



## ЧИСТЫЕ И ГРЯЗНЫЕ СПОСОБЫ СНИЖЕНИЯ СУИЦИДАЛЬНОСТИ

Юрий Павлович Сиволоп<sup>1</sup>, Анна Анатольевна Портнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2,  
e-mail: yura-sivolap@yandex.ru;

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, 119034, г. Москва, Кропоткинский пер., 23, стр. 1

### Реферат

Многие психические расстройства, в том числе депрессия, биполярное расстройство, шизофрения и расстройство употребления алкоголя, характеризуются повышенным риском самоубийства. Успешное лечение психических расстройств с применением антидепрессантов, антипсихотиков и стабилизаторов настроения позволяет уменьшать риск ассоциированной с ними суицидальности: суицидальных мыслей, попыток самоубийства и завершённых суицидов. Выдающейся способностью к снижению риска суицида обладают клозапин и литий, общим свойством которых, определяющим (наряду с другими фармакологическими эффектами) их антисуицидальные свойства, является уменьшение импульсивности и агрессии. Помимо значительной антисуицидальной активности, клозапин и литий характеризуются как превосходством в общей клинической эффективности над другими препаратами своего класса, так и существенным риском побочных эффектов и осложнений терапии.

**Ключевые слова:** депрессия, биполярное расстройство, шизофрения, расстройство употребления алкоголя, суицидальность, суицидальные мысли, попытка самоубийства, завершённый суицид, антидепрессанты, антипсихотики, стабилизаторы настроения, клозапин, литий.

### THE CLEAN AND DIRTY WAYS TO REDUCE SUICIDALITY

Yury P. Sivolap<sup>1</sup>, Anna A. Portnova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8 (2),  
e-mail: yura-sivolap@yandex.ru;

<sup>2</sup>The Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, 119034, Moscow, Kropotkinsky Lane, 23 (1)

### Abstract

Many psychiatric disorders, including depression, bipolar disorder, schizophrenia, and alcohol use disorder, are characterized by an increased suicidal risk. Successful treatment of mental disorders with the use of antidepressants, antipsychotics, and mood stabilizers can reduce the risk of associated suicidality: suicidal thoughts, suicide attempts, and completed suicides. Clozapine and lithium have an outstanding ability to reduce the probability of suicide, and their common property, which determines (along with other pharmacological

effects) their antisuicidal potential, is the reduction of impulsivity and aggression. In addition to significant antisuicidal activity, clozapine and lithium are characterized by both an advantage in overall clinical efficacy over other drugs of their classes, and significant risk of side effects, as well as complications of therapy.

**Keywords:** depression, bipolar disorder, schizophrenia, alcohol use disorder, suicidality, suicidal ideation, suicidal attempt, completed suicide, antidepressants, antipsychotics, mood stabilizers, clozapine, lithium.

Суициды входят в глобальный перечень двадцати ведущих причин смерти [1]. Ежегодно во всём мире около 800 000 человек сводят счёты с жизнью, и на долю самоубийств приходится от 1 до 4% всех смертей [2, 3].

До 90% самоубийств в некоторых регионах мира связано с психическими расстройствами [1], что подчёркивает значимость роли психиатров и врачей других специальностей в снижении суицидальности. С другой стороны, необходимо заметить, что приблизительно 10% самоубийств обусловлено непсихиатрическими причинами, и предупреждение подобной суицидальности требует не медицинских, а социальных и психологических мер.

**Психические расстройства, ассоциированные с повышенным риском самоубийства.** Высокой суицидальной опасностью в первую очередь характеризуются четыре типа психических нарушений: монополярная депрессия, биполярное расстройство, шизофрения (и близкое к ней шизоаффективное расстройство) и расстройство употребления алкоголя.

Самоубийство является второй ведущей причиной смерти индивидов в возрасте 20–35 лет в Великобритании, причём до 50% этих смертей связано с депрессией [4]. В соответствии с усреднёнными данными, риск суицида при депрессии в

20 раз превышает общепопуляционную величину [5]. Частота суицидов значительно возрастает при депрессии, устойчивой к терапии; до 30% пациентов с резистентной депрессией в течение жизни предпринимают хотя бы одну попытку самоубийства [6].

Биполярное расстройство характеризуется максимальным среди всех психических нарушений суицидальным риском. Распространённость суицидов при биполярном расстройстве в 20–30 раз превышает аналогичные показатели в общей популяции [7].

Опасность суицида при биполярном расстройстве преимущественно связана с мужским полом, одиночеством, супружеским разводом, бездетностью, европейской расой<sup>1</sup>, возрастом моложе 35 либо старше 75 лет, отсутствием работы, попытками самоубийства в собственной или семейной истории и завершёнными суицидами в роду, а также преобладанием депрессивной полярности в структуре аффективных синдромов<sup>2</sup> [7].

Особого внимания с точки зрения суицидальности требует биполярное расстройство с быстрой сменой фаз (rapid cycling bipolar disorder), представляющее также серьёзную клиническую проблему в связи с недостаточной реакцией на фармакологическую терапию [4, 8].

Самоубийство относится к наиболее частым причинам преждевременных смертей пациентов с шизофренией<sup>3</sup>.

Считается, что попытки самоубийства предпринимают от 20 до 40% (по некоторым оценкам до 50%) пациентов с шизофренией или шизоаффективным психозом, и на долю суицида, по разным оценкам, приходится от 5 до 10% смертей пациентов [9–11].

Факторы риска самоубийства у пациентов с шизофренией включают ранее предпринятые суицидальные попытки, злоупотребление психоактивными веществами, мужской пол, социальную изоляцию, депрессию и чувство безнадежности [12].

Вероятность суицида у пациентов с расстройством употребления алкоголя (как и других психоактивных веществ) ниже, чем при расстройствах настроения и шизофрении, но выше, чем при многих других психических нарушениях.

Суицидальная опасность у пациентов с расстройством употребления алкоголя возрастает в случае коморбидности с расстройствами настроения или шизофренией. С другой стороны, алко-

гольное опьянение при психических нарушениях, ассоциированных с повышенным риском самоубийства, является своего рода катализатором суицидальности в связи с нарушением контроля поведения, импульсивностью и агрессией<sup>4</sup>.

К основным факторам риска суицида у пациентов с алкогольной зависимостью, наряду с психиатрической коморбидностью, относят социальную изоляцию, плохое физическое здоровье и повторные безуспешные попытки прекратить употребление алкоголя [4].

S. Voenisch и соавт. (2010) проанализировали 1921 попытку самоубийства, зарегистрированную в течение 5 лет в крупном немецком городе, выделив два типа суицидальных попыток в соответствии с диагнозом расстройства употребления алкоголя (1) и алкогольного опьянения (2) во время суицидального акта. Расстройство употребления алкоголя было диагностировано в 331 (17%) случае, и 622 (32%) попытки самоубийства были совершены в состоянии алкогольного опьянения.

Попытки самоубийства при наличии диагноза расстройства употребления алкоголя были более характерны для мужчин, пожилых людей и лиц с повторным суицидальным поведением, вне зависимости от опьянения во время суицидальных действий.

Авторы делают вывод, что лица с расстройством употребления алкоголя представляют собой группу высокого риска множественных попыток самоубийства, требующую регулярного скрининга суицидальности как важного компонента клинической оценки психического состояния [13].

Суицидальные идеи и суицидальное поведение у пациентов с психическими расстройствами развиваются как на психопатологической, так и на психологической основе.

Например, при шизофрении стремление к самоубийству может быть связано с депрес-

<sup>1</sup>Факторы риска выделены на основе исследований, проведённых в США.

<sup>2</sup>Перечисленные факторы (за исключением последнего) характерны и для других расстройств, а также для суицидов у людей, не страдающих психическими нарушениями.

<sup>3</sup>По данным ряда европейских эпидемиологических исследований, первое место среди причин преждевременных смертей пациентов с шизофренией занимают сердечно-сосудистые болезни и сахарный диабет 2-го типа.

<sup>4</sup>Считается, что уменьшением импульсивности и агрессии в первую очередь обусловлено фармакологическое действие наиболее мощных антисуицидальных средств — клозапина и лития, о чем подробно сказано ниже.

сивными и бредовыми состояниями, а также способно возникать в результате переживания пациентом отсутствия благоприятных жизненных перспектив.

Одна из ключевых причин суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов с шизофренией — осознанная безнадёжность, которую следует рассматривать скорее в качестве психологического феномена, чем психопатологического симптома. К осознанной безнадёжности у пациентов с шизофренией близка психическая, или душевная боль (psychache), описанная известным специалистом в области суицидологии E.S. Shneidman (1998) [14].

С опасностью суицида ассоциированы не только расстройства настроения, шизофрения и алкогольная зависимость, но и многие другие психические нарушения, включающие неалкогольные аддиктивные расстройства, невротические состояния и расстройства личности.

Авторам этой статьи известен трагический случай самоубийства пациента, неспособного примириться с собственной психической несостоятельностью, вызванной корсаковским психозом алкогольного происхождения.

**Терапевтические возможности снижения суицидальности.** Предупреждение и уменьшение суицидальных мыслей и предотвращение самоубийства осуществляют с помощью лекарственных препаратов, психотерапии, а также путём сочетания первых и второй.

По-видимому, принципиальным условием снижения опасности самоубийства у пациентов психиатрической клиники является рациональная фармакотерапия ассоциированных с суицидальным риском психических расстройств, в первую очередь с применением антидепрессантов, антипсихотиков и стабилизаторов настроения<sup>5</sup>.

Как было сказано выше, депрессия (а также депрессивные и смешанные эпизоды в структуре биполярного расстройства) сопровождается высокой вероятностью самоубийства, и уменьшение суицидального риска под влиянием антидепрессантов определяется их способностью уменьшать симптомы депрессии.

В то же время в начале курса терапии в ряде случаев — особенно при тяжёлой депрессии с заторможенностью — отмечается диссоциация клинических эффектов антидепрессантов: тимоаналептическое (собственно антидепрессивное)

действие развивается постепенно, но уже в первые дни лечения возможны неспецифическое стимулирующее влияние препаратов и усиление латентной суицидальной активности, что требует тщательного мониторинга суицидальности при назначении антидепрессантов.

Антидепрессанты, назначаемые в дополнение к антипсихотикам, уменьшают риск суицида у пациентов с шизофренией (за исключением случаев склонности пациентов к биполярным аффективным колебаниям, в которых антидепрессанты могут быть противопоказаны) и способствуют снижению общей смертности при шизофрении [15].

Определённые ожидания в терапии депрессивных состояний (особенно резистентных к антидепрессантам форм) в мировой психиатрической практике связываются с кетамином и его энантиомером эскетамин<sup>6</sup>, получившим в 2019 г. одобрение FDA<sup>7</sup> для лечения депрессии в США.

Принципиальной фармакологической особенностью кетамина и эскетамина, сближающей эти препараты с электросудорожной терапией, служит способность проявлять антидепрессивные эффекты уже в первые часы после введения, в отличие от антидепрессантов, тимоаналептическое действие которых обычно развивается в течение нескольких недель.

Предварительные результаты двойного слепого рандомизированного исследования с участием 68 пациентов продемонстрировали значительное превосходство интраназального эскетамина над плацебо в быстром уменьшении симптомов депрессии и связанных с ними суицидальных мыслей у пациентов с большим депрессивным расстройством и неминуемым (imminent) риском самоубийства.

Следует отметить, что антидепрессивный и антисуицидальный эффект эскетамина характеризуется не только быстротой, но и нестойкостью (что, по-видимому, отражает фармакологические особенности препарата), и через 24 ч и

<sup>5</sup>В российской психиатрии стабилизаторы настроения (mood stabilizers) чаще называют нормотимиками.

<sup>6</sup>Применение кетамина и эскетамина в российской психиатрической практике запрещено законом.

<sup>7</sup>FDA (от англ. Food and Drug Administration) — Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств.

25 дней после его введения отличие эскетамина от плацебо исчезает [16].

Способность антипсихотиков уменьшать вероятность самоубийства, как и аналогичная способность антидепрессантов, по-видимому, является производной от общей эффективности терапии. Антипсихотики<sup>8</sup>, в том числе оланзапин, кветиапин, zipрасидон, аripипразол и аzenапин, снижают риск суицида у пациентов с шизофренией, но максимальной антисуицидальной активностью обладает клозапин [17].

Серьёзного внимания заслуживают результаты исследования, проведённого в Нидерландах R.M. Herings и J.A. Erkens (2003) в отношении 603 пациентов с шизофренией. Авторы отмечают повышение частоты попыток самоубийства при прерывистом приёме лекарств по сравнению с непрерывным лечением (72,1 против 20,0 на 1000 человеко-лет соответственно) и сообщают о 4-кратном повышении суицидального риска у пациентов с «лекарственными каникулами» (drug holidays) по сравнению с пациентами без периодов прекращения приёма лекарств.

Статья завершается выводом о том, что если пациенты с шизофренией не приходят в очередной раз в аптеку для пополнения запаса антипсихотиков, то это может указывать на повышение риска самоубийства и требует специальных антисуицидальных вмешательств [18].

Подобно антидепрессантам при монополярной депрессии, антипсихотики при биполярном расстройстве — как и (возможно, в несколько меньшей степени) стабилизаторы настроения — уменьшают риск суицида в той мере, в какой они способствуют редукции аффективных симптомов.

Кроме того, антипсихотики второго (но не первого) поколения рассматривают в качестве лекарственных средств, способных уменьшать суицидальный риск не только при биполярном расстройстве, но и при монополярной депрессии [19].

**Конфликт безопасности и эффективности: терапевтическая дилемма.** Ведущий принцип современного фармакологического лечения психических расстройств предполагает выбор лекарственных средств с оптимальным соотношением доказанной клинической эффективности и достаточной безопасности, что определяет необходимость приоритетного использования препаратов с хорошей переносимостью: антидепрессантов первой линии (преимущественно

селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), антипсихотиков второго поколения, а также стабилизаторов настроения с минимальным риском побочных действий.

С одной стороны, выбор лекарственных средств с оптимальным соотношением эффективности и переносимости позволяет добиваться достаточного успеха в лечении психических расстройств (в тех случаях, когда это возможно), в том числе благодаря приверженности пациентов терапии. С другой стороны, снижение суицидальной опасности, ассоциированной с психическими расстройствами, наиболее успешно достигается с помощью лекарственных средств, характеризующихся далеко не лучшей переносимостью и относительно высоким риском побочных действий и осложнений терапии — клозапина и лития.

Клозапин обладает наиболее выраженным антисуицидальным потенциалом среди антипсихотиков, а литий — среди стабилизаторов настроения, причём первый скорее уменьшает риск самоубийства у пациентов с шизофренией, тогда как второй — главным образом у пациентов с расстройствами настроения.

Общим фармакологическим свойством лития и клозапина, которое, по-видимому, лежит в основе их выраженных антисуицидальных эффектов, служит подавление импульсивности и агрессии.

Следует также подчеркнуть, что клозапин — самый мощный антипсихотик (или, во всяком случае, наиболее эффективное средство лечения шизофрении), тогда как литий обладает выраженным преимуществом перед другими стабилизаторами настроения в эффективности терапии биполярного расстройства.

Как клозапин, так и литий превосходят другие психотропные лекарственные средства в лечении рефрактерных к лекарственным препаратам психических расстройств — шизофрении, депрессии, биполярного расстройства. Их нередко назначают для усиления (аугментации) эффектов антидепрессантов.

Возможно, в основе влияния на резистентные к обычной терапии психические расстройства и высокой антисуицидальной активности обоих

<sup>8</sup>В большинстве современных исследований почти исключительно оценивают свойства антипсихотиков второго поколения (атипичных антипсихотиков), так как применение традиционных антипсихотических препаратов не соответствует принятым в настоящее время этическим требованиям.

препаратов так же, как и в основе их антисуицидального действия, лежат одни и те же (или сходные) фармакологические механизмы.

Примечательно, что антисуицидальное влияние обоих препаратов не связано с их основными клиническими эффектами: литий способствует снижению суицидальности вне зависимости от его тимостабилизирующего действия подобно тому, как снижение риска суицида под влиянием клозапина не обнаруживает прямой зависимости от его антипсихотических свойств.

Многочисленные данные позволяют рассматривать литий в качестве наиболее мощного антисуицидального агента, хотя в снижении риска самоубийства у пациентов с расстройствами шизофренического спектра литий, по-видимому, уступает клозапину [15].

Несмотря на появление новых средств лечения биполярной депрессии, таких как кетамин и транскраниальная магнитная стимуляция, литий остаётся единственным лекарством, позволяющим снизить частоту суицидов у пациентов с биполярным расстройством [7].

Тесной корреляции между плазменной концентрацией лития и снижением риска суицида не обнаружено, но предполагается, что высокое содержание препарата в крови обеспечивает более надёжный защитный эффект [15]. Показано также, что долгосрочная терапия литием даёт более стойкий антисуицидальный эффект, чем краткосрочное лечение [3].

По мнению A.F. Schatzberg и C. DeBattista (2019), «клозапин во многих отношениях является лучшим приобретением<sup>9</sup> в лечении шизофрении с тех пор, как был открыт хлорпромазин» [20].

Многочисленные исследования позволяют считать, что все антипсихотики, вне зависимости от принадлежности к первому или второму поколению, обладают приблизительно равной эффективностью в лечении шизофрении (различаясь разве что переносимостью), и лишь клозапин, как уже было сказано выше, обладает очевидным превосходством над всеми остальными антипсихотиками в уменьшении как позитивных, так и негативных симптомов болезни [20].

Метаанализ шести исследований с оценкой случайных эффектов показал превосходство клозапина над другими лекарственными препаратами в снижении суицидальности у пациентов с шизофренией. Авторы констатируют, что длительное лечение клозапином втрое снижает

общий риск суицидального поведения, но указывают на количественные противоречия в полученных данных, недостаточное количество исследований с корректным дизайном, сообщают, что единственное рандомизированное исследование не выявило снижения вероятности завершённого суицида, и подчёркивают необходимость дальнейших контролируемых испытаний способности современных методов лечения психозов снижать смертность пациентов с шизофренией<sup>10</sup> [21].

Антисуицидальные свойства клозапина послужили основой специального одобрения FDA для применения препарата в США не только в лечении шизофрении, резистентной к антипсихотикам первой линии, но и в терапии пациентов с психотическими расстройствами и повторным суицидальным поведением [22]. Клозапин в 5 раз снижает риск самоубийства у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством, причём его антисуицидальное действие, как уже было сказано, развивается вне зависимости от антипсихотических эффектов [15].

Многоцентровое международное рандомизированное двухлетнее исследование, включавшее 980 пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством, 26,8% из которых проявляли резистентность к предшествующей терапии, показало превосходство клозапина над фармакологически близким, но синтезированным много позднее оланзапином.

Меньшее количество пациентов, получавших клозапин, чем пациентов, лечившихся оланзапином, пытались покончить с собой, нуждались в госпитализации или мерах неотложной помощи, а также требовали назначения антидепрессантов, анксиолитиков или снотворных средств.

В соответствии с полученными данными можно утверждать, что клозапин в большей степени, чем оланзапин, снижает риск завершённого суицида [12].

Н. Taipale и соавт. (2021) на основании обширного когортного исследования, проведённого в Финляндии (n=61 889) и Швеции (n=29 823), показали, что клозапин служит единственным

<sup>9</sup>В оригинале — «лучшей новой разработкой» (best new development).

<sup>10</sup>Процитированная работа датирована 2005 г. Позднее были проведены исследования, в том числе упоминаемые в этом тексте, достоверно подтверждающие выраженные антисуицидальные эффекты клозапина.

антипсихотиком, достоверно снижающим вероятность попыток самоубийства и завершённых суицидов у пациентов с шизофренией, и пришли к выводу, что клозапин следует рассматривать в качестве средства первой линии в терапии пациентов с высоким суицидальным риском [23].

Полученные данные в определённой мере соотносятся с результатами исследования, проведённого четырьмя годами ранее тем же (с некоторыми отличиями) коллективом авторов с наблюдением той же совокупности пациентов в Швеции (n=29 823) и продемонстрировавшего превосходство клозапина и пролонгированных инъекционных антипсихотиков над другими антипсихотиками, назначаемыми в обычных лекарственных формах [24].

Вероятно, снижение суицидальности под влиянием клозапина у пациентов с шизофренией (наряду с упомянутым выше уменьшением импульсивности и агрессии, сближающим клозапин с литием) происходит благодаря следующим эффектам:

- прямое антидепрессивное действие<sup>11</sup>;
- улучшение когнитивного функционирования и способности к пониманию;
- смягчение негативных симптомов;
- уменьшение потребления психоактивных веществ<sup>12</sup>;
- повышение комплаенса [9].

Предполагают также, что клозапин способен уменьшать ассоциированное с шизофренией чувство безнадежности и, напротив, способствовать появлению оптимизма [9].

Весьма драматичным и поучительным, по нашему мнению, следует считать описание К.М. Patchan и соавт. (2015) трёх случаев самоубийства у пациентов мужского пола в возрасте 24, 25 и 29 лет с психотическими расстройствами, интенсивными суицидальными мыслями (в одном случае — бредовой убежденностью в необходимости совершения самоубийства) и суицидальными попытками.

Во всех случаях предшествующее лечение (антипсихотики, антидепрессанты, электросудорожная терапия) было недостаточно эффективным, и лишь назначение клозапина в суточной дозе от 300 до 400 мг привело к значительному улучшению психического состояния и редукции суицидальных переживаний.

Все три пациента перестали принимать клозапин (первый пациент — в связи с избы-

точной седацией, второй — из-за лейкопении, третий — без объяснения причин), и все трое покончили с собой (через 48 ч, 2 нед и 8 мес соответственно) после прекращения терапии [10].

Исключительная эффективность клозапина в лечении шизофрении и его выдающиеся антисуицидальные свойства сочетаются с довольно высокой частотой побочных эффектов и осложнений терапии. Наряду с оланзапином и кветиапином клозапин относится к антипсихотикам, наиболее часто способствующим увеличению массы тела, гипергликемии и нарушениям липидного обмена.

В США клозапин отмечен пятью «чёрными рамками предупреждения» (black box warning) FDA в связи со следующими возможными опасными эффектами:

- 1) агранулоцитоз;
- 2) миокардит;
- 3) судороги (вероятность которых зависит от дозы);
- 4) ортостатическая гипотензия с обмороком и остановкой кровообращения и дыхания;
- 5) повышенная смертность у пожилых пациентов с психозами, вызванными деменцией (распространяется на все антипсихотики) [22].

Как выдающаяся эффективность, так и неудовлетворительная переносимость клозапина (в связи с которой в мировой практике лечения шизофрении его считают препаратом резерва и назначают лишь в случаях резистентности к другим антипсихотикам) обусловлены особым фармакологическим профилем клозапина, его влиянием на множество нейротрансмиттеров, что позволяет относить данный препарат к категории «грязных лекарств» (dirty drugs).

S. Frantz (2005) в статье с красноречивым подзаголовком «Playing dirty» («Грязная игра»), опубликованной в журнале Nature, анализирует историю поиска новых лекарств и сообщает, что традиционный для фармацевтической индустрии целенаправленный синтез молекул, нацеленных на единственную белковую структуру<sup>13</sup>, приводит

<sup>11</sup>Клозапин синтезирован на основе молекулы имипрамина.

<sup>12</sup>По мнению многих экспертов, в том числе цитируемого в настоящей статье О. Freudenreich (2020), клозапин обладает определённой тропностью в отношении аддиктивных расстройств.

<sup>13</sup>В психофармакологии в роли такой белковой структуры обычно выступает пресинаптический или постсинаптический рецептор к тому или иному нейротрансмиттеру.

к появлению препаратов, способных помочь небольшому количеству пациентов, но бесполезных для большинства из них.

Автор проводит параллель между противораковыми препаратами и антипсихотиками, указывая, что в ряде случаев «грязные лекарства» со свойствами им «беспорядочными» (promiscuous) фармакологическими эффектами, позволяющими воздействовать на множественные белки-мишени, могут приводить к лучшим результатам терапии в онкологической и психиатрической практике.

Основной тезис статьи (довольно спорный, по нашему мнению, но, тем не менее, безусловно заслуживающий внимания) звучит следующим образом: «Forget drugs carefully designed to hit one particular molecule — a better way of treating complex diseases such as cancer may be to aim for several targets at once» («Забудьте о лекарствах, тщательно разработанных для поражения одной конкретной молекулы, — лучшим способом лечения сложных заболеваний, таких как рак, может быть нацеливание на несколько мишеней одновременно»).

В качестве примера «грязного» (dirty) антипсихотика автор приводит клозапин, которому благодаря множественному фармакологическому действию удаётся произвести максимальный эффект в лечении шизофрении, превосходящий таковой у любого другого антипсихотика [25].

Вместе с клозапином к категории «грязных лекарств» может быть отнесён и литий, соревнующийся с клозапином в значительной антисуицидальной активности, общем превосходстве над другими препаратами своего класса с точки зрения эффективности, но безусловно уступающий другим стабилизаторам настроения по переносимости.

Выбор клинициста между «чистыми» антипсихотиками (иными словами, любыми препаратами второго поколения, кроме клозапина) и «грязным» клозапином, между «чистыми» нормотимиками-антиконвульсантами (вальпроевой кислотой, карбамазепином и ламотриджином) и «грязным» литием представляет собой сложную практическую и этическую проблему.

С одной стороны, фундаментальный принцип современной медицинской этики гласит, что лечение любой болезни не должно быть опаснее самой болезни, и поэтому препараты с высокой вероятностью побочных эффектов и осложнений можно применять лишь в случае крайней необходимости.

С другой стороны, опасность суицида, как худшего из всех возможных событий в психиатрии (как и смерти пациента психиатрической клиники по другим причинам), ставит вопрос о показаниях к применению «грязных» препаратов, превосходящих любые другие лекарственные средства в снижении риска самоубийства.

Решение этого непростого вопроса не может быть принято без обязательного учёта мнения пациента, его семьи и других представителей его интересов, тщательно информированных врачом о соотношении ожидаемых преимуществ в лечении и опасных осложнений терапии.

*Статья подготовлена без спонсорской поддержки.*

*Конфликт интересов отсутствует.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Wasserman D., Carli V., Iosue M. et al. Suicide prevention in psychiatric patients. *Asia. Pac. Psychiatry*. 2021; e12450. DOI: 10.1111/appy.12450. Online ahead of print.
2. World Health Organization. *Suicide in the world: Global health estimates (CC BY-NC-SA 3.0 IGO)*. Geneva, Switzerland. 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326948> (access date: 01.06.2021).
3. Del Matto L., Muscas M., Murru A. et al. Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020; 116: 142–153. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.06.017.
4. Semple D., Smyth R. *Oxford handbook of psychiatry*. Fourth ed. Oxford: Oxford University Press. 2019; 1148 p.
5. Lépine J.-P., Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2011; 7 (Suppl. 1): 3–7. DOI: 10.2147/NDT.S19617.
6. Bergfeld I.O., Mantione M., Figuee M. et al. Treatment-resistant depression and suicidality. *J. Affect. Disord.* 2018; 235: 362–367. DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.016.
7. Miller J.N., Black D.W. Bipolar disorder and suicide: A review. *Curr. Psychiatry Rep.* 2020; 22 (2): 6. DOI: 10.1007/s11920-020-1130-0.
8. Teobaldi E., Albert U., Di Salvo G. et al. Manic-depressive cycles in bipolar disorder: Clinical and treatment implications. *Psychopathology*. 2021; 54 (2): 98–105. DOI: 10.1159/000513314.
9. Meltzer H.Y., Alphas L., Green A.I. et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003; 60 (1): 82–91. DOI: 10.1001/archpsyc.60.1.82.
10. Patchan K.M., Richardson C., Vyas G., Kelly D.L. The risk of suicide after clozapine discontinuation: Cause for concern. *Ann. Clin. Psychiatry*. 2015; 27 (4): 253–256.
11. Marcsisin M.J., Rosenstock J.B., Gannon J.M. *Schizophrenia and related disorders*. New York: Oxford University Press. 2017; 301 p.
12. Meltzer H.Y. Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options. *Curr. Psychiatry Rep.* 2002; 4 (4): 279–283. DOI: 10.1007/s11920-996-0047-6.
13. Boenisch S., Bramesfeld A., Mergl R. et al. The role of alcohol use disorder and alcohol consumption in suicide

- attempts — a secondary analysis of 1921 suicide attempts. *Eur. Psychiatry*. 2010; 25 (7): 414–420. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2009.11.007.
14. Shneidman E.S. Perspectives on suicidology. Further reflections on suicide and psychache. *Suicide Life Threat. Behav. Fall*. 1998; 28 (3): 245–250.
15. Cummings M., Stahl S. *Management of complex treatment-resistant psychotic disorders*. Cambridge: Cambridge University Press. 2021; 304 p.
16. Canuso C.M., Singh J.B., Fedgchin M. et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry*. 2018; 175 (7): 620–630. DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.17060720.
17. Pompili M., Baldessarini R.J., Forte A. et al. Do atypical antipsychotics have antisuicidal effects? A hypothesis-generating overview. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17 (10): 1700. DOI: 10.3390/ijms17101700.
18. Herings R.M., Erkens J.A. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 2003; 12 (5): 423–424. DOI: 10.1002/pds.837.
19. Sharma V. Atypical antipsychotics and suicide in mood and anxiety disorders. *Bipolar. Disord.* 2003; 5 (Suppl. 2): 48–52. DOI: 10.1111/j.1399-2406.2003.00062.x.
20. Schatzberg A.F., DeBattista C. *Schatzberg's manual of clinical psychopharmacology*. Ninth ed. Washington: American Psychiatric Association Publishing. 2019; 811 p.
21. Hennen J., Baldessarini R.J. Suicidal risk during treatment with clozapine: A meta-analysis. *Schizophr. Res.* 2005; 73 (2–3): 139–145. DOI: 10.1016/j.schres.2004.05.015.
22. Freudenreich O. *Psychotic disorders. A practical guide*. Second ed. Arlington: Humana Press of Springer. 2020; 479 p.
23. Taipale H., Lähteenvuo M., Tanskanen A. et al. Comparative effectiveness of antipsychotics for risk of attempted or completed suicide among persons with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2021; 47 (1): 23–30. DOI: 10.1093/schbul/sbaa111.
24. Tiihonen J., Mittendorfer-Rutz E., Majak M. et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74 (7): 686–693. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.1322.
25. Frantz S. Drug discovery: playing dirty. *Nature*. 2005; 437 (7061): 942–943. DOI: 10.1038/437942a.

Поступила 05.06.2021; принята в печать 17.06.2021.