

Персонализированный подход к терапии депрессии при шизофрении

М.В. Дорофейкова¹, Н.Н. Петрова²

¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра психиатрии и наркологии», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы раскрыта актуальность проблемы депрессии при шизофрении, показана взаимосвязь между депрессией и другими симптомами шизофрении, а также исследованы вопросы диагностики депрессии в структуре шизофрении и ее влияния на течение заболевания. Рассмотрены подходы к психофармакотерапии депрессии у пациентов с шизофренией, включая антипсихотическую терапию, применение антидепрессантов, нормотимиков. Отмечена возможность использования немедикаментозных методов лечения. Указаны особенности терапии депрессии у больных шизофренией старшего возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, депрессия, коморбидность, терапия, антипсихотики, антидепрессанты, антиконвульсанты

КОНТАКТ: Петрова Наталия Николаевна, petrova_nn@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Дорофейкова М.В., Петрова Н.Н. Персонализированный подход к терапии депрессии при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 3. – С. 39–46. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.99.14.004

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Personalized Approach to Therapy of Depression in Schizophrenia

M.V. Dorofeykova¹, N.N. Petrova²

¹ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, department of psychiatry and narcology, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

Review reveals the relevance of the problem of depression in schizophrenia, the relationship between depression and other symptoms of schizophrenia, the issues of depression diagnosis in the structure of schizophrenia and its impact on the course of the disease. Approaches to psychopharmacotherapy of depression in patients with schizophrenia, including antipsychotic therapy, use of antidepressants, and normothymics are reviewed. The possibility of using non-pharmacological methods of treatment is noted. The peculiarities of depression therapy in elderly schizophrenic patients are indicated.

KEY WORDS: schizophrenia, depression, comorbidity, treatment, antipsychotics, antidepressants, anticonvulsants

CONTACT: Petrova Nataliya Nikolaevna, petrova_nn@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

CITATION: Petrova N.N. Personalized Approach to Therapy of Depression in Schizophrenia // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 3. – Pp. 32–46 – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.99.14.004 [in Russian]

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

Введение

Распространенность депрессивной симптоматики среди лиц с расстройствами шизофренического спектра составляет примерно 40 %, однако стадия заболевания (ранняя или хроническая) и состояния (острые или постпсихотические) влияют на показатели, которые могут значительно варьироваться [1]. В группах ультравысокого риска развития психоза депрессия – частый «коморбидный» диагноз: 40 % случаев достижения критериев для депрессивного расстройства [2]. Депрессия встречается у 80 % пациентов с первым психотическим эпизодом, при этом сочетание депрессии и суицидальных мыслей наблюдается в 63 % случаях. Отмечено, что депрессия в продромальной фазе заболевания – наиболее значимый предиктор будущей депрессии и самопо-

вреждения [3]. По нашим данным, среди пациентов, страдающих параноидной шизофренией с приступообразным течением, депрессивная симптоматика (по шкале Калгари) была диагностирована на этапе стабильной ремиссии у 58,7 % пациентов [4]. Лонгитюдные исследования депрессии при шизофрении свидетельствуют, что до 80 % пациентов переносят клинически очерченный депрессивный эпизод как минимум однократно и чаще на ранней стадии заболевания. Это подчеркивает, насколько недооценивается распространенность депрессии, по крайней мере, на ранней стадии шизофрении.

Есть мнение, что симптомы депрессии могут представлять собой нечто большее, чем «коморбидные» переживания больных шизофренией [5]. Известно, что депрессивная симптоматика распространена при расстройствах шизофренического спектра у больных

с первым эпизодом. Систематический обзор и мета-анализ выявили 40 исследований, в которых участвовал 4041 человек. Установлено, что не менее четверти пациентов с расстройствами шизофренического спектра испытывают депрессивные расстройства, требующие лечения. Почти половина пациентов имеют депрессивные симптомы, не соответствующие диагностическим критериям депрессивного расстройства, но нуждающиеся в коррекции. Результаты исследования указывают на то, что депрессия при шизофрении является неотъемлемым доменом психопатологической симптоматики у больных с первым психотическим эпизодом [6].

Эпидемиологическая сцепленность депрессии и шизофрении, вероятно, имеет биологическую основу. Выявлен генетический «перекрест» между этими расстройствами. Наиболее распространенные генные вариации объясняют от 17 до 29 % случаев шизофрении, рекуррентной депрессии и биполярного расстройства. Сходство профилей экспрессии генов между различными расстройствами согласуется с наличием общих генетических маркеров этих заболеваний, что, во-первых, подтверждает значимый вклад генетического фактора в их развитие, а во-вторых, указывает на общность механизмов их развития [7].

Депрессия традиционно рассматривается как фактор, усугубляющий прогноз шизофрении, повышающий риск суицидального поведения и ухудшающий возможности функционирования пациентов с шизофренией [8, 9]. По нашим данным, выраженность и продолжительность депрессии, включая тревогу, наличие в структуре депрессии неконгруэнтных аффекту переживаний, ограничивают возможности социального функционирования больных шизофренией. Депрессия оказывает негативное влияние на комплаентность больных шизофренией на этапе поддерживающего лечения, что необходимо учитывать при ведении таких пациентов во внебольничной практике [10].

В настоящее время остается открытым вопрос, носит ли депрессия при шизофрении первичный или вторичный характер и имеют ли эти варианты клиническую специфичность. Возможно, симптоматический паттерн в виде сниженного настроения, ангедонии, снижения энергии и чувства вины более характерен для первичной депрессии [11].

Взаимосвязь между депрессивными симптомами и другими категориями симптомов шизофрении все чаще привлекает внимание исследователей. Депрессия у больных шизофренией связана с наличием продуктивных симптомов, особенно с бредом и галлюцинациями, и, по-видимому, сосуществует с негативными симптомами в любой фазе заболевания. Согласно пирамидальной модели симптоматики шизофрении [12], сосуществование продуктивных и депрессивных симптомов создает клиническую картину параноидной шизофрении, а сочетание негативных и депрессивных симптомов чаще описывают как резидуальную шизофрению. Дифференциальная диагностика депрессивных симптомов у больных шизофренией должна начинаться с оценки возможного наличия соматических заболеваний, экстрапирамидных симптомов, злоупотребления психоак-

тивными веществами. Необходимо исключить такие заболевания, как шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство и психотическую депрессию. В этом случае важно точно определить продолжительность депрессивных симптомов, а также последовательность появления депрессивных и психотических симптомов [13].

Распознать и диагностировать депрессивные эпизоды или симптомы у пациентов с шизофренией порой затруднительно в связи с феноменологическим перекрытием с негативными симптомами [14]. В систематическом обзоре 2018 г. представлены обновленные данные о характере взаимосвязи между негативными и депрессивными симптомами у пациентов с шизофренией, а также предложены новые модели, отражающие их сложные взаимоотношения. Отмечено, что при шизофрении симптомы гипотимии, суицидальные мысли и пессимизм более специфичны для депрессии, в то время как алогия и притупленный аффект – для негативных симптомов. Ангедония, анергия и абулия могут быть общими для обоих расстройств. В предложенной димENSIONАЛЬНОЙ модели эти две области симптомов демонстрируют как определенные особенности, так и тесную взаимосвязь [15].

Традиционное представление о том, что депрессивные симптомы во время острого приступа шизофрении позволяют прогнозировать благоприятный ответ на лечение, не находит подтверждения в современных исследованиях [16].

Сказанное выше обусловило актуальность разработки эффективных подходов к диагностике и терапии депрессии в структуре шизофрении. В лечении депрессии при шизофрении выделяют как медикаментозные, так и немедикаментозные методы, разные подходы к терапии в зависимости от фазы заболевания. Единая стратегия лечения отсутствует, однако идет активный процесс накопления данных, на основе которых можно было бы создать доказательные рекомендации, появляются алгоритмы терапии депрессии при шизофрении [17, 18].

Биологическая терапия депрессии при шизофрении

С позиции рассмотрения депрессии как интегрального компонента шизофренического процесса одним из подходов к биологической терапии таких пациентов является оптимальная антипсихотическая терапия. При наличии депрессии в острой фазе шизофрении рекомендуется оптимизировать терапию антипсихотиками. В результате эффективной купирующей антипсихотической терапии депрессивные симптомы могут исчезнуть, однако чрезмерная блокада дофаминовых рецепторов может обусловить сохранение или развитие депрессии, что требует дальнейшей коррекции терапии. Изучение аффективных расстройств у больных шизофренией на этапе ремиссионного течения в зависимости от побочных эффектов антипсихотиков первого и второго поколения продемонстрировало наличие клинически очерченной депрессии у 68 % больных, получавших

терапию антипсихотиками первого поколения, и у 12 % пациентов, получавших лечение антипсихотиками второго поколения [19].

Антипсихотики первого поколения не имеют положительного влияния на депрессию, могут ее усиливать, в то время как антипсихотики второго поколения рассматриваются как препараты с тимо-аналептической активностью [20], через антагонизм к рецепторам серотонина 5HT_{2A} последние могут уменьшать негативную и аффективную симптоматику посредством увеличения активности дофамина [21]. Во время депрессии дофаминовая нейротрансмиссия снижается, что приводит к недостаточной активации дофаминовых D₃- и D₂-рецепторов, а частичный агонизм D₂/D₃-рецепторов может приводить к антидепрессивному эффекту. Селективный антагонизм к D₂/D₃-рецепторам у бензамидов в малых или средних дозах (50–100 мг/сут) связан с антидепрессивным эффектом, в средних дозах (100–400 мг/сут) – с воздействием на негативные симптомы шизофрении. Повышение норадренергической нейротрансмиссии в префронтальной коре через ингибирование обратного захвата норадреналина является еще одним возможным механизмом антидепрессивной активности антипсихотических препаратов. Несколько антипсихотиков второго поколения имеют сродство к рецепторам 5HT₇, например луразидон [22]. У некоторых антипсихотиков второго поколения эффективность в отношении депрессии может быть связана с антагонизмом 2-рецепторов [23, 24].

Имеются данные, что из антипсихотиков второго поколения в отношении депрессивной симптоматики наименее эффективен рисперидон, в то время как кветиапин и луразидон обладают высокой эффективностью; несколько менее убедительную эффективность имеют арипипразол, амисульприд, оланзапин и клозапин. Из антипсихотиков первого поколения только сульпирид может применяться в качестве препаратов первой линии для лечения депрессии при шизофрении [17].

Показано, что клозапин связан с сокращением числа суицидов у больных шизофренией [25]. Сравнительное исследование антидепрессивного эффекта клозапина при шизофрении на выборке из 89 пациентов выявило, что таковой был выше, чем у кветиапина, но сравним с показателями для оланзапина и рисперидона, причем вне связи с антипсихотическим эффектом [26].

Несмотря на преимущества антипсихотиков второго поколения по сравнению с антипсихотиками первого поколения, полностью решить проблему терапии депрессии при шизофрении во всех случаях они не могут. Если усиление антипсихотической терапии, добавление корректора, снижение дозы или замена антипсихотика, присоединение психотерапии, психосоциальной реабилитации оказались неэффективными в коррекции депрессии в структуре шизофрении, следует рассмотреть назначение антидепрессантов [27]. В частности, в США в период 1995–1999 гг., когда было одобрено к применению и активно внедрялось в повседневную практику значительное число атипичных антипсихотиков, число назначений больным шизофренией антидепрессан-

тов возросло с 18,5 до 35,6 % [28]. В случае шизоаффективного расстройства рост назначения антидепрессантов за этот же период оказался еще выше: с 20,3 до 48,5 %. Больше половины этих назначений составляли препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС): для больных шизофренией – более 2/3 назначений [29]. Есть данные, что антидепрессанты применяются у 11–40 % пациентов с шизофренией [30].

Антидепрессанты присоединяют уже в фазе стабилизации состояния, вне острого приступа шизофрении. Согласно современным рекомендациям, больные шизофренией с депрессией, отвечающей критериям клинически очерченного депрессивного эпизода, должны получать антидепрессанты согласно стандартам терапии депрессивного расстройства [31].

При выборе антидепрессанта большое значение имеет переносимость препарата. При совместном назначении антипсихотиков второго поколения с ингибиторами обратного захвата серотонина есть риск редкого осложнения в виде удлинения интервала QT с пируетной тахикардией (*torsades de pointes*), что наблюдается при отягощенной наследственности сердечно-сосудистыми заболеваниями, наличии аритмии, гипокалиемии, гипомагниемии, а также при назначении других лекарственных препаратов, увеличивающих интервал QT [32].

Следует учитывать риск обострения психоза у пациентов с шизофренией, который действительно оказался высоким в связи с включением в комбинированную терапию шизофрении трициклических антидепрессантов [33]. Отмечено, что отечественные психиатры избегают назначения некоторых антидепрессантов, в частности амитриптилина (21 % специалистов, принявших участие в опросе) [34]. Предполагают некоторые преимущества антидепрессантов из группы СИОЗС, но большая часть клинического и научного опыта доступна в отношении трициклических антидепрессантов [34]. Некоторые авторы считают антидепрессанты, в том числе СИОЗС, эффективными только в случаях, когда состояние соответствует критериям депрессивного эпизода, что требует доказательных исследований [32].

Существуют опасения совместного использования СИОЗС и атипичных антипсихотиков из-за фармакокинетических взаимодействий и риска усиления побочных эффектов. СИОЗС различаются по способности ингибировать систему цитохрома P450 (флуоксетин, пароксетин – сильные ингибиторы, флувоксамин обладает менее выраженной ингибирующей способностью, сертралин и циталопрам практически не воздействуют на систему микросомальных ферментов) [36].

Тем не менее СИОЗС предлагаются в качестве препаратов первой линии. При отсутствии эффекта в течение 4–6 недель следует заменить антидепрессант препаратом с другим механизмом действия (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСН, трициклические антидепрессанты, миртазапин). Альтернативной возможностью на данном этапе является замена антипсихотика кветиапином, арипипразолом или луразидоном при продолжении терапии прежним

антидепрессантом. Если депрессивная симптоматика сохраняется в течение 6–8 недель, рекомендуют приступать к проведению последовательных противорезистентных мероприятий [17].

При анализе комбинированной терапии антипсихотиками второго поколения и антидепрессантами из группы СИОЗС постшизофренической депрессии на этапе ремиссии шизофрении нами были выявлены особенности терапевтического ответа в зависимости от клинко-феноменологических характеристик депрессии: при терапии типичных депрессий у 88 % больных с типичными вариантами постшизофренической депрессии наступило улучшение психического состояния, а в 12 % случаев развилось депрессивно-параноидное состояние, обусловившее госпитализацию. У больных с дисгармоничной атипичной депрессией усугубления психического состояния на фоне комбинированной терапии не наблюдалось [37].

В отношении отдельных представителей антидепрессантов различных групп имеются исследования, которые, как правило, не несут доказательного характера. Описаны возможности применения сертралина [38], при этом отмечен риск лекарственных взаимодействий на уровне цитохрома P450 [39], милнаципра [40, 41], циталопрама [42], мirtазапина [43], флувоксамина [44].

Нами на примере госпитализированных больных параноидной шизофренией с депрессией на этапе стабилизации состояния были продемонстрированы возможности комбинированной антипсихотической и антидепрессивной терапии в реальной клинической практике с применением агомелатина (Вальдоксана) (50 мг/сут в течение 30 дней) [45]. Больным проводили терапию антипсихотиками как первого поколения, в том числе галоперидолом, трифтазином, клопиксолом, так и второго, в том числе рисперидоном и кветиапином. Агомелатин является агонистом мелатонинергических рецепторов MT₁ и MT₂, а также антагонистом серотонинергических рецепторов 5-HT_{2C} и не обнаруживает значимого аффинитета к рецепторам и переносчикам других нейротрансмиттеров. В 88,9 % наблюдений было констатируемо отсутствие депрессии (менее 6 баллов по шкале Калгари), в остальных случаях на момент выписки из стационара у пациентов был достигнут терапевтический ответ. Наибольшей редукции достигли такие симптомы депрессии, как гипотимия, суицидальная настроенность и нарушения сна. Нежелательных явлений комбинированной терапии отмечено не было.

Полученные результаты согласуются с современными доказательными исследованиями применения агомелатина за пределами традиционных сфер (депрессивные состояния в целом, циркадианные десинхронозы, тревожные расстройства) при расстройствах шизофренического спектра [46].

С целью обобщить доказательства эффективности антидепрессантов для лечения депрессии при шизофрении был проведен поиск по многочисленным базам данных, в которые были включены пациенты в возрасте старше 18 лет, страдающие расстройствами шизофренического спектра с депрессивным эпизодом [47]. Метаанализ включал 26 исследований умеренного и низкого качества, но

продемонстрировал, по мнению авторов, значимую пользу антидепрессантов с низкой суммарной разницей рисков при депрессии в структуре шизофрении и шизоаффективного расстройства. Показано, что совместное применение антидепрессантов и антипсихотиков не приводит к повышению смертности и может реализовываться в психиатрической практике. Преимущества антидепрессантов разных классов оказались статистически незначимыми [47].

Антидепрессанты имеют большой потенциал применения при шизофрении в качестве аугментации действия антипсихотиков в случае персистирующей негативной симптоматики, что дополнительно свидетельствует в пользу возможности и целесообразности их применения при шизофрении [48, 49].

Метаанализ В. Helfer с соавторами, посвященный безопасности и эффективности добавления антидепрессантов к антипсихотическим препаратам при лечении шизофрении, выявил низкий риск и определенные положительные эффекты такой комбинации. Исследование включало анализ 82 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 3608 человек. Было показано, что добавление антидепрессантов оказалось более эффективным по сравнению с контролем при депрессивных симптомах (стандартизированная средняя разница –0,25, 95 % ДИ = –0,38...–0,12), негативных симптомах (стандартизированная средняя разница –0,30, 95 % ДИ = –0,44...–0,16), общих симптомах (стандартизированная средняя разница –0,24, 95 % ДИ = –0,39...–0,09), позитивных симптомах (стандартизированная средняя разница –0,17, 95 % ДИ = –0,33...–0,01), а также по показателям улучшения качества жизни (стандартизированная средняя разница –0,32, 95 % ДИ = –0,57...–0,06) и частоты терапевтического ответа (коэффициент риска 1,52, 95 % ДИ = 1,29...1,78; число, необходимое для лечения: 5, 95 % ДИ = 4...7).

Воздействие на депрессивные и негативные симптомы оказалось более выраженным, когда критериями включения были минимальные пороги этих симптомов. Существенных различий между антидепрессантами и контролем с точки зрения обострения психоза, преждевременного прекращения лечения, а также количества участников с хотя бы одним неблагоприятным событием выявлено не было. У пациентов, принимавших антидепрессанты, несколько чаще наблюдались боли в животе, запоры, головокружения, сухость во рту. Представляется, что благоприятное воздействие антидепрессантов на депрессивные и негативные симптомы может быть достигнуто при низком риске обострения психоза и неблагоприятных последствий [50].

У больных шизофренией поддерживающая комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами оказалась эффективна в отношении как депрессивных, так и негативных симптомов, причем аугментация антидепрессантами не была связана с увеличением побочных эффектов или прекращением лечения [51].

Положительные данные были получены главным образом в отношении эффективности при негативных симптомах шизофрении антидепрессантов, действующих на моноаминовые рецепторы. Эти рецепторно-активные препараты могут также улучшить

когнитивные функции у больных шизофренией [52]. Нельзя исключить роль влияния некоторых антидепрессантов на мозговой нейротрофический фактор – BDNF. Например, агомелатин, антидепрессант с инновационным механизмом действия, усиливает нейрогенез, повышая уровень BDNF и уменьшая высвобождение глутамата [53]. Таким образом, препарат воздействует на патогенетическое звено как депрессии, так и шизофрении.

Ограничения в назначении антидепрессантов при шизофрении не имеют достаточной доказательной базы, основаны на нескольких клинических исследованиях, в которых изучалось сочетанное применение антипсихотиков первого поколения и трициклических антидепрессантов. Анализ 11 плацебо-контролируемых исследований продемонстрировал противоречивые результаты: 5 исследований свидетельствовали в пользу эффективности такой комбинированной терапии по сравнению с монотерапией антипсихотиками, в то время как остальные имели противоположные результаты [54].

Несмотря на данные об успешном применении стабилизаторов настроения, в том числе лития, вальпроата и ламотриджина в качестве дополнения к антипсихотическим лекарствам при шизофрении, существует мало доказательств, утверждающих необходимость их использования при аффективных нарушениях [55]. Тем не менее в ряде случаев стабилизаторы настроения могут обеспечить позитивный эффект в отношении депрессии. Предположительно, это может быть связано с некоторыми механизмами действия нормотимиков, которые включают изменения ГАМКергической, глутаматергической и дофаминергической нейротрансмиссии в префронтальной коре [56, 57].

Применение вальпроата и лития не показало существенной эффективности в отношении депрессивной симптоматики при шизофрении. Отсутствуют исследования, убедительно демонстрирующие эффективность совместного назначения антипсихотиков, антидепрессантов и препаратов лития [58, 59].

Остаются недостаточно изученными возможности комбинированной терапии с применением антидепрессантов или стабилизаторов настроения в первом эпизоде шизофрении. В Финляндии были использованы данные реестра для выявления лиц, которые получали стационарную помощь в связи с шизофренией в 1996–2014 гг. ($n = 7667$, средний возраст 40,2 года, $SD = 18,2$) [60]. Данные о закупках лекарственных средств (1995–2017) были получены из Национального реестра рецептов и смоделированы по методу PRE2DUP, разработанному исследовательской группой [61]. Начало применения антидепрессантов и нормотимиков было отслежено через 3 года после первого приступа шизофрении. Результаты показали, что среди лиц с первым эпизодом шизофрении 35,4 % получают антидепрессант и 14,1 % – нормотимик в течение трех лет с момента постановки диагноза. Женский пол, более молодой возраст и употребление бензодиазепинов ассоциировались с более высокой частотой первичного назначения этих препаратов, в то время как число предыдущих психозов ассоциировалось со сни-

жением вероятности первичного назначения антидепрессантов и повышенной частотой первичного применения нормотимиков. Авторы заключают, что пациенты с первым эпизодом шизофрении часто лечатся антипсихотической терапией в сочетании с антидепрессантом или нормотимиком, что требует дополнительных исследований для оценки преимуществ и рисков такой терапии [60].

Эффективность при резистентных к психофармакотерапии депрессиях у больных шизофренией продемонстрировали такие нелекарственные методы, как электросудорожная терапия (ЭСТ) [62], транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) [63–65], внутривенное лазерное облучение крови [66] и адаптация к периодической нормобарической гипоксии [67]. Имеются данные об эффективности физической нагрузки. Так, депрессивная симптоматика заметно снижалась у пациентов с шизофренией, занимавшихся по 30 мин 3 раза в неделю на протяжении трех месяцев [68].

Отмечен положительный эффект когнитивно-поведенческой терапии [69]. Существуют клинические рекомендации, в которых терапией первой линии для лечения депрессивной симптоматики в острый период шизофрении является именно психотерапия [70]. Однако имеются данные, что когнитивно-поведенческая терапия показала эффективность в отношении психотических, но не депрессивных симптомов [31].

Заключение

Депрессивные симптомы возникают при шизофрении со значительной частотой, в том числе при первом эпизоде психоза, и демонстрируют связь с общей психопатологической симптоматикой и с когнитивными нарушениями [71]. Депрессивные симптомы при шизофрении можно представить в виде коморбидной депрессии или субсиндромальной депрессии, в которой депрессивные симптомы не отвечают диагностическим критериям депрессивного расстройства. Предложена гипотеза депрессивной шизофрении, что должно, по мнению авторов, способствовать новым терапевтическим стратегиям [72].

Несмотря на то что основой фармакотерапии заболевания принято считать антипсихотическую монотерапию, наличие нескольких психопатологических дименсий в структуре шизофрении обуславливает широкое использование комбинированной терапии [73]. Как правило, полипрагмазия в рамках поддерживающего лечения редко является обоснованной, но может быть оправдана в некоторых клинических ситуациях. Терапевтические преимущества и побочные эффекты должны тщательно отслеживаться и учитываться для обеспечения благоприятного соотношения риска и пользы при назначении комбинированной терапии по конкретным клиническим показаниям. Несмотря на широкое использование атипичных антипсихотиков, распространенность депрессии при шизофрении остается высокой, а показатели самоубийств – неизменными, что обуславливает необходимость расширения спектра терапевтических стратегий [73], а целесообразность применения антидепрессантов в терапии пациентов с шизофренией не вызывает сомнений [74].

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Conley R.R., Ascher-Svanum H., Zhu B. et al. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2007. – Vol. 90. – Pp. 186–197.
- Fusar-Poli P., Borgwardt S., Bechdolf A. et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review // *JAMA Psychiatry.* – 2013. – Vol. 70. – Pp. 107–120.
- Uptegrove R., Birchwood M., Ross K., Brunett K., McCollum R., Jones L. The evolution of depression and suicidality in first episode psychosis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2010. – Vol. 122. – Pp. 211–218.
- Петрова Н.Н., Вишневская О.А. Клинические особенности депрессии в ремиссии параноидной шизофрении // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2013. – № 11. – С. 34–41.
- Mosolov S.N. Diagnosis and treatment of depression in patients with schizophrenia // *Consortium Psychiatricum.* – 2020. Vol. 1 (2). – Pp. 29–42. – DOI: 10.17650/2712-7672-2020-1-2-29-42
- Herniman S.E., Allott K., Phillips L.J. et al. Depressive psychopathology in first-episode schizophrenia spectrum disorders: A systematic review, meta-analysis and meta-regression // *Psychol Med.* – 2019. – Vol. 49 (15). – Pp. 2463–2474. – DOI: 10.1017/S0033291719002344
- Gandal M.J., Haney J.R., Parikshak N.N. et al. Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap // *Science.* – 2018. – Vol. 359 (6376). – Pp. 693–697. – DOI: 10.1126/science.aad6469
- Вишневская О.А., Петрова Н.Н. Суицидальное поведение больных в ремиссии шизофрении // *Суицидология.* – 2014. – № 1 (14). – С. 35–41.
- Mork E., Walby F.A., Harkavy-Friedman J.M. et al. Clinical characteristics in schizophrenia patients with or without suicide attempts and non-suicidal self-harm—a cross-sectional study // *BMC Psychiatry.* – 2013. – Vol. 13. – P. 255. – DOI: 10.1186/1471-244X-13-255
- Вишневская О.А., Гвоздецкий А.Н., Петрова Н.Н. Социальное функционирование больных параноидной шизофренией в ремиссии // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2012. – Т. 22, № 4. – С. 30–36.
- Rahim T., Rashid R. Comparison of depression symptoms between primary depression and secondary-to-schizophrenia depression // *Int J Psychiatry Clin Pract.* – 2017. – Vol. 21 (4). – Pp. 314–317. – DOI: 10.1080/13651501.2017.1324036
- Kay S.R., Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1990. – Vol. 16 (3). – Pp. 537–545. – DOI: 10.1093/schbul/16.3.537
- Stamouli S. Depression in schizophrenia: Relationship with other symptoms, differential diagnosis, prognosis, treatment // *Psychiatriki.* – 2010. – Vol. 21 (2). – Pp. 136–147.
- Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001.
- Krynicky C.R., Uptegrove R., Deakin J.F.W. et al. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review // *Acta Psychiatr Scand.* – 2018. – Vol. 137 (5). – Pp. 380–390. – DOI: 10.1111/acps.12873
- Jäger M., Riedel M., Schmauß M. et al. Depression during an acute episode of schizophrenia or schizophreniform disorder and its impact on treatment response // *Psychiatry Research.* – 2008. – Vol. 158. – Pp. 297–305.
- Масленников Н.В., Цуккарзи З.З., Мосолов С.Н. Алгоритм биологической терапии депрессии при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2019. – № 1. – С. 31–40. – DOI: 10.21265/PSYPH.2019.34.92.005
- Barnes T.R. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 25. – Pp. 567–620.
- Петрова Н.Н. Взаимосвязь депрессии и антидофаминергических побочных эффектов амбулаторной антипсихотической терапии при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2017. – № 4. – С. 19–25.
- Rybakowski J.K., Vansteelandt K., Szafranski T. et al. Treatment of depression in first episode of schizophrenia: Results from EUFEST // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2012. – Vol. 22 (12). – Pp. 875–882. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.001
- Morrisette D.A., Stahl S.M. Affective symptoms in schizophrenia. *Drug Discovery Today/Therapeutic Strategies.* – 2011. – Vol. 8 (1–2). – Pp. 3–9. – DOI: 10.1016/j.ddstr.2011.10.005
- Nasrallah H.A., Cucchiaro J.B., 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. – Vol. 20 (2). – Pp. 140–147.
- Kjelby E., Jørgensen H.A., Kroken R.A. et al. Antidepressive effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial // *BMC Psychiatry.* – 2011. – Vol. 11 (145). – 10 p. – DOI: 10.1186/1471-244X-11-145
- Canuso C.M., Turkoz I., Fu D.J., Bossie C.A. Role of paliperidone extended-release in treatment of schizoaffective disorder // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2010. – Vol. 6. – Pp. 667–679.
- Meltzer H.Y., Alphas L., Green A.I. et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia. International Suicide Prevention Trial (InterSePT) // *Arch Gen Psych.* – 2003. – Vol. 60 (1). – Pp. 82–91.
- Conley R.R., Ascher-Svanum H., Zhu B. et al. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2007. – Vol. 90. – Pp. 186–197.
- Fusar-Poli P., Borgwardt S., Bechdolf A. et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review // *JAMA Psychiatry.* – 2013. – Vol. 70. – Pp. 107–120.
- Uptegrove R., Birchwood M., Ross K., Brunett K., McCollum R., Jones L. The evolution of depression and suicidality in first episode psychosis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2010. – Vol. 122. – Pp. 211–218.
- Petrova N.N., Vishnevskaya O.A. Klinicheskie osobennosti depressii v remissii paranoidnoi shizofrenii // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2013. – № 11. – С. 34–41.
- Mosolov S.N. Diagnosis and treatment of depression in patients with schizophrenia // *Consortium Psychiatricum.* – 2020. Vol. 1 (2). – Pp. 29–42. – DOI: 10.17650/2712-7672-2020-1-2-29-42
- Herniman S.E., Allott K., Phillips L.J. et al. Depressive psychopathology in first-episode schizophrenia spectrum disorders: A systematic review, meta-analysis and meta-regression // *Psychol Med.* – 2019. – Vol. 49 (15). – Pp. 2463–2474. – DOI: 10.1017/S0033291719002344
- Gandal M.J., Haney J.R., Parikshak N.N. et al. Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap // *Science.* – 2018. – Vol. 359 (6376). – Pp. 693–697. – DOI: 10.1126/science.aad6469
- Vishnevskaya O.A., Petrova N.N. Suitsidalnoe povedenie bolnykh v remissii shizofrenii // *Suitsidologiya.* – 2014. – № 1 (14). – С. 35–41.
- Mork E., Walby F.A., Harkavy-Friedman J.M. et al. Clinical characteristics in schizophrenia patients with or without suicide attempts and non-suicidal self-harm—a cross-sectional study // *BMC Psychiatry.* – 2013. – Vol. 13. – P. 255. – DOI: 10.1186/1471-244X-13-255
- Vishnevskaya O.A., Gvozdetkii A.N., Petrova N.N. Sotsialnoe funktsionirovanie bolnykh paranoidnoi shizofreniei v remissii // *Sotsialnaya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2012. – Т. 22, № 4. – С. 30–36.
- Rahim T., Rashid R. Comparison of depression symptoms between primary depression and secondary-to-schizophrenia depression // *Int J Psychiatry Clin Pract.* – 2017. – Vol. 21 (4). – Pp. 314–317. – DOI: 10.1080/13651501.2017.1324036
- Kay S.R., Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1990. – Vol. 16 (3). – Pp. 537–545. – DOI: 10.1093/schbul/16.3.537
- Stamouli S. Depression in schizophrenia: Relationship with other symptoms, differential diagnosis, prognosis, treatment // *Psychiatriki.* – 2010. – Vol. 21 (2). – Pp. 136–147.
- Mosolov S.N. Shkaly psikhometricheskoi otsenki simptomatiki shizofrenii i kontseptsiya pozitivnykh i negativnykh rasstroystv. – М.: Novyi tsvet, 2001.
- Krynicky C.R., Uptegrove R., Deakin J.F.W. et al. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review // *Acta Psychiatr Scand.* – 2018. – Vol. 137 (5). – Pp. 380–390. – DOI: 10.1111/acps.12873
- Jäger M., Riedel M., Schmauß M. et al. Depression during an acute episode of schizophrenia or schizophreniform disorder and its impact on treatment response // *Psychiatry Research.* – 2008. – Vol. 158. – Pp. 297–305.
- Maslenikov N.V., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Algoritm biologicheskoi terapii depressii pri shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv.* – 2019. – № 1. – С. 31–40. – DOI: 10.21265/PSYPH.2019.34.92.005
- Barnes T.R. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 25. – Pp. 567–620.
- Petrova N.N. Vzaimosvyazi depressii i antidofaminergicheskikh pobochnykh effektiv ambulatornoi antipsikhoticheskoi terapii pri shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv.* – 2017. – № 4. – С. 19–25.
- Rybakowski J.K., Vansteelandt K., Szafranski T. et al. Treatment of depression in first episode of schizophrenia: Results from EUFEST // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2012. – Vol. 22 (12). – Pp. 875–882. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.001
- Morrisette D.A., Stahl S.M. Affective symptoms in schizophrenia. *Drug Discovery Today/Therapeutic Strategies.* – 2011. – Vol. 8 (1–2). – Pp. 3–9. – DOI: 10.1016/j.ddstr.2011.10.005
- Nasrallah H.A., Cucchiaro J.B., 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. – Vol. 20 (2). – Pp. 140–147.
- Kjelby E., Jørgensen H.A., Kroken R.A. et al. Antidepressive effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial // *BMC Psychiatry.* – 2011. – Vol. 11 (145). – 10 p. – DOI: 10.1186/1471-244X-11-145
- Canuso C.M., Turkoz I., Fu D.J., Bossie C.A. Role of paliperidone extended-release in treatment of schizoaffective disorder // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2010. – Vol. 6. – Pp. 667–679.
- Meltzer H.Y., Alphas L., Green A.I. et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia. International Suicide Prevention Trial (InterSePT) // *Arch Gen Psych.* – 2003. – Vol. 60 (1). – Pp. 82–91.

26. Nakajima S., Takeuchi H., Fervaha G. et al. Comparative efficacy between clozapine and other atypical antipsychotics on depressive symptoms in patients with schizophrenia: Analysis of the CATIE phase 2E data // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 161 (2–3). – Pp. 429–433. – DOI: 10.1016/j.schres.2014.12.024
27. Маслеников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Клиника и терапия депрессий при шизофрении // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике.* – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 172–196.
28. Clark R.E., Bartels S.J., Mellman T.A., Peacock W.J. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: Implications for state mental health policy // *Schizophr Bull.* – 2002. – Vol. 28 (1). – Pp. 75–84.
29. Шмуклер А.Б. Депрессивная симптоматика и ее лечение у больных шизофренией // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 101–105.
30. Zhang M.K.D., Mao Y.K.M. Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: benefit or risk // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2015. – Vol. 11. – Pp. 701–713. – DOI: 10.2147/ndt.s62266
31. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. – Edinburgh: SIGN, 2013. [SIGN publication no. 131]. [March 2013]. – Available at: <http://www.sign.ac.uk> (accessed June 12, 2021).
32. van Rooijen G., Vermeulen J.M., Ruhé H.G., de Haan L. Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia // *CNS Spectr.* – 2019. – Vol. 24 (2). – Pp. 239–248. – DOI: 10.1017/S1092852917000554
33. Kramer M.S., Vogel W.H., Johnson C.D. et al. Antidepressants in 'depressed' schizophrenic inpatients. A controlled trial // *Arch Gen Psychiatry.* – 1989. – Vol. 46. – Pp. 922–928.
34. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторозакова Я.А. и др. Частота выявления депрессивных нарушений и их терапия при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра в клинической практике в России // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2013. – Т. 113, № 11, вып. 2. – С. 28–33.
35. Grüber L., Falkai P., Hasan A. Depressive symptoms in schizophrenia // *Fortschr Neurol Psychiatr.* – 2015. – Vol. 83 (4). – Pp. 238–246. – DOI: 10.1055/s-0034-1399347
36. Андрусенко М.П., Морозова М.А. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2000. – № 11. – С. 60–65.
37. Вишневецкая О.А. Особенности депрессии в период ремиссии шизофрении и социальное функционирование больных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2013. – 31 с.
38. Mulholland C., Lynch G., King D.J., Cooper S.J. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia // *J Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 17 (1). – Pp. 107–112.
39. Micallef J., Fakra E., Blin O. Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression // *Encephale.* – 2006. – Vol. 32 (2 Pt. 1). – Pp. 263–269. – DOI: 10.1016/s0013-7006(06)76153-x
40. Дороженко И.Ю., Терентьева М.А., Воронова Е.И. Применение Иксела для лечения депрессии при хроническом течении шизофрении // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2009. – Т. 109, № 2. – С. 40–43.
41. Nakanishi S., Kunugi H., Takahashi T. Letter to the Editor Efficacy of milnacipran for depressive symptoms in schizophrenia spectrum disorders // *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* – 2004. – Vol. 58. – Pp. 226–227.
42. Zisook S., Kasckov J.W., Lanouette N.M. et al. Augmentation with citalopram for suicidal ideation in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorders who have subthreshold depressive symptoms: a randomized controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71 (7). – Pp. 915–922.
43. Terevnikov V., Stenberg J.H., Tiihonen J. et al. Add-on mirtazapine improves depressive symptoms in schizophrenia: a double-blind randomized placebocontrolled study with an open-label extension phase // *Hum Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 26 (3). – Pp. 188–193.
44. Софронюв А.Г., Савельев А.П., Спикина А.А. Опыт применения флувоксамина в терапии шизофрении с целью редукции депрессивной симптоматики и когнитивного дефицита // *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина.* – 2016. – Т. 18, № 5. – С. 38–41.
45. Петрова Н.Н. К вопросу о терапии депрессии у больных шизофренией // *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина.* – 2014 – Т. 16, № 2. – С. 25–28.
46. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Агомелатин: расширенные показания в психиатрии, неврологии и наркологии [обзор литературы] // *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина.* – 2018. – Т. 20 (3–4). – С. 4–18.
47. Gregory A., Mallikarjun P., Upthegrove R. et al. Treatment of depression in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis // *The British Journal of Psychiatry.* – 2017. – Vol. 211 (4). – Pp. 198–204. – DOI: 10.1192/bjp.bp.116.190520
48. Singh S.P., Singh V., Kar N., Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis // *Br J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 197. – Pp. 174–179.
49. Terevnikov V., Joffe M., Stenberg J.H. Randomized Controlled Trials of Add-On Antidepressants in Schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 18 (9). – ppv049. – DOI: 10.1093/ijnp/ppv049
50. Helfer B., Samara M., Huhn M. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *American Journal of Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173 (9). – Pp. 876–886. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.15081035
26. Nakajima S., Takeuchi H., Fervaha G. et al. Comparative efficacy between clozapine and other atypical antipsychotics on depressive symptoms in patients with schizophrenia: Analysis of the CATIE phase 2E data // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 161 (2–3). – Pp. 429–433. – DOI: 10.1016/j.schres.2014.12.024
27. Maslennikov N.V., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Klinika i terapiya depressii pri shizofrenii // *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike.* – M.: Sotsialno-politicheskaya mysl', 2012. – S. 172–196.
28. Clark R.E., Bartels S.J., Mellman T.A., Peacock W.J. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: Implications for state mental health policy // *Schizophr Bull.* – 2002. – Vol. 28 (1). – Pp. 75–84.
29. Shmukler A.B. Depressivnaya simptomatika i ee lechenie u bolnykh shizofreniei // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2015. – T. 25, № 2. – S. 101–105.
30. Zhang M.K.D., Mao Y.K.M. Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: benefit or risk // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2015. – Vol. 11. – Pp. 701–713. – DOI: 10.2147/ndt.s62266
31. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. – Edinburgh: SIGN, 2013. [SIGN publication no. 131]. [March 2013]. – Available at: <http://www.sign.ac.uk> (accessed June 12, 2021).
32. van Rooijen G., Vermeulen J.M., Ruhé H.G., de Haan L. Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia // *CNS Spectr.* – 2019. – Vol. 24 (2). – Pp. 239–248. – DOI: 10.1017/S1092852917000554
33. Kramer M.S., Vogel W.H., Johnson C.D. et al. Antidepressants in 'depressed' schizophrenic inpatients. A controlled trial // *Arch Gen Psychiatry.* – 1989. – Vol. 46. – Pp. 922–928.
34. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Storozhakova Ya.A. i dr. Chastota vyavleniya depressivnykh narushenii i ikh terapiya pri shizofrenii i rasstroistvakh shizofrenicheskogo spektra v klinicheskoi praktike v Rossii // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2013. – T. 113, № 11, vyp. 2. – S. 28–33.
35. Grüber L., Falkai P., Hasan A. Depressive symptoms in schizophrenia // *Fortschr Neurol Psychiatr.* – 2015. – Vol. 83 (4). – Pp. 238–246. – DOI: 10.1055/s-0034-1399347
36. Andrusenko M.P., Morozova M.A. Kombinirovannoe ispol'zovanie antidepressantov i neuroleptikov pri affektivnykh rasstroistvakh i shizofrenii: pokazaniya k naznacheniyu, pobochnye efekty i oslozhneniya // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2000. – № 11. – С. 60–65.
37. Vishnevskaya O.A. Osobennosti depressii v period remissii shizofrenii i sotsial'noe funktsionirovanie bolnykh: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – SPb., 2013. – 31 s.
38. Mulholland C., Lynch G., King D.J., Cooper S.J. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia // *J Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 17 (1). – Pp. 107–112.
39. Micallef J., Fakra E., Blin O. Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression // *Encephale.* – 2006. – Vol. 32 (2 Pt. 1). – Pp. 263–269. – DOI: 10.1016/s0013-7006(06)76153-x
40. Dorozhenko I.Yu., Terent'eva M.A., Voronova E.I. Primeneniye Iksela dlya lecheniya depressii pri khronicheskom techenii shizofrenii // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2009. – T. 109, № 2. – S. 40–43.
41. Nakanishi S., Kunugi H., Takahashi T. Letter to the Editor Efficacy of milnacipran for depressive symptoms in schizophrenia spectrum disorders // *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* – 2004. – Vol. 58. – Pp. 226–227.
42. Zisook S., Kasckov J.W., Lanouette N.M. et al. Augmentation with citalopram for suicidal ideation in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorders who have subthreshold depressive symptoms: a randomized controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71 (7). – Pp. 915–922.
43. Terevnikov V., Stenberg J.H., Tiihonen J. et al. Add-on mirtazapine improves depressive symptoms in schizophrenia: a double-blind randomized placebocontrolled study with an open-label extension phase // *Hum Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 26 (3). – Pp. 188–193.
44. Sofronov A.G., Savelyev A.P., Spikina A.A. Opyt primeneniya fluvoksamina v terapii shizofrenii s tsel'yu redukcii depressivnoi simptomatiki i kognitivnogo defitsita // *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina.* – 2016. – T. 18, № 5. – S. 38–41.
45. Petrova N.N. K voprosu o terapii depressii u bolnykh shizofreniei // *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina.* – 2014 – T. 16, № 2. – S. 25–28.
46. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Agomelatin: rasshirennye pokazaniya v psikiatrii, neurologii i narkologii (obzor literatury) // *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina.* – 2018. – T. 20 (3–4). – S. 4–18.
47. Gregory A., Mallikarjun P., Upthegrove R. et al. Treatment of depression in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis // *The British Journal of Psychiatry.* – 2017. – Vol. 211 (4). – Pp. 198–204. – DOI: 10.1192/bjp.bp.116.190520
48. Singh S.P., Singh V., Kar N., Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis // *Br J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 197. – Pp. 174–179.
49. Terevnikov V., Joffe M., Stenberg J.H. Randomized Controlled Trials of Add-On Antidepressants in Schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 18 (9). – ppv049. – DOI: 10.1093/ijnp/ppv049
50. Helfer B., Samara M., Huhn M. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *American Journal of Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173 (9). – Pp. 876–886. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.15081035

51. Galling B., Vernon J.A., Pagsberg A.K. et al. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2018. – Vol. 137 (3). – Pp. 187–205. – DOI: 10.1111/acps.12854
52. Terevnikov V., Stenberg J.-H., Joffe G. Should patients with schizophrenia receive antidepressants? // *Duodecim*. – 2017. – Vol. 133 (5). – Pp. 465–471.
53. Taylor D., Sparshatt A., Varma S., Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: Meta-analysis of published and unpublished studies // *BMJ*. – 2014. – Vol. 348. – g1888. – DOI: 10.1136/bmj.g1888
54. Levinson D.F., Umapathy C., Musthaq M. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms // *The American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (8). – Pp. 1138–1148.
55. Citrome L. Adjunctive lithium and anticonvulsants for the treatment of schizophrenia: what is the evidence? // *Expert Rev Neurother*. – 2009. – Vol. 9. – Pp. 55–71.
56. Glick I.D. et al. A double-blind randomized trial of mood stabilizer augmentation using lamotrigine and valproate for patients with schizophrenia who are stabilized and partially responsive // *J Clin Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 29. – Pp. 267–271.
57. Hahn M.K. et al. Topiramate augmentation in clozapine-treated patients with schizophrenia: clinical and metabolic effects // *J Clin Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 30. – Pp. 706–710.
58. Baandrup L. Polypharmacy in schizophrenia // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. – 2020, Mar. – Vol. 126 (3). – Pp. 183–192. – DOI: 10.1111/bcpt.13384
59. Murru A., Pacchiarotti I., Nivoli A.M.A. et al. What we know and what we don't know about the treatment of schizoaffective disorder // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2011. – Vol. 21. – Pp. 680–690.
60. Puranen A., Koponen M., Tanskanen A. et al. Use of antidepressants and mood stabilizers in persons with first-episode schizophrenia // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2020, May. – Vol. 76 (5). – Pp. 711–718. – DOI: 10.1007/s00228-020-02830-2
61. Tanskanen A., Taipale H., Koponen M., Tolppanen A.M., Hartikainen S., Ahonen R., Tiihonen J. From prescription drug purchases to drug use periods – a second generation method (PRE2DUP) // *BMC Med Inform Decis Mak*. – 2015. – Vol. 15. – Pp. 1–13. – DOI: 10.1186/s12911-015-0140-z
62. Pompili M., Lester D., Dominici G. et al. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review // *Schizophr Res*. – 2013. – Vol. 146 (1–3). – Pp. 1–9. – DOI: 10.1016/j.schres.2013.02.005
63. Dougall N., Maayan N., Soares-Weiser K. et al. Transcranial magnetic stimulation for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2015. – Vol. 8. – DOI: 10.1002/14651858
64. 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.
65. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности транскраниальной магнитной стимуляции (TMS) и тимоаналептической фармакотерапии при депрессиях у стабильных непсихотических больных шизофренией, получающих нейролептики // *Медицинский алфавит*. – 2017. – Т. 3, № 39 (336). – С. 28–33.
66. Сайкин М.А., Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Повышение эффективности психофармакотерапии с помощью внутривенного лазерного облучения крови при депрессивных состояниях // *Аффективные и шизоаффективные расстройства / под ред. В.Н. Краснова*. – М., 2003. – С. 158–160.
67. Каримулаев И.А., Мосолов С.Н. Эффективность адаптации к периодической нормобарической гипоксии при постпсихических депрессиях у больных шизофренией // *Матер. междунар. конф. психиатров*. – М., 1998. – С. 362–363.
68. Dauwan M., Begemann M.J., Heringa S.M., Sommer I.E. Exercise improves clinical symptoms, quality of life, global functioning, and depression in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Schizophr Bull*. – 2016. – Vol. 42 (3). – Pp. 588–599.
69. Wykes T., Steel C., Everitt B., Tarrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor // *Schizophr Bull*. – 2008. – Vol. 34 (3). – Pp. 523–537.
70. Dondé C., Vignaud P., Poulet E., Brunelin J., Haesebaert F. Management of depression in patients with schizophrenia spectrum disorders: a critical review of international guidelines // *Acta Psychiatr Scand*. – 2018, Oct. – Vol. 138 (4). – Pp. 289–299. – DOI: 10.1111/acps.12939
71. Dai J., Du X., Yin G., Zhang Y., Xia H., Li X., Cassidy R., Tong Q., Chen D., Teixeira A.L., Zheng Y., Ning Y., Soares J.C., He M.X., Zhang X.Y. Prevalence, demographic and clinical features of comorbid depressive symptoms in drug naïve patients with schizophrenia presenting with first episode psychosis // *Schizophr Res*. – 2018, Mar. – Vol. 193. – Pp. 182–187. – DOI: 10.1016/j.schres.2017.06.029
72. Huang J., Zhuo C., Song X. et al. Does depressive-type schizophrenia exist? How do we prove it? An updated review and overview // *J Nerv Ment Dis*. – 2019. – Vol. 207 (7). – Pp. 555–560. – DOI: 10.1097/NMD.0000000000001004
73. Upthegrove R., Marwaha S., Birchwood M. Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue? // *Schizophrenia Bulletin*. – 2017. – Vol. 43 (2). – Pp. 240–244. – DOI: 10.1093/schbul/sbw097
74. Данилов Д.С., Магомедова Д.О., Матснева М.Е. Обоснованность применения антидепрессантов при лечении шизофрении (современный взгляд на проблему с позиции доказательной медицины) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 71–81.
51. Galling V., Vernon J.A., Pagsberg A.K. et al. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2018. – Vol. 137 (3). – Pp. 187–205. – DOI: 10.1111/acps.12854
52. Terevnikov V., Stenberg J.-H., Joffe G. Should patients with schizophrenia receive antidepressants? // *Duodecim*. – 2017. – Vol. 133 (5). – Pp. 465–471.
53. Taylor D., Sparshatt A., Varma S., Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: Meta-analysis of published and unpublished studies // *BMJ*. – 2014. – Vol. 348. – g1888. – DOI: 10.1136/bmj.g1888
54. Levinson D.F., Umapathy C., Musthaq M. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms // *The American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (8). – Pp. 1138–1148.
55. Citrome L. Adjunctive lithium and anticonvulsants for the treatment of schizophrenia: what is the evidence? // *Expert Rev Neurother*. – 2009. – Vol. 9. – Pp. 55–71.
56. Glick I.D. et al. A double-blind randomized trial of mood stabilizer augmentation using lamotrigine and valproate for patients with schizophrenia who are stabilized and partially responsive // *J Clin Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 29. – Pp. 267–271.
57. Hahn M.K. et al. Topiramate augmentation in clozapine-treated patients with schizophrenia: clinical and metabolic effects // *J Clin Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 30. – Pp. 706–710.
58. Baandrup L. Polypharmacy in schizophrenia // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. – 2020, Mar. – Vol. 126 (3). – Pp. 183–192. – DOI: 10.1111/bcpt.13384
59. Murru A., Pacchiarotti I., Nivoli A.M.A. et al. What we know and what we don't know about the treatment of schizoaffective disorder // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2011. – Vol. 21. – Pp. 680–690.
60. Puranen A., Koponen M., Tanskanen A. et al. Use of antidepressants and mood stabilizers in persons with first-episode schizophrenia // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2020, May. – Vol. 76 (5). – Pp. 711–718. – DOI: 10.1007/s00228-020-02830-2
61. Tanskanen A., Taipale H., Koponen M., Tolppanen A.M., Hartikainen S., Ahonen R., Tiihonen J. From prescription drug purchases to drug use periods – a second generation method (PRE2DUP) // *BMC Med Inform Decis Mak*. – 2015. – Vol. 15. – Pp. 1–13. – DOI: 10.1186/s12911-015-0140-z
62. Pompili M., Lester D., Dominici G. et al. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review // *Schizophr Res*. – 2013. – Vol. 146 (1–3). – Pp. 1–9. – DOI: 10.1016/j.schres.2013.02.005
63. Dougall N., Maayan N., Soares-Weiser K. et al. Transcranial magnetic stimulation for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2015. – Vol. 8. – DOI: 10.1002/14651858
64. 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.
65. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности транскраниальной магнитной стимуляции (TMS) и тимоаналептической фармакотерапии при депрессиях у стабильных непсихотических больных шизофренией, получающих нейролептики // *Медицинский алфавит*. – 2017. – Т. 3, № 39 (336). – С. 28–33.
66. Сайкин М.А., Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Повышение эффективности психофармакотерапии с помощью внутривенного лазерного облучения крови при депрессивных состояниях // *Аффективные и шизоаффективные расстройства / под ред. В.Н. Краснова*. – М., 2003. – С. 158–160.
67. Каримулаев И.А., Мосолов С.Н. Эффективность адаптации к периодической нормобарической гипоксии при постпсихических депрессиях у больных шизофренией // *Матер. междунар. конф. психиатров*. – М., 1998. – С. 362–363.
68. Dauwan M., Begemann M.J., Heringa S.M., Sommer I.E. Exercise improves clinical symptoms, quality of life, global functioning, and depression in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Schizophr Bull*. – 2016. – Vol. 42 (3). – Pp. 588–599.
69. Wykes T., Steel C., Everitt B., Tarrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor // *Schizophr Bull*. – 2008. – Vol. 34 (3). – Pp. 523–537.
70. Dondé C., Vignaud P., Poulet E., Brunelin J., Haesebaert F. Management of depression in patients with schizophrenia spectrum disorders: a critical review of international guidelines // *Acta Psychiatr Scand*. – 2018, Oct. – Vol. 138 (4). – Pp. 289–299. – DOI: 10.1111/acps.12939
71. Dai J., Du X., Yin G., Zhang Y., Xia H., Li X., Cassidy R., Tong Q., Chen D., Teixeira A.L., Zheng Y., Ning Y., Soares J.C., He M.X., Zhang X.Y. Prevalence, demographic and clinical features of comorbid depressive symptoms in drug naïve patients with schizophrenia presenting with first episode psychosis // *Schizophr Res*. – 2018, Mar. – Vol. 193. – Pp. 182–187. – DOI: 10.1016/j.schres.2017.06.029
72. Huang J., Zhuo C., Song X. et al. Does depressive-type schizophrenia exist? How do we prove it? An updated review and overview // *J Nerv Ment Dis*. – 2019. – Vol. 207 (7). – Pp. 555–560. – DOI: 10.1097/NMD.0000000000001004
73. Upthegrove R., Marwaha S., Birchwood M. Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue? // *Schizophrenia Bulletin*. – 2017. – Vol. 43 (2). – Pp. 240–244. – DOI: 10.1093/schbul/sbw097
74. Danilov D.S., Magomedova D.O., Matsneva M.E. Obosnovannost' primeneniya antidepressantov pri lechenii shizofrenii (sovremenniy vzglyad na problemu s pozitsii dokazatel'noi meditsiny) // *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 71–81.