первого шага уже может привести к уменьшению выраженности депрессивной симптоматики [12,72]. Назначение антихолинергических препаратов для коррекции экстрапирамидной симптоматики также уменьшает и выраженность депрессии [46, 73].

Фармакоэпидемиологические исследования показывают, что обычно врачи решают проблему при соединении антидепрессантов, которые назначаются примерно у 40% больных как в стационаре, так и амбулаторно [15,74]. При этом в большинстве случаев назначаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), хотя исследовательских данных имеется больше в отношении трициклических антидепрессантов [75,76]. Примерно 30% врачей предпочитают комбинированную терапию атипичными антипсихотиками и СИОЗС. Фармакоэпидемиологическое исследование по оценке частоты применения антидепрессантов при шизофрении в Москве обнаружило, что 30–40% врачей в диспансере и 70–80% в стационаре назначают антидепрессанты, в 80% случаев это были трициклические антидепрессанты, прежде всего амитриптилин, а СИОЗС применялись у 14% пациентов [77]. Однако адекватные терапевтические дозы амитриптилина (более 150 мг/сут) получали только треть больных в стационаре и 15–20% — в диспансере.

Депрессивные симптомы во время обострения шизофрении не являются прямым показанием к назначению антидепрессантов, поскольку традиционно считается, что антидепрессанты могут вызвать усиление психотической симптоматики. Однако новые исследования показывают, что риск индукции психоза антидепрессантами невелик [78]. Рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (РКИ) по оценке эффективности и переносимости комбинированной терапии при лечении депрессий у больных шизофренией проводилось крайне мало. В одном мета-анализе по оценке эффективности применения трициклических антидепрессантов было показано улучшение только в 5 из 11 РКИ [76]. В целом, по данным этого мета-анализа, назначение трициклического антидепрессанта в комбинации с нейрореплетиком после купирования острой психотической симптоматики связано с минимальным риском эксацербации позитивных симптомов, однако возможно развитие антихолинергических побочных эффектов за счет фармакокинетических лекарственных взаимодействий. Ряд исследований показал, что наиболее эффективным трициклическим антидепрессантом при лечении депрессии у больных шизофренией является имипрамин, возможно за счет своих отчетливых стимулирующих свойств [75,79].

Клинические исследования СИОЗС в целом подтвердили их действие на депрессивные симптомы при шизофрении. Единственным СИОЗС, эффективность которого была показана при депрессиях у 26 стабильных больных шизофренией, является сертралин - редукция среднего балла по шкале Гамильтона в группе сертралина составила 31% против 8,6% в группе плацебо [80]. Однако, в другом РКИ, проведенном у 48 пациентов, отвечающих критериям DSM-IV для шизофрении в ремиссии и большого депрессивного эпизода, был выявлен высокий эффект плацебо, не позволивший доказать эффективность сертралина [81]. В проведенном ранее небольшом РКИ (40 пациентов), сравнивавшем сертралин и имипрамин при постпсихотической депрессии было установлено, что они сопоставимы по эффективности, но с более быстрым развитием эффекта у сертралина и лучшей переносимостью [82]. В целом СИОЗС считаются эффективными в лечении депрессии при шизофрении [72,74]. Учитывая их относительную безопасность по сравнению с трициклическими антидепрессантами, они, по-видимому, могут быть препаратами выбора. Однако необходимо иметь в виду возможные лекарственные взаимодействия с антипсихотическими препаратами вследствие ингибирующего действия некоторых СИОЗС на активность цитохрома P450 [83-85].

Имеются небольшие открытые исследования по достаточной эффективности присоединения к антипсихотикам селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) - венлафаксина и дулоксетина при резистентных постпсихотических депрессиях [86,87], тразодона [88] и дофаминстимулирующих препаратов [39,40], применение которых, однако, связано с риском экзаксациии психоза, а также несколько РКИ бупропиона [89] и небольшое РКИ мirtазапина [90].

В последнем мета-анализе, посвященном оценке эффективности антидепрессантов у больных шизофренией при присоединении к антипсихотической терапии, в 42 РКИ с общим числом 1849 пациентов вся группа СИОЗС не обнаружила существенных преимуществ по сравнению с плацебо по степени редукции депрессивной симптоматики, однако среди отдельных препаратов тразодон, дулоксетин, сертралин и амитриптилин были наиболее эффективны [91]. Вместе с тем, при более очерченных депрессиях,

удовлетворяющих критериям депрессивного эпизода (7 РКИ, 422 пациента), вся группа СИОЗС оказалась значимо эффективнее плацебо [91].

В целом, большинство современных клинических рекомендаций не рассматривает антидепрессанты как метод выбора при лечении депрессии у больных шизофренией. Депрессивные симптомы во время острых психозов часто редуцируются параллельно с галлюцинаторно-бредовой симптоматикой, поэтому имеет смысл дождаться эффекта антипсихотика и не спешить с назначением антидепрессанта. Применение антидепрессантов рекомендовано только при лечении депрессии у больных стабильной хронической шизофренией, т.е. при стойких депрессивных симптомах, возникающих вне психоза, в то время как назначение антидепрессантов в остром приступе шизофрении признается нецелесообразным [92-96]. Большинство рекомендаций по назначению антидепрессантов в качестве адъювантной терапии при шизофрении имеют ограниченный уровень доказательности. Применение антидепрессантов рекомендовано в следующих случаях: а) симптоматика соответствует большому депрессивному расстройству (симптомы тяжелые и клинически значимые); б) симптоматика вызывает стресс или оказывает влияние на функционирование. Некоторые методологически более точные рекомендации подчеркивают недостаточность данных по применению новых антидепрессантов, а также антидепрессантов в комбинации с АВП для лечения депрессии при шизофрении [72,96]. Однако, при постпсихотической депрессии в соответствии с критериями МКБ-10, назначение антидепрессантов должно обсуждаться исходя из клинической целесообразности для конкретного пациента.

Наиболее интересное и перспективное направление в терапии депрессий при шизофрении связано с появлением антипсихотиков второго поколения (АВП), у которых в силу особенностей мультимодального нейрохимического действия обнаружилась способность оказывать антидепрессивный эффект [58,74]. К сожалению, в большинстве исследований антипсихотиков при шизофрении оценка депрессивных симптомов не являлась основной задачей, степень их выраженности не обозначалась в критериях включения и редукция депрессии не рассматривалась как критерий эффективности терапии.

Новый мета-анализ сравнительной эффективности и переносимости 32 антипсихотиков, охватывающий почти 90 РКИ с 20 тысячами пациентов [97], показал, что большинство антипсихотиков значительно превосходят плацебо по редукции депрессивных симптомов шкалы PANSS. Очевидно, что речь идет о депрессивных симптомах в структуре острого психотического эпизода, которые редуцируются вместе с галлюцинаторно-бредовой симптоматикой и тесно связаны с ней. Наибольшей величиной эффекта (по убыванию) обладали сульпирид, клозапин, амисульприд, оланзапин, арипипразол, карипразин и палиперидон. Вопрос о превосходстве АВП над АПП в отношении редукции депрессивной симптоматики при шизофрении остается дискуссионным. Качественных РКИ по изучению эффективности АВП при лечении депрессивных эпизодов у больных шизофренией оказалось удивительно мало [98]. В одном из них, например, кветиапин не обнаружил существенных различий по сравнению с галоперидолом [99]. В ряде исследований установить различия по степени редукции депрессии при терапии галоперидолом и АВП (в частности, рисперидоном) также не удалось [100,101]. В то же время в мета-анализе, основанном на 50 РКИ, показано существенное превосходство ряда АВП (амисульприд, арипипразол, клозапин, оланзапин, кветиапин) над АПП в отношении редукции депрессивных симптомов шкалы PANSS при купировании обострений шизофрении [102]. В этом мета-анализе отсутствовали новые АВП, недавно появившиеся на нашем рынке, — луразидон и карипразин, также обладающие тимоаналептическими свойствами. В совокупном анализе четырех РКИ установлено превосходство луразидона над плацебо в отношении влияния на депрессивную симптоматику при лечении обострения шизофрении в течение 6 недель [103]. При этом редукция депрессии лишь в незначительной степени коррелировала с уменьшением показателей по шкале PANSS, что свидетельствует о самостоятельном антидепрессивном действии луразидона, не связанным с его антипсихотическим эффектом. Мы провели специальный анализ влияния луразидона на симптомы шкалы PANSS в рамках пятифакторной модели у пациентов с обострениями шизофрении, участвовавших в краткосрочных РКИ препарата в России и Украине, по аналогии с тем, что мы делали ранее в отношении других АВП [104].

Оказалось, что симптомы депрессии и тревоги в локальной выборке редуцировались уже с первой недели терапии даже с большей величиной эффекта [105], чем в глобальной мировой выборке [106].

Прямых сравнительных РКИ антипсихотиков первого и второго поколений при шизофрении с оценкой эффективности препаратов в отношении депрессии практически не проводилось. В широкомасштабном независимом 18-месячном исследовании CATIE у больных шизофренией с выраженными симптомами депрессии кветиапин значительно превосходил рисперидон по степени редукции депрессивной симптоматики [107]. Имеются данные о превосходстве кветиапина над рисперидоном в отношении действия на депрессивную симптоматику при шизофрении [108]. В сравнительном РКИ карипразина и рисперидона с оценкой редукции первичной негативной симптоматики различий в действии препаратов на депрессивные симптомы обнаружено не было [109]. В открытом РКИ установлено, что замена терапии рисперидоном терапией амисульпридом приводит к уменьшению выраженности депрессии у больных шизофренией в сравнении с пациентами, продолжавшими прием рисперидона [110]. При сравнении клозапина с любым другим антипсихотиком в комбинации с антидепрессантом или плацебо, у пациентов, получавших клозапин, отмечалась меньшая выраженность депрессии [98].

Для некоторых вышеупомянутых АВП и АПП (в частности, для кветиапина, арипипразола, амисульприда и сульпирида) установлена эффективность в лечении депрессивного эпизода при рекуррентном депрессивном расстройстве [111], а для кветиапина и луразидона — при биполярной депрессии [112,113]. Несмотря на то, что экстраполировать эти данные на пациентов с шизофренией затруднительно, представляется, что препараты с высоким аффинитетом к D2-рецепторам менее эффективны в лечении коморбидной депрессии (или даже могут усилить симптоматику в высоких дозах), в то время как блокада серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов и частичный агонизм к D2/3 рецепторам ассоциируются с более выраженным тимоаналептическим эффектом [114].

Среди нелекарственных методов биологической терапии резистентной к психофармакотерапии депрессии при шизофрении наиболее изучены электросудорожная терапия (ЭСТ) и высокочастотная циклическая

транскраниальная магнитная стимуляция (цТМС). Электросудорожная терапия (ЭСТ) Американской психиатрической ассоциацией обычно рекомендуется для лечения больных шизофренией с коморбидной депрессией и/или суицидальными мыслями в ситуациях, когда нужно экстренное терапевтическое вмешательство. В то же время данные систематических обзоров с анализом 31 исследования применения ЭСТ при шизофрении оказались противоречивыми и в целом подтвердили эффективность в отношении быстрой редукции депрессивной симптоматики, но не суицидального поведения [115,116]. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) рекомендована для лечения депрессивных эпизодов в рамках рекуррентной депрессии [117], однако нет достаточных данных об ее эффективности в лечении депрессивных симптомов при шизофрении. Систематический Кохрэновский обзор 5 исследований с малыми выборками обнаружил небольшой положительный эффект ТМС [118]. В нашей клинике в открытом исследовании 15-Гц цТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПК) также была показана эффективность метода в терапии очерченной депрессии при шизофрении [119–121]. Однако, в мультицентровом РКИ с псевдо-ТМС контролем, в которое было включено 157 пациентов с шизофренией с преобладанием негативной симптоматики, не было обнаружено положительного эффекта 10-Гц цТМС левой ДЛПК в течение трех недель в отношении депрессивных симптомов [122]. Среди других нелекарственных методов биологической терапии в нашей клинике была показана также эффективность внутривенного лазерного облучения крови [123,124] и адаптации к периодической нормобарической гипоксии [125] при постпсихотических депрессиях, резистентных к психофармакотерапии.

Помимо биологических методов терапии, следует упомянуть доказанную эффективность при депрессиях у больных шизофренией физических упражнений, включая занятия фитнесом [126], а также когнитивно-поведенческой терапии [127,128] или психосоциальных реабилитационных мероприятий [128].

Таким образом, рациональный подход в лечении депрессии при шизофрении вытекает из дифференциального диагноза и определения вклада в ее развитие реактивно-личностных и фармакогенных факторов. Если эпизод депрессии присутствует у пациента,

получающего АПП, возникает вопрос, насколько антипсихотическая терапия ответственна за симптомы сходные с депрессией как экстрапирамидного характера (акинезия или акатизия), так и непосредственно дисфории, индуцированной нейролептиками. К решению этой ситуации есть три подхода 1) уменьшение дозы нейролептика, при условии наличия времени, чтобы сделать это безопасно; 2) включение в терапию и титрование дозы антипаркинсонического средства, бензодиазепинового препарата или бета-блокатора (последние средства эффективны при акатизии); или 3) замена АПП на АВП. Если эпизод депрессии развивается у пациента, уже получающего АВП, то применимы те же подходы. Уменьшение дозы и добавление корректоров наиболее целесообразно при применении АВП, которые дают дозозависимые экстрапирамидные побочные эффекты (рисперидон, амисульприд, зипрасидон, карипразин). Назначение антихолинергических средств в этой ситуации также будет адекватным. Альтернативной возможностью является замена одного АВП другим. У больных шизофренией без положительного эффекта антипаркинсонических средств, к результату может привести дополнительное назначение антидепрессанта. На основании вышеприведенного анализа литературных данных и в соответствии с принципами доказательной медицины нами был предложен алгоритм лечения депрессии при шизофрении [129,130], последняя версия которого представлена на рис. 1. В алгоритме указаны уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций предлагаемых вмешательств в соответствии с рекомендациями Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) [131].

В заключение настоящего обзора необходимо отметить следующие моменты, важные для клинической практики. Депрессия является третьим по частоте синдромом шизофрении, существенно осложняет прогноз и течение заболевания и вносит главный вклад в показатель смертности вследствие суицида. Необходимо различать первичную (осевой синдром) и вторичную депрессивную симптоматику (ЭПС, личностная реакция, нозогения, социальные факторы, соматогении и др.), что определяет терапевтическую тактику. Поскольку коморбидная депрессия имеет определяющее влияние на повышение смертности при шизофрении, от клинициста требуется своевременная правильная

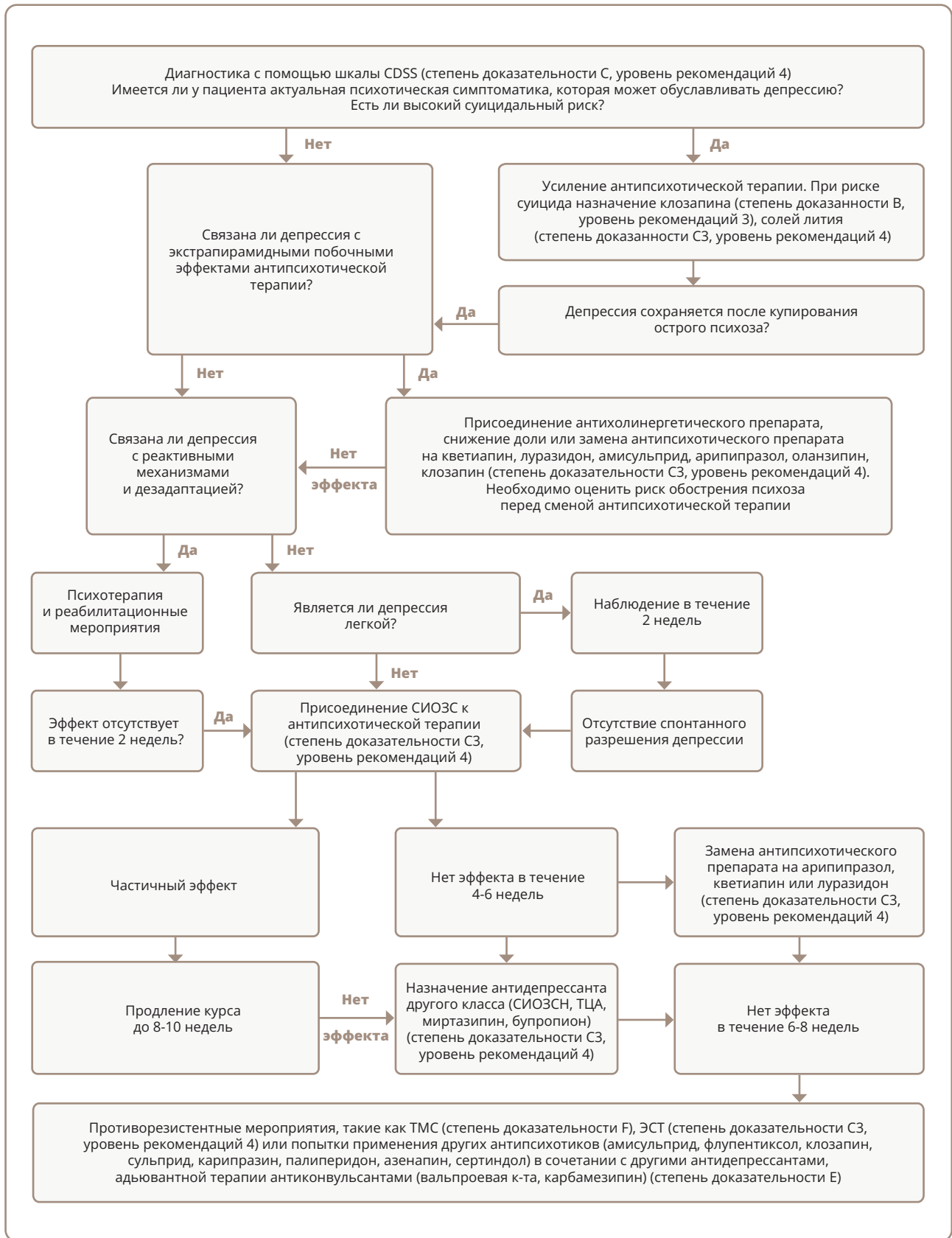


Рис. 1. Алгоритм терапии депрессии при шизофрении с уровнями достоверности доказательств и убедительности рекомендаций.

диагностика, незамедлительное вмешательство в соответствии с имеющимися рекомендациями и пристальное наблюдение за состоянием пациента. В литературе имеется крайне мало данных РКИ для формирования рекомендаций с высокой степенью доказательности; клинические рекомендации основываются в основном на обзорах литературы и результатах небольших исследований. Некоторые АВП (кветиапин, луразидон, амитсульприд, арипипразол, оланзапин, клозапин) лучше, чем АПП редуцируют депрессивную симптоматику. При наличии суицидального риска предпочтительно назначение клозапина. Присоединение антидепрессантов, ТМС и ЭСТ не всегда оказывается эффективным и возможно только после купирования острой психотической симптоматики и неэффективности монотерапии АВП. Необходимо проведение дополнительных, тщательно спланированных РКИ для разработки более доказательных клинических рекомендаций.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор, ответственный за переписку:

Сергей Николаевич Мосолов
profmosolov@mail.ru

Цитировать:

Мосолов С.Н. Диагностика и лечение депрессии у больных шизофренией // Consortium Psychiatricum. 2020. Т.1, №2. CP2712-7672-2020-1-2-29-42. doi: 10.17650/2712-7672-2020-1-2-29-42

Список литературы

1. Sands JR, Harrow M. Depression During the Longitudinal Course of Schizophrenia. // Schizophrenia Bulletin. 1999;25(1):157-72.
2. Narvaez JM, Twamley EW, McKibbin CL. et al. Subjective and objective quality of life in schizophrenia. // Schizophrenia Research. 2008;98(1-3):201-208.
3. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика шизофрении в России: результаты онлайн-опроса врачей-психиатров Часть 1. Использование МКБ-10. // Современная терапия психических расстройств. – 2019, №1, с. 2-13
4. Addington J, el-Guebaly N. Group treatment for substance abuse in schizophrenia // Can J Psychiatry. 1998;43(8):843-845.
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;108(4):297-303.
6. Мазо Г.Э. Влияние депрессии на течение шизофрении. // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; Том 8, № 3, с. 22-24.
7. 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;64(10):1123-1131.
8. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia // Schizophr Bull. 2009; 35 (2): 383-402.
9. Meltzer H.Y. Suicide in schizophrenia, clozapine, and adoption of evidence-based medicine // J Clin Psychiatry. 2005;66 (4):530-533.
10. McGlashan TH, Carpenter WJ Jr.: Postpsychotic depression in schizophrenia. //Arch Gen Psychiatry. 1976; 33:231-239.
11. Siris SG: Diagnosis of secondary depression in schizophrenia: implications for DSM-IV. // Schizophr Bull. 1991; 17:75-98.
12. van Rooijen G, Vermeulen JM, Ruhé HG, de Haan L. Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia. // CNS Spectrums. 2018;1-10.
13. Tollefson GD, Andersen SW, Tran PV. The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double-blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. // Biol Psychiatry. 1999; 46:365-373.
14. Martin RL, Cloninger CR, Guze SB, Clayton PJ. Frequency and differential diagnosis of depressive syndromes in schizophrenia. //J Clin Psychiatry. 1985; 46:9-13.
15. Addington DD, Azorin JM, Fallon IR. et al. Clinical issues related to depression in schizophrenia: an international survey of psychiatrists. //Acta Psychiatr Scand. 2002; 105(3):189-195.
16. Блейлер Э. Руководство по психиатрии. — Издательство Независимой психиатрической ассоциации, 1993. — 544 с.
17. Снежневский А.В. Шизофрения клиника и патогенез М., 1969.
18. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. — СПб.: Медицинское информационное агентство. — 1995. — с. 209-352.
19. Смулевич А.Б. Психопатология и клиника депрессий, развивающихся при шизофрении. //Психиатрия и психофармакотерапия. 2003; Том 5, № 5, с. 7-13
20. Robins LN, Regier DA. (Eds.). (1991). Psychiatric disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study. New York: Free Press.
21. Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, Swartz M. Prevalence, correlates and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Study. // Journal of Affective Disorders. 1997;45(1-2):19-30.
22. Birchwood M, Mason R, Macmillan F, Healy J: Depression, demoralization and control over psychotic illness: a comparison of depressed and non-depressed patients with a chronic psychosis. //Psychol Med. 1993; Vol.23; p.387-395.
23. Fenton W.S. Depression, suicide, and suicide prevention in schizophrenia. // Suicide Life Threat. Behav. 2000;30:34-49.
24. Birchwood M, Iqbal Z, Chadwick P. et al. Cognitive approach to depression and suicidal thinking in psychosis I: Ontogeny of post-psychotic depression. // Br J Psychiatry. 2000;177:516-521
25. The ICD-10. Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines / World Health Organization. - Geneva. World Health Organization, 1992. - 267 p.
26. Lindenmayer JP, Grochowski S, Hyman RB. Five factor model of schizophrenia: replication across samples. // Schizophr. Res. 1995;14:229-234.
27. Kay SR, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. // Schizophr Bull. 1990;16(3):537-545.
28. Hirsch SR, Jolley AG, Barnes TRE. et al. Dysphoric and depressive symptoms in chronic schizophrenia. //Schizophr Res. 1989;2:83-89.
29. Bressan RA, Chaves AC, Pilowsky LC. et al. Depressive episodes

- in stable schizophrenia: critical evaluation of the DSM-IV and ICD-10 diagnostic criteria. *Psychiatry Res.* 2003;117(1):47-56
30. Авруцкий Г.Я. Изменение клиники и течения психозов в итоге массовой психофармакотерапии и их значение для совершенствования лечебной помощи. // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 1979; Т. 79, № 9, с. 1387-1394.
 31. Siris SG: Depression and schizophrenia, in *Schizophrenia*. Edited by Hirsch SR, Weinberger DR. // Cambridge, Mass, Blackwell Science, 1995, p. 128-145.
 32. Harrow M, Yonan CA, Sands JR, Marengo J: Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? // *Schizophr Bull.* 1994;20:327-338
 33. Смулевич А. Б. К вопросу о депрессивных состояниях, возникающих в период лечения нейролептическими средствами. // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1961; Т. 61, №2, с. 236-245.
 34. Wise RA. Neuroleptics and operant behaviour: the anhedonia hypothesis. // *Behav Brain Sci.* 1982; 5:39-87.
 35. Van Putten T. The many faces of akathisia. // *Compr Psychiatry.* 1975; 16:43-47.
 36. Drake RE, Ehrlich J: Suicide attempts associated with akathisia. // *Am J Psychiatry.* 1985; 142:499-501.
 37. Halstead SM, Barnes TRE, Speller JC. Akathisia: prevalence and associated dysphoria in an in-patient population with chronic schizophrenia. // *Br J Psychiatry.* 1994; 164:177-183.
 38. Van Putten T, May PRA: "Akinetic depression" in schizophrenia. // *Arch Gen Psychiatry.* 1978; 35:1101-1107.
 39. Мосолов С.Н., Миссионщик Э.Ю., Шаров А.И. Применение дофаминстимулирующей терапии у резистентных к антидепрессантам больных эндогенными депрессиями. // *Социальная и клиническая психиатрия.* 1993, №4, с.76-82.
 40. Mosolov S, Tsukarzi E, Missionznik E, Uzbekov M. Dopamine agonists treatment of chronic depressive patients resistant to tricyclic antidepressants. // *European Neuropsychopharmacology.* 1998;8(S2):177.
 41. Lindenmayer J-P, Grochowski S, Kay SR. Schizophrenic patients with depression: psychopathological profiles and relationship with negative symptoms. // *Compr Psychiatry.* 1991; 32:528-533.
 42. de Figueiredo JM. Demoralization and Psychotherapy: A Tribute to Jerome D. Frank, MD, PhD (1909-2005). // *Psychother Psychosom.* 2007;76(3):129-33.
 43. Mulholland C, Cooper S. The symptom of depression in schizophrenia and its management. // *Advances in Psychiatric Treatment.* 2000; 6:169-177.
 44. Siris SG, Adan F, Cohen M. et al. Postpsychotic depression and negative symptoms: an investigation of syndromal overlap. // *Am J Psychiatry.* 1988; 145:1532-1537.
 45. Carpenter WT, Heinrichs DW, Alphas LD. Treatment of negative symptoms. // *Schizophr Bull.* 1985; 11:440-452.
 46. Bermanzohn PC, Siris SG. Akinesia: a syndrome common to parkinsonism, retarded depression, and negative symptoms. // *Compr Psychiatry.* 1992;33:221-232.
 47. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет, 2001; 238 с.
 48. Lindenmayer J-P, Grochowski S, Kay SR. Schizophrenic patients with depression: psychopathological profiles and relationship with negative symptoms. // *Compr Psychiatry.* 1991;32:528-533.
 49. Norman RMG, Malla AK. Dysphoric mood and symptomatology in schizophrenia. // *Psychol Med.* 1991; 21:897-903.
 50. Hausmann A, Fleischhacker WW. Differential diagnosis of depressed mood in patients with schizophrenia: a diagnostic algorithm based on a review. // *Acta Psychiatr Scand.* 2002; 106(2): 83-96.
 51. Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. Развитие концепции, классификация и клиническая дифференциация негативных симптомов при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* 2020; No 1, с. 2-14
 52. Krynicki CR, Upthegrove R, Deakin JFW, Barnes TRE. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review. // *Acta Psychiatr Scand.* 2018;137(5):380-90.
 53. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Reliability and validity of depression rating scale for schizophrenics. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. // *Schizophrenia Res.* 1992; 6:201-208.
 54. Kim SW, Kim SJ, Yoon BH. et al. Diagnostic validity of assessment scales for depression in patients with schizophrenia. // *Psychiatry Res.* 2006;144(1):57-63
 55. Malla AK, Norman RMG. Prodromal symptoms in schizophrenia. // *Br J Psychiatry.* 1994; 164:287-293.
 56. Johnson DAW. The significance of depression in the prediction of relapse in chronic schizophrenia. // *Br J Psychiatry.* 1988; 152:320-323.
 57. Костюкова Е.Г. Вопросы диагностики и терапии депрессий в рамках различных нозологических категорий. // *Современная терапия психических расстройств.* 2017; № 2, с. 46-56.
 58. Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э. Депрессия при шизофрении: патофизиологические механизмы и терапевтические подходы. // *Современная терапия психических расстройств.* 2018; № 3, с. 18-25.
 59. Мосолов С.Н. Психозы дофаминовой гиперчувствительности на современном этапе антипсихотической фармакотерапии шизофрении: что нужно знать практикующему врачу // *Современная терапия психических расстройств.* 2018; № 4, с. 41-50.
 60. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. М., Медицина, 1965.
 61. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a re-examination. // *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62(3): 247-253.
 62. Harvey PD, Espaillet S. Suicide in schizophrenia. In Koslow SH, Ruiz P, Nemeroff CB, eds. *A Concise Guide to Understanding Suicide Epidemiology: Pathophysiology and Prevention*, 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014: 406.
 63. Siris SG. Suicide and schizophrenia. // *J Psychopharmacol.* 2001;15(2):127-135.
 64. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). // *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(1):82-91.
 65. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. // *Schizophr Res.* 2005; 73(2-3):139-145.
 66. Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении. // *Современная терапия психических расстройств.* 2013; № 2, с. 21-29.
 67. Alfredsson G, Harnryd C, Wiesel FA. Effects of sulphiride and chlorpromazine on depressive symptoms in schizophrenic patients - relationship to drug concentrations // *Psychopharmacology.* 1984;84 (2):237-241.
 68. Dufresne RL, Valentino D, Kass DJ. Thioridazine improves affective

- symptoms in schizophrenic patients // *Psychopharmacol Bull.* 1993;29 (2):249–255.
69. Krakowski M, Czobor P, Volavka J. Effect of neuroleptic treatment on depressive symptoms in acute schizophrenic episodes // *Psychiatry Res.* 1997;71 (1):19–26.
70. Mauri MC, Bitetto A, Fabiano L. et al. Depressive symptoms and schizophrenic relapses: the effect of four neuroleptic drugs // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1999;23 (1):43–54.
71. Петрова Н.Н. Взаимосвязь депрессии и антидофаминергических побочных эффектов амбулаторной антипсихотической терапии при шизофрении. // *Современная терапия психических расстройств.* 2017; №4, с. 19–24
72. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation // *World J Biol Psychiatry.* 2015;16(3):142–170.
73. Dilsaver S.C., Coffman J.A. Cholinergic hypothesis of depression: a reappraisal // *J Clin Psychopharmacol.* 1989; 9:173–179.
74. Siris SG. Depression in Schizophrenia: Perspective in the Era of "Atypical" Antipsychotic Agents. // *Am J Psychiatry.* 2000; 157:1379–1389.
75. Siris SG, Rifkin AE, Reardon GT. Response of postpsychotic depression to adjunctive imipramine or amitriptyline. // *J Clin Psychiatry.* 1982;43(12):485–486.
76. Plasky P. Antidepressant usage in schizophrenia. // *Schizophr Bull.* 19918; 17:649–657.
77. Саркисян Г.Р. Антидепрессанты в комплексной фармакотерапии аффективных расстройств и депрессии при шизофрении: фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический аспекты. Дисс. канд. мед. наук – М., 2006; 155 с.
78. Leucht S., Heres S., Kissling W., Davis J.M. Pharmacological treatment of schizophrenia // *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2013;81(5):1–13.
79. Siris SG, Reardon GT, Rifkin AE. et al. Adjunctive imipramine in the treatment of post-psychotic depression: a controlled trial. // *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:533–539.
80. Mulholland C, Lynch G, King DJ, Cooper SJ. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia. // *J Psychopharmacol.* 2003;17(1):107–112.
81. Addington D., Addington J., Patten S. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(1):20–25.
82. Kirli S., Caliskan M. A comparative study of sertraline versus imipramine in postpsychotic depressive disorder of schizophrenia // *Schizophr Res.* 1998;33(1–2):103–111.
83. Micallef J, Fakra E, Blin O. Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression. // *Encephale.* 2006;32(2):9–263.
84. Сарториус Н., Барретт Б., Бауман П. с соавт. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств. Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных. Перевод с английского / Российское общество психиатров. Москва, 2008.
85. 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.
86. Mazeh D, Melamed Y, Elizur A. Venlafaxine in the treatment of resistant postpsychotic depressive symptoms of schizophrenia. // *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(3):284–285.
87. Zink M. Duloxetine treatment of major depressive episodes in the course of psychotic disorders. // *Pharmacopsychiatry.* 2006;39(3):109–111.
88. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. // *Psychol Med.* 2003;33(4):589–599.
89. Englisch S, Morgen K, Meyer-Lindenberg A, Zink M. Risks and benefits of bupropion treatment in schizophrenia: a systematic review of the current literature. // *Clin Neuropharmacol.* 2013;36(6):203–215.
90. Terevnikov V, Stenberg JH, Tiihonen J. et al. Add-on mirtazapine improves depressive symptoms in schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study with an open-label extension phase. // *Hum Psychopharmacol.* 2011;26(3):188–193.
91. Helfer B, Samara MT, Huhn M. et al. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. // *Am J Psychiatry.* 2016; 173(9):876–886.
92. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia 2nd ed, Arlington (USA) 2004;
93. National Institute for Clinical Excellence (NICE). National clinical practice guideline for schizophrenia. London 2008;
94. Trimbo-Institute. Multidisciplinary Guideline on Schizophrenia. Utrecht (The Netherlands) 2010;
95. Barnes T.R. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. // *J. Psychopharmacol.* 2011; 25:567–620;
96. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL. et al., The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. // *Schizophr. Bull.* 2010; 36:71–93
97. Huhn M., Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. // *Lancet.* 2019;14(394):939–951.
98. Furtado VA, Srihari V. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression // *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. Vol. 1. CD005377
99. Emsley RA, Jones AM. Treatment of depressive symptoms in partially refractory schizophrenia: efficacy of quetiapine versus haloperidol. // *European Neuropsychopharmacology.* 2001; 11(3):264–273
100. Riedel M, Mayer A, Seemuller F. et al. Depressive symptoms and their association with acute treatment outcome in first-episode schizophrenia patients: comparing treatment with risperidone and haloperidol. // *World J Biol Psychiatry.* 2012;13(1):30–38.
101. Rybakowski JK, Vansteelandt K, Szafranski T. et al. Treatment of depression in first episode of schizophrenia: results from EUFEST // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22 (12):875–882
102. Leucht S, Corves C, Arbter D. et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. // *Lancet* 2009; 373:31–41.
103. Nasrallah HA, Cucchiari JB, Mao Y. et al. Lurasidone

- for the treatment of depressive symptoms in schizophrenia: analysis of 4 pooled, 6-week, placebo-controlled studies. // *CNS Spectr*. 2015;20 (2):140-147.
104. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Калинин В.В. с соавт. Анализ влияния атипичных антипсихотиков на 5-факторную модель шизофрении. // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2003, Т. 13, № 3, С. 45-52.
 105. Мосолов С.Н., Малютин А.В., Пикалов А.А. Использование пятифакторной дименсиональной шкалы симптомов шизофрении для оценки терапевтического действия лurasидона: объединенный анализ данных двух краткосрочных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований на популяции пациентов России и Украины. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12):20-28.
 106. Loebel A, Cucchiari J, Silva R. et al. Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: Pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies. // *European Psychiatry* 2015; 30:26–31.
 107. Addington DE, Mohamed S, Rosenheck RA, et al. Impact of second-generation antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. // *J Clin Psychiatry*. 2011;72(1):75–80.
 108. Dollfus S. Effect of first-generation perphenazine and second-generation antipsychotics on depressive symptoms in schizophrenia: all antipsychotics improved symptoms; quetiapine was superior to risperidone for people with major depression at baseline. // *Evid Based Ment Health*. 2011;14(3):79-87.
 109. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. // *Lancet*. 2017;389:1103-1113.
 110. Kim SW, Shin IS, Kim JM et al. Amisulpride versus risperidone in the treatment of depression in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(7):1504–1509.
 111. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ладыженский М.Я. Алгоритм биологической терапии острого эпизода рекуррентного депрессивного расстройства. // *Современная терапия психических расстройств*. 2016; № 3, с. 27-40.
 112. Cruz N., Sanchez-Moreno J., Torres F. et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13 (1):5–14
 113. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В. и др. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства. // *Современная терапия психических расстройств*. 2013; № 4, с. 31-39.
 114. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков. // *Современная терапия психических расстройств*. 2014. № 1. С. 2-9.
 115. Pompili M, Lester D, Dominici G. et al. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review. // *Schizophr Res*. 2013;146 (1–3):1–9.
 116. Tharyan P, Adams C. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2): CD000076. doi: 10.1002/14651858.CD000076.pub2.
 117. Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) // *Clin Neurophysiol*. 2014;125(11):2150–2220.
 118. Dougall N, Maayan N, Soares-Weiser K. et al. Transcranial magnetic stimulation for schizophrenia. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8): CD006081. doi: 10.1002/14651858.CD006081.pub2.
 119. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции при депрессиях у больных шизофренией // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2010, № 2, с. 14–18.
 120. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) и тимоаналептической фармакотерапии при депрессиях у стабильных непсихотических больных шизофренией, получающих нейролептики. // *Медицинский алфавит*. 2017; Т. 3, № 39 (336), с. 28-33.
 121. Maslenikov N., Tsukarzi E., Mosolov S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus antidepressants as an add-on treatment for depression in schizophrenia. // *European Neuropsychopharmacology*. 2019;29(S1):230-231
 122. Wobrock T, Guse B, Cordes J. et al. Left prefrontal high-frequency rTMS for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicentre trial. // *Biol Psychiatry*. 2015;77 (11):979-988.
 123. Сайкин М.А., Мисионжик Э.Ю., Мосолов С.Н. и др. Изменения физико-химических свойств альбумина плазмы крови у больных шизофренией при применении лазерной терапии. // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2000; № S1, с. 369-374.
 124. Сайкин М.А. Применение внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении резистентных к психофармакотерапии больных шизофренией. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 2002.
 125. Каримулаев И.А., Мосолов С.Н. Эффективность адаптации к периодической нормобарической гипоксии при постпсихических депрессиях больных. В сборнике: *Материалы международной конференции психиатров 1998*. С.362-363.
 126. Dauwan M, Begemann MJ, Heringa SM, Sommer IE. Exercise improves clinical symptoms, quality of life, global functioning, and depression in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. // *Schizophr Bull*. 2016; 42(3): 588–599.
 127. Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrrier N. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. // *Schizophr Bull*. 2008; 34(3): 523–537.
 128. Jones C, Hacker D, Cormac I. et al. Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 4(4): CD008712. doi: 10.1002/14651858.CD008712.pub2.
 129. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. 2014; № 1., С. 27-36.
 130. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Алгоритм биологической терапии депрессии при шизофрении. // *Современная терапия психических расстройств*. 2019. № 2. С. 31-40.
 131. Bandelow B., Zohar J., Kasper S., Möller H.J. How to grade categories of evidence // *World J Biol Psychiatry*. 2008;(4):242–247.