

# Диагностика и лечение депрессии у больных шизофренией

## Diagnosis and Treatment of Depression in Patients with Schizophrenia

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

**Сергей Н. Мосолов<sup>1,2</sup>**

*<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия*

**Sergey N. Mosolov<sup>1,2</sup>**

*<sup>1</sup>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; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Public Health of Russian Federation, Moscow, Russia*

### 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.

### 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.

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

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

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.<sup>1-3</sup> 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.<sup>4-8</sup> 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.<sup>9</sup> 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 варьируют в достаточно широком диапазоне от 25 до 70% в зависимости от используемых методологиче-

ских подходов.<sup>10-12</sup> В среднем, распространенность депрессий при шизофрении в моменте составляет 25%, а на протяжении жизни — 54%.<sup>13</sup> По некоторым данным, до 60% пациентов с верифицированным диагнозом шизофрении переносят хотя бы 1 эпизод развернутой депрессии,<sup>14</sup> 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.<sup>15</sup>

В историческом аспекте следует 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.<sup>16</sup> 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 депрессии 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.<sup>17</sup> 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.<sup>18,19</sup>

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,<sup>20</sup> а у 59% больных шизофренией депрессии отвечают критериям большого депрессивного эпизода.<sup>21</sup> Не достигающая критериев диагностического порога субсиндромальная, или малая, депрессия встречается значительно чаще, по некоторым данным, у 80% больных шизофренией.<sup>21</sup> Между тем, субсиндромальная депрессивная симптоматика, 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.<sup>13,22,23</sup> Так, М. Birchwood и соавт.<sup>24</sup> проспективно отслеживали состояние 105 пациентов с диагнозом шизофрении согласно МКБ-10 после приступа и еще минимум 5 раз в течение 12 месяцев: у 70% пациентов в остром психотическом состоянии выявлялась депрессия, кото-

рая 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,<sup>25</sup> 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 новойdimensionальной 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.<sup>26</sup> Современная концептуализация депрессии при шизофрении включает понимание ее как одной из ключевых составляющих шизофрении,<sup>13,27</sup> в развитии которой принимают участие вторичная психологическая реакция на психоз и/или психосоциальный стресс,<sup>22,28</sup> а также, в меньшей степени, побочные эффекты нейролептической терапии (до 15% случаев).<sup>29</sup>

Клинически все депрессии при шизофрении можно разделить на 2 основные категории: связанные с приступом и не связанные с ним. В 1-м случае депрессивная симптоматика сразу присутствует в структуре психотического эпизода и обычно редуцируется вместе с психозом. Такой вариант наиболее типичен и встречается примерно у 50% 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.<sup>6</sup> У некоторых больных депрессия, в начале 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<sup>30</sup> (так называемая раскрываемая депрессия).<sup>31</sup>

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.<sup>32</sup> Данные, касающиеся связи терапии нейролептиками и появления депрессии, весьма противоречивы, и в основном эти наблюдения касались применения I поколения антипсихотических препаратов — традиционных нейролептиков.<sup>33,34</sup> Типичным проявлением нейролептических депрессий, наряду с психомоторной заторможенностью и ангедонией, является наличие акинетико-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.<sup>35-37</sup> Однако в литературе имеются описания фармакогенных депрессий без клинически выраженной экстрапирамидной симптоматики. К ним, например, относится «акинетическая депрессия».<sup>38</sup> 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.<sup>39,40</sup> 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.<sup>41</sup>

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, пережи-

вание собственной несостоятельности, а также социальная дезадаптация. У некоторых пациентов могут наблюдаться признаки, напоминающие так называемый синдром деморализации или разочарования.<sup>42</sup> 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 на практике наблюдается противоположная картина — симптомы депрессии чаще исчезают после устранения позитивной симптоматики.<sup>43</sup> Поэтому в первом варианте важно проследивать 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.<sup>44</sup>

В серии исследований было показано, что негативные симптомы и депрессия имеют ряд общих клинических проявлений, которые могут затруднить дифференциальный диагноз.<sup>45-47</sup> Снижение интересов, мотивации и эмоциональной экспрессии, ангедония, анергия и психомоторная заторможенность, а также когнитивные нарушения относятся к совпадающим чертам этих состояний.<sup>48</sup> Тем не менее, имеются определенные симптомы, позволяющие провести дифференциальный диагноз между депрессией и негативным синдромом.<sup>49-51</sup> 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.<sup>44</sup> По данным недавнего специального исследования с многомерным анализом симптоматики,<sup>52</sup> при депрессии значимо чаще встречаются гипотимный аффект, пессимистические и суицидальные мысли, а при негативной симптоматике — 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).<sup>53</sup> По своей чувствительности и специфичности CDSS превзошла шкалу депрессии Гамильтона (HAM-D), депрессивный фактор PANSS (PANSS-D) и опросник депрессии Бека (BDI).<sup>54</sup>

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 понимание этого вопроса. Диагностические критерии постшизофренической (МКБ-10) или постпсихотической депрессии (DSM-IV, DSM-V) 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 симптома-

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

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.<sup>57,58</sup> 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.<sup>59</sup>

Другим подходом, объясняющим формирование депрессивной симптоматики при шизофрении, является концепция С.Г. Жислина и Г.Я. Авруцкого о лекарственном патоморфозе.<sup>30,60</sup> 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-х 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.<sup>10</sup>

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 с шизофренией.<sup>9, 61, 62</sup> С суицидом при шизофрении коррелируют следующие клинические проявления: депрессивные симптомы, зависимость от психоактивных веществ, тяжесть психотических симптомов и расстройств мышления, ранние стадии болезни, бессонница, ажитация и неусидчивость, а также наличие депрессивных эпизодов и/или суицидальной активности в анамнезе.<sup>23, 63</sup> По последним данным, препаратом выбора при высоком суицидальном риске является клозапин.<sup>64, 65</sup> 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-го типа и дофаминовым 4-го типа рецепторам.<sup>66</sup>

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 I поколения (АПП) редуцировать депрессивную симптоматику (например, при применении небольших доз сульпирида, тиоридазина и флупентиксола),<sup>67-70</sup> большинство традиционных антипсихотиков в терапевтических дозах могут усиливать проявления депрессии, прежде всего за счет экстрапирамидных побочных эффектов и гиперседации.<sup>71</sup> Нередко также появление дисфории при развитии акатизии или более очерченных нейролептических депрессий. Поэтому снижение дозы антипсихотика в качестве первого шага уже может привести к уменьшению выраженности депрессивной симптоматики.<sup>12, 72</sup> Назначение антихолинэргических препаратов для коррекции экстрапирамидной симптоматики также уменьшает и выраженность депрессии.<sup>46, 73</sup>

Фармакоэпидемиологические исследования показывают, что обычно врачи решают проблему присоединением антидепрессантов, которые назначаются примерно у 40% больных как в стационаре, так и амбулаторно.<sup>15, 74</sup> При этом в большинстве случаев назначаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), хотя исследовательских данных имеется больше в отношении трициклических антидепрессантов.<sup>75, 76</sup> 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 amitriptilin, а СИОЗС применялись у 14% пациентов.<sup>77</sup> Однако адекватные терапевтические дозы amitriptилина (>150 мг/сут) получали только 30% 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.<sup>78</sup> 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 метаанализе по оценке эффективности применения трициклических антидепрессантов было показано улучшение только в 5 из 11 РКИ.<sup>76</sup> В целом, по данным этого метаанализа, назначение трициклического антидепрессанта в комбинации с нейролептиком после купирования острой психотической симптоматики связано с минимальным риском экстацербации позитивных симптомов, однако возможно развитие антихолинэргических 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.<sup>75, 79</sup>

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.<sup>80</sup> 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.<sup>81</sup> В проведенном ранее небольшом РКИ (40 пациентов), сравнивавшем сертралин и имипрамин при постпсихотической депрессии, было установлено, что они сопоставимы по эффективности, но более быстрое развитие эффекта и лучшая переносимость отмечаются у сертралина.<sup>82</sup> В целом, СИОЗС считаются эффективными в лечении депрессии при шизофрении.<sup>72,74</sup> 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.<sup>83-85</sup>

Имеются небольшие открытые исследования по достаточной эффективности присоединения к антипсихотикам селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина — венлафаксина и дулоксетина при резистентных постпсихотических депрессиях,<sup>86,87</sup> тразодона<sup>88</sup> и дофаминстимулирующих препаратов,<sup>39,40</sup> применение которых, однако, связано с риском экзацирбации психоза, а также несколько РКИ бупропиона<sup>89</sup> и небольшое РКИ мirtазапина.<sup>90</sup>

В последнем метаанализе, посвященном оценке эффективности антидепрессантов у больных шизофренией при присоединении к антипсихотической терапии, в 42 РКИ (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.<sup>91</sup> Вместе с тем, при более очерченных депрессиях, удовлетворяющих

критериям депрессивного эпизода (7 РКИ, 422 пациента), вся группа СИОЗС оказалась значимо эффективнее плацебо.<sup>91</sup>

В целом, большинство современных клинических рекомендаций не рассматривают 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.<sup>92-96</sup> Большинство рекомендаций по назначению антидепрессантов в качестве адьювантной терапии при шизофрении имеют ограниченный уровень доказательности. Применение антидепрессантов рекомендовано в следующих случаях: 1) симптоматика соответствует большому депрессивному расстройству (симптомы тяжелые и клинически значимые); 2) 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 антипсихотиками II поколения (АВП) для лечения депрессии при шизофрении.<sup>72, 96</sup> 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 АВП, у которых в силу особенностей мультимодального нейрхимического действия обнаружилась способность оказывать антидепрессивный эффект.<sup>58,74</sup> 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 метаанализ сравнительной эффективности и переносимости 32 антипсихотиков, охватывающий почти 90 РКИ с 20000 пациентов,<sup>97</sup> показал, что большинство антипсихотиков значимо превосходят плацебо по уровню редукции депрессивных симптомов по шкале 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.<sup>98</sup> В одном из них, например, кветиапин не обнаружил существенных различий по сравнению с галоперидолом.<sup>99</sup> В ряде исследований установить различия по степени редукции депрессии при терапии галоперидолом и АВП (в частности, рисперидоном) также не удалось.<sup>100,101</sup> В то же время в метаанализе, основанном на 50 РКИ, показано существенное превосходство ряда АВП (амисульприд, арипипразол, клозапин, оланзапин, кветиапин) над АПП в отношении редукции депрессивных симптомов по шкале PANSS при купировании обострений шизофрении.<sup>102</sup> В этом метаанализе отсутствовали новые АВП, недавно появившиеся на нашем рынке, — луразидон и карипразин, также обладающие тимоаналептическими свойствами. В совокупном анализе 4 РКИ установлено превосходство луразидона над плацебо в отношении влияния на депрессивную симптоматику при лечении обострения шизофрении в течение 6 недель.<sup>103</sup> 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 по шкале 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.<sup>104</sup> Оказалось, что

симптомы депрессии и тревоги в локальной выборке редуцировались уже с 1-й недели терапии даже с большей величиной эффекта,<sup>105</sup> чем в глобальной мировой выборке.<sup>106</sup>

Прямых сравнительных РКИ АПП и АВП 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 значимо превосходил рисперидон по степени редукции депрессивной симптоматики.<sup>107</sup> Имеются данные о превосходстве кветиапина над рисперидоном в отношении действия на депрессивную симптоматику при шизофрении.<sup>108</sup> В сравнительном РКИ карипразина и рисперидона с оценкой редукции первичной негативной симптоматики различий в действии препаратов на депрессивные симптомы обнаружено не было.<sup>109</sup> 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.<sup>110</sup> При сравнении клозапина с любым другим антипсихотиком в комбинации с антидепрессантом или плацебо у пациентов, получавших клозапин, отмечалась меньшая выраженность депрессии.<sup>98</sup>

Для некоторых вышеупомянутых АВП и АПП (в частности, для кветиапина, арипипразола, амисульприда и сульпирида) установлена эффективность в лечении депрессивного эпизода при рекуррентном депрессивном расстройстве,<sup>111</sup> а для кветиапина и луразидона — при биполярной депрессии.<sup>112,113</sup> 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 при приеме в высоких дозах), в то время как блокада серотониновых 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов и частичный агонизм к D<sub>2/3</sub>-рецепторам ассоциируются с более выраженным тимоаналептическим эффектом.<sup>114</sup>

Кроме того, в клинической практике у больных шизофренией бывает сложно дифференцировать вторичную негативную симптоматику, связанную с депрессией, поэтому при отсутствии ответа на рекомендуемую антипсихотическую и тимоаналепти-



ческую терапию у таких пациентов можно рассматривать тактику рекомендованную для терапии персистирующих негативных симптомов.<sup>115</sup>

Среди нелекарственных методов биологической терапии резистентной к психофармакотерапии депрессии при шизофрении наиболее изучены электросудорожная терапия (ЭСТ) и высокочастотная циклическая транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). ЭСТ Американской психиатрической ассоциацией обычно рекомендуется для лечения больных шизофренией с коморбидной депрессией и/или суицидальными мыслями в ситуациях, когда необходимо экстренное терапевтическое вмешательство. В то же время данные систематических обзоров с анализом 31 исследования применения ЭСТ при шизофрении оказались противоречивыми и в целом подтвердили ее эффективность в отношении быстрой редукции депрессивной симптоматики, но не суицидального поведения.<sup>116,117</sup> ТМС рекомендована для лечения депрессивных эпизодов в рамках рекуррентной депрессии,<sup>118</sup> однако нет достаточных данных об ее эффективности в лечении депрессивных симптомов при шизофрении. Систематический Кокрановский обзор 5 исследований с малыми выборками обнаружил небольшой положительный эффект ТМС.<sup>119</sup> В нашей клинике в открытом исследовании 15 Гц циклической ТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры также была показана эффективность метода в терапии очерченной депрессии при шизофрении.<sup>120-122</sup> 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 циклической ТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры в течение 3 недель в отношении депрессивных симптомов.<sup>123</sup> Среди других нелекарственных методов биологической терапии в нашей клинике была показана также эффективность внутривенного лазерного облучения крови<sup>124,125</sup> и адаптации к периодической нормобарической гипоксии<sup>126</sup> при постпсихотических депрессиях, резистентных к психофармакотерапии.

Помимо биологических методов терапии, следует упомянуть доказанную эффективность при депрессиях у больных шизофренией физических упражнений, включая занятия фитнесом,<sup>127</sup> а также

когнитивно-поведенческой терапии<sup>128,129</sup> или психосоциальных реабилитационных мероприятий.<sup>129</sup>

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 проблемы есть 3 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); 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 необходимому результату может привести дополнительное назначение антидепрессанта. На основании вышеприведенного анализа данных литературы и в соответствии с принципами доказательной медицины нами был предложен алгоритм лечения депрессии при шизофрении,<sup>130,131</sup> последняя версия которого представлена на рисунке. В алгоритме указаны уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций предлагаемых вмешательств в соответствии с рекомендациями Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP).<sup>132</sup>

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

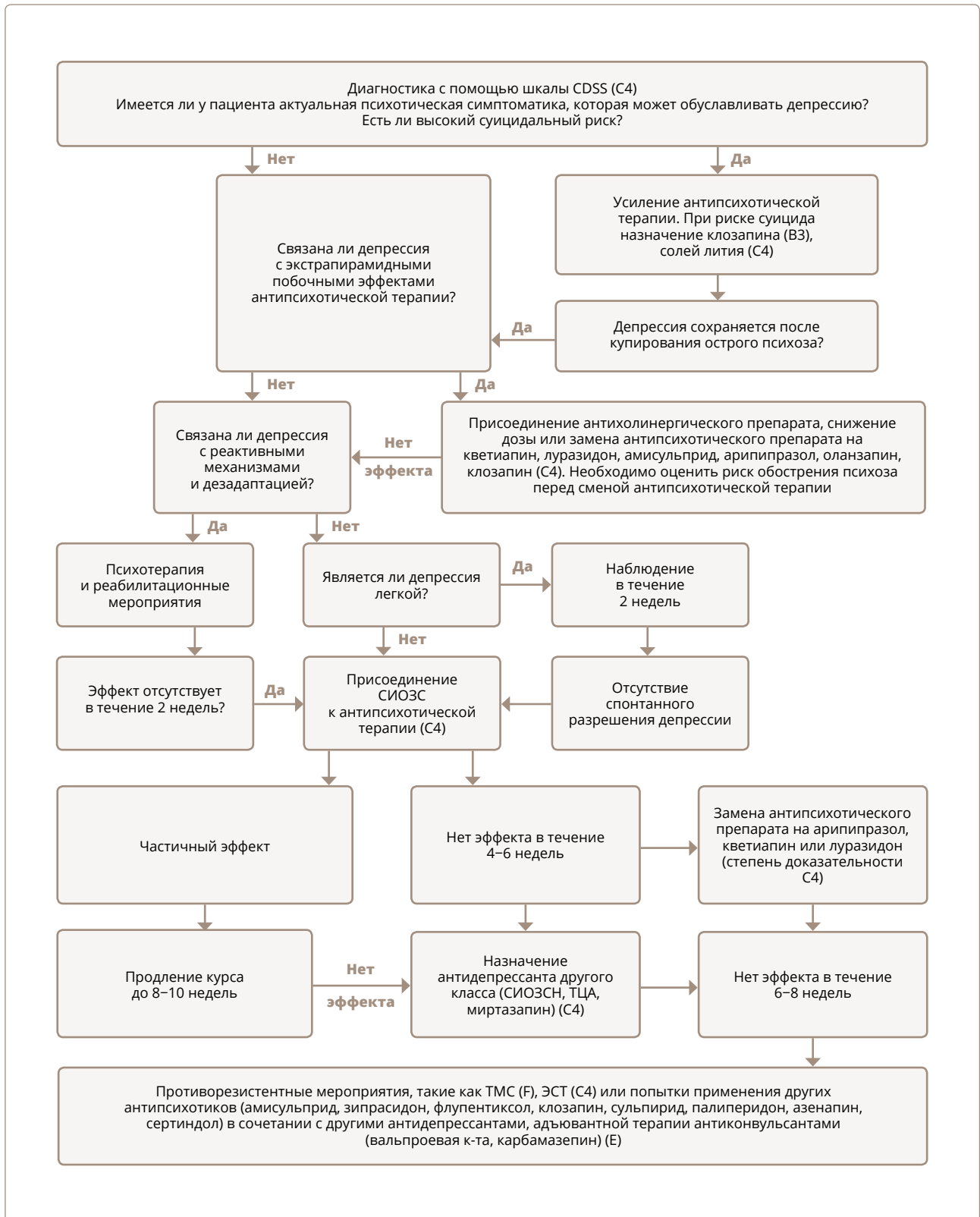


Рисунок 1. Алгоритм терапии депрессии при шизофрении с уровнями достоверности доказательств и убедительности рекомендаций

суицида. Необходимо различать первичную (осевой синдром) и вторичную депрессивную симптоматику (экстрапирамидная симптоматика, 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 требуются своевременная правильная 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, амисульприд, аripипразол, 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:

Работа выполнена при спонсорской поддержке компании Анджелини Фарма Рус.

#### Для коррекспонденции:

**Sergey N. Mosolov**

profmosolov@mail.ru

#### Для цитирования:

Mosolov SN. Diagnosis and treatment of depression in patients with schizophrenia. Consortium Psychiatricum. 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. *Schizophr Bull.* 1999;25(1):157-171. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a033362
2. Narvaez JM, Twamley EW, McKibbin CL, Heaton RK, Patterson TL. Subjective and objective quality of life in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;98(1-3):201-208. doi:10.1016/j.schres.2007.09.001
3. Neznanov NG, Martynikhin IA, Mosolov SN. Diagnosis of Psychiatrists (Part 1. Use of the ICD-10 criteria). Article in Russian. *Sovremennaja terapija psikhicheskikh rasstrojstv.* 2019;(1):2-13. doi:10.21265/PSYPH.2019.24.24.001
4. Addington J, el-Guebaly N. Group treatment for substance abuse in schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 1998;43(8):843-845. doi:10.1177/070674379804300810
5. Reine G, Lançon C, Di Tucci S, Sapin C, Auquier P. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108(4):297-303. doi:10.1034/j.1600-0447.2003.00132.x
6. Mazo GE. Vliianie depressii na techenie shizofrenii. *Psikhiatrija i psikhofarmakoterapija.* 2006;8(3):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. doi:10.1001/archpsyc.64.10.1123
8. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2009;35(2):383-402. doi:10.1093/schbul/sbn135
9. Meltzer HY. Suicide in schizophrenia, clozapine, and adoption of evidence-based medicine. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(4):530-533. doi:10.4088/jcp.v66n0417
10. McGlashan TH, Carpenter WT Jr. Postpsychotic depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33(2):231-239. doi:10.1001/archpsyc.1976.01770020065011
11. Siris SG. Diagnosis of secondary depression in schizophrenia: implications for DSM-IV. *Schizophr Bull.* 1991;17(1):75-98. doi:10.1093/schbul/17.1.75
12. van Rooijen G, Vermeulen JM, Ruhé HG, de Haan L. Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia. *CNS Spectr.* 2019;24(2):239-248. doi:10.1017/S1092852917000554
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(3):365-373. doi:10.1016/s0006-3223(99)00049-9
14. Martin RL, Cloninger CR, Guze SB, Clayton PJ. Frequency and differential diagnosis of depressive syndromes in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1985;46(11 Pt 2):9-13.
15. Addington DD, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, Hirsch SR, Siris SG. Clinical issues related to depression in schizophrenia: an international survey of psychiatrists. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;105(3):189-195. doi:10.1034/j.1600-0447.2002.10458.x
16. Bleuler E. *Lehrbuch der psychiatrie.* Translated to Russian. Nezavisimaia psikhiatricheskaia assotsiatsiia; 1993.
17. Snezhnevskij AV. *Shizofreniia klinika i patogenez.* Russian. Meditsina; 1969.
18. Mosolov SN. *Klinicheskoe primenenie sovremennykh antidepressantov.* Russian. Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 1995:209-352.

19. Smulevich AB. Psikhopatologija i klinika depressij, razvivaiushchikhsia pri shizofrenii. Article in Russian. *Psikhiatriia i psikhofarmakoterapiia*. 2003;5(5):184-187.
20. Robins LN, Regier DA, eds. *Psychiatric disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study*. Free Press; 1991.
21. Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, Swartz M. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord*. 1997;45(1-2):19-30. doi:10.1016/s0165-0327(97)00056-6
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;23(2):387-395. doi:10.1017/s0033291700028488
23. Fenton WS. Depression, suicide, and suicide prevention in schizophrenia. *Suicide Life Threat Behav*. 2000;30(1):34-49.
24. Birchwood M, Iqbal Z, Chadwick P, Trower P. Cognitive approach to depression and suicidal thinking in psychosis. 1. Ontogeny of post-psychotic depression. *Br J Psychiatry*. 2000;177:516-521. doi:10.1192/bjp.177.6.516
25. World Health Organization. *The ICD-10. Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. World Health Organization; 1992.
26. Lindenmayer JP, Grochowski S, Hyman RB. Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophr Res*. 1995;14(3):229-234. doi:10.1016/0920-9964(94)00041-6
27. Kay SR, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1990;16(3):537-545. doi:10.1093/schbul/16.3.537
28. Hirsch SR, Jolley AG, Barnes TR et al. Dysphoric and depressive symptoms in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 1989;2(3):259-264. doi:10.1016/0920-9964(89)90002-9
29. Bressan RA, Chaves AC, Pilowsky LS, Shirakawa I, Mari JJ. Depressive episodes in stable schizophrenia: critical evaluation of the DSM-IV and ICD-10 diagnostic criteria. *Psychiatry Res*. 2003;117(1):47-56. doi:10.1016/s0165-1781(02)00298-6
30. Avrutskiy Gla. Izmenenie kliniki i tehnicii psikhovozov v itoge massovoi psikhofarmakoterapii i ikh znachenie dlia sovershenstvovaniia lechenoi pomoshchi. Article in Russian. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1979;79(9):1387-1394.
31. Siris SG. Depression and schizophrenia, in Schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR, eds. Blackwell Science; 1995:128-145.
32. Harrow M, Yonan CA, Sands JR, Marengo J. Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? *Schizophr Bull*. 1994;20(2):327-338. doi:10.1093/schbul/20.2.327
33. Smulevich AB. K voprosu o depressivnykh sostoianiakh, vznikaiushchikh v period lecheniia nejrolepticheskimi sredstvami. Article in Russian. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1961;61(2):236-245.
34. Wise RA. Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis. *Behav Brain Sci*. 1982;5(1):39-53. doi:10.1017/S0140525X00010372
35. Van Putten T. The many faces of akathisia. *Compr Psychiatry*. 1975;16(1):43-47. doi:10.1016/0010-440x(75)90019-x
36. Drake RE, Ehrlich J. Suicide attempts associated with akathisia. *Am J Psychiatry*. 1985;142(4):499-501. doi:10.1176/ajp.142.4.499
37. Halstead SM, Barnes TR, Speller JC. Akathisia: prevalence and associated dysphoria in an in-patient population with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1994;164(2):177-183. doi:10.1192/bjp.164.2.177
38. Van Putten T, May RP. "Akinetic depression" in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35(9):1101-1107. doi:10.1001/archpsyc.1978.01770330075006
39. Mosolov SN, Missionzhnik Elu, Sharov AI. Primenenie dofaminstimuliruiushchej terapii u rezistentnykh k antidepressantam bol'nykh endogennymi depressiiami. Article in Russian. *Sotsial'naiia i klinicheskaia psikhiatriia*. 1993;4(4):76-82.
40. Mosolov S, Tsukarzi E, Missionznik E, Uzbekov M. Dopamine agonists treatment of chronic depressive patients resistant to tricyclic antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1998;8(S2):177.
41. Lindenmayer JP, Grochowski S, Kay SR. Schizophrenic patients with depression: psychopathological profiles and relationship with negative symptoms. *Compr Psychiatry*. 1991;32(6):528-533. doi:10.1016/0010-440x(91)90032-8
42. de Figueiredo JM. Demoralization and Psychotherapy: A Tribute to Jerome D. Frank, MD, PhD (1909-2005). *Psychother Psychosom*. 2007;76(3):129-133. doi:10.1159/000099839
43. Mulholland C, Cooper S. The symptom of depression in schizophrenia and its management. *Adv Psychiatr Treat*. 2000;6:169-177.
44. Mosolov SN, Ialtonskaia PA. Concept, classification and clinical differentiation of negative symptoms in schizophrenia. Article in Russian. *Sovremennaia terapiia psikhicheskikh rasstrojstv*. 2020;(1):2-14. doi:10.21265/PSYPH.2020.15.30.001
45. Siris SG, Adan F, Cohen M, Mandeli J, Aronson A, Casey E. Postpsychotic depression and negative symptoms: an investigation of syndromal overlap. *Am J Psychiatry*. 1988;145(12):1532-1537. doi:10.1176/ajp.145.12.1532
46. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Alphas LD. Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull*. 1985;11(3):440-452. doi:10.1093/schbul/11.3.440
47. Bermanzohn PC, Siris SG. Akinesia: a syndrome common to parkinsonism, retarded depression, and negative symptoms of schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 1992;33(4):221-232. doi:10.1016/0010-440x(92)90045-r
48. Mosolov SN. *Shkaly psikhometricheskoi otsenki simptomatiki shizofrenii i kontseptsiiia pozitivnykh i negativnykh rasstrojstv. Monografiia*. Russian. Novyj tsvet; 2001.
49. Lindenmayer JP, Grochowski S, Kay SR. Schizophrenic patients with depression: psychopathological profiles and relationship with negative symptoms. *Compr Psychiatry*. 1991;32(6):528-533. doi:10.1016/0010-440x(91)90032-8
50. Norman RM, Malla AK. Dysphoric mood and symptomatology in schizophrenia. *Psychol Med*. 1991;21(4):897-903. doi:10.1017/s0033291700029883
51. 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. doi:10.1034/j.1600-0447.2002.02120.x
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):380-390. doi:10.1111/acps.12873
53. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E, Joyce J. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*. 1992;6(3):201-208. doi:10.1016/0920-9964(92)90003-n
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. doi:10.1016/j.psychres.2005.10.002

55. Malla AK, Norman RMG. Prodromal symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1994;164(4):487-493. DOI:10.1192/bjp.164.4.487
56. Johnson DA. The significance of depression in the prediction of relapse in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1988;152:320-323. doi:10.1192/bjp.152.3.320
57. Kostiukova EG. The diagnosis and treatment of depression in the various nosological categories. Article in Russian. *Sovremennaia terapiia psikhicheskikh rasstrojstv*. 2017;(2):44-56. doi:10.21265/PSYPH.2017.41.6441
58. Rukavishnikov GV, Mazo GE. Depression in Schizophrenia: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Approaches. Article in Russian. *Sovremennaia terapiia psikhicheskikh rasstrojstv*. 2018;(3):18-25.
59. Mosolov SN. Psychoses of dopamine hypersensitivity during the antipsychotic pharmacotherapy of schizophrenia: what clinician needs to know. Article in Russian. *Sovremennaia terapiia psikhicheskikh rasstrojstv*. 2018;(4):41-50. doi:10.21265/PSYPH.2018.47.21794
60. Zhislin SG. *Ocherki klinicheskoy psikhiiatrii*. Russian. Meditsina; 1965.
61. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(3):247-253. doi:10.1001/archpsyc.62.3.247
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*. Cambridge: Cambridge University Press; 2014:101-108. doi:10.1017/CBO9781139519502.014
63. Siris SG. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2001;15(2):127-135. doi:10.1177/026988110101500209
64. Meltzer HY, Alphas L, Green AI et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT) [published correction appears in *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jul;60(7):735]. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):82-91. doi:10.1001/archpsyc.60.1.82
65. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005;73(2-3):139-145. doi:10.1016/j.schres.2004.05.015
66. Alfimov PV, Oleneva EV, Mosolov SN. Predictors of therapeutic efficacy of clozapine in schizophrenia: a review. Article in Russian. *Sovremennaia terapiia psikhicheskikh rasstrojstv*. 2013;(2):21-29.
67. Alfredsson G, Härnryd C, Wiesel FA. Effects of sulpiride and chlorpromazine on depressive symptoms in schizophrenic patients--relationship to drug concentrations. *Psychopharmacology (Berl)*. 1984;84(2):237-241. doi:10.1007/BF00427452
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. doi:10.1016/s0165-1781(97)03076-x
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. doi:10.1016/s0278-5846(98)00090-6
71. Petrova NN. Relationship of Depression and Antidopaminergic Side Effects (Extrapyramidal Syndrome and Hyperprolactinemia) of Antipsychotic Maintenance Treatment in Schizophrenia. Article in Russian. *Sovremennaia terapiia psikhicheskikh rasstrojstv*. 2017;(4):19-24. doi:10.21265/PSYPH.2017.43.8417
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. doi:10.3109/15622975.2015.1009163
73. Dilsaver SC, Coffman JA. Cholinergic hypothesis of depression: a reappraisal. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9(3):173-179.
74. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry*. 2000;157(9):1379-1389. doi:10.1176/appi.ajp.157.9.1379
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*. 1991;17(4):649-657. doi:10.1093/schbul/17.4.649
77. Sarkisian GR. *Antidepressanty v kompleksnoj farmakoterapii effektivnykh rasstrojstv i depressii pri shizofrenii: farmakoëpidemiologicheskii i farmakoëkonomicheskij aspekty*. PhD thesis. Russian. Moscow: V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology under the RF Ministry of Public Health; 2006.
78. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Pharmacological treatment of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2013;81(5):e1-e13. doi:10.1055/s-0033-1335405
79. Siris SG, Morgan V, Fagerstrom R, Rifkin A, Cooper TB. Adjunctive Imipramine in the Treatment of Postpsychotic Depression: A Controlled Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(6):533-539. doi:10.1001/archpsyc.1987.01800180043008
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. doi:10.1177/0269881103017001713
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. doi:10.1097/00004714-200202000-00004
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. doi:10.1016/s0920-9964(98)00054-1
83. Micallef J, Fakra E, Blin O. Intérêt des antidépresseurs chez le patient schizophrène présentant un syndrome dépressif [Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression]. *Encephale*. 2006;32(2 Pt 1):263-269. doi:10.1016/s0013-7006(06)76153-x
84. Sartorius N, Baghai TC, Baldwin DS, et al. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10 Suppl 1:S1-S207. doi:10.1017/S1461145707008255.
85. Mosolov SN, Malin DI, Ryvkin PV, D.A. Sychev DA. Psychotropic Drugs Interaction. Article in Russian. *Sovremennaia terapiia psikhicheskikh rasstrojstv*. 2019;(S1):2-35. doi:10.21265/PSYPH.2019.50.40828
86. Maze D, Melamed Y, Elizur A. Venlafaxine in the treatment of resistant postpsychotic depressive symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(3):284-285. doi:10.1097/00004714-199906000-00020
87. Zink M, Knopf U, Mase E, Kuwilsky A, Deuschle M. Duloxetine treatment of major depressive episodes in the course of

- psychotic disorders. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39(3):109-111. doi:10.1055/s-2006-941484
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. doi:10.1017/S0033291703007645
  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. doi:10.1097/WNF.0b013e3182a8ea04
  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. doi:10.1002/hup.1189
  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. doi:10.1176/appi.ajp.2016.15081035
  92. American Psychiatric Association. *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia*. 2nd ed. Arlington; 2004.
  93. National Institute for Clinical Excellence (NICE). *National Clinical Practice Guideline for Schizophrenia*. London; 2008.
  94. Trimbos-Institute. *Multidisciplinary Guideline on Schizophrenia*. Utrecht; 2010.
  95. Barnes TR. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2011;25(5):567-620. doi:10.1177/0269881110391123
  96. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):71-93. doi:10.1093/schbul/sbp116
  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 [published correction appears in *Lancet*. 14. Sep 2019 14;394(10202):918]. *Lancet*. 2019;394(10202):939-951. doi:10.1016/S0140-6736(19)31135-3
  98. Furtado VA, Srihari V. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD005377. Published 23 January 2008. doi:10.1002/14651858.CD005377.pub2
  99. Emsley RA, Jones AM. Treatment of depressive symptoms in partially refractory schizophrenia: efficacy of quetiapine versus haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11(3):S264-S265. doi:10.1016/S0924-977X(01)80319-9
  100. Riedel M, Mayr A, Seemüller 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. doi:10.3109/15622975.2011.552633
  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. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.04.001
  102. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41. doi:10.1016/S0140-6736(08)61764-X
  103. Nasrallah HA, Cucchiari JB, Mao Y, Pikalov AA, Loebel AD. 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. doi:10.1017/S1092852914000285
  104. Mosolov SN, Kuzavkova MV, Kalinin VV, et al. Effect of atypical antipsychotics on the five-factor model for schizophrenia. Article in Russian. *Sotsial'naiia i klinicheskaia psikiatriia*. 2003;13(3):45-52.
  105. Mosolov SN, Maliutin AV, Pikalov AA. Effect of Lurasidone on symptoms of schizophrenia in five-factor dimensional model: pooled analysis of two short-term, randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients from Russia and Ukraine. Article in Russian. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2019;119(12):29-37. doi:10.17116/jnevro201911912129
  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. *Eur Psychiatry*. 2015;30(1):26-31. doi:10.1016/j.eurpsy.2014.08.001
  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. doi:10.4088/JCP.09m05258gre
  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. doi:10.1136/ebmh.14.3.79
  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 [published correction appears in *Lancet*. 18. Mar 2017;389(10074):1102]. *Lancet*. 2017;389(10074):1103-1113. doi:10.1016/S0140-6736(17)30060-0
  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. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.07.005
  111. Mosolov SN, Kostjukova EG, Ladyzhenskij Mla. Algorithm for the biological treatment of acute episode of recurrent depressive disorder. Article in Russian. *Sovremennaia terapiia psikhicheskikh rasstrojstv*. 2016;(3):27-40. doi:10.21265/PSYPH.2016.38.3561
  112. Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valentí M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(1):5-14. doi:10.1017/S1461145709990344
  113. Mosolov SN, Kostjukova EG, Ushkalova AV et al. Algorithms for biological treatment of bipolar affective disorder. Article in Russian. *Sovremennaia terapiia psikhicheskikh rasstrojstv*. 2013;(4):31-39.
  114. Mosolov SN, Alfimov PV. Dopamine D-3 receptors role in modern antipsychotic drugs mechanism. Article in Russian. *Sovremennaia terapiia psikhicheskikh rasstrojstv*. 2014;(1):2-9.
  115. Mosolov SN, Ialtonskaja PA. Algorithm for the treatment of primary negative symptoms in Schizophrenia. Article in Russian. *Sovremennaia terapiia psikhicheskikh rasstrojstv*. 2020;(1):2-10. doi:10.21265/PSYPH.2020.26.17.001
  116. 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. doi:10.1016/j.schres.2013.02.005
117. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD000076. Published 18 April 2005 doi:10.1002/14651858.CD000076.pub2
118. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014;125(11):2150-2206. doi:10.1016/j.clinph.2014.05.021
119. Dougall N, Maayan N, Soares-Weiser K, McDermott LM, McIntosh A. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD006081. Published 2015 Aug 20. doi:10.1002/14651858.CD006081.pub2
120. Maslenikov NV, Tsukarzi EE, Mosolov SN. Effektivnost' transkranial'noj magnitnoj stimulatsii pri depressiiakh u bol'nykh shizofreniej. Article in Russian. *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva.* 2010;(2):14-18.
121. Maslenikov NV, Tsukarzi EE, Mosolov SN. An open randomized comparative study of the transcranial magnetic stimulation (TMS) efficacy and thymoanaleptic pharmacotherapy in depression with stable nonpsychotic schizophrenic patients receiving neuroleptics. Article in Russian. *Medical alphabet.* 2017;3(39):28-33.
122. Maslenikov N, Tsukarzi E, Mosolov S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus antidepressants as an add-on treatment for depression in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29(S1):S230-S231. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.11.372
123. Wobrock T, Guse B, Cordes J et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry.* 2015;77(11):979-988. doi:10.1016/j.biopsych.2014.10.009
124. Sajkin MA, Misionzhnik Elu, Mosolov SN, et al. Izmeneniia fiziko-khimicheskikh svojstv al'bumina plazmy krovi u bol'nykh shizofrenieĭ pri primenenii lazernoj terapii. Article in Russian. *Sotsial'naiia i klinicheskaia psikiatriia.* 2000;(S1):369-374.
125. Sajkin MA. *Primenenie vnutrivennogo lazernogo oblucheniiia krovi v kompleksnom lechenii rezistentnykh k psikhofarmakoterapii bol'nykh shizofreniej.* PhD thesis. Russian. V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology under the RF Ministry of Public Health; 2002.
126. Karimulaev IA, Mosolov SN. *Effektivnost' adaptatsii k periodicheskoj normobaricheskoj gipoksii pri postpsikhicheskikh depressiiakh bol'nykh.* Russian. In: *Materialy mezhdunarodnoj konferentsii psikiatrov.* Farmedinfo; 1998:362-363.
127. 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. doi:10.1093/schbul/sbv164
128. Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull.* 2008;34(3):523-537. doi:10.1093/schbul/sbm114
129. Jones C, Hacker D, Cormac I, Meaden A, Irving CB. Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4(4):CD008712. Published 18 April 2012 doi:10.1002/14651858.CD008712.pub2
130. Mosolov SN, Tsukarzi EE, Alfimov PV. Algorithms for biological treatment of schizophrenia. Article in Russian. *Sovremennaia terapiia psikhicheskikh rasstrojstv.* 2014;(1):27-36.
131. Maslenikov NV, Tsukarzi EE, Mosolov SN. Algorithm of Biological Treatment for Depression in Schizophrenia. Article in Russian. *Sovremennaia terapiia psikhicheskikh rasstrojstv.* 2019;(2):31-40. doi:10.21265/PSYPH.2019.34.92.005
132. Bandelow B, Zohar J, Kasper S, Möller HJ. How to grade categories of evidence. *World J Biol Psychiatry.* 2008;9(4):242-247. doi:10.1080/15622970802456590
-