

Алгоритм биологической терапии депрессии при шизофрении

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

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

РЕЗЮМЕ.

Депрессия является одним из наиболее распространенных сопутствующих синдромов при шизофрении, ассоциированным с ухудшением качества жизни, утяжелением течения заболевания и повышенным уровнем смертности. Выявление и лечение данной патологии связано с рядом трудностей, в частности необходимы дифференциальная диагностика и подбор как лекарственных, так и нефармакогенных методов терапии. В данной статье выполнен краткий обзор актуальных данных литературы (систематические обзоры, мета-анализы) и приведены клинические рекомендации международных экспертных групп (в частности, Всемирной федерации обществ биологической психиатрии – WFSBP) с указанием степени доказательности и уровня рекомендаций для различных диагностических и терапевтических опций. Предложена графическая схема алгоритма диагностики и терапии депрессии при шизофрении с ее описанием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: терапия, алгоритм, депрессия, шизофрения, антипсихотики, антидепрессанты.

КОНТАКТ: maniki1980@rambler.ru

Депрессия является одним из наиболее распространенных сопутствующих синдромов при шизофрении, встречающимся на разных этапах заболевания не менее чем у 25–60 % больных [1]. Депрессия при шизофрении ассоциирована с более частыми психотическими эпизодами [2], увеличением продолжительности болезни [3], злоупотреблением психоактивными веществами [4], низким качеством жизни и суицидом [5, 6]. Депрессия может иметь место на всех этапах болезни (в частности, до манифеста, при психотических обострениях, в стадии ремиссии), а также в структуре резидуальных симптомов заболевания [7]. Коморбидная депрессия снижает качество ремиссии и уровень социального функционирования больных шизофренией [8–14].

Проявления депрессии необходимо дифференцировать с первичной негативной симптоматикой и с побочными эффектами антипсихотической терапии, включая индуцированную нейролептиками дисфорию, акинезию и акатизию [15–19]. В отличие от уплощенного аффекта и абулических процессуальных нарушений депрессия характеризуется прежде всего угнетенным настроением, ощущением беспомощности, а также идеями вины и малоценности жизни [16]. Кроме того, для более точной диагностики нужно обращать внимание на момент начала депрессивной симптоматики, ее течение и связь с применением тех или иных препаратов [20].

Важным моментом в диагностике, особенно в сложных случаях, является применение валидных психометрических шкал, таких как CDSS (Шкала депрессии при шизофрении Калгари), специально дифференцирующих депрессию от негативной и экстрапирамидной симптоматики [21]. Отметим, что такие инструменты, как BDS (Шкала Бека), HRSD (Шкала Гамильтона для оценки депрессий), MADRS (Шкала Монтгомери–Асберг) не в полной мере подходят для решения данной задачи, поскольку они изначально были предназначены для регистрации симптомов депрессии только в рамках аффективных расстройств. В связи с этим использование именно CDSS может быть рекомендовано для выявления депрессивных симптомов при шизофрении (степень

доказательности С3, уровень рекомендаций 4). Градация степеней доказательности и уровней рекомендаций отражена в приложении 1.

В случае острого психоза необходимо проводить дифференциальную диагностику с шизоаффективным расстройством и психотической депрессией. Для шизофрении, как правило, характерно появление психотических симптомов до развития депрессии, в то время как при шизоаффективном расстройстве психотические и аффективные симптомы присутствуют одновременно и выражены в равной степени. Отличительной чертой психотической депрессии является то, что бред и галлюцинации, как правило, конгруэнтны аффекту и исчезают вместе с депрессивной симптоматикой.

Депрессивные симптомы во время острых психозов часто редуцируются параллельно с галлюцинозными-бредовой симптоматикой, поэтому имеет смысл дожидаться эффекта антипсихотика и не спешить с назначением антидепрессанта (степень доказательности С3, уровень рекомендаций 4) [22]. В то же время данные об антидепрессивном действии антипсихотических препаратов в состоянии ремиссии ограничены. Отметим, что в большинстве исследований нейролептиков при шизофрении оценка депрессивных симптомов не являлась основной задачей, степень их выраженности не обозначалась в критериях включения, редукция депрессии не рассматривалась как критерий эффективности терапии.

В ряде исследований антипсихотиков первого поколения (АПП) при шизофрении установлена их эффективность не только в отношении психотических симптомов, но и депрессии [23–27]. Однако имеются и указания о том, что АПП могут вызвать усиление симптомов депрессии [28–31]. Вероятно, влияние АПП на депрессивные симптомы зависит от степени блокады D₂-рецепторов и может быть графически отображено в виде перевернутой U-образной кривой. Это значит, что высокая степень блокады дофаминергической передачи приводит не к ослаблению, а к усилению депрессивной симптоматики. Поэтому коррекция дозы антипсихотика в качестве первого шага уже может привести к уменьшению

выраженности депрессивной симптоматики [1, 19, 32, 33]. Кроме того, блокада дофаминовых рецепторов в нигростриарной системе способствует появлению экстрапирамидных расстройств, некоторые симптомы которых имеют сходство с депрессивными. Назначение антихолинергических препаратов для коррекции экстрапирамидной симптоматики также уменьшает и выраженность депрессии [34, 35].

Считается, что большинство АПП, особенно обладающие выраженным седативным эффектом, нередко вызывают нейролептические депрессии, которые плохо реагируют на тимоаналептическую терапию [34]. Вместе с тем в небольшом сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) [36] сульпирид существенно превосходил хлорпромазин в отношении редукции депрессивной симптоматики. Дискуссионным является вопрос о превосходстве антипсихотиков второго поколения (АВП) над АПП в отношении редукции депрессивной симптоматики при шизофрении [37]. Качественных РКИ по изучению эффективности АВП при лечении депрессивных эпизодов у больных шизофренией оказалось удивительно мало [38]. В одном из них, например, кветиапин не обнаружил существенных различий по сравнению с галоперидолом [39]. В ряде исследований установить различия по степени редукции депрессии при терапии галоперидолом и АВП (в частности, рисперидоном) также не удалось [40, 41]. В то же время в мета-анализе, основанном на 150 двойных слепых исследованиях, показано существенное превосходство ряда АВП (амисульприд, арипипразол, клозапин, оланзапин, кветиапин) над АПП в отношении влияния на депрессивную симптоматику с величиной эффекта 0,1–0,5 при отсутствии такового у рисперидона, сертиндола и zipрасидона [42, 43]. В совокупном анализе четырех двойных слепых РКИ установлено превосходство луразидона над плацебо в отношении влияния на депрессивную симптоматику при лечении обострения шизофрении в течение 6 недель [44]. Отметим, что 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. К недостаткам данного исследования можно отнести то, что оценка депрессивных симптомов в нем являлась вторичной задачей и проводилась с помощью шкалы MADRS, не адаптированной для психометрической оценки депрессии у больных шизофренией.

В широкомасштабном независимом 18-месячном исследовании CATIE у больных шизофренией с выраженными симптомами депрессии (более 6 баллов по шкале CCDS) кветиапин значимо превосходил рисперидон по степени редукции депрессивной симптоматики [45]. 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 [46]. В другом открытом исследовании показано, что перевод пациентов с перорального арипипразола на ежемесячные инъекции палиперидона пальмитата приводит

к уменьшению выраженности депрессивных и негативных симптомов, однако в этом исследовании не было контрольной группы [47]. Имеются данные, что при сравнении клозапина с любым другим антипсихотиком в комбинации с антидепрессантом или плацебо, пациенты, получавшие клозапин, имели меньшую выраженность депрессии [38].

Для некоторых вышеупомянутых АВП и АПП (в частности, для кветиапина, арипипразола, амисульприда и сульпирида) установлена эффективность в лечении депрессивного эпизода, а для кветиапина и луразидона – биполярной депрессии [48]. 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 усугубить симптоматику в высоких дозах), в то время как блокада серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов ассоциируется с более выраженной тимоаналептическим эффектом.

Депрессивные симптомы во время обострения шизофрении не являются прямым показанием к назначению антидепрессантов [22]. Традиционно считается, что антидепрессанты могут вызвать усиление психотической симптоматики [49, 50]. Однако по последним данным риск индукции психоза антидепрессантами считается небольшим [22]. Большинство рекомендаций по назначению антидепрессантов в качестве адъювантной терапии при шизофрении имеют ограниченный уровень доказательности. Применение антидепрессантов рекомендовано в следующих случаях: а) симптоматика соответствует большому депрессивному расстройству (симптомы тяжелые и клинически значимые); б) симптоматика вызывает стресс или оказывает влияние на функционирование. Некоторые методологически более точные рекомендации подчеркивают недостаточность данных по применению новых антидепрессантов, а также антидепрессантов в комбинации с АВП для лечения депрессии при шизофрении [51]. Однако, особенно при постпсихотической депрессии в соответствии с критериями МКБ-10, назначение антидепрессантов должно обсуждаться, исходя из клинической целесообразности для конкретного пациента (степень доказательности С3, уровень рекомендаций 4).

Исследования по адъювантной терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) при депрессии у больных шизофренией по-прежнему редки, поэтому большинство рекомендаций даны для трициклических антидепрессантов (ТЦА) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Более того, в большинстве исследований антидепрессанты присоединялись к текущей терапии АПП, по этой причине данные о терапии антидепрессантами вместе с АВП недостаточны.

В отношении использования СИОЗС при депрессии у больных шизофренией, в частности сертралина, данные неоднозначны. Было выполнено 2 РКИ с противоположными результатами. В одном из них, проведенном на 26 стабильных хронически больных шизофренией, выявлено превосходство сертралина над плацебо в отношении симптомов депрессии [52].

В другом, проведенном у 48 пациентов, отвечающих критериям DSM-IV для шизофрении в ремиссии и большого депрессивного эпизода, выявлен высокий ответ на плацебо, не позволивший доказать эффективность сертралина [53]. В проведенном ранее небольшом РКИ (40 пациентов), сравнивавшим сертралин и имипрамин при постпсихотической депрессии, было установлено, что они сопоставимы по эффективности, но с более быстрым развитием эффекта у сертралина [54]. Имеются данные о РКИ, в котором исследовалась эффективность аугментации циталопрамом (104 пациента) в сравнении с плацебо (94 пациента) в отношении суицидальных мыслей у 198 пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством. Результаты этого исследования показали, что на терапии циталопрамом суицидальные мысли возникали не чаще, чем на плацебо, а при наличии суицидальных мыслей изначально циталопрам приводил к их редукции, особенно у пациентов с депрессивными симптомами, положительно ответивших на терапию [55]. В целом СИОЗС считаются эффективными в лечении депрессии при шизофрении [56–58]. Несмотря на данные об эффективности комбинации оланзапина с флуоксетином при терапевтически резистентной депрессии [59], имеются лишь описания отдельных клинических случаев применения данной комбинации у больных шизофренией с сопутствующими обсессивно-компульсивными симптомами [60].

Имеются данные небольшого открытого исследования по применению венлафаксина, который добавлялся к текущей антипсихотической терапии. 19 пациентов с шизофренией и большим депрессивным эпизодом после 4-недельного периода наблюдения были пролечены венлафаксином в качестве адьювантной терапии, у 14 больных наблюдалось улучшение по шкале Гамильтона, при этом экзацербации психотических симптомов не отмечалось [61]. В двойном слепом РКИ (41 пациент) сравнивался мirtазапин с плацебо, которые добавлялись к терапии АПП. Миртазапин превзошел плацебо, что отразилось в улучшении по шкале CDSS [62]. Систематический обзор с анализом 13 РКИ, а также ряд открытых проспективных исследований и описаний клинических случаев указывают на эффективность бупропиона в лечении депрессии при шизофрении при отсутствии риска экзацербации психоза [63, 64].

ТЦА исследовались в лечении постпсихотической депрессии задолго до появления первых СИОЗС [65, 66]. Систематический обзор идентифицировал 11 исследований с размерами выборок менее 30 пациентов, опубликованных в период с 1983 по 1995 г., в которых изучалась эффективность ТЦА (имипрамин, дезипрамин, амитриптилин, нортриптилин, дезимипрамин) и других антидепрессантов (бупропион, виллоксазин, тразодон) в качестве адьювантной терапии к АПП для лечения депрессии при шизофрении. Этот анализ предоставил доказательства умеренной эффективности антидепрессантов при этих показаниях [3]. В одном небольшом исследовании, которое не было включено в упомянутый обзор, у 24 больных шизофренией с вторичной депрессией и негативными симптомами было показано превосходство имипрамина над плацебо [66]. Несмотря на

низкую вероятность экзацербации психотических симптомов при назначении ТЦА, имеются отдельные публикации, указывающие на подобный риск [67, 68].

В последнем мета-анализе, посвященном оценке эффективности антидепрессантов у больных шизофренией при присоединении к антипсихотической терапии, в 42 исследованиях с общим числом 1849 пациентов оценивалась эффективность в отношении редукции депрессивной симптоматики [69]. 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 более эффективны. Вместе с тем при более очерченных депрессиях, удовлетворяющих критериям депрессивного эпизода (7 РКИ, 422 пациента), вся группа СИОЗС оказалась значимо эффективнее плацебо [69].

Таким образом, данные литературы указывают на то, что антидепрессанты пациентам с шизофренией следует назначать лишь при клинически значимой депрессии и при отсутствии обострения психоза. К препаратам первой линии относятся СИОЗС, в частности, сертралин и циталопрам, применение которых по данным показаниям изучено в нескольких РКИ (степень доказательности С3, уровень рекомендаций 4). Назначение ТЦА также может быть эффективным, но связано с риском как соматических побочных эффектов, так и обострения психоза (степень доказательности С, уровень рекомендаций 4). Применение при шизофрении антидепрессантов новых поколений, таких как СИОЗСН, исследовано недостаточно.

Широко обсуждается возможность применения нормотимических средств в качестве аугментации при резистентных депрессиях у больных шизофренией [58, 70]. В различных руководствах литий рекомендован для терапии аффективных симптомов при шизофрении с хорошим уровнем доказательности [49, 71]. В то же время не во всех исследованиях литий оказался эффективен при депрессии у больных шизофренией [49]. Кроме того, соли лития имеют узкое терапевтическое окно и требуют мониторинга концентрации. Адьювантная терапия литием при шизофрении имеет степень доказательности В, уровень рекомендаций 3 [58].

Имеются данные о положительном влиянии на депрессивные симптомы солей вальпроевой кислоты и карбамазепина [31]. Однако при использовании данной комбинации следует учитывать риски ухудшения симптомов шизофрении и усиления побочных эффектов антипсихотической терапии в результате лекарственных взаимодействий [19]. В связи с этим данные препараты не могут быть рекомендованы с достаточным уровнем доказательности. Для ламотриджина, широко применяемого при рекуррентной депрессии, положительного действия на симптомы депрессии при шизофрении не выявлено [72, 73]. Два последних кохрэнских обзора по использованию лития или вальпроатов при депрессиях у больных шизофренией не выявили значимого воздействия препаратов на депрессивную симптоматику [74, 75].

Электросудорожная терапия (ЭСТ) рекомендуется Американской психиатрической ассоциацией для лечения больных шизофренией с коморбидной депрессией и/или суицидальными мыслями в ситуациях, когда нужен быстрый терапевтический ответ [49]. В то же время данные систематических обзоров с анализом 31 исследования применения ЭСТ при депрессии и суицидальном поведении у пациентов шизофренией оказались противоречивыми [76, 77]. Так, по данным когортного исследования у пациентов, прошедших курс ЭСТ, общая смертность оказалась ниже, в то время как смертность от суицида – выше, чем у пациентов, которым ЭСТ не проводилась [78]. Однако исследователи связывают повышение частоты суицида с вероятной систематической ошибкой отбора. Учитывая неоднозначность данных, ЭСТ может быть рекомендована лишь в определенных случаях тяжелой депрессии и/или суицидального поведения с ограниченной доказательностью (степень доказательности С3, уровень рекомендаций 4) [58]. Следует отметить высокую эффективность комбинированной терапии ЭСТ с производными дибензодиазепина (клозапин, оланзапин), в том числе и в отношении аффективных симптомов у терапевтически резистентных больных шизофренией [79–82].

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) рекомендована для лечения большой депрессии [83], однако нет достаточных данных об ее эффективности в лечении депрессивных симптомов при шизофрении. Систематический кохрэновский обзор 5 исследований с малыми выборками обнаружил небольшой положительный эффект ТМС [84]. В открытом исследовании 15-Гц ТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПК) показана эффективность метода в терапии очерченной депрессии при шизофрении [85–87]. 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 ТМС левой ДЛПК в течение трех недель в отношении депрессивных симптомов [88].

Помимо биологических методов терапии следует упомянуть доказанную эффективность при депрессиях у больных шизофренией физических упражнений, включая занятия фитнесом [89], а также когнитивно-поведенческой терапии [90] или психосоциальных реабилитационных мероприятий [91].

Обобщая данные литературы, можно выделить следующие рекомендации:

- пациенты должны регулярно оцениваться для выявления депрессивных симптомов, при этом необходимо исключить соматические или лекарственные причины развития депрессии¹ (надлежащая клиническая практика – GCP);
- шкала CDSS должна использоваться для выявления специфических депрессивных симптомов при шизофрении (степень доказательности С, уровень рекомендаций 4);

¹ Наиболее часто депрессии развиваются при эндокринных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях, а также при приеме липофильных антигипертензивных препаратов и кортикостероидов.

- некоторые антипсихотические препараты обладают потенциалом уменьшать депрессию у пациентов с острыми симптомами шизофрении (степень доказательности С, уровень рекомендаций 4). Из АВП в отношении депрессивной симптоматики наименее эффективен рисперидон, в то время как кветиапин и луразидон обладают высокой эффективностью (степень доказательности С3, уровень рекомендаций 4), несколько менее убедительную эффективность имеют арипипразол, амисульприд, оланзапин и клозапин. АПП, за исключением сульпирида, не должны применяться в качестве препаратов первой линии для лечения депрессии при шизофрении (степень доказательности С3, уровень рекомендаций 4);
- имеются ограниченные доказательства эффективности ТЦА и антидепрессантов других классов (СИОЗС, СИОЗСН и др.) при депрессивных симптомах, соответствующих критериям большой депрессии у больных шизофренией (степень доказательности С3, уровень рекомендаций 4);
- при назначении антидепрессантов и антиконвульсантов необходимо учитывать фармакокинетические взаимодействия с определенными нейрореплетиками (степень доказательности С3, уровень рекомендаций 4);
- нужно следить за возможным усилением ажитации и психотических симптомов (надлежащая клиническая практика – GCP);
- необходим мониторинг возможных побочных эффектов (удлинение интервала QTc, агранулоцитоз, гематологические изменения, снижение судорожного порога) при комбинации некоторых антидепрессантов и антипсихотиков.

Следует уделить отдельное внимание суицидальному риску в связи с тем, что самоубийство является причиной смерти у 5–15 % больных шизофренией [92–95]. В наибольшей степени с суицидом при шизофрении коррелируют следующие клинические проявления: депрессивные симптомы, зависимость от ПАВ, тяжесть психотических симптомов и расстройств мышления, ранние стадии болезни, бессонница, ажитация и неусидчивость [57, 96], а также наличие депрессивных эпизодов и/или суицидальной активности в анамнезе [95]. Препаратом с наиболее доказанной антисуицидальной активностью у больных шизофренией является клозапин [97, 98].

Рекомендации относительно суицидального риска при шизофрении приведены в таблице.

Алгоритм лечения депрессии при шизофрении

В диагностике депрессии при шизофрении следует использовать шкалу CDSS (степень доказательности С, уровень рекомендаций 4). Алгоритм дальнейших действий и терапии депрессии представлен в приложении 2. При выявлении депрессии у больного шизофренией первоначально необходимо определить, насколько выражена продуктивная симптоматика и связана ли с ней депрессия. Также необходимо оценить степень суицидального риска. При

Таблица. Рекомендации по снижению суицидального риска при шизофрении [57]

| Вмешательство / Препарат / Диагностика | Степень доказательности | Уровень рекомендаций |
|--|-------------------------|----------------------|
| Регулярная оценка суицидального риска при шизофрении | GCP | - |
| Регулярная оценка побочных эффектов в двигательной сфере | C3 | 4 |
| Рассмотрение вопроса о госпитализации | C3 | 4 |
| Антипсихотические препараты как группа, уменьшающая суицидальное поведение | C | 4 |
| Клозапин для пациентов с шизофренией с суицидальным риском | B | 3 |
| Адьювантная терапия препаратами лития у пациентов с аффективными симптомами | C3 | 4 |
| Адьювантная терапия антидепрессантами у пациентов с депрессивными симптомами | C3 | 4 |

наличии острой психотической симптоматики требуется усилить антипсихотическую терапию. При высоком суицидальном риске препаратом выбора является клозапин (степень доказательности В, уровень рекомендаций 3), поскольку имеются убедительные данные о снижении риска при его применении [93]. Другой опцией при суицидальном риске является адьювантная терапия солями лития (степень доказательности С3, уровень рекомендаций 4).

Если же депрессия остается после купирования психоза, необходимо определить, насколько она связана с побочными эффектами антипсихотических препаратов. При наличии экстрапирамидной симптоматики следует присоединить антихолинергические препараты (корректоры нейролептической терапии). Если это окажется недостаточным, нужно заменить один антипсихотический препарат на другой с лучшей неврологической переносимостью.

При смене нейролептика следует отдавать предпочтение препаратам с выраженным тимоаналептическим компонентом действия, таким как кветиапин, луразидон или другим АВП за исключением рисперидона (степень доказательности С3, уровень рекомендаций 4) [99]. В то же время необходимо оценить риск обострения продуктивной симптоматики в связи со сменой антипсихотической терапии. Также следует выявить роль реактивных факторов в развитии депрессии и при необходимости подключить психотерапевтические и реабилитационные мероприятия. Имеет значение и тяжесть депрессии. При легкой депрессии целесообразно продолжить наблюдение за пациентом в течение двух недель, так как она может разрешиться спонтанно.

При неэффективности вышеуказанных мер следует начать тимоаналептическую терапию (степень доказательности С3, уровень рекомендаций 4).

Препаратами первой линии являются СИОЗС. При отсутствии эффекта в течение 4–6 недель следует заменить антидепрессант препаратом с другим механизмом действия (СИОЗСН, трициклические антидепрессанты, мirtазапин, бупропион).

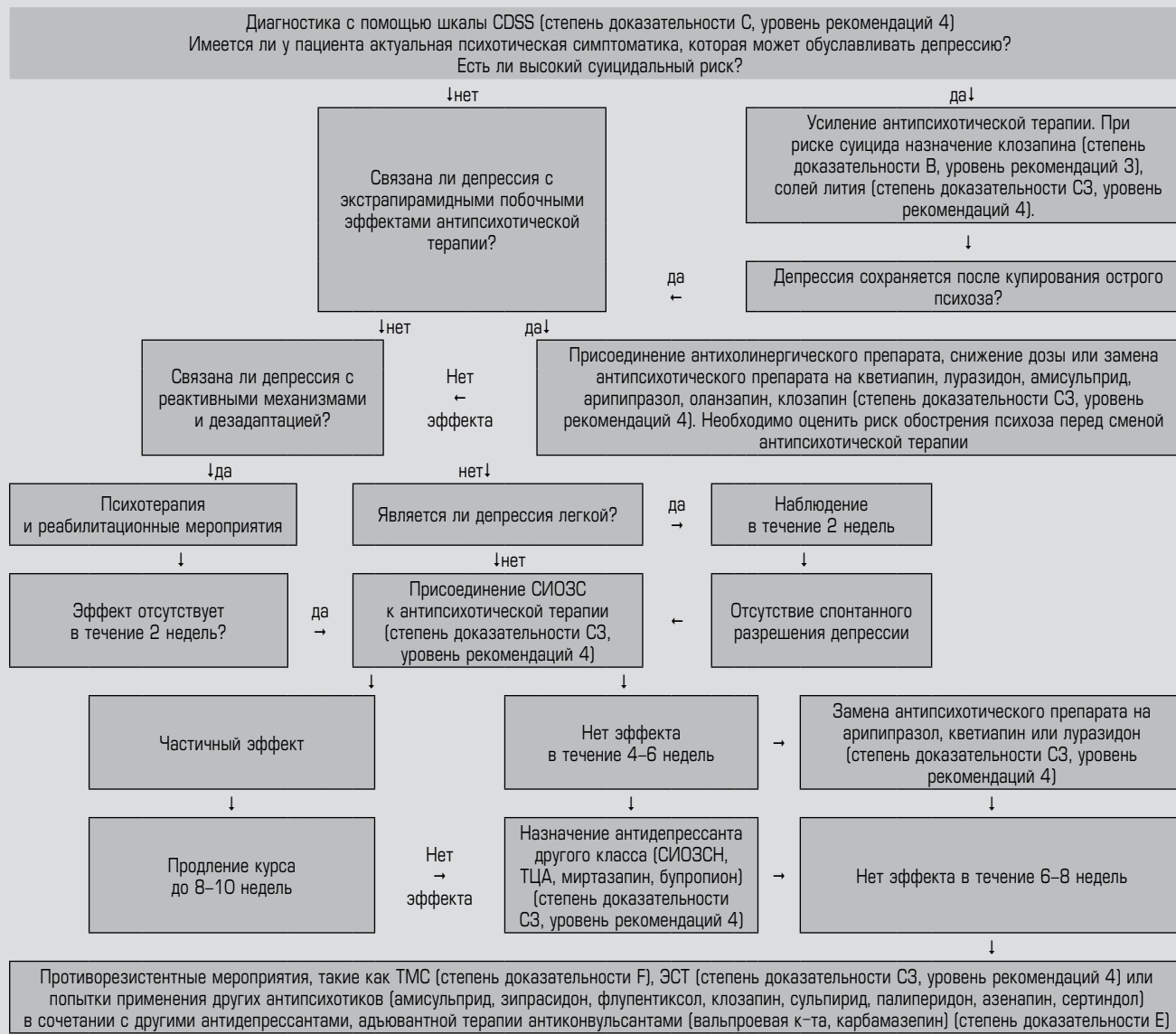
Альтернативной возможностью на данном этапе является замена антипсихотического препарата кветиапином, аripипразолом или луразидоном при продолжении терапии прежним антидепрессантом. Если депрессивная симптоматика сохраняется в течение 6–8 недель, нужно приступить к проведению последовательных противорезистентных мероприятий, включающих ТМС (степень доказательности F) и ЭСТ (степень доказательности С3, уровень рекомендаций 4). При невозможности осуществления последних следует продолжить подбор психофармакотерапии с использованием других антипсихотиков (амисульприд, zipрасидон, флупентиксол, клозапин, сульпирид, палиперидон, аzenапин, сертиндол) и антидепрессантов, адьювантной терапии антиконвульсантами (вальпроевая кислота, карбамазепин) (степень доказательности E).

В заключение отметим, что несмотря на клиническую значимость и распространенность депрессии у больных шизофренией, в литературе крайне мало данных РКИ для формирования рекомендаций с высокой степенью доказательности. Клинические рекомендации основываются в основном на обзорах литературы и результатах небольших исследований. Вместе с тем, поскольку коморбидная депрессия имеет определяющее влияние на повышение смертности при шизофрении, от клинициста требуется своевременная правильная диагностика, незамедлительное вмешательство в соответствии с имеющимися рекомендациями и пристальное наблюдение за состоянием пациента.

Приложение 1. Категории доказательности и градации рекомендаций [100]

| Категория доказательности | Описание |
|--------------------------------|--|
| A | Полные доказательства из контролируемых исследований основанные на: двух или более двойных слепых с параллельными группами РКИ, показывающих превосходство над плацебо и одним и более позитивным РКИ, показывающим превосходящую или равную эффективность с препаратом сравнения в исследованиях с тремя группами с плацебо. При наличии исследований с негативным результатом каждое должно быть перевешано как минимум двумя позитивными исследованиями или мета-анализом всех доступных исследований, показывающим превосходство над плацебо или не меньшую эффективность, чем препарат сравнения. Исследования должны соответствовать методологическим стандартам. Решение основано на первичном критерии эффективности |
| B | Ограниченные позитивные доказательства из РКИ основанные на: одном или более РКИ, показывающим превосходство над плацебо или рандомизируемом контролируемом сравнении со стандартом терапии без плацебо с достаточным размером выборки для установления эффекта, не уступающего стандарту при отсутствии исследований с негативным результатом |
| C | Данные из неконтролируемых исследований или клинических наблюдений / экспертных мнений |
| C1 | Неконтролируемые исследования. Доказательства основаны на: одном или более позитивном натуралистическом исследовании с минимум пятью оцененными пациентами или сравнительном исследовании с малым размером выборки и отсутствием контролируемых исследований с негативным результатом |
| C2 | Клинические наблюдения. Доказательства основаны на одном и более клиническом наблюдении и отсутствии контролируемых исследований с негативным результатом |
| C3 | Доказательства основаны на мнении экспертов в рамках клинического опыта |
| D | Противоречивые результаты. Позитивным РКИ соответствует примерно такое же количество негативных исследований |
| E | Негативные доказательства. Большинство РКИ не показало превосходство над плацебо или эффективность ниже, чем у препарата сравнения |
| F | Недостаток доказательств. Нехватка адекватных исследований, доказывающих эффективность либо неэффективность |
| Градации (уровни) рекомендаций | |
| 1 | Категория доказательности A и хорошее соотношение риска-пользы |
| 2 | Категория доказательности A и умеренное соотношение риска-пользы |
| 3 | Категория доказательности B |
| 4 | Категория доказательности C |
| 5 | Категория доказательности D |

Приложение 2. Алгоритм терапии депрессии при шизофрении



ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- van Rooijen G., Vermeulen J.M., Ruhé H.G., de Haan L. Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia // *CNS Spectrums*. – 2018. – P. 1–10. – DOI: 10.1017/S1092852917000554
- Buckley P.F., Miller B.J., Lehrer D.S., Castle D.J. Psychiatric comorbidities and schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 2009. – Vol. 35 (2). – P. 383–402.
- Whitehead C., Cardno A., Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review // *Psychol Med.* – 2003. – Vol. 33 (4). – P. 589–599.
- Addington J., el-Guebaly N. Group treatment for substance abuse in schizophrenia // *Can J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43 (8). – P. 843–845.
- Reine G., Lançon C., Di Tucci S. et al. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients // *Acta Psychiatr Scand.* – 2003, Oct. – Vol. 108 (4). – P. 297–303.
- Saha S., Chant D., McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? // *Arch Gen Psychiatry.* – 2007, Oct. – Vol. 64 (10). – P. 1123–1131.
- Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения: клиническое руководство / пер. с англ.; под общ. ред. С.Н. Мосолова. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 192 с.
- Мазо Г.Э. Влияние депрессии на течение шизофрении // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 22–24.
- Мазо Г.Э., Горбачев С.Е. Депрессия при шизофрении: опыт и подходы практических врачей к диагностике и терапии // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2009. – № 4. – С. 5–14.
- Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. Изд. 2-е, доп. – СПб.: Ладога, 2013. – 372 с.
- Мазо Г.Э. Депрессия при шизофрении: механизмы формирования // Науч.-практ. конф. «Психическое здоровье: социальные, клинико-организационные и научные аспекты»: сб. матер. / под ред. Г.П. Костюка. – М., 2017. – С. 327–334.
- Lambert M., Karow A., Leucht S. et al. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2010. – Vol. 12 (3). – P. 393–407.
- Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V. et al. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2014. – Vol. 10. – P. 167–181.
- Juckel G., de Bartolomeis A., Gorwood Ph. et al. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* – 2014. – No. 10. – P. 1867–1878.
- Carpenter W.T. jr., Heinrichs D.W., Alphas L.D. Treatment of negative symptoms // *Schizophr Bull.* – 1985. – Vol. 11. – P. 440–452.
- Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
- Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
- Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // *Психиатрия: национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2018. – С. 299–328.
- Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *World J Biol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 13 (5). – P. 318–378.
- Hausmann A., Fleischhacker W.W. Differential diagnosis of depressed mood in patients with schizophrenia: a diagnostic algorithm based on a review // *Acta Psychiatr Scand.* – 2002. – Vol. 106 (2). – P. 83–96.
- Lako I.M., Bruggeman R., Knegtering H. et al. A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 140 (1). – P. 38–47.
- Leucht S., Heres S., Kissling W., Davis J.M. Pharmacological treatment of schizophrenia // *Fortschr Neurol Psychiatr.* – 2013. – Vol. 81 (5). P. e1–13.
- Abuzzahab F.S. sr., Zimmerman R.L. Psychopharmacological correlates of post-psychotic depression: a double-blind investigation of haloperidol vs thiothixene in outpatient schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 1982. – Vol. 43 (3). – P. 105–110.
- Alfredsson G., Hamryd C., Wiesel F.A. Effects of sulpiride and chlorpromazine on depressive symptoms in schizophrenic patients – relationship to drug concentrations // *Psychopharmacology (Berlin)*. – 1984. – Vol. 84 (2). – P. 237–241.
- Dufresne R.L., Valentino D., Kass D.J. Thioridazine improves affective symptoms in schizophrenic patients // *Psychopharmacol Bull.* – 1993. – Vol. 29 (2). – P. 249–255.
- Krakowski M., Czobor P., Volavka J. Effect of neuroleptic treatment on depressive symptoms in acute schizophrenic episodes // *Psychiatry Res.* – 1997. – Vol. 71 (1). – P. 19–26.
- Mauri M.C., Bitetto A., Fabiano L. et al. Depressive symptoms and schizophrenic relapses: the effect of four neuroleptic drugs // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 1999. – Vol. 23 (1). – P. 43–54.
- van Putten T., May R.P. "Akinetic depression" in schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry.* – 1978. – Vol. 35 (9). – P. 1101–1107.
- van Rooijen G., Vermeulen J.M., Ruhé H.G., de Haan L. Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia // *CNS Spectrums*. – 2018. – P. 1–10. – DOI: 10.1017/S1092852917000554
- Buckley P.F., Miller B.J., Lehrer D.S., Castle D.J. Psychiatric comorbidities and schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 2009. – Vol. 35 (2). – P. 383–402.
- Whitehead C., Cardno A., Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review // *Psychol Med.* – 2003. – Vol. 33 (4). – P. 589–599.
- Addington J., el-Guebaly N. Group treatment for substance abuse in schizophrenia // *Can J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43 (8). – P. 843–845.
- Reine G., Lançon C., Di Tucci S. et al. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients // *Acta Psychiatr Scand.* – 2003, Oct. – Vol. 108 (4). – P. 297–303.
- Saha S., Chant D., McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? // *Arch Gen Psychiatry.* – 2007, Oct. – Vol. 64 (10). – P. 1123–1131.
- Dzhons P.B., Bakli P.F. Shizofreniya: klinicheskoe rukovodstvo / per. s angl.; pod obshh. red. S.N. Mosolova. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 192 с.
- Mazo G.E'. Vliyaniye depressii na techeniye shizofrenii // *Psixiatriya i psixofarmakoterapiya*. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 22–24.
- Mazo G.E', Gorbachev S.E. Depressiya pri shizofrenii: opy' t i podxody' prakticheskix vrachej k diagnostike i terapii // *Social' naya i klinicheskaya psixiatriya*. – 2009. – № 4. – С. 5–14.
- Mazo G.E', Neznanov N.G. Terapevticheski rezistentny'e depressii. Izd. 2-e, dop. – Spb.: Ladoga, 2013. – 372 s.
- Mazo G.E'. Depressiya pri shizofrenii: mexanizmy' formirovaniya // Nauch.-prakt. konf. «Psixicheskoe zdorov'e: social' ny'e, kliniko-organizatsionny'e i nauchny'e aspekty'»: sb. mater. / pod red. G.P. Kostyuka. – М., 2017. – С. 327–334.
- Lambert M., Karow A., Leucht S. et al. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2010. – Vol. 12 (3). – P. 393–407.
- Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V. et al. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2014. – Vol. 10. – P. 167–181.
- Juckel G., de Bartolomeis A., Gorwood Ph. et al. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* – 2014. – No. 10. – P. 1867–1878.
- Carpenter W.T. jr., Heinrichs D.W., Alphas L.D. Treatment of negative symptoms // *Schizophr Bull.* – 1985. – Vol. 11. – P. 440–452.
- Mosolov S.N. Shkaly' psixometricheskoy ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepciya pozitivny' x i negativny' x rasstrojstv. – М.: Novy' j cvet, 2001. – 238 s.
- Mosolov S.N., Czukarzi E'.E', Alfimov P.V. Algoritmy' biologicheskoy terapii shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv*. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
- Mosolov S.N., Czukarzi E'.E'. Psixofarmakoterapiya shizofrenii // *Psixiatriya: nacional' noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – М.: GE' OTAR-media, 2018. – С. 299–328.
- Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *World J Biol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 13 (5). – P. 318–378.
- Hausmann A., Fleischhacker W.W. Differential diagnosis of depressed mood in patients with schizophrenia: a diagnostic algorithm based on a review // *Acta Psychiatr Scand.* – 2002. – Vol. 106 (2). – P. 83–96.
- Lako I.M., Bruggeman R., Knegtering H. et al. A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 140 (1). – P. 38–47.
- Leucht S., Heres S., Kissling W., Davis J.M. Pharmacological treatment of schizophrenia // *Fortschr Neurol Psychiatr.* – 2013. – Vol. 81 (5). P. e1–13.
- Abuzzahab F.S. sr., Zimmerman R.L. Psychopharmacological correlates of post-psychotic depression: a double-blind investigation of haloperidol vs thiothixene in outpatient schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 1982. – Vol. 43 (3). – P. 105–110.
- Alfredsson G., Hamryd C., Wiesel F.A. Effects of sulpiride and chlorpromazine on depressive symptoms in schizophrenic patients – relationship to drug concentrations // *Psychopharmacology (Berlin)*. – 1984. – Vol. 84 (2). – P. 237–241.
- Dufresne R.L., Valentino D., Kass D.J. Thioridazine improves affective symptoms in schizophrenic patients // *Psychopharmacol Bull.* – 1993. – Vol. 29 (2). – P. 249–255.
- Krakowski M., Czobor P., Volavka J. Effect of neuroleptic treatment on depressive symptoms in acute schizophrenic episodes // *Psychiatry Res.* – 1997. – Vol. 71 (1). – P. 19–26.
- Mauri M.C., Bitetto A., Fabiano L. et al. Depressive symptoms and schizophrenic relapses: the effect of four neuroleptic drugs // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 1999. – Vol. 23 (1). – P. 43–54.
- van Putten T., May R.P. "Akinetic depression" in schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry.* – 1978. – Vol. 35 (9). – P. 1101–1107.

29. Pani L., Gessa G.L. The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 2002. – Vol. 7 (3). – P. 247–253.
30. Altamura A.C., Bassetti R., Bignotti S. et al. Clinical variables related to suicide attempts in schizophrenic patients: a retrospective study // *Schizophr Res*. – 2003. – Vol. 60 (1). – P. 47–55.
31. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 1: acute treatment of schizophrenia // *World J Biol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 6 (3). – P. 132–191.
32. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 242 с.
33. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
34. Dilsaver S.C., Coffman J.A. Cholinergic hypothesis of depression: a reappraisal // *J Clin Psychopharmacol*. – 1989. – Vol. 9. – P. 173–179.
35. Bermanzohn P.C., Siris S.G. Akinesia: a syndrome common to parkinsonism, retarded depression, and negative symptoms of schizophrenia // *Compr Psychiatry*. – 1992, Jul-Aug. – Vol. 33 (4). – P. 221–232.
36. Alfredsson G., Hamrnyd C., Wiesel F.A. Effects of sulpiride and chlorpromazine on depressive symptoms in schizophrenic patients – relationship to drug concentrations // *Psychopharmacology*. – 1984. – Vol. 84. – P. 237–41.
37. Möller H.J. Occurrence and treatment of depressive comorbidity/cosyndromality in schizophrenic psychoses: conceptual and treatment issues // *World J Biol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 6 (4). – P. 247–263.
38. Furtado V.A., Srihari V. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2008. – Vol. 1. – CD005377.
39. Emsley RA, Jones AM. Treatment of depressive symptoms in partially refractory schizophrenia: efficacy of quetiapine versus haloperidol. // *European Neuropsychopharmacology*. – 2001. – Vol. 11 (3). – P. 264.
40. Riedel M., Mayr A., Seemuller F. et al. Depressive symptoms and their association with acute treatment outcome in first-episode schizophrenia patients: comparing treatment with risperidone and haloperidol // *World J Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 13 (1). – P. 30–38.
41. 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). – P. 875–882.
42. Leucht S., Arbtter D., Engel R.R. et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials // *Mol Psychiatry*. – 2009. – Vol. 14 (4). – P. 429–447.
43. Leucht S., Corves C., Arbtter D. et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373 (9657). – P. 31–41.
44. Nasrallah H.A., Cucchiario 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, Apr. – Vol. 20 (2). – P. 140–147.
45. Addington D.E., Mohamed S., Rosenheck R.A. 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. – Vol. 72 (1). – P. 75–80.
46. Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M. 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. – Vol. 31 (7). – P. 1504–1509.
47. Schreiner A., Bergmans P., Cherubin P., Hargarter L. The effect of long-acting paliperidone palmitate once-monthly on negative and depressive symptoms in patients with schizophrenia switched from previous unsuccessful treatment with oral aripiprazole // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2017, Feb. – Vol. 7 (2). – P. 59–65.
48. Cruz N., Sanchez-Moreno J., Torres F. et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2010. – Vol. 13 (1). – P. 5–14.
49. Lehman A.F., Lieberman J.A., Dixon L.B. et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161, Suppl. 2. – P. 1–56.
50. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 2: long-term treatment of schizophrenia // *World J Biol Psychiatry*. – 2006. – Vol. 7 (1). – P. 5–40.
51. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly DL. et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements // *Schizophr Bull*. – 2010. – Vol. 36 (1). – P. 71–93.
52. 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). – P. 107–112.
53. 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. – Vol. 22 (1). – P. 20–25.
54. Kirli S., Caliskan M. A comparative study of sertraline versus imipramine in postpsychotic depressive disorder of schizophrenia // *Schizophr Res*. – 1998. – Vol. 33 (1–2). – P. 103–111.
55. Zisook S., Kasckow J.W., Lanouette N.M. et al. Augmentation with citalopram for suicidal ideation in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder who have subthreshold depressive symptoms: a randomized controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71 (7). – P. 915–922.
29. Pani L., Gessa G.L. The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 2002. – Vol. 7 (3). – P. 247–253.
30. Altamura A.C., Bassetti R., Bignotti S. et al. Clinical variables related to suicide attempts in schizophrenic patients: a retrospective study // *Schizophr Res*. – 2003. – Vol. 60 (1). – P. 47–55.
31. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 1: acute treatment of schizophrenia // *World J Biol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 6 (3). – P. 132–191.
32. Mosolov S.N. Osnovy` psixofarmakoterapii. – M.: Vostok, 1996. – 242 s.
33. Mosolov S.N. Klinicheskoe primenenie sovremenny`x antidepressantov. SP.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 1995. – 568 s.
34. Dilsaver S.C., Coffman J.A. Cholinergic hypothesis of depression: a reappraisal // *J Clin Psychopharmacol*. – 1989. – Vol. 9. – P. 173–179.
35. Bermanzohn P.C., Siris S.G. Akinesia: a syndrome common to parkinsonism, retarded depression, and negative symptoms of schizophrenia // *Compr Psychiatry*. – 1992, Jul-Aug. – Vol. 33 (4). – P. 221–232.
36. Alfredsson G., Hamrnyd C., Wiesel F.A. Effects of sulpiride and chlorpromazine on depressive symptoms in schizophrenic patients – relationship to drug concentrations // *Psychopharmacology*. – 1984. – Vol. 84. – P. 237–41.
37. Möller H.J. Occurrence and treatment of depressive comorbidity/cosyndromality in schizophrenic psychoses: conceptual and treatment issues // *World J Biol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 6 (4). – P. 247–263.
38. Furtado V.A., Srihari V. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2008. – Vol. 1. – CD005377.
39. Emsley RA, Jones AM. Treatment of depressive symptoms in partially refractory schizophrenia: efficacy of quetiapine versus haloperidol. // *European Neuropsychopharmacology*. – 2001. – Vol. 11 (3). – P. 264.
40. Riedel M., Mayr A., Seemuller F. et al. Depressive symptoms and their association with acute treatment outcome in first-episode schizophrenia patients: comparing treatment with risperidone and haloperidol // *World J Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 13 (1). – P. 30–38.
41. 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). – P. 875–882.
42. Leucht S., Arbtter D., Engel R.R. et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials // *Mol Psychiatry*. – 2009. – Vol. 14 (4). – P. 429–447.
43. Leucht S., Corves C., Arbtter D. et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373 (9657). – P. 31–41.
44. Nasrallah H.A., Cucchiario 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, Apr. – Vol. 20 (2). – P. 140–147.
45. Addington D.E., Mohamed S., Rosenheck R.A. 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. – Vol. 72 (1). – P. 75–80.
46. Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M. 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. – Vol. 31 (7). – P. 1504–1509.
47. Schreiner A., Bergmans P., Cherubin P., Hargarter L. The effect of long-acting paliperidone palmitate once-monthly on negative and depressive symptoms in patients with schizophrenia switched from previous unsuccessful treatment with oral aripiprazole // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2017, Feb. – Vol. 7 (2). – P. 59–65.
48. Cruz N., Sanchez-Moreno J., Torres F. et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2010. – Vol. 13 (1). – P. 5–14.
49. Lehman A.F., Lieberman J.A., Dixon L.B. et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161, Suppl. 2. – P. 1–56.
50. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 2: long-term treatment of schizophrenia // *World J Biol Psychiatry*. – 2006. – Vol. 7 (1). – P. 5–40.
51. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly DL. et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements // *Schizophr Bull*. – 2010. – Vol. 36 (1). – P. 71–93.
52. 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). – P. 107–112.
53. 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. – Vol. 22 (1). – P. 20–25.
54. Kirli S., Caliskan M. A comparative study of sertraline versus imipramine in postpsychotic depressive disorder of schizophrenia // *Schizophr Res*. – 1998. – Vol. 33 (1–2). – P. 103–111.
55. Zisook S., Kasckow J.W., Lanouette N.M. et al. Augmentation with citalopram for suicidal ideation in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder who have subthreshold depressive symptoms: a randomized controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71 (7). – P. 915–922.

56. Siris S.G. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157 (9). – P. 1379–1389.
57. Siris S.G. Suicide and schizophrenia // *J Psychopharmacol*. – 2001. – Vol. 15 (2). – P. 127–135.
58. 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, Apr. – Vol. 16 (3). – P. 142–170.
59. Luan S., Wan H., Wang S., Li H., Zhang B. Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2017, Feb 27. – Vol. 13. – P. 609–620.
60. Figueiredo T., Segenreich D., Mattos P. Fluoxetine Adjunctive Therapy for Obsessive-Compulsive Symptoms Associated With Olanzapine in Schizophrenic Patients // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 36 (4). – P. 389–391.
61. Mazeh D., Shahal B., Saraf R., Melamed Y. Venlafaxine for the treatment of depressive episode during the course of schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2004. – Vol. 24 (6). – P. 653–655.
62. Terevnikov V., Stenberg J.H., 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. – Vol. 26 (3). – P. 188–193.
63. Englisch S., Inta D., Eer A., Zink M. Bupropion for depression in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol*. – 2010. – Vol. 33 (5). – P. 257–259.
64. 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. – Vol. 36 (6). – P. 203–215.
65. Plasky P. Antidepressant usage in schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 1991. – Vol. 17 (4). – P. 649–657.
66. Siris S.G., Bermanzohn P.C., Mason S.E., Shuwall M.A. Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia. A controlled trial // *Arch Gen Psychiatry*. – 1994. – Vol. 51 (2). – P. 109–115.
67. Nelson J.C., Bowers M.B. Jr., Sweeney D.R. Exacerbation of psychosis by tricyclic antidepressants in delusional depression // *Am J Psychiatry*. – 1979. – Vol. 136 (4B). – P. 574–576.
68. Prusoff B.A., Williams D.H., Weissman M.M., Astrachan B.M. Treatment of secondary depression in schizophrenia. A double-blind, placebo-controlled trial of amitriptyline added to perphenazine // *Arch Gen Psychiatry*. – 1979. – Vol. 36 (5). – P. 569–575.
69. Helfer B., Samara M.T., Huhn M. et al. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. // *Am J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 173 (9). – P. 876–886.
70. Хасан А., Фалкай П., Воброк Т. и др. Руководство по биологической терапии шизофренической всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Ч. 1. обновленная редакция 2012 г. по терапии острого приступа шизофренической и терапевтически резистентных случаев // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № ТВ1. – С. 3–40.
71. Leucht S., Kissling W., McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65 (2). – P. 177–186.
72. Glick I.D., Bosch J., Casey D.E. 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 (3). – P. 267–271.
73. Vayisoglu S., Anil Yagcioglu A.E., Yagcioglu S. et al. Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment // *Schizophr Res*. – 2013. – Vol. 143 (1). – P. 207–214.
74. Leucht S., Helfer B., Dold M., Kissling W., McGrath J.J. Lithium for schizophrenia (Review) // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2015. Vol. 10. – CD003834. – DOI: 10.1002/14651858.CD003834.pub3
75. Wang Y., Xia J., Helfer B., Li C., Leucht S. Valproate for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2016. – Vol. 11. – CD004028. – DOI: 10.1002/14651858.CD004028.pub4.d
76. Pompili M., Lester D., Domini G. et al. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review // *Schizophr Res*. – 2013. – Vol. 146 (1–3). – P. 1–9.
77. Tharyan P., Adams C. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2005. – Vol. 2. – CD000076. – DOI: 10.1002/14651858.CD000076.pub2
78. Munk-Olsen T., Laursen T.M., Videbech P. et al. All-cause mortality among recipients of electroconvulsive therapy: register-based cohort study // *Br J Psychiatry*. – 2007. – Vol. 190. – P. 435–439.
79. Оленева Е.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков у больных шизофренической, резистентных к терапии // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2007. – Т. 17, № 4. – С. 28–32.
80. Oleneva E.V., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Combined olanzapine – ECT therapy for resistant schizophrenia // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 11, No. S1. – P. S151.
81. Оленева Е.В. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков дибензодиазепинового ряда при терапевтически резистентной шизофренической: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010.
56. Siris S.G. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157 (9). – P. 1379–1389.
57. Siris S.G. Suicide and schizophrenia // *J Psychopharmacol*. – 2001. – Vol. 15 (2). – P. 127–135.
58. 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, Apr. – Vol. 16 (3). – P. 142–170.
59. Luan S., Wan H., Wang S., Li H., Zhang B. Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2017, Feb 27. – Vol. 13. – P. 609–620.
60. Figueiredo T., Segenreich D., Mattos P. Fluoxetine Adjunctive Therapy for Obsessive-Compulsive Symptoms Associated With Olanzapine in Schizophrenic Patients // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 36 (4). – P. 389–391.
61. Mazeh D., Shahal B., Saraf R., Melamed Y. Venlafaxine for the treatment of depressive episode during the course of schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2004. – Vol. 24 (6). – P. 653–655.
62. Terevnikov V., Stenberg J.H., 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. – Vol. 26 (3). – P. 188–193.
63. Englisch S., Inta D., Eer A., Zink M. Bupropion for depression in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol*. – 2010. – Vol. 33 (5). – P. 257–259.
64. 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. – Vol. 36 (6). – P. 203–215.
65. Plasky P. Antidepressant usage in schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 1991. – Vol. 17 (4). – P. 649–657.
66. Siris S.G., Bermanzohn P.C., Mason S.E., Shuwall M.A. Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia. A controlled trial // *Arch Gen Psychiatry*. – 1994. – Vol. 51 (2). – P. 109–115.
67. Nelson J.C., Bowers M.B. Jr., Sweeney D.R. Exacerbation of psychosis by tricyclic antidepressants in delusional depression // *Am J Psychiatry*. – 1979. – Vol. 136 (4B). – P. 574–576.
68. Prusoff B.A., Williams D.H., Weissman M.M., Astrachan B.M. Treatment of secondary depression in schizophrenia. A double-blind, placebo-controlled trial of amitriptyline added to perphenazine // *Arch Gen Psychiatry*. – 1979. – Vol. 36 (5). – P. 569–575.
69. Helfer B., Samara M.T., Huhn M. et al. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. // *Am J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 173 (9). – P. 876–886.
70. Xasan A., Falkai P., Wobrock T. i dr. Rukovodstvo po biologicheskoj terapii shizofrenij vsemirnoj federacii obshhestv biologicheskoj psixiatrii (WFSBP). Ch. 1. obnovlennaya redakcija 2012 g. po terapii ostrogo pristupa shizofrenij i terapevtecheski rezistentny'x sluchaev // *Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv*. – 2013. – № TV1. – S. 3–40.
71. Leucht S., Kissling W., McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65 (2). – P. 177–186.
72. Glick I.D., Bosch J., Casey D.E. 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 (3). – P. 267–271.
73. Vayisoglu S., Anil Yagcioglu A.E., Yagcioglu S. et al. Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment // *Schizophr Res*. – 2013. – Vol. 143 (1). – P. 207–214.
74. Leucht S., Helfer B., Dold M., Kissling W., McGrath J.J. Lithium for schizophrenia (Review) // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2015. Vol. 10. – CD003834. – DOI: 10.1002/14651858.CD003834.pub3
75. Wang Y., Xia J., Helfer B., Li C., Leucht S. Valproate for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2016. – Vol. 11. – CD004028. – DOI: 10.1002/14651858.CD004028.pub4.d
76. Pompili M., Lester D., Domini G. et al. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review // *Schizophr Res*. – 2013. – Vol. 146 (1–3). – P. 1–9.
77. Tharyan P., Adams C. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2005. – Vol. 2. – CD000076. – DOI: 10.1002/14651858.CD000076.pub2
78. Munk-Olsen T., Laursen T.M., Videbech P. et al. All-cause mortality among recipients of electroconvulsive therapy: register-based cohort study // *Br J Psychiatry*. – 2007. – Vol. 190. – P. 435–439.
79. Оленева Е.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков у больных шизофренической, резистентных к терапии // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2007. – Т. 17, № 4. – С. 28–32.
80. Oleneva E.V., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Combined olanzapine – ECT therapy for resistant schizophrenia // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 11, No. S1. – P. S151.
81. Оленева Е.В. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков дибензодиазепинового ряда при терапевтически резистентной шизофренической: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010.

82. Grover S., Hazari N., Kate N. Combined use of clozapine and ECT: a review // *Acta Neuropsychiatr.* – 2015, Jun. – Vol. 27 (3). – P. 131–142.
83. Lefaucheur J.P., Andre-Obadia N., Antal A. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) // *Clin Neurophysiol.* – 2014. – Vol. 125 (11). – P. 2150–2220.
84. Dougall N., Maayan N., Soares-Weiser K., McDermott L., McIntosh A. Transcranial magnetic stimulation for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. –Vol. 8. – CDO06081. – DOI: 10.1002/14651858.CDO06081.pub2
85. Maslenikov N., Tsukarzi E., Mosolov S. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the treatment of depression in schizophrenia patients // *Ann Gen Psychiatry.* – 2008. – Vol. 7, Suppl. 1. – S. 312.
86. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции при депрессиях у больных шизофренией // *Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* – 2010. – № 2. – С. 14–18.
87. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) в лечении депрессии и негативной симптоматики при шизофрении // *Психическое здоровье.* – 2013. – Т. 11, № 1 (80). – С. 39–44.
88. Wobrock T., Guse B., Cordes J. et al. Left prefrontal high-frequency rTMS for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicentre trial // *Biol Psychiatry.* – 2015, Jun 1. – Vol. 77 (11). – P. 979–988.
89. 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). – P. 588–599.
90. 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). – P. 523–537.
91. Jones C., Hacker D., Cormac I., Meaden A., Irving C.B. Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – Vol. 4 (4). – CDO08712. – DOI: 10.1002/14651858.CDO08712.pub2
92. Caldwell C.B., Gottesman I.I. Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide // *Schizophr Bull.* – 1990. – Vol. 16 (4). – P. 571–589.
93. Meltzer H.Y. Suicide in schizophrenia, clozapine, and adoption of evidence-based medicine // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66 (4). – P. 530–533.
94. Palmer B.A., Pankratz V.S., Bostwick J.M. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination // *Arch Gen Psychiatry.* – 2005. – Vol. 62 (3). – P. 247–253.
95. Harvey P.D., Espallat S. Suicide in schizophrenia // Koslow S.H., Ruiz P., Nemeroff C.B., eds. *A Concise Guide to Understanding Suicide Epidemiology: Pathophysiology and Prevention*, 1st ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2014. – 406 p.
96. 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. – Vol. 177. – P. 516–521.
97. Meltzer H.Y., Alphas L., Green A.I. et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60 (1). – P. 82–91.
98. Hennen J., Baldessarini R.J. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2005. –Vol. 73 (2–3). – P. 139–145.
99. Хасан А., Фалкай П., Воброк Т. и др. Обновленная редакция 2012 г. по длительной терапии шизофрении и тактике ведения пациентов с индуцированными антипсихотическими препаратами побочными эффектами. Ч. 2 // *Современная терапия психических расстройств.* – 2014. – № ТВ2. – С. 3–36.
100. Bandelow B., Zohar J., Kasper S., Möller H.J. How to grade categories of evidence // *World J Biol Psychiatry.* – 2008. – Vol. 9 (4). – P. 242–247.

Algorithm of Biological Treatment for Depression in Schizophrenia

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

Moscow Research Institute of Psychiatry – V. Serbsky NMRCPN, Moscow, Russia

SUMMARY:

Depression is the most common co-occurring syndrome in schizophrenia associated with worsening of quality of life and course of illness, also with high morbidity and mortality rates. There are number of issues in differential diagnosis of this condition and treatment approaches including both pharmacotherapy and brain stimulation techniques. Brief review of present evidence-based data, including systematic reviews and meta-analyses, as well as recommendations of international expert groups (particularly of World Federation of Societies of Biological Psychiatry – WFSBP) is given in this article. Schematic algorithm of diagnostic and therapeutic options with indication of level of evidence and descriptions is provided in this publication.

KEY WORDS: therapy, algorithm, depression, schizophrenia, antipsychotics, antidepressants

CONTACT: maniki1980@rambler.ru