

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ ИМЕНИ В.М. БЕХТЕРЕВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Утверждено  
к печати решением  
Ученого Совета  
НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева  
Протокол № 5 от 24.09.2020

**Депрессия при шизофрении: подходы к терапии**

*Методические рекомендации*

Санкт-Петербург  
2020

УДК: [616.895.8+616.895.4]-085(075.4)

Депрессия при шизофрении: подходы к терапии: методические рекомендации / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; авторы-сост.: Г.Э. Мазо, М.А. Ганзенко, Г.В. Рукавишников, Е.Д. Касьянов. – СПб.: / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2020. – 22 с.

**Организация-разработчик:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Авторы-составители:** Мазо Г.Э., Ганзенко М.А., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д.

**Рецензент:** Горобец Л.Н. – руководитель отделения психонейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, д.м.н., профессор.

### **Аннотация**

В данных методических рекомендациях представлены современные взгляды на патофизиологические механизмы, клиническое течение и терапевтические подходы к депрессии при шизофрении.

Методические рекомендации предназначены для практикующих врачей – психиатров, психотерапевтов, клинических психологов, врачей общей практики и смежных специалистов. Методические рекомендации также могут быть использовано в обучении студентов, ординаторов, аспирантов медицинских высших учебных заведений.

ISBN 978-5-94651-068-4

© НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2020.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ .....	5
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ШИЗОФРЕНИИ И ДЕПРЕССИИ.....	5
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕПРЕССИИ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ТЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА .....	7
ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОДХОДА .....	11
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	18
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	18
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	22

## **Депрессия при шизофрении: подходы к терапии**

Г. Э. Мазо, М. А. Ганзенко, Г. В. Рукавишников, Е. Д. Касьянов

### **ВВЕДЕНИЕ**

Депрессия — широко распространенный феномен в структуре шизофрении, встречающийся у более 50% пациентов (Samsom J. N., Wong A. H., 2015). Развернутая картина депрессивного эпизода у пациентов с шизофренией отмечается примерно в 25% случаев, однако субсиндромальные, сложные для диагностики варианты представлены значительно чаще (до 83% случаев) (Castle D. J., Slott Jensen J. K., 2015). При этом депрессивная симптоматика может регистрироваться на всех этапах течения шизофрении (продромальном, в структуре острых психотических эпизодов и в постпсихотических фазах) (Castle D. J., Slott Jensen J. K., 2015). Депрессия при шизофрении связана с повышением частоты психотических эпизодов, более тяжелым течением заболевания, употреблением психоактивных веществ (ПАВ), снижением качества жизни и суицидальным поведением (Мазо Г. Э., 2006; Маслеников Н. В., Цукарзи Э. Э., Мосолов С. Н., 2013; Samsom J. N., Wong A. H., 2015).

В то же время данные о коморбидности депрессии и шизофрении отличаются выраженной вариабельностью, что связано с рядом как диагностических, так и методологических трудностей в оценке их взаимосвязи. Так ряд работ рассматривает депрессивную симптоматику как облигатную для шизофрении и приравнивает ее к позитивной и негативной по степени значимости для постановки диагноза (Мазо Г. Э., 2005; van der Heiden W., Könnecke R., Maurer K. et al., 2005). Другие работы рассматривают симптомы депрессии у пациентов с шизофренией исключительно как вторичное проявление побочных эффектов терапии, последствий употребления ПАВ или реакции на заболевание (Siris S. G., 2000). Таким образом, несмотря на необходимость разработки оптимальных подходов к диагностике, курации и терапии депрессии при шизофрении, в настоящее время не существует единого взгляда на разрешение данных вопросов. В то же время депрессивная симптоматика зачастую представлена как в течение процессуального заболевания, так и в периоды его обострения, что может значительно затруднять выбор терапевтического подхода и тактики ведения пациентов в указанные периоды.

Последние исследования по нейропсихиатрии выделяют «деменсиальные категории» аффективных нарушений, которые могут иметь общие механизмы развития как для депрессии в структуре шизофрении, так и для собственно депрессивных расстройств (Anticevic A., Schleifer C., Youngsun T. C., 2015). Растущее число данных о роли иммунной системы, цитокинов, оксидативного, нитрозативного путей в формировании обоих заболеваний дает возможность говорить

об их общих нейробиологических механизмах коморбидности, что дает возможность предположить существование единых «мишеней» терапевтического воздействия.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Патофизиологические механизмы взаимосвязи шизофрении и депрессии

Имеющиеся у современных исследователей данные говорят о нескольких пересечениях патофизиологических оснований шизофрении и депрессии.

**Воспаление.** Одним из наиболее значимых механизмов взаимосвязи между депрессивной симптоматикой и расстройствами психотического спектра может являться воспалительный процесс (Бутома Б. Г., Мазо Г. Э., Дубинина Е. Е. и соавт., 2016; Gohar S. M., Dieset I., Steen N. E. et al., 2018). И при депрессии, и при шизофрении у пациентов отмечается повышение показателей провоспалительных цитокинов (Gohar S. M., Dieset I., Steen N. E. et al., 2018). По данным сравнительных исследований было установлено, что у больных шизофренией уровни IL-18 превышали таковые при депрессии, а показатели ряда других цитокинов (IL-6 и sIL-2R) и фактора некроза опухолей (TNF) выражено не отличались в обеих группах, но были значительно выше, чем у здорового контроля (Al-Nakeim H. K., Al-Rammahi D. A., Al-Dujaili A. H., 2015). То есть можно предполагать наличие выраженного воспалительного ответа при отсутствии четкого воспалительного очага и при депрессии и при шизофрении. При этом средние показатели С-реактивного белка (СРБ) у пациентов обеих групп не превышали нормативных. Авторы исследования предполагают, что это может быть связано с дисфункцией противовоспалительных систем центральной нервной системы (ЦНС), которая в свою очередь ведет к нарушениям нейромедиаторной передачи, дисбалансу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-оси) и вегетативной нервной системы. Также авторами отмечено, что более высокие показатели IL-6 и TNF у пациентов с шизофренией были сопряжены с худшим ответом на терапию.

**Аутоиммунные механизмы.** Данные исследований показали, что депрессия часто сопряжена с аутоиммунными заболеваниями (воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит, диабет и др.) (Maes M., Kubera M., Obuchowiczwa E. et al., 2011b). При этом активация оксидативного и нитрозативного стрессовых путей способна приводить к изменению химической структуры эндогенных молекул и продукции высокоиммуногенных неопептидов (Ohmori H., Kanayama N., 2005). В подобных случаях возможно формирование аутоиммунных реакций на серотонин и липопротеины клеточных мембран с развитием нейродегенеративных изменений в ЦНС (Maes M., Mihaylova I., Kubera M. et al., 2011d). Подобные повреждения нервной системы в настоящее время рассматриваются как один из возможных механизмов в патогенезе как депрессии, так и шизофрении (Anderson G., Maes M., Berk M., 2013). Имеются данные, что наличие аутоиммунных заболеваний существенно повышает риск развития шизофрении

(Benros M. E., Nielsen P. R., Nordentoft M. et al., 2011). При этом у пациентов с шизофренией были обнаружены аутоантитела к ряду нейрональных структур. Антитела к мускариновому-M1-ацетилхолиновому рецептору у таких больных вели к повышению показателей простагландинов, металлопротеиназ и уровня оксида азота (NO) (Ganzinelli S., Borda E., Sterin-Borda L., 2010). И при шизофрении, и при депрессии отмечается повышение показателей отношения кинуренин/триптофан, что указывает на повышенную активацию триптофанового катаболического пути (TRYCAT) при обоих заболеваниях (Anderson G., Maes M., Berk M., 2013). Основные ферменты TRYCAT активируются  $IFN\gamma$ ,  $IL-1\beta$ ,  $TNF\alpha$ ,  $IL-18$  и кортизолом и выражено снижают концентрацию триптофана, что ведет к нарушениям показателей серотонина, ацетилсеротонина и мелатонина (Anderson G., Maes M., Berk M., 2013). Таким образом, индукция TRYCAT провоспалительными цитокинами и кортизолом объединяет воспалительный процесс и стрессовый ответ с нарушениями серотониновой регуляции.

**Нарушение глутаматной системы.** Помимо исследований в области дофаминовой и серотониновой трансмиссии растет также количество данных о роли глутамата как связующего звена между шизофренией и депрессией. Так антагонисты глутаматовых рецепторов кетамин и фенциклидин способны провоцировать шизофреноподобные психозы у здоровых индивидов (Javitt D. C., 2010). Участие нарушений метаболизма глутамата в формировании шизофрении также было подкреплено данными генетических, нейровизуализационных исследований (Merritt K., McGuire P., Egerton A., 2013). Шизофреноподобное поведение было отмечено при гипофункции глутаматных рецепторов и на животных моделях (Umemori J., Takao K., Koshimizu H. et al., 2013). В то же время кетамин обладает выраженным антидепрессивным эффектом, что указывает на наличие связи нарушений функции глутаматных путей и с депрессивной симптоматикой (Duman R. S., Li N., Liu R. J. et al., 2012).

**Гормональные факторы.** Еще одним важным моментом в оценке этиопатогенетической взаимосвязи шизофрении и депрессии становится установление роли гормональных факторов. Так у db/db мышей с дефицитом лептина, которые используются для моделирования диабета, ожирения и дислипидемии, в цереброспинальной жидкости были обнаружены изменения пептидного профиля (пептида YY, воспалительных белков и молекул регуляции гомеостаза Ca), схожие с таковыми при шизофрении и депрессии (Li X. L., Aou S., Oomura Y. et al., 2002). Система нейропептида Y является одним из значимых элементов развития депрессии и принимает участие в регуляции ответа на стресс, пищевом поведении и аффективных реакциях (Stadlbauer U., Langhans W., Meyer U., 2013). В то же время рецептор Y2 тесно связан с дофаминовой передачей, а *post-mortem* исследования коры головного мозга у больных шизофренией выявляли снижение показателей нейропептида Y (Kuromitsu J., Yokoi A., Kawai T. et al., 2001). Интраперитонеальное введение мышам пептида YY вело к формированию социальной изоляции и нарушениям пространственного обучения, которые корректировались приемом галоперидола (Stadlbauer U., Langhans W., Meyer U., 2013).

На основании вышеприведенных данных можно предположить, что все рассмотренные системы взаимодействуют между собой, формируя единые элементы этиопатогенетического базиса шизофрении и депрессии. С учетом комплексного этиопатогенеза обоих заболеваний вероятно, что все указанные системы в той или иной степени влияют на их развитие. Это в свою очередь определяет комплексность и трудность терапевтического подхода в случаях коморбидности.

### Клинические особенности депрессии на различных этапах течения шизофренического процесса

Депрессии могут развиваться на всех этапах шизофрении. Являясь одним их компонентом болезненного процесса, депрессивные проявления находятся в тесном взаимодействии с остальными компонентами психопатологического пространства, а следовательно, отражает общую динамику развития заболевания. Вместе с тем, взаимодействие депрессивного компонента с продуктивными и негативными нарушениями определяет как феноменологическую специфичность депрессии, так и диктует особенности терапевтического подхода. Поэтому с точки зрения оценки клинических особенностей и выбора терапевтического подхода практически значимой представляется рассмотрение этого вопроса, опираясь на временном взаимоотношении эпизода депрессии и приступа шизофрении, т.е. выделение депрессии, связанной с острым приступом (рис. 1).

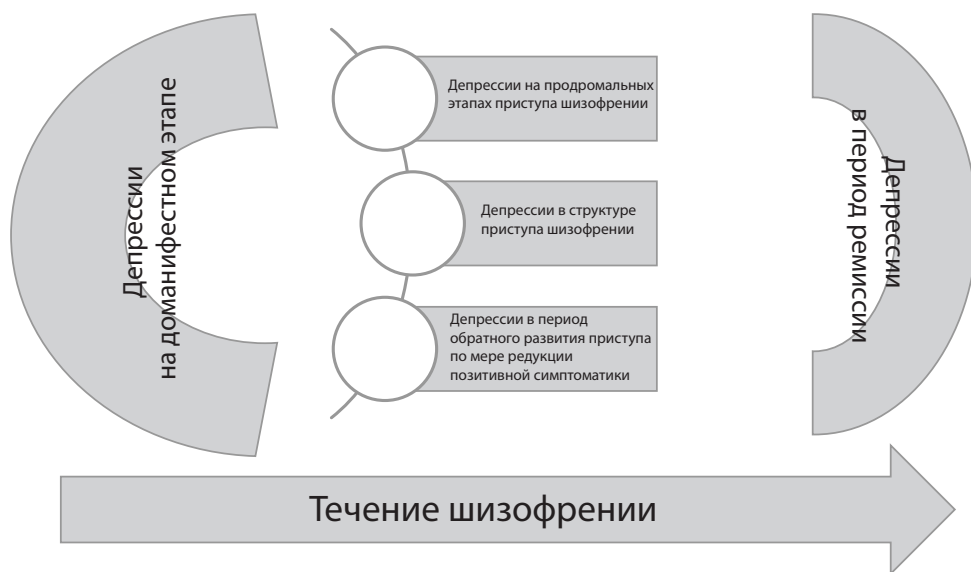


Рис. 1. Классификация депрессии при шизофрении

Такой подход позволяет проанализировать своеобразие депрессивной симптоматики в зависимости от активности болезненного процесса. Кроме того, дает возможность дифференцированно подходить к определению терапевтической тактики.

**Депрессия на доманифестных этапах развития шизофрении.** Важность рассмотрения доманифестных аффективных нарушений в качестве раннего продрома шизофрении диктуется, в первую очередь, принятой точкой зрения о потенциальной пользе ранних терапевтических вмешательств в отношении течения заболевания и отдаленного прогноза.

Депрессивные проявления, особенно субсиндромального уровня, достаточно часто ретроспективно регистрируются у пациентов с шизофренией, и выявляются в среднем за 4 года до появления первых специфических проявлений шизофрении (негативных, продуктивных и др.). У 9,5%-17% пациентов с шизофренией первые обращения к врачам были связаны с депрессивной симптоматикой, и первоначально диагностировалось депрессивное расстройство (Upthegrave R. et al., 2017).

В таких случаях депрессии характеризуются преобладанием апатических симптомов, а также атипичностью, сопряженной с высокой представленностью проявлений невротического уровня, таких как обсессии и фобии. В определенных случаях уже на доманифестных этапах отмечаются подпороговые транзиторные симптомы, относящиеся к продуктивным нарушениям.

Вместе с этим не существует нозоспецифических симптомокомплексов, которые при наличии депрессии позволили бы на доманифестных этапах диагностировать шизофренический процесс. Продромальные симптомы представляют широкий спектр нарушений — тревога, депрессия, социальная изоляция, нарушения в поведении, трудности в межличностных контактах, агрессия, когнитивные проблемы. Эти нарушения могут быть транзиторными, ситуационно обусловленными. Отсутствие специфичности в продромальных нарушениях ставит под сомнение возможность широкого использования психофармакотерапии, что определяется высокими рисками развития побочных эффектов, связанными с применением антипсихотиков и антидепрессантов. Особенно необходимо учитывать, что к развитию нейрометаболических побочных эффектов (гиперпролактинемия и ассоциированные сексуальные нарушения) в большей степени подвержены пациенты молодого возраста. Так же проблема раннего вмешательства сопряжена и с вопросами приверженности к терапии. Пациенты, не имеющие выраженных психических отклонений, которые существенно не влияют на их функционирование, зачастую отказываются от приема психотропных препаратов. Кроме того встает еще один вопрос, на который в настоящее время ответа нет — какова должна быть длительность лекарственной терапии, назначенной на ранних продромальных этапах.

Таким образом, учитывая соотношение риска и пользы, связанных с ранним вмешательством, в этих случаях на первое место выступают психотерапевтические и психосоциальные подходы. Применение психофармакотерапии может быть допустимо в случаях, характеризующихся сформированными депрессивными нарушениями, стремлением к суициду, выраженным психоэмоциональным напряжением, когда выбор лекарств основывается на симптоматическом принципе. При этом не исключается возможность изолированного применения



антидепрессантов, т. к. на этом этапе течения заболевания нет данных, убедительно свидетельствующих о преимуществе того или иного препарата, показана возможность использования как антипсихотиков, так и антидепрессантов и отмечена безопасность применения антидепрессантов в отношении развития на фоне их приема развернутой психотической симптоматики.

**Депрессия на продромальном этапе течения шизофрении.** Частота регистрации депрессивных симптомов у пациентов с шизофренией составляет 45–83%, о чем свидетельствуют данные как ретроспективных, так и проспективных исследований (Uphthegrove R. et al., 2017). При этом чаще депрессивная симптоматика регистрируется на продромальном этапе первого приступа шизофрении.

Клинические проявления депрессивных нарушений на начальных этапах приступа шизофрении по доминирующему аффекту подразделяются на 2 группы:

- *постепенное нарастание симптомов тревоги*

На первом этапе определяются труднообъяснимый дискомфорт, суетливость, неясное чувство тоски, трудности в концентрации внимания, снижение работоспособности. Позже — тревога, чаще всего связанная с реально существующей ситуацией, по мере развития состояния тревога нарастает и лишается предметности: «предчувствие беды».

Временами тревога полностью лишается тематического оформления. На этом этапе существенно нарастают собственно депрессивные проявления, доходящие до витализации аффекта. Резко нарушается сон, аппетит, появляются вегетативные нарушения. Реальные проблемы утрачивают свою значимость перед ожиданием чего-то непонятного, неизвестного. На этом фоне происходит формирование продуктивной шизофренической симптоматики, кристаллизация бреда или появление галлюцинаторной симптоматики.

- *симптоматика астенического круга*

На первом этапе наиболее выражено когнитивное снижение (требуется перечитывать текст, смысл бытовых разговоров «доходит» не сразу, затруднения в восприятии зрительной информации). Далее сами пациенты отмечают снижение продуктивности в учебе, работе, сужается круг интересов, контакты ограничиваются как со знакомыми, так и с близкими людьми. У некоторых пациентов на этом фоне формируются сенесто-ипохондрические нарушения. При этом отмечают необычные ощущения в голове — «тяжелая, ватная голова», «что-то сжимает голову», усиливается физическая слабость. Из инсомнических нарушений чаще встречается повышенная сонливость в течение дня. Больные тяжело переживают свою неполноценность, формируются идеи малоценности, бесперспективности. Фон настроения снижается, появляются тревожные включения, но ведущим аффектом остается апатия. Первичные процессуальные нарушения подступают исподволь и определяются сочетанием как продуктивных, так и негативных расстройств.

Развитие аффективных симптомов, вне зависимости от их клинических проявлений с одной стороны отражает психологическую реакцию на приближающееся обострение, с другой — биологический процесс, лежащий в основе развития

описываемых симптомов и шизофренической (продуктивной и негативной) симптоматики.

С позиций ранних терапевтических интервенций интерес представляет продромальная фаза заболевания, когда своевременное лечение может предотвратить развитие развернутого психотического эпизода или снизить тяжесть психотической симптоматики. Целесообразность того или иного терапевтического подхода зависит от наличия базовой психотропной терапии. В случаях, когда развитие депрессии происходит на фоне приема антипсихотиков первой генерации, целесообразно снижение дозы или замена на АВГ.

**Депрессия на остром этапе шизофрении.** Депрессивная симптоматика может сочетаться с острой психотической симптоматикой в структуре шизофренического приступа. По данным различных исследований отмечается высокая представленность (42–67%) депрессивных нарушений в период обострения шизофренического процесса (Uphthegrove R. et al., 2017). Столь высокая представленность депрессивных проявлений во время обострения шизофрении определяется тем, что депрессия является интегральной частью шизофрении. Соответственно, в период активности болезненного процесса увеличивается вероятность формирования как продуктивных симптомов, так и депрессии.

При этом соотношение депрессивных и собственно шизофренических симптомов может быть различным. С учетом клинической картины можно выделить 2 основных типа развития депрессии в структуре острого приступа шизофрении:

1. *В первой группе пациентов наравне с выраженностью параноидной симптоматики четкое звучание получает аффективный симптомокомплекс.* У большинства пациентов ведущим в клинической картине является тревожный аффект, сопровождающийся снижением настроения и вегетативными депрессивными проявлениями. Параноидная симптоматика определяется бредовыми идеями отношения и преследования, которые тесно сплетаются с депрессивными идеями малоценности. В ряде случаев у пациентов регистрируются элементы острого чувственного бреда. В этой группе пациентов при всем многообразии продуктивных процессуальных нарушений отмечается их соответствие ведущему аффекту. Проявления негативного симптомокомплекса у этой группы больных представлены не слишком выразительно. В этом случае клиническая картина в большей степени определяется взаимодействием продуктивных и аффективных симптомов. О выраженности негативных нарушений на остром этапе болезни в этих группах судить не представляется возможным, т. к. создается впечатление о перекрытии негативных нарушений лидирующим в клинической картине психопатологическим симптомокомплексом.

2. *Во второй группе в аффективной симптоматике ведущим выступает апато-анергический аффект.* В этой группе пациентов потенцирующие коморбидные отношения возникают между аффектом и негативным симптомокомплексом. В этом случае преобладает усиление выраженности только негативных нарушений. Аффективная симптоматика остается лишенной витальной окраски, размытой, монотонной, на уровне субсиндромальных проявлений. Позитивная

симптоматика мало взаимодействует с аффективным симптомокомплексом, она остается обособленной. Обращает на себя внимание то, что больные остаются безучастными даже при выразительной тематике бреда, включающей идеи преследования и воздействия, мысли о переоценке своей личности.

**Депрессия на постприступном этапе шизофрении.** Учет аффективных характеристик психопатологического состояния пациентов во время ремиссии представляется важным для разработки лечебно-реабилитационных мероприятий в психиатрии. Такой подход предполагает наличие в ремиссии аффективных симптомов как остаточных нарушений общего патологического процесса.

По мнению большинства исследователей, именно на постприступном этапе течения шизофренического процесса существует наибольшая вероятность развития депрессивных состояний (Uphthegrove R. et al., 2017).

В отечественной литературе депрессии при шизофрении, не сопровождающейся психотическими нарушениями на данном этапе ее течения, нередко обозначают как постпроцессуальные депрессии и разделяют на постпсихотические и постшизофренические. Предложены дифференциальные критерии этих депрессий. Так, постпсихотическая депрессия возникает в период становления ремиссии непосредственно после редукции острого психотического приступа. Постшизофреническая депрессия развивается на более позднем этапе течения заболевания, не менее чем через 6 месяцев после редукции продуктивной симптоматики в период окончательной «остановки» и стабилизации процесса (Смулевич А. Б., Дубицкая Э. Б. 2013).

В англоязычной литературе наиболее принятым является термин «депрессия при хронической стабильной шизофрении (chronic stable schizophrenia) (Uphthegrove R. et al., 2017), что дает возможность рассмотрения депрессии в качестве индикатора активности шизофренического процесса.

Однако в связи со сложностью вопроса, неоднозначностью диагностических инструментов необходимо признать отсутствие в настоящее время единой классификации постпроцессуальных депрессий.

### **Особенности терапевтического подхода**

Препаратами первого выбора при лечении шизофрении рассматриваются атипичные антипсихотики (Мосолов С. Н., Кортеше Л., Брессан Р. А. и соавт., 2013; Rybakowski J. K., Vansteelandt K., Szafranski T. et al., 2012). Изначально использование антипсихотических препаратов было направлено преимущественно на купирование проявлений психотической симптоматики, однако с появлением антипсихотиков второй генерации и расширением терапевтического потенциала препаратов в последнее время все больше внимания уделяется их влиянию на депрессивную симптоматику (Мосолов С. Н., Кортеше Л., Брессан Р. А. и соавт., 2013). Так имеются сведения об эффективности применения азенапина в терапии депрессивной симптоматики у больных шизофренией (Мосолов С. Н., Кортеше Л., Брессан Р. А. и соавт., 2013).

Исследования влияния антипсихотических препаратов на депрессивную симптоматику в первый острый психотический приступ шизофрении у 498 пациентов

показали, что антипсихотики второго поколения (оланзапин, рисперидон, кветиапин, zipразидон) имели более выраженный антидепрессивный эффект при сравнении с препаратами первого поколения (галоперидол) (Rybakowski J. K., Vansteelandt K., Szafranski T. et al., 2012). При этом авторам не удалось выявить значимых различий по антидепрессивной эффективности среди отдельных атипичных антипсихотиков.

Сравнительное исследование антидепрессивного эффекта клозапина при шизофрении на выборке из 89 пациентов показало, что таковой был выше, чем у кветиапина, но сравним с показателями для оланзапина и рисперидона (Nakajima S., Takeuchi H., Fervaha G. et al., 2015). Интересно, что авторы связывают большую эффективность клозапина в сравнении с кветиапином именно с лучшим влиянием на депрессивную симптоматику (сниженное настроение, чувство вины, безысходности), а не более интенсивным антипсихотическим эффектом.

Одной из важных проблем использования антипсихотиков в лечении коморбидных депрессии и шизофрении является спектр побочных эффектов фармакотерапии. И депрессия, и шизофрения существенно повышают риск развития метаболического синдрома, который становится еще выше при применении ряда антипсихотических препаратов (Kucerova J., Babinska Z., Horska K. et al., 2015). Антипсихотические препараты являются одной из основных причин медикаментозного повышения показателей пролактина (Ajmal A., Joffe H., Nachtigall L. B., 2014). Высокие показатели пролактина сопряжены с целым рядом выраженных побочных эффектов (гипогонадизмом, нарушениями либидо, остеопорозом), что может значимо сказываться на качестве жизни пациентов и усугублять проявления депрессивной симптоматики (Ajmal A., Joffe H., Nachtigall L. B., 2014). Ряд авторов также высказывает предположение о прямой взаимосвязи депрессивной симптоматики и показателей пролактина и параллелизме уровня гиперпролактинемии и тяжести депрессии, в частности, повышении риска суицида (Бубнова Ю. С., Дорофейков В. В., Мазо Г. Э., Петрова Н. Н., 2012; Мазо Г. Э., Никифорова Ю. С., Щедрина Л. В., 2015). Также данные исследований показали, что стимуляция серотониновых рецепторов способна повышать секрецию пролактина (Ajmal A., Joffe H., Nachtigall L. B., 2014). В наибольшей степени данный эффект выражен у сертралина и хотя данные о воздействии других селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) на показатели пролактина достаточно вариабельны — использование комбинации антипсихотических препаратов и антидепрессантов связано с повышением риска развития гиперпролактинемии (Горобец Л. Н., Мазо Г. Э., 2017). В связи с этим одной из ключевых задач в подборе терапии становится выбор антипсихотика с выраженной антидепрессивной активностью, но минимальным риском метаболических побочных эффектов. К подобным препаратам относится, например, zipрасидон.

**Zipрасидон** — атипичный антипсихотик с высокой аффинностью к  $D_2$ -,  $D_3$ -дофаминовым рецепторам,  $5HT_{1A}$ -,  $5HT_{1D}$ -,  $5HT_{2A}$ -,  $5HT_{2C}$ -серотониновым рецепторам и средней аффинностью к  $H_1$ -гистаминовым рецепторам и адренергическим-альфа рецепторам. Zipрасидон также умеренно ингибирует обратный

захват серотонина и норэпинефрина. Агонизм препарата к 5HT<sub>1A</sub>-рецепторам, антагонизм к 5HT<sub>1D</sub> и 5HT<sub>2C</sub> и ингибирование обратного захвата серотонина и норэпинефрина в совокупности рассматриваются как основные механизмы влияния зипрасидона на негативную и депрессивную симптоматику (Zhao T., Park T. W., Yang J. C. et al., 2012). Зипрасидон эффективен не только в отношении продуктивной и негативной симптоматики шизофрении, но и депрессии (Мазо Г.Э., Горобец Л.Н., 2017). Интересно, что в то время как исследования по аугментации зипрасидоном СИОЗС при лечении тревожной депрессии показали положительные результаты в сравнении с плацебо (Papakostas G.I., Fava M., Baer L. et al., 2015), монотерапия препаратом у пациентов с тревожной депрессией не оказалась достаточной эффективной (Heo J.Y., Jeon H.J., Fava M et al., 2015). Авторы связывают это с ингибированием зипрасидоном обратного захвата дофамина и активацией его выделения в префронтальной коре. По их мнению, подобная нейромедиаторная активность препарата может способствовать редукции депрессивной симптоматики только при наличии выраженного психомоторного компонента, который чаще представлен именно при сочетании депрессии и шизофрении (Jeon H.J., Fava M., Mischoulon D. et al., 2014).

Зипрасидон характеризуется сниженным риском развития ЭПС и связанной с ней вторичной депрессивной симптоматики (Lako I.M., Bruggeman R., Knegtering H. et al., 2012) и низкой частотой повышения пролактина и низкой-средней частотой риска развития гиперпролактинемии (Peuskens J., Pani L., Detraux J. et al., 2014). Кроме того, отмечены положительные изменения ряда метаболических показателей (снижение веса, уменьшение окружности талии и бедер, глюкозы крови и уровня АЛТ) (Kim S. W., Shin I. S., Kim J. M. et al., 2010). Основным побочным эффектом зипрасидона является удлинение интервала QT на ЭКГ. Так же чаще других встречаются гипотензия и седация (Taylor D., Paton C., Kapur S., 2009).

Таким образом, препарат может быть использован для лечения шизофрении с умеренными депрессивными проявлениями у пациентов с неблагоприятной переносимостью типичных нейролептиков, однако рекомендовано оценивать данные ЭКГ до принятия решения о назначении препарата и контролировать этот показатель в процессе терапии.

**Оланзапин** является соединением на основе бензодиазепина (тиенобензодиазепин) и обладает сродством к широкому спектру рецепторов головного мозга: 5-HT<sub>2A/2C</sub>-, 5-HT<sub>3</sub>-, 5-HT<sub>6</sub>-серотониновым рецепторам, D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-, D<sub>4</sub>-, D<sub>5</sub>-дофаминовым рецепторам, блокирует M<sub>1-5</sub>-холинорецепторы; также обладает сродством к α<sub>1</sub>-адрено- и H<sub>1</sub>-гистаминовым рецепторам. *In vivo* и *in vitro* оланзапин обладает более выраженным сродством и активностью по отношению к 5-HT<sub>2</sub>-серотониновым рецепторам по сравнению с D<sub>2</sub>-дофаминовыми рецепторами.

Оланзапин по своему влиянию на продуктивные симптомы шизофрении мало отличается по силе от нейролептиков первой генерации. Эффект оланзапина в отношении депрессии оказался независим от редукции психотических симптомов (Tollefson G. D., Sanger T. M., Lu Y., 1998). Отмечено, что оланзапин имеет преимущества перед рисперидоном в купировании депрессии, а рисперидон более

эффективен по сравнению с галоперидолом в терапии аффективных нарушений при шизофрении (Peuskens J., Van Baelen B., De Smedt C., Lemmens P., 2000). Основными побочными эффектами данного препарата являются повышение массы тела, нарушение липидного спектра, что ограничивает возможность его применения у пациентов с риском формирования метаболических расстройств (Мазо Г.Э., Кибитов А.О., 2016).

Кветиапин относится к группе препаратов — производных дибензотиазепина. Кветиапин и его активный метаболит норкветиапин обладают широким рецепторным профилем. Антипсихотический эффект определяется блокадой дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов мезолимбических нервных путей. Антидепрессивный эффект определяется селективным угнетением обратного захвата норадреналина, частичным агонизмом 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов, а также антагонизмом пресинаптических α<sub>2</sub>-, 5-HT<sub>2C</sub>- и 5-HT<sub>7</sub>-рецепторов (Bortnick B., El-Khalili N., Banov M. et al., 2011).

Кветиапин используется при лечении широкого круга психических заболеваний, включая аффективные (Мазо Г.Э., 2003; Mauri M. C. et al., 2016).

Основные побочные эффекты кветиапина: сухость во рту, сонливость, понижение артериального давления, головокружение, повышение массы тела (Rummel-Kluge C., Komossa K., Schwarz S. et al., 2010). Данный препарат может быть препаратом первого выбора в случае заметной выраженности аффективных симптомов в структуре шизофрении, при умеренной выраженности продуктивных симптомов.

**Амисульприд** является селективным антагонистом D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> рецепторов, причем связывается с ними только на поверхности клеточной мембраны, избегая внутриклеточных рецепторов. Отличается от большинства АВГ также тем, что не имеет аффинитета к серотонинэргическим, α-адренэргическим, гистаминовым и мускариновым рецепторам.

Имеются данные, что амисульприд обладает достаточно быстрым влиянием на позитивную симптоматику (оценивалась эффективность в первые 2 и 4 недели) (Mortimer A. M., 2009). Так же препарат позиционируется как благоприятно влияющий на негативную симптоматику, существует достаточно большое количество исследований, подтверждающих эти данные (Leucht S., 2004; Mortimer A. M., 2009).

В отношении депрессивных симптомов амисульприд в малых дозах (до 100 мг) активен в ситуациях дистимии и легкой депрессии (Zanardi R., Smeraldi E., 2006). Также существуют прямые доказательства эффективности амисульприда в отношении депрессии в структуре острого эпизода шизофрении (Peuskens J., Moller H., Pusch A., 2002), причем с большей по сравнению с рисперидоном, галоперидолом, а так же по сравнению с оланзапином (Vanelle J-M., Douki S., 2006).

Основным побочным эффектом препарата является гиперпролактинемия (Taylor D., Paton C., Kapur S., 2009).

Данный препарат рекомендуется пациентам с аффективными нарушениями в структуре приступов, для замедления развития негативных симптомов, его следует выбирать при плохой переносимости других атипичных антипсихотиков, с ограничениями при имеющихся данных о ранее возникавшей гиперпролактинемии.

**Луразидон** — препарат представляет собой производное бензизотиазола. Является сильным антагонистом D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, с высоким аффинитетом к 5-HT<sub>7</sub> рецепторам, а так же является частичным агонистом 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов.

Относительно недавний препарат одобрен для лечения шизофрении (в дозах 40–160 мг/сут), а так же для лечения депрессии при БАР I типа (в дозах 20–120 мг/сут) как монотерапия, и как дополнительная терапия.

По влиянию на симптомы шизофрении луразидон несколько эффективнее по сравнению с кветиапином в пролонгированной форме (Loebel A., Cucchiaro J., Xu J. et al., 2013) и обладает сходной эффективностью по сравнению с рисперидоном (Citrome L., Cucchiaro J., Sarma K. et al., 2012).

При сравнении частоты рецидивов у пациентов с шизофренией, луразидон оказался более эффективен в этом отношении, чем кветиапин в 12-месячном исследовании (Loebel A., Cucchiaro J., Xu J. et al., 2013).

В исследовании среди стабильных пациентов с шизофренией луразидон в дозе 120 мг/сутки показал такую же эффективность, как и zipрасидон 160 мг/сутки (Cucchiaro J., Potkin S., Ogasa M. et al., 2009).

В отношении симптомов депрессии в рамках шизофрении нет исследований, касающихся луразидона. Однако препарат исследован и показан при биполярной депрессии как в качестве монотерапии, так и в виде дополнительной терапии к вальпроатам или литию (Citrome L., Cucchiaro J., Sarma K. et al., 2012).

Луразидон практически не влияет на массу тела, изменения метаболизма глюкозы, липидного спектра и показателей ЭКГ (Citrome L., Cucchiaro J., Sarma K. et al., 2012; Loebel A., Cucchiaro J., Xu J. et al., 2013). Отмечается умеренное дозозависимое повышение пролактина во время приема луразидона, однако реже, чем при приеме галоперидола и рисперидона (Loebel A., Cucchiaro J., Xu J. et al., 2013). Так же к заметным побочным эффектам препарата относятся тошнота, акатизия и сонливость (Citrome L., Ketter T. A., Cucchiaro J., Loebel A., 2014). Таким образом, луразидон может быть применен при шизофрении с симптомами депрессии.

**Карипразин** является производным пиперазина. Частичный агонист D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> рецепторов, а так же 5HT<sub>1A</sub> 5HT<sub>2B</sub> и 5HT<sub>2A</sub> серотониновых рецепторов. Используется в дозе 3–12 мг/сутки. За счет длительного периода полувыведения карипразина (2–6 дней) и его метаболитов (до 3-х недель) срок его действия при постоянном приеме продолжается около 1 месяца (Roberts R. J., Findlay L. J., El-Mallakh P.L. et al., 2016). Это важно учитывать и при оценке эффективности и при отмене препарата.

Действие препарата показывает умеренную эффективность при купировании острого приступа шизофрении и в качестве поддерживающей терапии, сравнимую с арипипразолом и менее выраженную, чем у рисперидона. Считается, что за счет сродства с D<sub>3</sub> рецепторами, карипразин обладает прокогнитивным и антидепрессивным эффектами (Papp M., Gruca P., Lasoń-Tyburkiewicz M. et al., 2014), а так же способен ослаблять негативные симптомы шизофрении (Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al., 2017).

Препарат одобрен FDA для лечения шизофрении, для лечения биполярного расстройства, причем всех его стадий: маниакального состояния, смешанного состояния, депрессивного состояния (Stahl S. M., Laredo S., Morrissette D. A., 2020), а также ведутся исследования по поводу униполярной депрессии.

Побочные эффекты карипразина практически не отличался от эффектов плацебо в отношении метаболических симптомов, изменений ЭКГ, гиперпролактинемии (Citrome L., 2013).

Препарат может быть использован для лечения шизофрении с аффективными симптомами, у пациентов с доминирующей негативной симптоматикой, при наличии метаболических нарушений, непереносимости нейролептиков первой генерации.

**Применение антидепрессантов.** Наиболее дискуссионный вопрос в терапии пациентов с депрессией в структуре шизофрении — целесообразно ли использование антидепрессантов на фоне приема антипсихотиков. В то время как Американская Психиатрическая Ассоциация (АПА) одобряет использование антидепрессантов у пациентов с шизофренией, Британские методические рекомендации и Общество исследования исходов терапии у пациентов с шизофренией не поддерживают подобную тактику в виду ее недостаточной доказательности (Helfer B., Samara M. T., Huhn M. et al., 2016). В проведенном систематическом обзоре, выполненном The Cochrane Collaboration, указано, что хотя комбинация антипсихотиков и антидепрессантов может быть эффективной в лечении депрессивных и негативных проявлений шизофрении, в настоящий момент необходимы новые исследования данного вопроса, т. к. малое количество проведенных не позволяет достоверно ни подтвердить, ни опровергнуть это предположение (Мазо Г.Э., Иванов М. В., Горбачев С. Е., 2007).

Антидепрессанты при этом остаются одной из наиболее широко используемых групп препаратов у пациентов с шизофренией. Именно такую терапевтическую тактику достаточно часто выбирают практические врачи. Антидепрессанты применяются в терапии у 11–40% пациентов с шизофренией (Мазо Г.Э., Горбачев С. Е., 2009).

В научной литературе до сих пор активно обсуждается ряд вопросов, основной из которых — повышают ли антидепрессанты риск рецидива психотических симптомов у пациентов с шизофренией (Мазо Г.Э., Иванов М. В., Горбачев С. Е., 2007).

Необходимо признать, что информации об эффективности и рисках применения антидепрессантов у этой категории пациентов остается достаточно противоречивой для терапии хронической стадии заболевания и весьма ограничена для оценки целесообразности их применения в периоды острых психотических приступов. Мета-анализ 82 исследований Helfer и соавт. по оценке эффективности аугментации антипсихотической терапии при шизофрении антидепрессантами показал, что подобный подход был эффективен в отношении депрессивной и негативной симптоматики, но выраженность эффекта была невелика (Helfer B., Samara M. T., Huhn M. et al., 2016). Наибольшая эффективность отмечалась в исследованиях, в которые изначально входили пациенты с выраженной депрессивной



и негативной симптоматикой. При этом аугментация терапии антидепрессантами не была сопряжена с существенным повышением риска побочных эффектов и усиления психотических симптомов. Также отмечено, что ни в одном исследовании не проводилось четкой дифференциации первичной, вторичной негативной и депрессивной симптоматики.

Мета-анализ Gregory и соавт. более сосредоточен на использовании антидепрессантов именно для терапии депрессии при шизофрении (Gregory A., Mallikarjun P., Upthegrove R., 2017). Его результаты показали, что снижение выраженности депрессивной симптоматики на 50% и клиническая оценка «отсутствие депрессии» чаще сопряжены с аугментацией антипсихотической терапии антидепрессантами. Однако авторы также отмечают, что полученные результаты не сильно отличались от показателей плацебо и психотерапевтических методик, а выборки в исследованиях были очень гетерогенны, что сильно затрудняло интерпретацию данных.

Несмотря на отсутствие подробных данных об эффективности использования антидепрессантов у пациентов с шизофренией, систематический анализ и мета-обзор показали, что в большинстве случаев их применение было безопасным и не сопряжено с повышением риска рецидива психотической симптоматики и развитием побочных эффектов (Helfer B., Samara M. T., Huhn M. et al., 2016). Более того, авторами было отмечено, что при использовании антидепрессантов в периоды обострения психотическая симптоматика редуцировалась даже несколько быстрее, что могло быть сопряжено с положительным влиянием препаратов на аффективную сферу.

Таким образом, существующие опасения комбинированного использования СИОЗС и атипичных антипсихотиков, по всей вероятности, несколько преувеличенны. Во-первых, СИОЗС различаются по способности ингибировать систему цитохрома P450 (Андрусенко М. П., Морозова М. А., 2001). Во-вторых, фармакокинетические исследования показывают, что все СИОЗС в терапевтических дозировках не вызывают клинически значимых изменений концентрации антипсихотиков в плазме крови, и их сочетанное применение допустимо (Potkin S. G., Thyrum P. T., Alva G. et al., 2002). Кроме того, аугментация атипичными антипсихотиками антидепрессивной терапии является одним из методов выбора при лечении психотических и терапевтически-резистентных депрессий. Ни в одном из исследований комбинированного применения антидепрессантов и антипсихотиков не описывается большая частота обострения психотической симптоматики. Более того, имеются данные об эффективном применении антидепрессантов группы СИОЗС при лечении острого приступа шизофрении. Например, при лечении острого приступа шизофрении в группе пациентов, получавших оланзапин и флувоксамин, по сравнению с сочетанием оланзапин и плацебо. Различий в побочных эффектах между группами зарегистрировано не было (Chaichan W., 2004).

Малое количество репрезентативных клинических исследований использования антидепрессантов у пациентов с шизофренией является причиной спорных взглядов о целесообразности их применения. Именно поэтому современные

алгоритмы не рассматривают комбинацию антидепрессантов с антипсихотиками в качестве терапии первого выбора у пациентов с депрессией в структуре шизофрении. Это ведет к активному поиску альтернативных терапевтических подходов. Так в исследованиях было показано, что циклическая трансмагнитная стимуляция по своим тимоаналептическим свойствам была сопоставима с традиционными методами психофармакотерапии депрессий при шизофрении, обладала действием на проявления негативных симптомов и улучшала когнитивные нарушения (Маслеников Н. В., Цукарзи Э. Э., Мосолов С. Н., 2013).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время имеются данные о возможностях эффективной терапии депрессивной симптоматики при шизофрении. Однако несмотря на растущее количество исследований, многие вопросы в указанной области до сих пор остаются дискуссионными и требуют дополнительного изучения. Сегодня не вызывает сомнений, что депрессивные состояния, формирующиеся у пациентов с шизофренией, весьма гетерогены и в их развитии задействованы разнообразные патофизиологические механизмы. Нельзя исключить существенную роль в их развитии и побочных эффектов антипсихотических препаратов. Увеличение числа рандомизированных контролируемых исследований с приоритизацией адекватных методов оценки депрессивной симптоматики в динамике терапии может помочь лучше оценить эффективность и безопасность тех или иных терапевтических подходов. В свою очередь новые исследования этиопатогенетических взаимосвязей депрессии и шизофрении могут способствовать выделению новых «мишеней» терапевтического воздействия.

### Список литературы

1. Андрусенко М. П., Морозова М. А. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2001; 36(1): 4–9.
2. Бубнова Ю. С., Дорофейков В. В., Мазо Г. Э. и др. К вопросу о механизмах развития депрессии при шизофрении. Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. 2012; 14(4): 21–26.
3. Бутома Б. Г., Мазо Г. Э., Дубинина Е. Е. и соавт. Роль иммунного воспаления в механизмах формирования депрессии при шизофрении. Психическое здоровье. 2016; 10: 36–49.
4. Горобец Л. Н., Мазо Г. Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2017; 1: 63–69.
5. Мазо Г. Э. Влияние терапии сероквелем на депрессивную симптоматику в структуре шизофрении. Психиатрия и психофармакотерапия. 2003; 5(6): 259–262.
6. Мазо Г. Э. Депрессия как осевой симптом шизофрении. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2005; 36(2): 23–26.
7. Мазо Г. Э. Влияние депрессии на течение шизофрении. Психиатрия и Психофармакотерапия. 2006; 3: 22–24.

8. Мазо Г.Э., Горбеец Л.Н. Замена антипсихотика как метод предотвращения формирования резистентности при шизофрении. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2017; 3: 74–78.
9. Мазо Г.Э., Горбачев С.Е. Депрессия при шизофрении: опыт и подходы практических врачей к диагностике и терапии. Социальная и клиническая психиатрия. 2009; 19(4): 5–15.
10. Мазо Г.Э., Иванов М.В., Горбачев С.Е. Место современных антидепрессантов в лечении шизофрении: актуальный взгляд на проблему. Психиатрия и Психофармакотерапия. 2007; 9(6): 30–33.
11. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Риск-менеджмент метаболических нарушений при использовании антипсихотиков. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016; 3: 98–102.
12. Мазо Г.Э., Никифорова Ю.С., Щедрина Л.В. Влияние депрессии при шизофрении на уровень BDNF. Психиатрия и Психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2015; 17(1): 12–17.
13. Маслеников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Депрессии при шизофрении: оценка когнитивных функций в динамике при лечении транскраниальной магнитной стимуляцией. Социальная и клиническая психиатрия. 2013; 23(1): 5–11.
14. Мосолов С.Н., Кортезе Л., Брессан Р.А. и соавт. Лечение шизофрении: клинический опыт применения азенапина. Социальная и клиническая психиатрия. 2013; 2: 61–66.
15. Смулевич А.Б., Дубицкая Э.Б. Транснозологическая ритмологическая модель депрессий (к проблеме систематики аффективных расстройств). Психиатр. и психофармакотер. 2013; 15: 5.
16. Ajmal A., Joffe H., Nachtigall L. B. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. Psychosomatics. 2014; 55(1): 29–36.
17. Al-Hakeim H.K., Al-Rammahi D.A., Al-Dujaili A.H. IL-6, IL-18, sIL-2r, and TNF proinflammatory markers in depressed and patients with schizophrenia patients who are free of overt inflammation. J. Affect. Disord. 2015; 182: 106–14.
18. Anderson G., Maes M., Berk M. Schizophrenia is primed for an increased expression of depression through activation of immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and tryptophan catabolite pathways. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2013; 42: 101–114.
19. Anticevic A., Schleyfer C., Youngsun T.C. Emotional and cognitive dysregulation in schizophrenia and depression: understanding common and distinct behavioral and neural mechanisms. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2015; 17(4): 421–434.
20. Benros M.E., Nielsen P.R., Nordentoft M. et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. Am. J. Psychiatry. 2011; 168(12): 1303–1310.
21. Bortnick B., El-Khalili N., Banov M., Adson D., Datto C., et al. Efficacy and tolerability of extended release quetiapinefumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study. J. Affect Disord. 2011; 128: 83–94.
22. Castle D.J., Slott Jensen J.K. Management of depressive symptoms in schizophrenia. Clin. Schizophr. Relat. Psychoses. 2015; 9(1): 13–20.
23. Chaichan W. Olanzapine plus fluvoxamine and olanzapine alone for the treatment of an acute exacerbation of schizophrenia. Psychiatry Clin. Neurosci. 2004; 58(4): 364–368.
24. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy. Adv. Therap. 2013; 30(2): 114–126.
25. Citrome L., Cucchiario J., Sarma K., Phillips D., Silva R., Tsuchiya S. et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. Int. Clin. Psychopharmacol. 2012; 27: 165–176.

26. *Citrome L., Ketter T. A., Cucchiaro J., Loebel A.* Clinical assessment of lurasidone benefit and risk in the treatment of bipolar I depression using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J. Affect Disord.* 2014; 155: 20–27.
27. *Cucchiaro J., Potkin S., Ogasa M., Loebel A.* A double-blind comparison of the safety and efficacy of lurasidone and ziprasidone in clinically stable outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr. Bull.* 2009; 35(1): 342–343.
28. *Duman R. S., Li N., Liu R. J. et al.* Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. *Neuropharmacology.* 2012; 62: 35–41.
29. *Ganzinelli S., Borda E., Sterin-Borda L.* Autoantibodies from schizophrenia patients induce cerebral cox1/iNOS mRNA expression with NO/PGE2/MMP-3 production. *Int. J. Neuro-psychopharmacol.* 2010; 13(3): 293–303.
30. *Gohar S. M., Dieset I., Steen N. E. et al.* Association between serum lipid levels, osteoprotegerin and depressive symptomatology in psychotic disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018; May 2: Epub ahead of print.
31. *Gregory A., Mallikarjun P., Upthegrove R.* Treatment of depression in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry.* 2017; 211(4): 198–204.
32. *van der Heiden W., Könnecke R., Maurer K. et al.* Depression in the long-term course of schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2005; 255(3): 174–184.
33. *Helffer 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; 173(9): 876–886.
34. *Heo J. Y., Jeon H. J., Fava M et al.* Efficacy of ziprasidone monotherapy in patients with anxious depression: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential-parallel comparison trial. *Journal of Psychiatric Research.* 62: 56–61.
35. *Javitt D. C.* Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 2010; 47: 4–16.
36. *Jeon H. J., Fava M., Mischoulon D. et al.* Psychomotor symptoms and treatment outcomes of ziprasidone monotherapy in patients with major depressive disorder: a 12-week, randomized, double-blind, placebocontrolled, sequential parallel comparison trial. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2014; 29: 332e8.
37. *Kim S. W., Shin I. S., Kim J. M. et al.* Effectiveness of switching from aripiprazole to ziprasidone in patients with schizophrenia. *Clin. Neuropharmacol.* 2010; 33(3): 121–125.
38. *Kucerova J., Babinska Z., Horska K. et al.* The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.* 2015; 159(2): 208–214.
39. *Kuromitsu J., Yokoi A., Kawai T. et al.* Reduced neuropeptide Y mRNA levels in the frontal cortex of people with schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Res. Gene. Expr. Patterns.* 2001; 1: 17–21.
40. *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; 140: 38–47.
41. *Leucht S.* Amisulpride — A selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004; 7(1): 15–20.
42. *Li X. L., Aou S., Oomura Y. et al.* Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience.* 2002; 113: 607–615.
43. *Loebel A., Cucchiaro J., Xu J., Sarma K., Pikalov A., Kane J. M.* Effectiveness of lurasidone v. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophr Res.* 2013; 147: 95–102.
44. *Maes M., Kubera M., Obuchowiczwa E. et al.* Depression's multiple comorbidities explained by (neuro) inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2011; 32(1): 7–24.

45. *Maes M., Mihaylova I., Kubera M. et al.* IgM-mediated autoimmune responses directed against multiple neoepitopes in depression: new pathways that underpin the inflammatory and neuroprogressive pathophysiology. *J. Affect. Disord.* 2011; 135(1–3): 414–418.
46. *Mauri M. C. et al.* Antidepressant efficacy of the Antipsychotic Quetiapine: Pharmacodynamics and Clinical Data. *Dual. Diagn. Open. Acc.* 2016; 1: 21.
47. *Merritt K., McGuire P., Egerton A.* Relationship between glutamate dysfunction and symptoms and cognitive function in psychosis. *Front. Psychiatry.* 2013; 4: 151.
48. *Miller A. H., Raison C. L.* Are Anti-inflammatory Therapies Viable Treatments for Psychiatric Disorders?: Where the Rubber Meets the Road. *JAMA Psychiatry.* 72(6): 527–528.
49. *Mortimer A. M.* Update on the management of symptoms in schizophrenia: focus on amisulpride. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2009; 5: 267–277.
50. *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. *Schizophrenia research.* 2015; 161: 429–433.
51. *Németh G., Laszlovszky I., Czobor P., et al.* Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2017; 389: 1103–1113.
52. *Ohmori H., Kanayama N.* Immunogenicity of an inflammation-associated product, tyrosine nitrated self-proteins. *Autoimmun. Rev.* 2005; 4(4): 224–229.
53. *Papakostas G. I., Fava M., Baer L. et al.* Ziprasidone Augmentation of Escitalopram for Major Depressive Disorder: Efficacy Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The American journal of psychiatry.* 2015; 172(12): 1251–1258.
54. *Papp M., Gruca P., Lasoń-Tyburkiewicz M., et al.* Attenuation of anhedonia by cariprazine in the chronic mild stress model of depression. *Behav. Pharmacol.* 2014; 25: 567–574.
55. *Peuskens J., Moller H., Puech A.* Amisulpride improves depressive symptoms in acute exacerbations of schizophrenia: comparison with haloperidol and risperidone. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2002; 12(4): 305–310.
56. *Peuskens J., Pani L., Detraux J. et al.* The Effects of Novel and Newly Approved Antipsychotics on Serum Prolactin Levels: A Comprehensive Review. *CNS Drugs.* 2014; 28(5): 421–453.
57. *Peuskens J., Van Baelen B., De Smedt C., Lemmens P.* Effects of risperidone on affective symptoms in patients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology.* 2000; 15(6): 343–349.
58. *Potkin S. G., Thyrum P. T., Alva G. et al.* Pharmacokinetic Study Group. Effect of fluoxetine and imipramine on the pharmacokinetics and tolerability of the antipsychotic quetiapine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 22(2): 174–82.
59. *Roberts R. J., Findlay L. J., El-Mallakh P. L., El-Mallakh R.* Update on schizophrenia and bipolar disorder: focus on cariprazine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2016; 12: 1837–1842.
60. *Rummel-Kluge C., Komossa K., Schwarz S. et al.* Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 2010. 123(2–3): 225–233.
61. *Rybakowski J. K., Vansteelandt K., Szafranski T. et al.* Treatment of depression in first episode of schizophrenia: Results from EUFEST. *European Neuropsychopharmacology.* 2012; 22(12): 875–882.
62. *Samsom J. N., Wong A. H.* Schizophrenia and Depression Co-Morbidity: What We have Learned from Animal Models. *Frontiers in Psychiatry.* 2015; 6: 13.
63. *Siris S. G.* Depression in schizophrenia: perspectives in the era of «atypical» antipsychotic agents. *Am. J. Psychiatry.* 2000; 157: 1379–1389.
64. *Stadlbauer U., Langhans W., Meyer U.* Administration of the Y2 receptor agonist PYY3–36 in mice induces multiple behavioral changes relevant to schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2013; 38: 2446–2455.

65. Stahl S. M., Laredo S., Morrisette D. A. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2020; 10: 2045125320905752.
66. Taylor D., Paton C., Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines*. 10th Edition. London: Informa Healthcare, 2009.
67. Tollefson G. D., Sanger T. M., Lu Y. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1998; 55: 250–258.
68. Umemori J., Takao K., Koshimizu H. et al. ENU-mutagenesis mice with a non-synonymous mutation in Grin1 exhibit abnormal anxiety-like behaviors, impaired fear memory, and decreased acoustic startle response. *BMC ResNotes.* 2013; 6: 203.
69. Uptegrove R., Marwaha S., Birchwood M. Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue? *Schizophr. Bull.* 2017; 43(2): 240–244.
70. Vanelle J-M, Douki S. A double-blind randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 2 months in the treatment of subjects with schizophrenia and comorbid depression. *Eur. Psychiatry.* 2006; 21(8): 523–530.
71. Zanardi R., Smeraldi E. A double-blind, randomised, controlled calinical trial of acetyl-l-carnitine vs. amisulpride in the treatment of dysthymia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006; 16(4): 281–287.
72. Zhao T., Park T. W., Yang J. C. et al. Efficacy and safety of ziprasidone in the treatment of first-episode psychosis: An 8-week, open-label, multicenter trial. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2012; 27: 184–190.

### **Список обозначений и сокращений**

ГГН-ось — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СРБ — С-реактивный белок

ЦНС — центральная нервная система

IL — интерлейкин

NO — оксид азота

TNF — фактор некроза опухолей

TRYCAT — триптофановый катаболитный путь