

Данилов Д.С.¹, Магомедова Д.О.², Мацнева М.Е.²

¹Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова и ²кафедра психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
^{1,2}119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Обоснованность применения антидепрессантов при лечении шизофрении (современный взгляд на проблему с позиции доказательной медицины)

Обсуждается вопрос о рациональности лечения больных шизофренией антидепрессантами. Анализируются результаты исследований эффективности терапии больных с депрессивной, негативной или обсессивно-фобической симптоматикой. Оценивается степень доказанности результатов таких исследований. Отдельно приводятся результаты доказательных исследований эффективности терапии указанных групп больных различными представителями антидепрессантов — селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — и проводится их сопоставление с данными, полученными в обсервационных исследованиях. Акцентируется внимание на критических замечаниях, касающихся недостатков методики и результатов доказательных исследований, проведенных за рубежом. Обрисовываются перспективы дальнейших исследований, посвященных оценке эффективности терапии шизофрении антидепрессантами.

Ключевые слова: антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; шизофрения; депрессия; негативная симптоматика; обсессивно-фобическая симптоматика; доказательная медицина; обсервационные исследования.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Данилов; clinica2001@inbox.ru

Для ссылки: Данилов ДС, Магомедова ДО, Мацнева МЕ. Обоснованность применения антидепрессантов при лечении шизофрении (современный взгляд на проблему с позиции доказательной медицины). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;(8)1:71–81.

The rationale for antidepressants in the treatment of schizophrenia: A modern view on the problem in the context of evidence-based medicine
Danilov D.S.¹, Magomedova D.O.², Matsneva M.E.²

¹S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
²Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021

The paper discusses whether antidepressant treatment is rational in schizophrenics. It analyzes the results from trials evaluating the efficiency of the therapy in patients with depressive, negative, or obsessive-phobic symptoms. The validity of results of these trials is assessed. The results of demonstrative trials of the efficiency of therapy with different representatives of antidepressants (selective serotonin reuptake inhibitors) in the above patient groups are given separately and compared with the data obtained in observational studies. Emphasis is placed on the criticism of shortages of procedures and results of demonstrative trials conducted in foreign countries. Prospects for further trials evaluating the efficiency of antidepressant therapy for schizophrenia are depicted.

Key words: antidepressants; selective serotonin reuptake inhibitors; schizophrenia; depression; negative symptoms; obsessive-phobic (obsessive-compulsive) symptoms; evidence-based medicine; observational studies.

Contact: Dmitry Sergeevich Danilov; clinica2001@inbox.ru

For reference: Danilov DS, Magomedova DO, Matsneva ME. The rationale for antidepressants in the treatment of schizophrenia: A modern view on the problem in the context of evidence-based medicine. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;(8)1:71–81.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-71-81>

Вопрос о рациональности лечения больных шизофренией антидепрессантами (в комбинации с нейролептиками) является предметом многолетней дискуссии. С момента первых попыток применения такой терапии исследователи делятся на ее сторонников и противников. Несмотря на это, лечение шизофрении антидепрессантами получило очень широкое распространение. Результаты отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о том, что антидепрессанты используются более чем у 30–50% больных [1–3]. Обычно комбинированная терапия (антидепрессантами и нейролеп-

тиками) проводится больным с депрессивной симптоматикой, негативными расстройствами и продуктивными симптомами неаффективного круга¹. Настоящий аналитический обзор посвящен оценке доказанности эффективности применения антидепрессантов при лечении этих групп больных шизофренией на основании обобщения данных, имеющихся в настоящее время.

¹Иногда антидепрессанты пытаются применять для коррекции побочных эффектов нейролептической терапии. Обсуждение этого вопроса оставлено за рамками настоящей статьи.

Применение антидепрессантов для ослабления *депрессивной симптоматики* у больных шизофренией стало популярным вскоре после их введения в клиническую практику. Первоначально обоснованность такой терапии определялась симптоматическим подходом, при котором она рассматривалась в качестве основного метода ослабления тяжести депрессии независимо от ее нозологической принадлежности. «Фармакологические назначения» при шизофренических депрессиях предлагалось проводить «в соответствии с обычными правилами» (в том числе «с учетом соответствия структуры депрессивных нарушений спектру» действия «назначаемых антидепрессантов») [4]. В дальнейшем рациональность применения антидепрессантов стали обосновывать результатами клинических исследований, свидетельствующих об эффективности терапии при депрессии у разных групп больных шизофренией [5–11]. Была установлена зависимость эффективности лечения различными антидепрессантами от клинических особенностей депрессивной симптоматики в период острых приступов болезни (острые депрессивно-параноидные состояния) [12, 13] и лекарственных ремиссий (постшизофренические депрессии) [7, 8]. В последние десятилетия широкому использованию антидепрессантов (особенно за рубежом) способствовали введение «синдромальных» классификаций психической патологии и появление представления о «коморбидности» психических расстройств. Состояние больных шизофренией с депрессивной симптоматикой стало квалифицироваться упрощенно (по сути с синдромальной позицией) в рамках двойного диагноза (например, «шизофрения» и «большая депрессия»), «оправдывающего» применение «двойной» (комбинированной) терапии².

Наряду с точкой зрения о рациональности применения антидепрессантов у больных шизофренией с депрессией часто высказывалось мнение о неоправданности такой терапии. Прежде всего оно относилось к группе больных с депрессивной симптоматикой, развивающейся в период острых психозов (обычно депрессивно-параноидной структуры). Результаты многих исследований свидетельствовали о том, что применение антидепрессантов (особенно трициклических – ТЦА) в таких случаях не только неэффективно, но и способно усиливать тяжесть психотического состояния и увеличивать его длительность [14–16]. Одновременно были получены данные о возможности переоценки высокой эффективности терапии антидепрессантами у больных шизофренией при депрессиях в период лекарственной ремиссии [17] и о высоком риске провокации такой терапией обострения заболевания [18]. Высказывалось мнение, что использование антидепрессантов при лечении больных шизофренией носит сугубо симптоматический характер и основной акцент должен быть сделан на патогенетической терапии, т. е. на применении нейрореплетиков [19].

Поразительно, но введение в психиатрию принципов доказательной медицины и появление результатов исследований, проведенных в соответствии с ними, не только не разрешило длительный спор о рациональности лечения

²Подобный подход непривычен для отечественной психиатрии. Очевидны его схематичность и даже опасность в связи с отходом от понимания нозологического единства психопатологической симптоматики, развивающейся при том или ином психическом расстройстве (в том числе при шизофрении).

больных шизофренией антидепрессантами, но и, напротив, сделало его еще более актуальным. Результаты систематического Кокрейновского обзора, опубликованного в 2002 г. С. Whitehead и соавт. [20], свидетельствуют об отсутствии доказательств, подтверждающих или опровергающих рациональность применения антидепрессантов (имипрамина, дезипрамина, амитриптилина, нортриптилина, бупропиона, миансерина, моклобемида, виллоксазина, сертралина и тразодона) у больных шизофренией с депрессивной симптоматикой. Подобное заключение также было сделано в результате вступительного обзора литературы, подготовленного французскими психиатрами J. Micallef и соавт. в 2006 г. [21]. К сожалению, в течение последних 10 лет новых систематических обзоров или метаанализов оценки эффективности антидепрессантов при лечении депрессий у больных шизофренией опубликовано не было. Исключение составляют несколько метаанализов оценки эффективности терапии отдельными антидепрессантами, например флувоксамином [22], миртазапином и миансерином [23]. Таким образом, результаты современных обобщающих статистических исследований пока не предоставляют новых данных об эффективности применения антидепрессантов и соответствуют данным обобщений литературы, проведенных до широкого распространения принципов доказательной медицины. Например, в 1994 г. участники Ванкуверской конференции, посвященной проблемам шизофрении, сообщили о недоказанности эффективности антидепрессантов при лечении депрессий у больных шизофренией (как в период острых психозов, так и в период лекарственных ремиссий) [18, 24].

Попытки применения антидепрессантов для коррекции *негативной симптоматики* у больных шизофренией были предприняты сразу после создания первых представителей ТЦА и необратимых ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) – имипрамина и ниаламида [25, 26]. В дальнейшем стали широко использоваться гетероциклические антидепрессанты и обратимые ИМАО (пипофезин, мапротилин, метралаиндол³) [27–30]. Отечественными исследователями были установлены особенности их влияния на различные проявления негативных расстройств [28, 29]. Новые надежды на успех в коррекции негативной симптоматики были связаны с появлением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), изучение эффективности которых при лечении больных шизофренией продолжается до сих пор [31]. Появление антидепрессантов последних поколений, прежде всего полуселективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), также сопровождалось попытками их применения для ослабления тяжести негативных расстройств [32]. Однако опыт их использования пока довольно мал. Получены данные, что терапия современными антидепрессантами в большей степени ослабляет аффективные проявления негативной симптоматики, чем волевые нарушения [33]. Эффективность терапии первыми поколениями антидепрессантов – ТЦА и ИМАО – связывалась с их симптоматическим стимулирующим эффектом [27, 28]. Позже рациональность применения антидепрессантов стала объясняться с патогенетических позиций, учитывая представление об их активирующем действии на дофаминер-

³Метралаиндол в настоящее время в России не используется.

гическую и серотонинергическую системы⁴ и теорию развития негативных расстройств вследствие нарушений функции этих нейрхимических систем.

Одновременно с мнением об эффективности использования антидепрессантов для коррекции негативной симптоматики появлялись данные о неэффективности такой терапии [37]. Однако при анализе результатов подобных исследований обращает на себя внимание возможность их погрешности из-за недостаточной чувствительности инструментов («объективных» стандартизированных шкал) при оценке некоторых проявлений негативной симптоматики. Например, они не позволяют оценить выраженность дефектной деперсонализации и других «субъективно ощущаемых» больными проявлений негативных расстройств. Это замечание подтверждается наблюдением, что применение антидепрессантов не приводит к объективному ослаблению тяжести негативных расстройств, но сопровождается улучшением состояния при его самооценке больными [1]. Кроме данных о неэффективности антидепрессантов при лечении больных с негативной симптоматикой, противники такой терапии приводили доводы о ее нерациональности в связи с риском провокации обострения шизофрении и возможности неблагоприятного фармакокинетического взаимодействия антидепрессантов и нейролептиков. Они отвергали мнение о патогенетической направленности действия антидепрессантов при шизофрении, а улучшение состояния некоторых больных объясняли сугубо симптоматическим фактором, например ослаблением тяжести депрессии⁵ (т. е. эффективностью лечения в отношении лишь вторичных негативных расстройств).

Поскольку основой спора между сторонниками и противниками применения антидепрессантов для коррекции негативных расстройств является противоречивость данных отдельных исследований, он может быть разрешен при помощи систематизации накопленного опыта. Однако результаты, полученные в современных метаанализах и систематических обзорах, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, пока не позволяют однозначно судить о рациональности такой терапии. Например, данные С. Rummel-Kluge и соавт. [33], опубликованные в систематическом Кокрейновском обзоре в 2006 г., свидетельствуют лишь о предположительной эффективности антидепрессантов (амитриптилин, миансерин, тразадон, пароксетин, флувоксамин и флуоксетин). Данные, полученные в 2010 г. английскими психиатрами S. Singh и соавт. [37] в метаанализе более двух десятков исследований, свидетельствуют о доказанности эффективности терапии флуоксети-

⁴Этим механизмом нельзя объяснить эффективность антидепрессантов, обладающих преимущественно норадреналинергической активностью (мапротилин), отмеченную рядом отечественных и зарубежных исследователей [28, 34]. В то же время результаты некоторых исследований свидетельствуют о неэффективности применения этих антидепрессантов для ослабления тяжести негативных расстройств [35, 36].

⁵Хорошо известна сложность клинического разграничения негативных расстройств и депрессии в период лекарственной ремиссии при шизофрении [4, 38]. Например, апатическая, адинамическая или астеническая субдепрессии клинически могут быть практически неотличимы от апатического, абулического или астенического вариантов дефицитарной симптоматики.

⁶Ритансерин в настоящее время в России не используется.

ном, ритансерин⁶ и тразадон и недоказанности эффективности применения миртазапина, ребоксетина, миансерина, циталопрама, флувоксамина, пароксетина и сертралина (хотя недоказанность их эффективности может быть связана с недостаточным числом рандомизированных контролируемых исследований — РКИ). Интерес вызывают данные еще одного метаанализа, опубликованного в сентябре 2014 г. североамериканскими психиатрами [39]. Его результаты свидетельствуют об отсутствии доказательств эффективности циталопрама, флувоксамина, миртазапина, дулоксетина, миансерина, бупропиона и ребоксетина при лечении больных с «когнитивными нарушениями» (т. е. симптомами, которые в отечественной психиатрии традиционно расцениваются как проявление негативных расстройств).

Дискуссия о рациональности лечения больных шизофренией антидепрессантами в полной мере относится к вопросу их использования для ослабления тяжести *продуктивных расстройств неаффективного круга*. Известно традиционное мнение об эффективности антидепрессантов при лечении больных шизофренией, состояние которых определяется неврозоподобной (прежде всего, обсессивно-фобической) симптоматикой [4, 27, 28]. Практика такой терапии на различных этапах течения вялотекущей неврозоподобной шизофрении и при обсессивных ремиссиях других форм заболевания широко распространена [40, 41]. Ее рациональность доказывается описанием отдельных клинических наблюдений [42–44], результатами многих открытых исследований [45–50] и единичных исследований, проведенных по принципам доказательной медицины [51]^{7,8}. Однако также получены результаты (в том числе в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях), свидетельствующие о неэффективности такого лечения [55, 56]. В некоторых отечественных исследованиях показано, что степень эффективности терапии различными антидепрессантами зависит от структуры неврозоподобной симптоматики [57–62]. Возможно, такая зависимость объясняет различие результатов исследований (эффективность или неэффективность терапии), при проведении которых использовался формализованный метод оценки состояния больных только при помощи стандартизированных шкал без тонко-

⁷Примечательны непривычные для отечественных психиатров термины, использующиеся авторами ряда зарубежных исследований («антиобсессивная терапия» [43] или «антиобсессивные препараты» [49]). Спорным выглядит подход зарубежных исследователей к нозологической квалификации состояния больных в виде двойного диагноза: «шизофрения коморбидная с обсессивно-компульсивным расстройством» [49], «шизофрения» и «обсессивно-компульсивное расстройство» [50]. Вместе с тем многие зарубежные исследователи используют более традиционную для российской психиатрии характеристику («шизофрения с обсессивной симптоматикой» [47, 51, 52]).

⁸Понятно, что в большинстве таких случаев антидепрессанты применяются в комбинации с нейролептиками. В связи с этим представляет интерес распространяющееся за рубежом мнение о способности атипичных антипсихотических средств, обладающих серотонинергической активностью, провоцировать развитие обсессивно-фобической симптоматики у больных шизофренией [53, 54]. Эта точка зрения делает спорным широко распространенное мнение, в соответствии с которым атипичные нейролептики рассматриваются как средство выбора при лечении обсессивно-фобических расстройств у больных шизофренией.

го клинического анализа вариантов обсессивно-фобической симптоматики. Эффективность терапии антидепрессантами больных шизофренией с обсессивно-фобической симптоматикой пытаются объяснить различными механизмами: серотонинергической теорией патогенеза шизофрении, схожестью функциональных изменений в головном мозге при шизофрении и обсессивно-компульсивном расстройстве и представлением, что развитие обсессивно-фобической симптоматики различного генеза связано с нарушением функционирования серотонинергической системы. Известная концепция патогенетической и синдромальной общности депрессивной и обсессивно-фобической симптоматики вряд ли может объяснить рациональность использования антидепрессантов во всех случаях невротоподобных расстройств у больных шизофренией из-за более сложных механизмов синдромообразования при этом заболевании.

Оценить рациональность использования антидепрессантов при лечении больных шизофренией, состояние которых определяется невротоподобной симптоматикой, с позиции доказательной медицины пока не представляется возможным. Методика строго спланированных клинических исследований имеет существенные недостатки. Например, в одно двойное слепое исследование было включено всего 6 больных [51]. Одновременно число исследований столь мало, что проведение обобщающих их метаанализов и систематических обзоров невозможно. В 2005 г. M. Raj и S. Fagoog [52] представили протокол запланированного ими систематического обзора, одна из задач которого заключалась в оценке эффективности антидепрессантов при лечении «обсессивно-компульсивной» симптоматики у больных шизофренией. Однако его результаты до сих пор не опубликованы.

В настоящее время при лечении шизофрении из всех групп антидепрессантов наиболее часто используются СИОЗС. Это связано с тем, что сила их лечебного эффекта сопоставима с силой лечебного эффекта антидепрессантов других групп (прежде всего, ТЦА и ИОЗСН) при депрессиях легкой и средней тяжести. Именно такие депрессии обычно наблюдаются в клинической картине шизофрении [63]. Одновременно риск развития побочных эффектов и осложнений при применении СИОЗС значительно ниже, чем при использовании других антидепрессантов (особенно ТЦА). Это определяет более благоприятный общий профиль переносимости терапии, низкую вероятность «суммирования» побочных эффектов антидепрессантов и побочных эффектов антипсихотических средств (использующихся в качестве базисной терапии шизофрении) и минимальный риск обострения шизофрении. Последняя особенность терапии СИОЗС чрезвычайно важна из-за известной вероятности усиления тяжести продуктивных (особенно психотических) расстройств у больных шизофренией при лечении антидепрессантами других групп (особенно ТЦА).

Анализ данных литературы свидетельствует об опыте лечения шизофрении всеми представителями СИОЗС. В настоящее время насчитывается 22 строго спланированных исследования (с участием 1098 больных), посвященных сравнению эффективности различных СИОЗС с эффективностью плацебо или других антидепрессантов (см. таблицу). Однако число слепых РКИ эффективности каждого из представителей СИОЗС довольно мало (циталопрам – 6,

сертралин – 5, флувоксамин – 4, флуоксетин – 4, пароксетин – 2, эсциталопрам – 1). Парадоксально, но эффективность терапии при депрессиях, развивающихся при шизофрении, специально изучалась всего в 6 РКИ (сертралин – 4, циталопрам – 1, пароксетин – 1). В подавляющем числе исследований (13 РКИ) оценивалась эффективность терапии в отношении негативной симптоматики (флуоксетин – 4, флувоксамин – 3, циталопрам – 3, сертралин – 1, пароксетин – 1, эсциталопрам – 1). Обращает на себя внимание то, что при изучении эффективности сертралина интерес в большей степени сосредоточен на оценке силы антидепрессивного, а при изучении эффективности других СИОЗС – «антинегативного» действия терапии. В 2 РКИ оценивалась эффективность терапии в отношении когнитивных нарушений (флувоксамин – 1, циталопрам – 1). В 1 РКИ изучалось влияние терапии циталопрамом на выраженность агрессии у хронических больных. Специальных исследований, посвященных изучению эффективности терапии СИОЗС в отношении обсессивно-фобической симптоматики, проведено не было. Только в 1 РКИ, в котором оценивали эффективность терапии флуоксетином в отношении негативных расстройств, дополнительно рассматривали динамику тяжести обсессивно-фобических симптомов [56].

В подавляющем числе исследований (18 РКИ) сравнение эффективности различных СИОЗС проводилось с плацебо. Лишь в 1 РКИ сравнивалась эффективность терапии флувоксамином и мапротилином [36], в 2 – циталопрамом и ребоксетином [75, 76] и в 1 – сертралином и имипраминном [77]. Интересно, что норадреналинергические антидепрессанты (мапротилин и ребоксетин) были выбраны в качестве средств сравнения не случайно. Изначально предполагая более высокую эффективность терапии СИОЗС (по сравнению с норадреналинергическими антидепрессантами), исследователи пытались доказать участие серотонинергической системы в патогенезе негативных расстройств. Эта попытка увенчалась успехом при сравнении эффективности лечения флувоксамином и мапротилином и оказалась безуспешной при сравнении эффективности терапии циталопрамом и ребоксетином. Поразительно, но сравнение эффективности терапии различными представителями СИОЗС было проведено лишь в единственном РКИ. Итальянские психиатры А.С. Rusconi и соавт. [85] сравнивали эффективность флувоксамина и пароксетина при коррекции негативных расстройств. Были обследованы больные, которые в качестве основной терапии принимали оланзапин. Ослабление тяжести негативных расстройств наблюдалось после присоединения к терапии оланзапином обоих антидепрессантов. Однако большее улучшение состояния отмечалось в группе пациентов, получавших флувоксамин. Других сравнительных исследований эффективности различных СИОЗС, результаты которых можно признать высокондежными с точки зрения доказательной медицины, не проводилось.

Обобщение результатов исследований эффективности СИОЗС при лечении больных шизофренией, состояние которых определяется *депрессивной симптоматикой*, свидетельствует о пользе такой терапии в период лекарственной ремиссии или при непрерывном хроническом течении болезни. Из 6 РКИ, специально посвященных изучению этого вопроса, положительные результаты лечения были получены в 4 (сертралин – 3, циталопрам – 1). Причем в 1 исследовании

Год исследования, источник	Число больных**	Длительность терапии**	Доза СИОЗС***	Средство сравнения	Основные результаты
ФЛУВОКСАМИН					
1992 [64]	30	5 нед	До 100 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести негативных расстройств при лечении флувоксамином. Отсутствие различий в динамике тяжести депрессии****
1998 [36]	25	6 нед	До 100 мг/сут	Мапротилин	То же
2000 [65]	53	6 нед	До 100 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести негативных расстройств при лечении флувоксамином
2012 [66]	48	12 нед	150 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести когнитивных нарушений при лечении флувоксамином. Отсутствие различий в динамике тяжести депрессии и негативных расстройств****
ФЛУОКСЕТИН					
1994 [67]	34	12 нед	20 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести негативных расстройств при лечении флуоксетином. Большее ослабление тяжести депрессии при лечении флуоксетином****
1995 [68]	41	6 нед	20 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести негативных расстройств при лечении флуоксетином. Отсутствие различий в динамике тяжести депрессии****
1996 [56]	33	8 нед	До 80 мг/сут	Плацебо	Отсутствие различий в динамике тяжести негативных, «обсессивно-компульсивных» расстройств и депрессии
2000 [69]	32	8 нед	До 80 мг/сут	Плацебо	Отсутствие различий в динамике тяжести негативных расстройств
ЦИТАЛОПРАМ					
1995 [70]	19****	48 нед	20–60 мг/сут	Плацебо	Меньшая частота эпизодов агрессии в период лечения циталопрамом
1996 [71]	90	12 нед	До 40 мг/сут	Плацебо	Отсутствие различий в динамике тяжести негативных расстройств
2005 [72]	19****	24 нед	40 мг/сут	Плацебо	Отсутствие различий в динамике тяжести когнитивных нарушений
2009, 2010 [73, 74]	198	12 нед	До 40 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести депрессии при лечении циталопрамом. Большее ослабление тяжести негативных расстройств при лечении циталопрамом****
2013 [75]	58	4 нед	?*****	Плацебо Ребоксетин	Отсутствие различий в динамике тяжести негативных расстройств и депрессии
2014 [76]	90	6 мес	?*****	Плацебо Ребоксетин	Отсутствие различий в динамике тяжести негативных расстройств
СЕРТРАЛИН					
1998 [77]	40	5 нед	50 мг/сут	Имипрамин	Отсутствие различий в динамике тяжести депрессии
1998 [78]	36	8 нед	50 мг/сут	Плацебо	Отсутствие различий в динамике тяжести негативной симптоматики
2002 [79]	48	6 нед	До 100 мг/сут	Плацебо	Отсутствие различия в динамике тяжести депрессии к концу наблюдения при большем ослаблении тяжести депрессии при применении сертралина в начале терапии. Отсутствие различий в динамике

Год исследования, источник	Число больных**	Длительность терапии	Доза СИОЗС***	Средство сравнения	Основные результаты
					тяжести негативной симптоматики****
2003 [80]	26	8 нед	До 100 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести депрессии при лечении сертралином. Отсутствие различия в динамике тяжести негативных расстройств****
2012 [81]	60	12 нед	До 200 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести депрессии при лечении сертралином
ПАРОКСЕТИН					
2000 [82]	49	6 нед	20 мг/сут	Плацебо	Отсутствие различий в тяжести депрессии к концу наблюдения при большем ослаблении тяжести депрессии при применении пароксетина в начале терапии. Отсутствие различий в динамике тяжести негативных расстройств****
2005 [83]	29	12 нед	До 30 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести негативных расстройств при применении пароксетина. Отсутствие различий в динамике тяжести депрессии****
ЭСЦИТАЛОПРАМ					
2010 [84]	40	10 нед	20 мг/сут	Плацебо	Отсутствие различий в динамике тяжести негативных расстройств

Примечание. * – поиск исследований эффективности терапии проводился в базе данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации (NCBI) США; ** – в соответствии с традиционным для российской психиатрии пониманием закономерностей течения шизофрении во всех исследованиях больных обследовали в период неполных лекарственных ремиссий или хронического непрерывного течения заболевания; *** – во всех исследованиях (одновременно с приемом СИОЗС, плацебо или антидепрессанта в группе сравнения) больные принимали нейролептики, терапия которыми началась задолго до включения в исследование; **** – дополнительный результат исследования; ***** – перекрестное исследование; ***** – использованная доза циталопрама не приводится, так как нам не удалось познакомиться с полной печатной версией этого исследования.

отмечена очень высокая эффективность сертралина, сопоставимая с эффективностью ТЦА⁹ [77]. Напротив, результаты 2 исследований свидетельствуют о сопоставимой эффективности сертралина (1 РКИ) или пароксетина (1) и плацебо через 6 нед терапии (т. е. после завершения наблюдения), хотя при приеме СИОЗС состояние больных улучшалось быстрее, чем при применении плацебо. Неясным остается, как трактовать данные об эффективности [67] или неэффективности [36, 64, 66, 68, 75, 83] терапии СИОЗС в отношении симптомов депрессии, которые были получены в качестве дополнительного результата в исследованиях, основная цель которых заключалась в оценке влияния терапии на другие психопатологические расстройства (прежде всего, негативную симптоматику). Можно предположить, что полученные в них данные не являются надежными из-за отсутствия пристального внимания к вопросу динамики тяжести депрессии. Некоторые авторы сами заявляют о невысокой репрезентативности полученных результатов, ссылаясь на методические недочеты при проведении исследований (например, слабую выраженность депрессии в исходных выборках больных) [36].

Важно, что методика большинства исследований, свидетельствующих об ослаблении депрессии при применении СИОЗС, заключалась в одновременной оценке динамики тяжести депрессии (часто при помощи нескольких стандартизированных инструментов), негативных и экстрапирамидных расстройств, использовании для оценки тяжести депрессии шкалы депрессии Калгари для больных шизофренией¹⁰, исключении из исследований больных с психическими проявлениями нейролептического синдрома. Такая методика в определенной степени позволила нивелировать фактор известной методологической сложности разграничения негативных расстройств, депрессивной симптоматики и психических проявлений нейролептического синдрома.

Несмотря на положительные результаты, полученные при использовании СИОЗС для лечения депрессии у больных шизофренией, пока можно говорить лишь о вероятности (а не строгой доказанности)

⁹Еще один парадоксальный результат этого исследования турецких психиатров заключается в том, что при лечении сертралином (50 мг/сут) состояние больных улучшалось быстрее, чем при применении имипрамина (150 мг/сут).

¹⁰Считается, что использование этой шкалы позволяет ограничить депрессивную симптоматику от иных расстройств, имитирующих ее (негативные симптомы, психические проявления нейролептического синдрома).

пользы такой терапии из-за небольшого числа исследований (6 РКИ) и включенных в них больных ($n=421$). Хотя некоторые авторы делают строгий вывод об ослаблении тяжести депрессии, полученные данные все же свидетельствуют о «скромности» терапевтического эффекта. Например, после окончания одного исследования снижение среднего балла по шкале депрессии Гамильтона в среднем составило всего 16,9%, а по опроснику депрессии Бека – 14,5% [80]. Однако хорошо известно, что для констатации достаточной выраженности терапевтического эффекта снижение среднего балла по шкалам оценки тяжести депрессии должно составлять хотя бы 50%. Результаты проведенных исследований не позволяют судить о зависимости эффективности терапии от психопатологической структуры и генеза¹¹ депрессивного синдрома. Они не дают представления о сопоставимости или различии эффективности терапии разными СИОЗС или СИОЗС и другими антидепрессантами (в том числе в различных дозах). Эти недостатки значительно обедняют полученные результаты и затрудняют возможность формулирования практических рекомендаций для дифференцированного выбора терапии в условиях клинической практики.

Как отмечалось выше, цель большинства исследований эффективности терапии СИОЗС заключалась в оценке ее влияния на *негативные расстройства*. Изучению этого вопроса посвящено 13 РКИ. Их результаты не позволяют сделать вывод об эффективности или неэффективности терапии СИОЗС из-за примерно равного распределения полученных данных. Результаты 7 исследований свидетельствуют о неэффективности лечения. Данные, полученные в 6 исследованиях, доказывают эффективность терапии. Примечательна противоположность результатов исследований эффективности применения флувоксамина (3 РКИ) и циталопрама (3): терапия флувоксамином эффективна, терапия циталопрамом неэффективна. Эти данные остаются неизменными при дополнении их результатами исследований эффективности терапии в отношении когнитивных нарушений, которые можно рассматривать как одно из проявлений негативной симптоматики: терапия флувоксамином эффективна (1 РКИ), терапия циталопрамом неэффективна (1). Результаты применения флуоксетина при лечении больных, состояние которых определяется негативной симптоматикой, распределяются в равных долях (2 РКИ – терапия эффективна, 2 – терапия неэффективна). Противоречивость полученных данных нашла отражение в метаанализе А.А. Serenly и его канадских коллег [31]. Результаты этой работы свидетельствуют о недоказанной эффективности большинства СИОЗС при лечении шизофрении, проявляющейся негативной симптоматикой.

Об эффективности терапии СИОЗС свидетельствуют результаты некоторых открытых исследований [90]. Эти данные важны, учитывая точку зрения, что результаты observational исследований «приближены» к результатам лечения больных в условиях повседневной клинической практики [91]. Интересно, что в некоторых исследованиях ослабление негативной симптоматики было выявлено на основании данных об изменении самооценки больными

¹¹Известно, что депрессии, развивающиеся у больных шизофренией в период лекарственной ремиссии («постпсихотические депрессии»), неоднородны по своей природе. Приводятся данные об их эндогенном происхождении и о значении психогенного фактора (например, реакции личности на болезнь) [86–89].

тяжести своего состояния, хотя оценка при использовании рейтинговых шкал этих изменений не показала [71]. Как отмечалось выше, это может свидетельствовать о недостаточной чувствительности «объективных» стандартизированных инструментов для оценки негативной симптоматики и о возможности погрешности данных, получаемых при их изолированном использовании. В то же время субъективное «улучшение» состояния может быть следствием положительного плацебо-эффекта.

Примечательно, что в ряде исследований стандартный статистический анализ не выявил различий в динамике тяжести негативной симптоматики при приеме СИОЗС и плацебо. Однако дополнительное применение специальных «тонких» статистических методов обработки полученных данных все же позволило сделать заключение о превосходстве терапии СИОЗС над плацебо [66, 83]. Этот факт заключает в себе опасность искусственности вывода об эффективности терапии, к которому волюн или невольн могли стремиться авторы при планировании исследований. Вместе с тем это наблюдение может свидетельствовать о том, что неприменение «тонких» статистических инструментов в других исследованиях не позволило установить эффективность терапии СИОЗС в случаях, когда она была клинически очевидной (например, в исследованиях, в которых «объективные» результаты не соответствовали субъективной оценке своего состояния больными [71]).

Авторы многих исследований, свидетельствующих об эффективности или неэффективности применения СИОЗС для коррекции негативных расстройств, настаивают на высокой репрезентативности полученных данных. Они обосновывают свою позицию тем, что для наблюдения отбирались больные с незначительной выраженностью продуктивных расстройств, депрессии и экстрапирамидных симптомов [36, 67, 68, 83]. Такая методика, по мнению исследователя, исключила возможность искажения полученных результатов благодаря отграничению негативной симптоматики от иных расстройств, имитирующих ее (продуктивные симптомы, депрессия, психические проявления нейролептического синдрома). Например, немецкие психиатры М.С. Jockers-Scherübl и соавт. [83] считают, что полученные ими данные свидетельствуют об эффективности пароксетина в отношении первичных, а не вторичных негативных расстройств. Тем не менее вывод об эффективности или неэффективности терапии СИОЗС преждевременен из-за небольшого числа проведенных исследований (13 РКИ), включенных в них больных (591) и больных в каждом отдельном исследовании (лишь в 2 РКИ численность основной и контрольной групп в отдельности составляла более 30 пациентов) и противоречивости их результатов.

С позиции доказательной медицины современные данные не позволяют судить об эффективности терапии СИОЗС у больных шизофренией с *обсессивно-фобической симптоматикой*^{12, 13}. Об эффективности флувоксамина (100–200 мг/сут), флуоксетина (20–80 мг/сут) и эсциталопрама (20 мг/сут) сви-

¹²В зарубежной литературе используется термин «обсессивно-компульсивная симптоматика».

¹³Поиск исследований проводился в базе данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации (NCBI) США. Очевидно, что их число может быть большим при проведении поиска в печатных изданиях, незарегистрированных в этой базе.

детельствуют результаты лишь нескольких открытых исследований с очень небольшим числом обследованных (суммарное число больных в этих 6 исследованиях – 117)¹⁴ [46, 47, 49, 50, 92, 93]. Способность терапии сертралином (150 мг/сут) ослаблять обсессивно-фобическую симптоматику была описана в единичных клинических наблюдениях [44]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что доказательная база эффективности СИОЗС при лечении больных шизофренией, состояние которых определяется обсессивно-фобической симптоматикой, пока очень слаба.

Представленный обзор свидетельствует о противоречивости результатов исследований (в том числе спланированных и проведенных с учетом принципов доказательной медицины), посвященных оценке эффективности применения антидепрессантов у больных шизофренией, состояние которых определяется депрессией или негативной симптоматикой. В настоящее время получены данные и о пользе такой терапии, и о ее неэффективности. Общее число таких исследований мало, чтобы считать обобщение их результатов в единичных метаанализах и систематических обзорах высоконадежным. Современная доказательная база рациональности применения антидепрессантов для ослабления тяжести обсессивно-фобической симптоматики у больных шизофренией столь слаба, что вообще не позволяет провести какой-либо анализ. Представленные выводы справедливы в отношении как всего класса антидепрессантов, так и СИОЗС, которые наиболее часто применяются в клинической практике при лечении больных шизофренией.

¹⁴Для оценки состояния больных в этих исследованиях были использованы специальные стандартизированные методы, например Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) – шкала обсессивно-компульсивных расстройств Йель-Браун.

Заключение об отсутствии строгих доказательств эффективности терапии антидепрессантами у больных шизофренией вступает в противоречие с реалиями практической психиатрии. Они свидетельствуют о широкой практике применения антидепрессантов (особенно СИОЗС) для ослабления тяжести депрессии, негативных расстройств и обсессивно-фобической симптоматики у больных шизофренией [63]. Традиционность использования такой терапии связана с результатами многочисленных обсервационных наблюдений, свидетельствующих о ее эффективности. Практика широкого использования антидепрессантов представляется вполне оправданной с учетом мнения о большей ценности результатов обсервационных исследований по сравнению с результатами исследований, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины [91]. Однако учитывая современное представление о необходимости строгой обоснованности применения лекарственных средств в той или иной клинической ситуации, отсутствие строгой доказательной базы эффективности антидепрессантов при шизофрении свидетельствует о неоправданности такой терапии.

Для разрешения противоречия между отсутствием доказательной базы эффективности терапии антидепрессантами и широтой их использования в клинической практике при лечении больных шизофренией необходимо продолжение специальных исследований. Расширение числа исследований, спланированных и проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, и дальнейший анализ их результатов в обобщающих статистических исследованиях (метаанализы, систематические обзоры) необходимы для получения строгих доказательств рациональности такой терапии. Продолжение детального изучения ее эффективности в обсервационных исследованиях важно для формулирования или уточнения принципов дифференцированной терапии различных групп больных шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрусенко МП, Морозова МА. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2001;3(1):4-9. [Andrusenko MP, Morozova MA. The combined use of antidepressants and antipsychotics in mood disorders and schizophrenia: indications for use, side effects and complications. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2001;3(1):4-9. (In Russ.)].
2. Siris SG, Addington D, Azorin J, et al. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res*. 2001 Mar 1;47(2-3):185-97.
3. Acquaviva E, Gasquet I, Falissard B. Psychotropic combination in schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Dec;61(11):855-61. Epub 2005 Nov 8.
4. Вовин РЯ, Свердлов ЛС. Ремиссии при приступообразной шизофрении. Медикаментозная профилактика и купирование рецидивов (методические рекомендации). Ленинград: ЛНИПНИ им. В.М. Бехтерева; 1985. 20 с. [Vovin RYa, Sverdlov LS. *Remissii pri pristupoobraznoi shizofrenii. Medikamentoznaya profilaktika i kupirovanie recidivov (metodicheskie rekomendatsii)* [Remission of paroxysmal schizophrenia. Pharmacological prevention and relief of recurrence (guidelines)]. Leningrad: LNIPI im. V.M. Bekhtereva; 1985. 20 p.]
5. Смулевич АБ, Румянцева ГМ, Завидовская ГИ и др. Депрессивные фазы в рамках шизофрении. В кн.: Штернберг ЭЯ, Смулевич АБ, редакторы. Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. Москва–Базель: МЗ СССР, СИБА-ГЕЙГИ, Институт Психиатрии АМН СССР; 1970. С. 29-39. [Smulevich AB, Rumyantseva GM, Zavidovskaya GI, et al. Depressive phases in the context of schizophrenia. In: Shternberg EYa, Smulevich AB, editors. *Depressii. Voprosy kliniki, psikhopatologii, terapii* [Depression. Questions of clinics, psychopathology, therapy]. Moscow – Basel: The USSR Ministry of health, CIBA-GEIGY, Institute of Psychiatry of AMS USSR; 1970. P. 29-39.]
6. Дробижев МЮ. Депрессивные состояния при вялотекущей шизофрении с преобладанием негативных расстройств. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 1991. 23 с. [Drobizhev MYu. *Depression in low schizophrenia with predominance of negative disorders*. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 1991. 23 p.]
7. Шумская КН. Постшизофренические депрессии (психопатологические особенности и вопросы типологии, клинические подходы, терапевтические особенности). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 1999. 21 с. [Shumskaya KN. *Postschizophrenic depressions (psychopathological features and typology, clinical approaches, therapeutic features)*. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 1999. 21 p.]
8. Кинкулькина МА. Депрессии при шизофрении и алкоголизме. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 2008. 48 с. [Kinkul'kina MA. *Depression in schizophrenia and alcoholism*. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 2008. 48 p.]
9. Prusoff BA, Williams DH, Weissman MM, Astrachan VM. Treatment of secondary depression in schizophrenia. A double-blind, placebo-controlled trial of amitriptyline added to perphenazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1979

- May;36(5):569-75.
10. Plasky P. Antidepressant usage in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1991;17(4):649-57.
 11. Kasckow J, Lanouette N, Patterson T, et al. Treatment of subsyndromal depressive symptoms in middle-age and older adults with schizophrenia: effect on functioning. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010 Feb;25(2):183-90. doi: 10.1002/gps.2318.
 12. Портнов ВВ. Депрессивно-параноидные состояния при шизофрении (клинико-психопатологическая дифференциация, вопросы прогноза и лечения). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2007. 22 с. [Portnov VV. *Depressive-paranoid states in schizophrenia (clinical and psychopathological differentiation, prognosis and treatment)*. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2007. 22 p.]
 13. Вдовенко АМ. Юношеский эндогенный приступообразный психоз, манифестирующий приступом депрессивно-бредовой структуры (клинико-психопатологическое и клинико-катамнестическое исследование). Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2012. 225 с. [Vdovenko AM. *Paroxysmal juvenile endogenous psychosis, seizure manifest depressive-delusional patterns (clinical-psychopathological and clinical follow-up study)*. Diss. cand. med. sci. Moscow; 2012. 225 p.]
 14. Moller HJ, von Zerssen D. Depression in schizophrenia. In: Burrows GD, Norman TR, Rubinstein G, editors. *Handbook of studies on schizophrenia. Part 1.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1986. P. 183-91.
 15. Dufresne RL, Kass DJ, Becker RE. Vupropion and thiothixene versus placebo and thiothixene in the treatment of depression in schizophrenia. *Drug Development Research.* 1988;12(3-4):259-66.
 16. Kramer MS, Vogel WH, DiJohnson C, et al. Antidepressants in 'depressed' schizophrenic inpatients. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 1989 Oct;46(10):922-8.
 17. Zisook S, McAdams LA, Kuck J, et al. Depressive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999 Nov;156(11):1736-43.
 18. Барроус ГД, Норман ТР. Аффективные расстройства при шизофрении. В кн.: Энцикл РДж, Холлидей С, Хигенботтэм Дж, редакторы. Шизофрения. Изучение спектра психозов. Москва: Медицина; 2001. С. 223-32. [Barrous GD, Norman TR. Affective disorders in schizophrenia. In: Ensill RDzh, Kholidei S, Khigenbottem Dzh, editors. *Shizofreniya. Izuchenie spektra psikhovozov* [Schizophrenia. The study of the spectrum of psychoses]. Moscow: Meditsina; 2001. P. 223-32.]
 19. Tapp A, Kilzieh N, Wood AE, et al. Depression in patients with schizophrenia during an acute psychotic episode. *Compr Psychiatry.* 2001 Jul-Aug;42(4):314-8.
 20. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002305.
 21. Micallef J, Fakra E, Blin O. Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression (article in French). *Encephale.* 2006 Mar-Apr;32(2 Pt 1):263-9.
 22. Kishi T, Hirota T, Iwata N. Add-on fluvoxamine treatment for schizophrenia: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013 Dec;263(8):633-41. doi: 10.1007/s00406-013-0406-3. Epub 2013 Apr 21.
 23. Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Feb;17(2):343-54. doi: 10.1017/S1461145713000667. Epub 2013 Jul 3.
 24. Уильямс Р. Депрессия у больных шизофренией. В кн.: Энцикл РДж, Холлидей С, Хигенботтэм Дж, редакторы. Шизофрения. Изучение спектра психозов. Москва: Медицина; 2001. С. 247-62. [Uilyams R. Depression in patients with schizophrenia. In: Ensill RDzh, Kholidei S, Khigenbottem Dzh, editors. *Shizofreniya. Izuchenie spektra psikhovozov* [Schizophrenia. The study of the spectrum of psychoses]. Moscow: Meditsina; 2001. P. 247-62.]
 25. Feldman PE. The treatment of anergic schizophrenia with imipramine. *J Clin Exp Psychopathol Q Rev Psychiatry Neurol.* 1959 Jul-Sep;20:235-42.
 26. Feldman PE. Treatment of anergic schizophrenia with nialamide. *Dis Nerv Syst.* 1959 Aug;20(Suppl):41-6.
 27. Авруцкий ГЯ, Гурович ИЯ, Громова ВВ. Фармакотерапия психических заболеваний. Москва: Медицина; 1974. 472 с. [Avrutskii GYa, Gurovich IYa, Gromova VV. *Farmakoterapiya psikhicheskikh zabolevanii* [Pharmacotherapy of mental disorders]. Moscow: Meditsina; 1974. 472 p.]
 28. Смулевич АБ. Малопргредиентная шизофрения и пограничные состояния. Москва: Медицина; 1987. 240 с. [Smulevich AB. *Maloprogredientnaya shizofreniya i pogranichnye sostoyaniya* [Small-progredient schizophrenia and borderline states]. Moscow: Meditsina; 1987. 240 p.]
 29. Авруцкий ГЯ, Недува АА. Лечение психически больных. Москва: Медицина; 1988. 528 с. [Avrutskii GYa, Neduva AA. *Lechenie psikhicheskii bol'nykh* [The treatment of the mentally ill]. Moscow: Meditsina; 1988. 528 p.]
 30. Воробьев ВЮ. Шизофренический дефект (на модели шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств). Дисс. докт. мед. наук. Москва; 1988. 128 с. [Vorob'ev VYu. *Schizophrenic defect (on the model of schizophrenia, occurring with a predominance of negative disorders)*. Diss. doct. med. sci. Moscow; 1988. 128 p.]
 31. Sepehry AA, Potvin S, Elie R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2007 Apr;68(4):604-10.
 32. Mico U, Bruno A, Pandolfo G, et al. Duloxetine as adjunctive treatment to clozapine in patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011 Nov;26(6):303-10. doi: 10.1097/YIC.0b013e32834bbbc0d.
 33. Rummel-Kluge C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD005581.
 34. Yamagami S, Soejima K. Effect of maprotiline combined with conventional neuroleptics against negative symptoms of chronic schizophrenia. *Drugs Exp Clin Res.* 1989;15(4):171-6.
 35. Waehrens J, Gerlach J. Antidepressant drugs in anergic schizophrenia. A double-blind crossover study with maprotiline and placebo. *Acta Psychiatr Scand.* 1980 May;61(5):438-44.
 36. Silver H, Shmugliakov N. Augmentation with fluvoxamine but not maprotiline improves negative symptoms in treated schizophrenia: evidence for a specific serotonergic effect from a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol.* 1998 Jun;18(3):208-11.
 37. Singh SP, Singh V, Kar N, et al. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2010 Sep;197(3):174-9. doi: 10.1192/bjp.bp.109.067710.
 38. Lindenmayer JP, Kay SR. Depression, affect and negative symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.* 1989 Nov;(7):108-14.
 39. Vernon JA, Grudnikoff E, Seidman AJ, et al. Antidepressants for cognitive impairment in schizophrenia – a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014 Nov;159(2-3):385-94. doi: 10.1016/j.schres.2014.08.015. Epub 2014 Sep 18.
 40. Пиндикин ВЯ, Гурьева ВА. Личностная патология. Москва: Триада-Х; 1999. 266 с. [Gindikina VYa, Gur'eva VA. *Lichnostnaya patologiya* [Personality pathology]. Moscow: Triada-X; 1999. 266 p.]
 41. Смулевич АБ. Лечение вялотекущей шизофрении. В кн.: Тиганов АС, редактор. Руководство по психиатрии, Том 1. Москва: Медицина; 1999. С. 537-9. [Smulevich AB. Treatment of low schizophrenia. In: Tiganov AS, editor. *Rukovodstvo po psikiatrii* [A manual on psychiatry] Vol. 1. Moscow: Meditsina; 1999. P. 537-9.]
 42. Poyurovsky M, Hermesh H, Weizman A. Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol.* 1996 Aug;19(4):305-13.
 43. Gonzalez PB, Facorro CB, Herrero SM, et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: remission with anti-obsessive treatment (article in Spanish). *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 1998 May-Jun;26(3):201-3.
 44. Poyurovsky M, Kurs R, Weizman A. Olanzapine-sertraline combination in schizophrenia with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003 May;64(5):611.
 45. Zohar J, Kaplan Z, Benjamin J. Clomipramine treatment of obsessive compulsive symptomatology in schizophrenic patients.

- J Clin Psychiatry*. 1993 Oct;54(10):385-8.
46. Poyurovsky M, Isakov V, Hromnikov S, et al. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients: an add-on open study. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999 Mar;14(2):95-100.
47. Reznik I, Sirota P. An open study of fluvoxamine augmentation of neuroleptics in schizophrenia with obsessive and compulsive symptoms. *Clin Neuropharmacol*. 2000 May-Jun;23(3):157-60.
48. Dwivedi S, Pavuluri M, Heidenreich J, et al. Response to fluvoxamine augmentation for obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002 Spring;12(1):69-70.
49. Sayeed Khan MN, Arshad N, Ullah N. Treatment outcome of schizophrenia co-morbid with obsessive-compulsive disorder. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2004 Apr;14(4):234-6.
50. Stryjer R, Dambinsky Y, Timinsky I, et al. Escitalopram in the treatment of patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: an open-label, prospective study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013 Mar;28(2):96-8. doi: 10.1097/YIC.0b013e32835bd24e.
51. Berman I, Sapers BL, Chang HH, et al. Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine. *J Clin Psychopharmacol*. 1995 Jun;15(3):206-10.
52. Raj M, Farooq S. Interventions for obsessive compulsive symptoms in people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2). pii: CD005236.
53. Kim SW, Shin IS, Kim JM, et al. The 5-HT₂ receptor profiles of antipsychotics in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2009 Jul-Aug;32(4):224-6. doi: 10.1097/WNF.0b013e318184fafd.
54. Schirmbeck F, Esslinger C, Rausch F, et al. Antiseroenergic antipsychotics are associated with obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Psychol Med*. 2011 Nov;41(11):2361-73. doi: 10.1017/S0033291711000419. Epub 2011 Apr 5.
55. Bark N, Lindenmayer JP. Ineffectiveness of clomipramine for obsessive-compulsive symptoms in a patient with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1992 Jan;149(1):136-7.
56. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant N, et al. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996 Dec;153(12):1625-7.
57. Колоцкая ЕВ. Обсессивно-фобические расстройства при шизофрении и нарушениях шизофренического спектра. Дисс. докт. мед. наук. Москва; 2001. 211 с. [Kolyutskaya EV. Obsessive-phobic disorders in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. Diss. doct. med. sci. Moscow; 2001. 211 p.]
58. Дороженко ИЮ. Обсессии контрастного содержания (клиника, типология, терапия). Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2008. 168 с. [Dorozhenok IYu. Obsessions with contrast content (clinics, typology, therapy). Diss. cand. med. sci. Moscow; 2008. 168 p.]
59. Железнова МВ. Двигательные навязчивости при невротоподобной шизофрении (клиника, типология, терапия). Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2008. 153 с. [Zheleznova MV. Motor obsession with neurosis-like schizophrenia (symptoms, types, treatment). Diss. cand. med. sci. Moscow; 2008. 168 p.]
60. Стась СЮ. Обсессии контрастного содержания при вялотекущей шизофрении (клиника, типология, терапия). Диссертация кандидата медицинских наук. Москва; 2008. 168 с. [Stas' SYu. Obsessions with contrast content in low schizophrenia (symptoms, types, treatment). Diss. cand. med. sci. Moscow; 2008. 168 p.]
61. Павлова ЛК. Ипохондрические ремиссии при шизофрении (клиника, типологическая дифференциация, терапия). Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2009. 166 с. [Pavlova LK. Hypochondriacal remissions in schizophrenia (clinical, typological differentiation, therapy). Diss. cand. med. sci. Moscow; 2009. 166 p.]
62. Загороднова ЮБ. Коморбидные обсессивно-компульсивные и галлюцинаторно-бредовые расстройства при вялотекущей шизофрении (клиника, терапия). Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2010. 157 с. [Zagorodnova YuB. Comorbid obsessive-compulsive and hallucinatory-delusional disorders in low schizophrenia (clinic, therapy). Diss. cand. med. sci. Moscow; 2010. 157 p.]
63. Мазо ГЭ, Горбачев СЕ. Депрессия при шизофрении: опыт и подходы практических врачей к диагностике и терапии. Социальная и клиническая психиатрия. 2009;19(4):5-14. [Mazo GE, Gorbachev SE. Depression in schizophrenia: the experience and approaches of the practitioners to diagnosis and therapy. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhia-triya*. 2009;19(4):5-14. (In Russ.)].
64. Silver H, Nassar A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 1992 Apr 1;31(7):698-704.
65. Silver H, Barash I, Aharon N, et al. Fluvoxamine augmentation of antipsychotics improves negative symptoms in psychotic chronic schizophrenic patients: a placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000 Sep;15(5):257-61.
66. Niitsu T, Fujisaki M, Shiina A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Oct;32(5):593-601. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182664cfc.
67. Spina E, de Domenico P, Ruello C, et al. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994 Winter;9(4):281-5.
68. Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O, et al. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995 Feb;117(4):417-23.
69. Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Fluoxetine as an adjunct to conventional antipsychotic treatment of schizophrenia patients with residual symptoms. *J Nerv Ment Dis*. 2000 Jan;188(1):50-3.
70. Vartiainen H, Tiihonen J, Putkonen A, et al. Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of aggression in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1995 May;91(5):348-51.
71. Salokangas RK, Saarijärvi S, Taiminen T, et al. Citalopram as an adjuvant in chronic schizophrenia: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand*. 1996 Sep;94(3):175-80.
72. Friedman JI, Ocampo R, Elbaz Z, et al. The effect of citalopram adjunctive treatment added to atypical antipsychotic medications for cognitive performance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Jun;25(3):237-42.
73. Zisook S, Kasckow JW, Golshan S, et al. Citalopram augmentation for subsyndromal symptoms of depression in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009 Apr;70(4):562-71. Epub 2008 Dec 16.
74. Zisook S, Kasckow JW, Lanouette NM, 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 Jul;71(7):915-22. doi: 10.4088/JCP.09m05699gr. Epub 2010 Mar 9.
75. Hinkelmann K, Yassouridis A, Kellner M, et al. No effects of antidepressants on negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Oct;33(5):686-90. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182971e68.
76. Usall J, Lopez-Carrilero R, Iñiesta R, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of reboxetine and citalopram as adjuncts to atypical antipsychotics for negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2014 Jun;75(6):608-15. doi: 10.4088/JCP.13m08551.
77. Kirli S, Caliskan M. A comparative study of sertraline versus imipramine in postpsychotic depressive disorder of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998 Sep 7;33(1-2):103-11.
78. Lee MS, Kim YK, Lee SK, et al. A double-blind study of adjunctive sertraline in haloperidol-stabilized patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1998 Oct;18(5):399-403.
79. 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 Feb;22(1):20-5.
80. Mulholland C, Lynch G, King DJ, Cooper SJ. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in

- patients with stable, chronic schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2003 Mar;17(1):107-12.
81. Omranifard V, Hosseini GM, Sharbafchi MR, et al. Sertraline as an add-on treatment for depressive symptoms in stable schizophrenia: a double-blind randomized controlled trial. *Journal Research Medical Sciences.* 2012;Special Issue(1):1-7.
82. Han PJ, Paik YS, Oh SW, et al. The effect of paroxetine in chronic schizophrenic inpatients with depressive symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Journal Korean Neuropsychiatric Association.* 2000;39(4):774-86.
83. Jockers-Scherübl MC, Bauer A, Godemann F, et al. Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005 Jan;20(1):27-31.
84. Iancu I, Tschernihovsky E, Bodner E, et al. Escitalopram in the treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychiatry Res.* 2010 Aug 30;179(1):19-23. doi: 10.1016/j.psychres.2010.04.035. Epub 2010 May 15.
85. Rusconi AC, Carlone C, Muscillo M, et al. SSRI antidepressants and negative schizophrenic symptoms: differences between paroxetine and fluvoxamine in patients treated with olanzapine. *Riv Psichiatr.* 2009 Sep-Oct;44(5):313-9.
86. Чайка ЮЮ. Типология и динамика постшизофренических депрессий. *Український вісник психоневрології.* 1999;7(3):130-4. [Chaika YuYu. Typology and dynamics of postschizophrenic depressions. *Ukrains'kii visnik psikhonevrologii.* 1999;7(3):130-4. (In Russ.)].
87. Конева ОВ. Постшизофреническая депрессия: клинические, реабилитационные и адаптационные аспекты. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Томск; 2009. 23 с. [Koneva OV. Postschizophrenic depression: clinical, rehabilitation and adaptive aspects. Autoref. diss. cand. med. sci. Tomsk; 2009. 23 p.]
88. Будза ВГ, Антохин ЕЮ. Проблема депрессии при шизофрении (обзор – сообщение первое): возможные механизмы. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2014;16(1):53-62. [Budza VG, Antokhin EYu. The problem of depression in schizophrenia (review - first message): possible mechanisms. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2014;16(1):53-62. (In Russ.)].
89. Будза ВГ, Антохин ЕЮ. Проблема депрессии при шизофрении (обзор – сообщение второе): типология и течение постшизофренических депрессий. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2014;16(2):47-53. [Budza VG, Antokhin EYu. The problem of depression in schizophrenia (review – second message): typology and progress of postschizophrenic depressions. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2014;16(2):47-53. (In Russ.)].
90. Thakore JH, Berti C, Dinan TG. An open trial of adjunctive sertraline in the treatment of chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1996 Sep;94(3):194-7.
91. Аведисова АС. Подходы к оценке терапии психотропными препаратами. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2004;6(1):4-6. [Avedisova AS. Approaches to the evaluation of therapy with psychotropic drugs. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2004;6(1):4-6. (In Russ.)].
92. Agarwal V, Agarwal KM. Treatment of obsessive compulsive symptoms in schizophrenia with fluoxetine. *Indian J Psychiatry.* 2000 Jul;42(3):291-4.
93. Reznik I, Sirota P. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol.* 2000 Aug;20(4):410-6.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.