

## Оправдано ли назначение антидепрессантов при биполярной депрессии с точки зрения доказательной медицины?

Потанин С.С., Морозова М.А.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Москва, Россия

НАУЧНЫЙ  
ОБЗОР

### Абстракт

**Обоснование исследования:** в настоящее время вопрос назначения антидепрессантов при лечении биполярной депрессии остается весьма спорным в связи с противоречием между рутинной клинической практикой и результатами контролируемых исследований. **Цель исследования:** оценка обоснованности назначения антидепрессантов при биполярной депрессии с точки зрения доказательной медицины. **Материал и методы:** проведен поиск по базам данных (Scopus и MEDLINE) по ключевым словам «bipolar depression and antidepressants». В анализ включались исследования эффективности антидепрессантов при биполярной депрессии (в том числе из списков литературы метаанализа по данной теме с 1999 г.), в которых участвовало как минимум 30 человек. Из 734 результатов поиска было отобрано 23 исследования (из них 13 плацебо-контролируемых и 10 сравнительных). **Заключение:** отмечена высокая степень противоречивости результатов, по-видимому, в значительной степени связанная с методологией. Всего два исследования сравнивали эффективность антидепрессантов в монотерапии с плацебо, при этом в исследовании с 740 участниками отличий найдено не было, в исследовании с 70 участниками с биполярным расстройством 2 типа антидепрессанты оказались эффективнее плацебо. Тем не менее в обоих исследованиях были выявлены достаточно весомые методологические проблемы. В 6 исследованиях, сравнивавших эффективность сочетания антидепрессантов с нормотимиками против сочетания нормотимиков с плацебо, была выявлена только эффективность флуоксетина в сочетании с оланзапином, другие антидепрессанты оказались неэффективны. В то же время в исследованиях, где антидепрессанты сравнивались друг с другом в комбинации с нормотимиками, был выявлен значимый клинический ответ на терапию. Анализ исследований рутинной клинической практики показал, что антидепрессанты назначаются в среднем 50% пациентов с биполярной депрессией. Международные рекомендации по терапии достаточно сильно расходятся в вопросе применения антидепрессантов при биполярной депрессии, но в принципе допускают их назначение. Таким образом, несмотря на противоречивость литературных данных, назначение антидепрессантов при биполярной депрессии является оправданным с точки зрения доказательной медицины для определенных групп пациентов при учете факторов риска.

**Ключевые слова:** биполярное аффективное расстройство; биполярная депрессия; психофармакотерапия; антидепрессанты

**Для цитирования:** Потанин С.С., Морозова М.А. Оправдано ли назначение антидепрессантов при биполярной депрессии с точки зрения доказательной медицины? *Психиатрия*. 2020;18(2):51–60. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-51-60>  
*Конфликт интересов отсутствует*

## Is the Prescription of Antidepressants for Bipolar Depression Justified from the Point of View of Evidence-Based Medicine?

Potaniin S.S., Morozova M.A.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

REVIEW

### Abstract

**Background:** prescribing antidepressants in the treatment of bipolar depression remains highly controversial due to the inconsistency between routine clinical practice and the results of controlled trials. **Purpose:** to assess the validity of antidepressants use in bipolar depression from the point of view of evidence-based medicine. **Material:** database search (Scopus and MEDLINE) followed by analysis of studies concerning the efficacy and safety of antidepressants in bipolar depression treatment. **Conclusion:** the search found 23 studies. There was a high degree of inconsistency in the results, apparently related to the methodology. Only two studies compared the effectiveness of antidepressants in monotherapy with placebo, with no differences found in the study with 740 participants and in the study with 70 participants with type 2 bipolar disorder antidepressants were found to be more effective than placebo. Nevertheless, both studies had significant methodological issues. In 6 studies comparing the effectiveness of the combination of antidepressants with mood stabilizers against the combination of mood stabilizers with placebo, only the effectiveness of fluoxetine in combination with olanzapine was revealed, other antidepressants were ineffective. At the same time, studies where antidepressants were compared with each other in combination with mood stabilizers revealed a significant clinical response to therapy. Analysis of routine clinical practice studies has shown that antidepressants are prescribed very

often, for about 50% of patients with bipolar depression. International guidelines for therapy differ quite widely on the use of antidepressants in bipolar depression, but in principle allow their use. Thus, despite the contradictory literature data, the use of antidepressants in bipolar depression is justified from the point of view of evidence-based medicine for certain groups of patients with taking into account risk factors.

**Keywords:** bipolar disorder; bipolar depression; psychopharmacotherapy; antidepressants.

**For citation:** Potanin S.S, Morozova M.A. Is the Prescription of Antidepressants for Bipolar Depression Justified from the Point of View of Evidence-Based Medicine? *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(2):51–60. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-51-60>

*There is no conflict of interests*

## АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Терапия биполярной депрессии (БД) остается одной из самых актуальных проблем в современной психиатрии [1–3]. Дело в том, что одобренных психофармакологических средств лечения данного состояния очень немного. Фактически в РФ единственный препарат, имеющий и весомые доказательства эффективности [4] и четкое показание в инструкции, — кветиапин [5]. С позиций доказательной медицины также с высокой степенью надежности доказана эффективность луразидона и комбинации оланзапина с флуоксетином для терапии БД [4], но в российских инструкциях этих показаний нет [5].

При этом в реальной клинической практике очень частой стратегией является назначение антидепрессантов [6]. Отношение к такому способу терапии неоднозначно, так как существует множество противоречивых данных по этому вопросу, на чем далее мы более подробно остановимся. В данной обзорной статье мы рассмотрим исследования эффективности и безопасности применения антидепрессантов при БД, позицию современных рекомендаций по лечению и реальную клиническую практику на основе имеющихся исследований.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И ДРУГИХ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В ТЕРАПИИ БД

Для поиска исследований эффективности и безопасности применения антидепрессантов при БД был применен поиск по ключевым словам «bipolar depression and antidepressants» по базам данных Scopus и MEDLINE с 1999 г. (последние 20 лет на момент выполнения поиска) по настоящее время с использованием фильтра — «авторские ключевые слова». Среди полученных результатов отобраны клинические исследования эффективности антидепрессантов при БД, в которых участвовало как минимум 30 человек, так как меньший размер выборки вызывает сомнения в плане надежности результатов в связи с малой статистической мощностью исследования. Также были проанализированы списки литературы метаанализов исследований антидепрессантов при биполярной депрессии с 1999 г. Из 734 результатов поиска было отобрано 23 исследования (из них 13 плацебо-контролируемых и 10 сравнительных), представленных в *табл. 1*. За ис-

ключением одного исследования [7], остальные проводились в как двойные слепые рандомизированные.

В первую очередь следует сказать, что результаты исследований эффективности антидепрессантов при БД часто противоречат друг другу, качество самих данных в большинстве случаев относительно невысоко, что связано во многом с методологическими сложностями. Так, проведенные на данный момент метаанализы и систематические обзоры включают в себя разное количество исследований в связи с различными критериями включения, что, безусловно, сказывается на результатах. Иногда в одной работе анализируются данные и для монополярной, и для биполярной депрессии, в некоторых анализируется только добавление антидепрессантов к нормотимикам и атипичным антипсихотикам, а в других — и монотерапия, и комбинирование с другими препаратами, в третьих сравнивается добавление антидепрессантов к нормотимику с добавлением антидепрессантов к атипичным антипсихотикам. Все это создает трудности в интерпретации полученных результатов.

«Золотым стандартом» доказательства эффективности того или иного лекарственного агента на сегодняшний момент являются плацебо-контролируемые испытания. Поэтому, чтобы достаточно уверенно ответить на вопрос «эффективны ли антидепрессанты при БД?», идеально было бы провести сравнение с плацебо того или иного антидепрессанта в монотерапии. Но из-за того, что с одной стороны существуют убедительные доказательства эффективности нормотимиков при биполярном аффективном расстройстве (БАР) (во всяком случае, в отношении суицидального поведения, профилактики эпизодов и лечения гипомании/мании), а с другой существует риск индуцированной антидепрессантами инверсии аффекта, этическая сторона подобных исследований вызывает много вопросов. Особенно это актуально для БАР первого типа, так как у этих пациентов развитие мании представляет собой серьезную опасность.

В результате поиск по базам данных позволяет найти всего одно исследование, в котором результаты монотерапии антидепрессантом сравнивались с назначением плацебо в фазе депрессии у пациентов с БАР любого типа [8]. В данном исследовании приняли участие 740 пациентов, из которых 118 человек получали пароксетин, 121 — плацебо, а остальные — кветиапин (в дозе 300 или 600 мг). В этой работе пароксетин не отличился от плацебо, тогда как кветиапин продемонстрировал эффективность. В то же время обращают

**Таблица 1.** Исследования безопасности и эффективности антидепрессантов при БД  
**Table 1.** Studies of safety and effectiveness of antidepressants in bipolar depression

Исследование/Authors, year	Число участников/N	Антидепрессант/Antidepressant	Сопутствующая терапия/Concomitant therapy	Препарат сравнения/Comparison drug	Результат/Result	Риск инверсии аффекта и возникновения быстрых циклов/The risk of affect inversion and rapid cycles
<b>БАР первого и второго типов, плацебо-контроль, монотерапия/BD I, II; placebo-control, monotherapy</b>						
McElroy S.L. et al., 2010 (EMBOLDEN II) [8]	740	Пароксетин	Нет	Кветиапин, плацебо	Антидепрессант менее эффективен, чем кветиапин	Сравним с плацебо, выше, чем у кветиапина
<b>БАР второго типа, плацебо-контроль, монотерапия/BD II; placebo-control, monotherapy</b>						
Agosti V., Stewart J.W., 2007 [9]	70	Имипрамин Фенелзин (ИМАО)	Нет	Плацебо	Антидепрессант эффективнее плацебо	Не выявлены (не заявлены инструменты выявления)
<b>БАР первого и второго типов, плацебо-контроль, комбинация с нормотимиком/BD I, II; placebo-control, combination with normothymic</b>						
Nemeroff C.B. et al., 2001 [10]	117	Пароксетин Имипрамин	Нормотимик (литий, вальпроаты или карбамазепин в комбинации с литием)	Плацебо	Эффект только у пациентов с низкой концентрацией лития (менее 0,8 ммоль/л)	Не выявлено повышения риска
Tohen M. et al., 2003 [11]	833	Флуоксетин	Оланзапин	Плацебо, оланзапин	Антидепрессант эффективнее плацебо	Не выявлено
Sachs G.S. et al., 2007 [12]	366	Пароксетин Бупропион	Нормотимик (литий, вальпроаты, карбамазепин, атипичные антипсихотики)	Плацебо	Нет отличий	Не выявлены в целом, но выявлены в подгруппе с быстрыми циклами
Yatham L.N. et al., 2016 [13]	344	Агомелатин	Литий или вальпроаты	Плацебо	Нет отличий, выраженный плацебо ответ (50% снижение общего балла по шкале MADRS в группе плацебо)	Статистически незначимое повышение риска мании/гипомании в длительном наблюдении
Ghaemi S.N. et al., 2014 [14]	119	Циталопрам	Нормотимик (литий, вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин, атипичные антипсихотики)	Плацебо	Нет отличий	Нет отличий
Detke, H.C. et al., 2015 [15]	255 <sup>1</sup>	Флуоксетин	Оланзапин	Плацебо, оланзапин	Антидепрессант эффективнее плацебо	Не выявлено
<b>БАР первого и второго типов, сравнение антидепрессантов друг с другом в монотерапии/BD I, II, comparison both antidepressants and monotherapy</b>						
Himmelhoch J.M. et al., 1991 [16]	56	Имипрамин, транилципромин (ИМАО)	Нет	Имипрамин, транилципромин (ИМАО)	Антидепрессант эффективен (транилципромин — 81% респондеров, имипрамин — 48%)	Отмечен риск инверсии аффекта: транилципромин — 21%, имипрамин — 25%
<b>БАР первого и второго типов, сравнение антидепрессантов друг с другом в комбинации с нормотимиком/BD I, II, comparison both antidepressants and combined with normothymic</b>						
Post R.M. et al., 2006 [7] <sup>2</sup>	174	Венлафаксин, сертралин, бупропион	Нормотимик (литий, вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин, атипичные антипсихотики)	Венлафаксин, сертралин, бупропион	Все антидепрессанты эффективны в одинаковой степени	Значимо больше у венлафаксина (15%)
Pilhatsch M. et al., 2010 [17]	40	Пароксетин Амитриптилин	Литий	Пароксетин Амитриптилин	Все антидепрессанты эффективны в одинаковой степени	Нет данных
Frye M.A. et al., 2009 [18]	176	Бупропион, сертралин, венлафаксин	Нормотимик (литий, вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин, атипичные антипсихотики)	Бупропион, сертралин, венлафаксин	85 из 176 (48%)	Да, 26% мания
<b>БАР первого и второго типов, сравнение антидепрессантов с другими препаратами в комбинации с нормотимиком/BD I, II, comparison antidepressants with others drugs combined with normothymic</b>						
Bocchetta A. et al., 1993 [19]	30	Амитриптилин	Литий	L-сульпирид	Ниже, чем у L-сульпирида	Не выявлено (согласно описанию, шкалы для выявления мании/гипомании не использовались)
Shelton R.C. et al., 2004 [20]	30	Пароксетин	Нормотимик (литий, вальпроаты, карбамазепин, атипичные антипсихотики)	Рisperидон	Нет отличий	Не выявлено
<b>Сложный дизайн/Complex design</b>						
Silverstone T., 2001 [21]	156	Имипрамин, моклобемид	Литий, карбамазепин вальпроаты, частично монотерапия (около 1/3 пациентов)	Имипрамин, моклобемид	Оба антидепрессанта эффективны, улучшение в среднем более чем на 50%	Для имипрамина (10% пациентов)
Mendlewicz J., Youdim M.B., 1980 [22]	34	Депренил (ИМАО)	Комбинация с бенсеразидом и L-триптофаном	Плацебо	Антидепрессант эффективнее плацебо	Нет данных
Cohn J.B. et al., 1989 [23]	89	Флуоксетин, имипрамин	Литий у 25% пациентов	Плацебо	Оба антидепрессанта эффективнее плацебо	У 10% пациентов в группе имипрамина выявлена инверсия аффекта

Исследование/Authors, year	Число участников/N	Антидепрессант/Antidepressant	Сопутствующая терапия/Concomitant therapy	Препарат сравнения/Comparison drug	Результат/Result	Риск инверсии аффекта и возникновения быстрых циклов/The risk of affect inversion and rapid cycles
Amsterdam J.D. and Shults J., 2008 [24]	83 <sup>3</sup>	Венлафаксин	Нет	Литий	Антидепрессант эффективнее лития, открытый дизайн	Нет
Amsterdam J.D. and Shults J., 2010 [25]	148 <sup>4</sup> БД2	Флуоксетин	Нет	Нет	Антидепрессант продемонстрировал эффективность	Высокий процент (29%) субсиндромальной гипомании, 6 пациентов с гипоманией, 2 пациента с манией
van der Loos M.L.M. et al., 2010 [26]	124	Пароксетин	Литий + ламотриджин	Плацебо	Эффективность сравнима с ламотриджином, но добавление к ламотриджину эффекта не дает	Неясно
<b>Поддерживающая терапия/Maintenance therapy</b>						
Amsterdam J.D. and Shults J., 2010 [27]	81 <sup>5</sup> БД2	Флуоксетин	Нет	Плацебо, литий	Эффективен в качестве поддерживающей терапии	Нет
Kauer-Sant'Anna M. et al., 2019 [28]	161	Тианептин	Нормотимик (литий, вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин, атипичные антипсихотики)	Плацебо	Неэффективен	Нет
Altshuler L.L. et al., 2009 [29]	83	Бупропион, сертралин, венлафаксин	Нормотимик (литий, вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин, атипичные антипсихотики)	Бупропион, сертралин, венлафаксин	Антидепрессанты эффективны в плане поддерживающей терапии у пациентов с хорошим ответом на терапию антидепрессантами в острой фазе	13 и 22% инверсии аффекта в группах респондеров и нонреспондеров соответственно

Примечания: <sup>1</sup> — пациенты в возрасте от 10 до 17 лет; <sup>2</sup> — исследование с открытым дизайном; <sup>3, 4, 5</sup> — пациенты с БАР второго типа.

на себя внимание некоторые методологические аспекты. Так, в данном исследовании использовалась относительно низкая доза пароксетина (20 мг/сут) и был отмечен достаточно высокий плацебо ответ (уменьшение общего балла в среднем на 44% по шкале MADRS в группе плацебо), что ставит под некоторое сомнение выводы о неэффективности пароксетина.

С БАР второго типа все обстоит несколько иначе в связи с преобладанием депрессивных эпизодов и меньшей опасностью гипомании, поэтому исследования антидепрессантов в монотерапии проводятся чаще. Тем не менее поиск по базам данных выявил так же только одно исследование с плацебо-контролем [9]. В нем сравнивали имипрамин и фенелзин (ингибитор моноаминоксидазы (ИМАО)) с плацебо (всего приняло участие 70 пациентов), оба препарата показали статистически значимое превосходство над плацебо. Существенным ограничением данного исследования является небольшое количество участников.

Как мы видим, исследований, соответствующих современным критериям доказательной медицины и не вызывающих серьезных вопросов к методологии, на данный момент фактически нет.

Исследований, касающихся сравнительного изучения эффективности добавления антидепрессанта или плацебо к нормотимикам или антипсихотикам, значительно больше [10–15]. Среди включенных в данную подборку шести исследований в четырех эффекта выявлено не было. В других двух была показана эффективность флуоксетина в комбинации с оланзапином в сравнении с монотерапией оланзапином (одно было проведено на взрослых пациентах, другое на па-

циентах в возрасте 10–17 лет). Оба эти исследования проводились с регистрационной целью, в них приняло участие большое количество испытуемых, что, по-видимому, и сказалось на результатах метаанализа [30], в котором было выявлено статистически значимое отличие в эффективности антидепрессантов от плацебо при оценке по клиническим шкалам, хотя и не было обнаружено отличий по критериям клинически значимого ответа и ремиссии. Если отвлечься от формальных цифр, фактически этот метаанализ просто подтверждает известный факт — комбинация флуоксетина с оланзапином эффективна при БД, тогда как относительно остальных антидепрессантов результаты исследований, включенных в данный метаанализ, отрицательны.

Исследования без плацебо-контроля, в которых сравниваются результаты терапии антидепрессантами в сочетании с нормотимиками, напротив, демонстрируют положительные результаты [7, 17, 18]. В нашей выборке таких исследований оказалось 3 (с общим количеством участников 390), в среднем можно говорить о 50% редукции симптоматики для всех групп антидепрессантов, что должно быть клинически значимо. Подобное расхождение плацебо-контролируемых и сравнительных исследований также вызывает много вопросов, ответы на которые могут дать только дальнейшие более широкомасштабные исследования, учитывающие методологические трудности.

Касательно остальных исследований, представленных в таблице, в большинстве случаев возникают вопросы к методологии. Одни из них проводились с открытым дизайном [27], в других были пациенты как получающие, так и не получающие нормотимики

[21], что может сказываться на эффективности, так как данные препараты сами по себе способны оказывать антидепрессивный эффект, во всяком случае, в некоторой степени [31]. В одном исследовании [22] изучались сложные комбинации антидепрессантов с противопаркинсоническим препаратом бенсеразидом и L-триптофаном, что затрудняет возможность оценить эффективность самого антидепрессанта. В связи с этим на основании результатов этих работ какие-либо выводы сделать сложно.

Относительно поддерживающей терапии поиск по базам данных выявил 3 плацебо-контролируемых исследования, прицельно изучавших именно этот вопрос. В одном из них результат применения тианептина не отличался от плацебо-эффекта [28], в двух других [27, 29] оценивалась стабильность ремиссии у тех пациентов с БАР второго типа, которые ответили на лечение антидепрессантами в острой фазе БД. В этих двух исследованиях поддерживающая терапия антидепрессантами оказалась эффективнее плацебо.

### РИСКИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Существует два основных риска назначения антидепрессантов при БД: краткосрочный — инверсия аффекта и долгосрочный — переход обычного БАР в БАР с быстрыми циклами. Анализ первой из этих проблем показал, что в имеющихся плацебо-контролируемых испытаниях повышения риска инверсии аффекта выявлено не было. Однако стоит учесть контекст. Так, в единственном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном на пациентах с биполярной депрессией в рамках БАР первого и второго типов, пароксетин оказался сравним с плацебо по числу случаев инверсии аффекта, но в группе кветиапина таких случаев было значимо меньше как в сравнении с пароксетином, так и в сравнении с плацебо [8]. В исследовании на пациентах с депрессией в рамках БАР второго типа с имипрамином, ИМАО и плацебо не было четко описанного инструмента для оценки инверсии аффекта, поэтому судить строго об этом сложно [9].

В исследованиях комбинаций антидепрессантов и нормотимика в сравнении с плацебо повышения риска инверсии аффекта не выявлено, что свидетельствует, скорее, в пользу безопасности назначения антидепрессантов вместе с нормотимиками. В то же время в сравнительных исследованиях повышенные риски все же были выявлены [7, 17, 18], и они наиболее высоки для трициклических антидепрессантов (в данной выборке исследований риск для имипрамина составил 15–25%), несколько меньшие для венлафаксина — до 15–20%, а для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ИМАО риски оказались в большинстве случаев сравнимы с плацебо (5–10%).

Данные, касающиеся второй проблемы — перехода БАР в БАР с быстрыми циклами вследствие назначе-

ния антидепрессантов, — весьма противоречивы. Изначально эти опасения были основаны на клинических наблюдениях, но, как и в случае с инверсией аффекта, на самом деле отделить естественное течение расстройства от влияния внешних обстоятельств непросто. Тем не менее в исследовании El-Mallakh и соавт. [32] было показано, что в подгруппе пациентов с уже имеющимся БАР с быстрыми циклами длительная терапия антидепрессантами увеличила число обострений в сравнении с группой пациентов, которым отменили прием антидепрессантов. Таким образом, на данный момент однозначного ответа на вопрос о роли антидепрессантов в развитии БАР с быстрыми циклами нет, но имеющиеся данные свидетельствуют все же в пользу необходимости учета данного риска при назначении антидепрессантов при терапии БД.

### СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ БД

Среди основных современных рекомендаций (табл. 2) можно выделить рекомендации British Association for Psychopharmacology Guidelines for Treatment of Bipolar Disorder (BAP, 2016), Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder (CANMAT, 2018), The International College of Neuro-Psychopharmacology Treatment Guidelines for Bipolar Disorder (CINP-BD, 2017), National Institute for Health and Clinical Excellence Clinical Guideline for Bipolar Disorder (NICE, 2014), The World Federation Society of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Bipolar Disorder (WFSBP, 2010), American Psychiatric Association (APA, 2002).

В одном аспекте все представленные рекомендации сходятся — монотерапию антидепрессантами не допускает ни одна из них. В остальном наблюдаются различия. Так, рекомендации NICE [36] фактически допускают назначение только флуоксетина в комбинации с оланзапином, не рекомендуя назначать какие-либо другие антидепрессанты в принципе, даже при неэффективности первично назначенной терапии. На другом полюсе находятся рекомендации BAP [33], допускающие назначение антидепрессантов даже в качестве первой линии терапии в сочетании с нормотимиком или антипсихотиком. В рекомендациях CANMAT [34] назначение антидепрессантов допускается в качестве второй и третьей линий терапии, при этом вторая линия подразумевает назначение СИОЗС, а третья — селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), ИМАО и кетамина. Таким образом, в рекомендациях по лечению БД в вопросе назначения антидепрессантов отмечается значительный разброс, аналогичный разбросу результатов исследований и метаанализов, что опять же ставит вопрос необходимости дальнейших исследований в этой области.

**Таблица 2.** Сравнение клинических рекомендаций (КР) по терапии БД  
**Table 2.** Comparison of clinical guidelines for the treatment of bipolar depression

Название КР/Guideline abbreviated name	Возможно назначение антидепрессантов/ Possibility of antidepressant prescription	Линия терапии/ Line of therapy	Комментарии/Comments
BAР [33]	+	1	
CANMAT [34]	+	2,3	2-я линия — СИОЗС, 3-я — СИОЗСН/ИМАО
CINP-BD [35]	+	2,3	2-я линия — эсциталопрам, флуоксетин, 3-я — имипрамин, фенелзин
NICE [36]	-		Комбинация оланзапин + флуоксетин допускается
WFSBP [37]	+	2	
APA [38]	+	1,2	1-я линия — при тяжелых депрессиях, 2-я — СИОЗСН, ИМАО

### КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Пожалуй, важным аргументом в пользу назначения антидепрессантов при БД можно назвать очень широкое назначение антидепрессантов в повседневной клинической практике. Исследование J.F. Goldberg и соавт. [47], в котором с помощью опросника изучалось мнение врачей об оптимальной терапии БД, показало, что респонденты считали оправданным назначение антидепрессантов при БД 2-го типа, а так же при недостаточном ответе на нормотимик и при суицидальной опасности. В качестве первой линии терапии врачи выбирали СИОЗС, далее СИОЗСН, а ИМАО и трициклические антидепрессанты в качестве 3–5-й линий терапии. Большинство сходилось во мнении, что антидепрессанты нужно отменять у пациентов с быстрыми циклами и в принципе применять антидепрессанты короткими курсами у пациентов с БАР.

Исследования, касающиеся непосредственно назначения препаратов в реальной клинической практике, говорят о том, что врачи намного чаще назначают антидепрессанты, чем это предписывают клинические рекомендации, часть из которых вообще не допускает назначение антидепрессантов. Как видно из *табл. 3*, в большинстве случаев около 50% пациентов получают антидепрессанты. Более того, во многих случаях антидепрессанты назначаются в монотерапии. Помимо представленных в таблице данных китайских исследователей (30%) [43] в одном шведском исследовании [48] таких пациентов также было даже больше — 35% от общего числа. Исключение составляет только одно исследование из США [41], что связано, вероятно, с более строгим в принципе следованием клиническим рекомендациям в этой стране. Таким образом, терапия биполярной депрессии на данный момент является одним из ярких примеров расхождения данных доказательной медицины и рекомендаций по терапии с реальной клинической практикой, что, безусловно, требует дальнейшего изучения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышесказанному, можно утверждать, что на данный момент назначение антидепрессантов

при БД можно считать оправданной стратегией при соблюдении нескольких условий. Во-первых, в подавляющем большинстве случаев оптимально назначать антидепрессанты в комбинации с нормотимиками или атипичными антипсихотиками, что значительно снижает риск инверсии аффекта. Назначение антидепрессантов в качестве монотерапии может быть оправдано в очень ограниченном числе случаев только при БД в рамках БАР второго типа, например при крайне плохой переносимости нормотимиков и атипичных антипсихотиков, хотя и в этой ситуации риски подобной стратегии остаются высокими, и ни одна из международных рекомендаций такой вариант терапии не допускает. Во-вторых, более предпочтительно назначение СИОЗС в сравнении с другими группами антидепрессантов в связи с крайне низкими рисками инверсии аффекта при имеющихся (пусть и ограниченных) данных об эффективности. Назначение трициклических антидепрессантов несет высокие риски инверсии аффекта, и его следует избегать. СИОЗСН находятся в промежуточном положении, они менее безопасны, чем СИОЗС, но все же их назначение в принципе допустимо в комбинации с нормотимиками или атипичными антипсихотиками. В-третьих, следует по возможности избегать назначения антидепрессантов пациентам с быстрыми циклами, так как в этой группе пациентов увеличение количества аффективных эпизодов вследствие терапии антидепрессантами является достаточно вероятным. Касательно длительной терапии антидепрессантами данных очень мало, но имеющиеся свидетельства скорее в пользу длительных курсов для тех пациентов с БАР второго типа, которые ответили на терапию антидепрессантами в острой фазе. Для пациентов с быстрыми циклами длительные курсы не рекомендованы, для БАР первого типа решение стоит принимать индивидуально, так как данные относительно этой группы пациентов противоречивы. В целом для профилактики возникновения эпизодов БД существуют препараты с доказанной эффективностью — нормотимики и атипичные антипсихотики, поэтому рациональнее использовать их для поддержания стабильной ремиссии.

Таким образом, несмотря на имеющиеся противоречия в результатах исследований и рекомендациях по терапии, при условии учета возможных рисков на-

**Таблица 3.** Назначение антидепрессантов при БД в рутинной клинической практике  
**Table 3.** Prescribing antidepressants for bipolar depression in routine clinical practice

Авторы, год публикации/ Authors, year of publication	Страна/ Country	Процент пациентов, принимающих антидепрессанты/Percentage of patients taking antidepressants	Комментарии/Comments
Lim P.Z., 2001 [39]	США	30%	7% монотерапия
Baldessarini M.D., 2007 [40]	США	55–65%	55% — БАП первого типа, 65% — БАП второго типа
Freeland K.N. et al., 2015 [41]	США	11%	
Soham Rej, 2017 [42]	Канада	38,5%	Пациенты старше 66 лет
Zuwei Wang, 2014 [43]	Китай	65%	31% — монотерапия антидепрессантом
Bjørklund L., 2016 [44]	Дания	50,6%	12% — монотерапия
Ji Hyun Baek, 2014 [45]	Южная Корея	15–20%	Среди госпитализированных пациентов большее число принимало антидепрессанты
Alina Karanti, 2016 [46]	Швеция	52–60%	52% — мужчины, 60% — женщины

значение антидепрессантов для лечения БД представляется оправданным с точки зрения доказательной медицины.

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Иванов СВ. Вальдоксан в терапии биполярной депрессии: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «Хронос» *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева*. 2011;(2):26–29. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17701061>  
 Ivanov SV. Valdoxan in therapy of bipolar depression: results from Russian multicenter naturalistic study “Chronos”. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2011;(2):26–29. (In Russ.).
- Сорокин СА. Клинико-динамические особенности эндогенных аффективных заболеваний, протекающих с формированием апатических депрессий. *Психиатрия*. 2018;1(77):26–31. DOI:10.30629/2618-6667-2018-77-26-31  
 Sorokin SA. Clinical and dynamic features of endogenous affective disorders occurring with apathetic depressions. *Psychiatry*. 2018;1(77):26–31. DOI:10.30629/2618-6667-2018-77-26-31 (In Russ.).
- Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Абрамова ЛИ, Юматова ПЕ. Лечение эндогенных депрессий венлафоксином: клиническое действие, переносимость и персонализированные показания к назначению. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;115(1–2):43–51. DOI:10.17116/jnevro20151152243-51  
 Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, Yumatova PE. Treatment of endogenous depression with venflaxine: clinical action, tolerability and personalized treatment options. *Zhurnal neurologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(1–2):43–51. DOI:10.17116/jnevro20151152243-51 (In Russ.).
- McIntyre RS, Cha DS, Kim RD, Mansur RB. A review of FDA-approved treatment options in bipolar depression. *CNS Spectr*. 2013;18(1):4–20; quiz 21. DOI:10.1017/S1092852913000746
- Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (In Russ.).
- Morsel AM, Morrens M, Sabbe B. An overview of pharmacotherapy for bipolar I disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2018;19(3):203–222. DOI:10.1080/14656566.2018.1426746
- Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, Suppes T, McElroy S, Keck PE, Denicoff KD., Grunze H, Walden J, Kitchen CMR, Mintz J Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br. J. Psychiatry*. 2006;189:124–131. DOI:10.1192/bjp.bp.105.013045
- McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, Agambaram V, Merideth C, Nordenhem A, Young AH. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J. Clin. Psychiatry*. 2010;71(2):163–174. DOI:10.4088/JCP.08m04942gre
- Agosti V, Stewart JW. Efficacy and safety of antidepressant monotherapy in the treatment of bipolar-II depression. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2007;22(5):309–311. DOI:10.1097/YIC.0b013e3280c28410
- Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am. J. Psychiatry*. 2001;158(6):906–912. DOI:10.1176/appi.ajp.158.6.906
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003;60(11):1079–1088. DOI:10.1001/archpsyc.60.11.1079
- Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Maingell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rapoport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW,

- Dennehy EB, Thase ME. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N. Engl. J. Med.* 2007;356(17):1711–1722. DOI:10.1056/NEJMoa064135
13. Yatham LN, Vieta E, Goodwin GM, Bourin M, de Bodinat C, Laredo J, Calabrese J, Agomelatine Study Group. Agomelatine or placebo as adjunctive therapy to a mood stabiliser in bipolar I depression: randomised double-blind placebo-controlled trial. *Br. J. Psychiatry.* 2016;208(1):78–86. DOI:10.1192/bjp.bp.114.147587
  14. Ghaemi SN, Vohringer PA, Pakar A. Citalopram for acute and preventive efficacy in bipolar depression (CAPE-BD): double-blind randomized, placebo-controlled trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00562861). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00562861?term=citalopram&cond=Bipolar+Depression&draw=2&rank=2> Published 2016
  15. Detke HC, Delbello MP, Landry J, Usher RW. Olanzapine/fluoxetine combination in children and adolescents with bipolar I depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2015;54(3):217–224. DOI:10.1016/J.jaac.2014.12.012
  16. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am. J. Psychiatry.* 1991;148(7):910–916. DOI:10.1176/ajp.148.7.910
  17. Pilhatsch M, Wolf R, Winter C, Lewitzka U, Bauer M. Comparison of paroxetine and amitriptyline as adjunct to lithium maintenance therapy in bipolar depression: A reanalysis of a randomized, double-blind study. *Journal of Affective Disorders.* 2010;126(3):453–457. DOI:10.1016/J.jad.2010.04.025
  18. Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altshuler LL, Black DO., Keck Jr PE, Nolen WA, Kupka R, Leverich GS, Grunze H, Mintz J, Post RM, Suppes T. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *American Journal of Psychiatry.* 2009;166(2):164–172. DOI:10.1176/appi.ajp.2008.08030322
  19. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M, Del Zompo M A double-blind study of L-sulpiride versus amitriptyline in lithium-maintained bipolar depressives. *Acta Psychiatr. Scand.* 1993;88(6):434–439. DOI:10.1111/J1600-0447.1993.tb03487.x
  20. Shelton RC, Stahl SM. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry.* 2004;65(12):1715–1719. DOI:10.4088/jcp.v65n1218
  21. Silverstone T. Moclobemide vs. imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. *Acta Psychiatr. Scand.* 2001;104(2):104–109. DOI:10.1034/J1600-0447.2001.00240.x
  22. Mendlewicz J, Youdim MB. Antidepressant potentiation of 5-hydroxytryptophan by L-deprenil in affective illness. *J. Affect. Disord.* 1980;2(2):137–146. DOI:10.1016/0165-0327(80)90013-0
  23. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1989;4(4):313–322. DOI:10.1097/00004850-198910000-00006
  24. Amsterdam JD, Shults J. Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II major depressive episode: a randomized open-label study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008;28(2):171–181. DOI:10.1097/JCP.0b013e318166c4e6
  25. Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and mood conversion rate of short-term fluoxetine monotherapy of bipolar II major depressive episode. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010;30(3):306–311. DOI:10.1097/JCP.0b013e3181da5300
  26. van der Loos MLM, Mulder P, Hartong EGTM, Blom MJB, Vergouwen AC, van Noorden MS, Timmermans MA, Vieta E., Nolen WA, LamLit Study Group Efficacy and safety of two treatment algorithms in bipolar depression consisting of a combination of lithium, lamotrigine or placebo and paroxetine. *Acta Psychiatr. Scand.* 2010;122(3):246–254. DOI:10.1111/J1600-0447.2009.01537.x
  27. Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: A randomized, double-blind, placebo-substitution study. *American Journal of Psychiatry.* 2010;167(7):792–800. DOI:10.1176/appi.ajp.2009.09020284
  28. Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Fijtman A, Loredou-Souza AC, Dargél AA, Pfaffenseller B, Wollenhaupt-Aguilar B, Gazalle FK, Colpo GD, Passos IC, Bücker J, Walz JC, Jansen K, Mendes Ceresér KM, Bürke Bridi KP, dos Santos Sória L, Kunz M, Pinho M, Kapczinski NS, Goi PD, Magalhães PVS, Reckziegel R, Burque RK, de Azevedo Cardoso T, Kapczinski F. Adjunctive tianeptine treatment for bipolar disorder: A 24-week randomized, placebo-controlled, maintenance trial. *Journal of Psychopharmacology.* 2019;33(4):502–510. DOI:10.1177/0269881119826602
  29. Altshuler LL, Post RM, Helleman G, Leverich GS, Nolen WA, Frye MA, Keck Jr PE, Kupka RW, Grunze H, McElroy SL, Sugar CA, Suppes T. Impact of antidepressant continuation after acute positive or partial treatment response for bipolar depression: A blinded, randomized study. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2009;70(4):450–457. DOI:10.4088/JCP.08m04191
  30. McGirr A, Vohringer PA, Ghaemi SN, Lam RW, Yatham LN. Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(12):1138–1146. DOI:10.1016/S2215-0366(16)30264-4
  31. Ketter TA. Acute and maintenance treatments for bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry.* 2014;75(4):e10. DOI:10.4088/JCP.13010tx2c

32. El-Mallakh RS, Vöhringer PA, Ostacher MM, Baldassano CF, Holtzman NS, Whitham EA, Thommi SB, Goodwin FK, Ghaemi SN. Antidepressants worsen rapid-cycling course in bipolar depression: A STEP-BD randomized clinical trial. *Journal of Affective Disorders*. 2015;184:318–321. DOI:10.1016/J.jad.2015.04.054
33. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, Coghill DR, Fazel S, Geddes JR, Grunze H, Holmes EA, Howes O., Hudson S, Hunt N, Jones I, Macmillan IC, McAllister-Williams H, Miklowitz DR, Morriss R, Munafò M, Paton C, Saharkian BJ, Saunders K, Sinclair J, Taylor D, Vieta E, Young AH. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol (Oxford)*. 2016;30(6):495–553. DOI:10.1177/0269881116636545
34. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97–170. DOI:10.1111/bdi.12609
35. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, Kasper S, Moeller HJ The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2017;20(2):180–195. DOI:10.1093/ijnp/pyw109
36. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK498655/>. Accessed December 23, 2019
37. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H-J, Kasper S, WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J. Biol. Psychiatry*. 2010;11(2):81–109. DOI:10.3109/15622970903555881
38. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am. J. Psychiatry*. 2002;159(4):1–50.
39. Lim PZ, Tunis SL, Edell WS, Jensik SE, Tohen M. Medication prescribing patterns for patients with bipolar I disorder in hospital settings: adherence to published practice guidelines. *Bipolar Disorders*. 2001;3(4):165–173. DOI:10.1034/J1399-5618.2001.30401.x
40. Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S, Gause D, Zhang W, Hennen J Patterns of Psychotropic Drug Prescription for U.S. Patients With Diagnoses of Bipolar Disorders. *PS*. 2007;58(1):85–91. DOI:10.1176/ps.2007.58.1.85
41. Freeland KN, Cogdill BR, Ross CA, Sullivan CO, Drayton SJ, VandenBerg AM, Short EB, Garrison KL. Adherence to evidence-based treatment guidelines for bipolar depression in an inpatient setting. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2015;72(23–3):S156–161. DOI:10.2146/sp150023
42. Rej S, Herrmann N, Shulman K, Fischer HD, Fung K, Gruneir A. Current psychotropic medication prescribing patterns in late-life bipolar disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2017;32(12):1459–1465. DOI:10.1002/gps.4635
43. Wang Z, Gao K, Hong W, Xing M, Wu Z, Chen J, Zhang C, Yuan C, Huang J, Peng D, Wang Y., Lu W, Yi Z, Yu X, Zhao J, Fang Y. Guidelines Disconcordance in Acute Bipolar Depression: Data from the National Bipolar Mania Pathway Survey (BIPAS) in Mainland China. *PLOS ONE* 2014;9(4):96096. DOI:10.1371/journal.pone.0096096
44. Bjørklund L, Horsdal HT, Mors O, Østergaard SD, Gasse C Trends in the psychopharmacological treatment of bipolar disorder: a nationwide register-based study. *Acta Neuropsychiatrica*. 2016;28(2):75–84. DOI:10.1017/neu.2015.52
45. Baek JH, Ha K, Yatham LN, Chang JS, Ha TH, Jeon HJ, Hong KS, Chang SM, Ahn YM, Cho HS, Moon E, Cha B, Choi JE, Joo YH, Joo EJ, Lee SY, Park Y. Pattern of Pharmacotherapy by Episode Types for Patients With Bipolar Disorders and Its Concordance With Treatment Guidelines. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2014;34(5):577. DOI:10.1097/JCP.000000000000175
46. Karanti A, Kardell M, Lundberg U, Landén M. Changes in mood stabilizer prescription patterns in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2016;195:50–56. DOI:10.1016/J.jad.2016.01.043
47. Goldberg JF, Freeman MP, Balon R, Citrome L, Thase ME, Kane JM, Fava M. The American Society of Clinical Psychopharmacology Survey of Psychopharmacologists' Practice Patterns for the Treatment of Mood Disorders. *Depression and Anxiety*. 2015;32(8):605–613. DOI:10.1002/da.22378
48. Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, Larsson H, Lundholm C, Magnusson PKE, Landén M. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am. J. Psychiatry*. 2014;171(10):1067–1073. DOI:10.1176/appi.ajp.2014.13111501

**Информация об авторах**

*Потанин Сергей Сергеевич*, кандидат медицинских наук, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID 0000-0002-9180-1940

E-mail: potanin\_ss@mail.ru

*Морозова Маргарита Алексеевна*, профессор, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID 0000-0002-7847-2716

E-mail: margmorozova@gmail.com

**Information about the authors**

*Sergei S. Potanin*, PhD, MD, Laboratory of Psychopharmacology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID 0000-0002-9180 1940

E-mail: potanin\_ss@mail.ru

*Margarita M. Morozova*, Professor, PhD, MD, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Psychopharmacology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID 0000-0002-7847-2716

E-mail: margmorozova@gmail.com

**Автор для корреспонденции/Corresponding author**

*Потанин Сергей Сергеевич/Sergei S. Potanin*

E-mail: potanin\_ss@mail.ru

Дата поступления 14.01.2020  
Received 14.01.2020

Дата рецензии 11.03.2020  
Revised 11.03.2020

Дата принятия 29.05.2020  
Accepted for publication 29.05.2020