

## ПОВЫШАЮТ ЛИ АНТИДЕПРЕССАНТЫ РИСК СУИЦИДА?

*Е.Д. Касьянов, Г.В. Рукавишников, В.А. Розанов, Г.Э. Мазо*

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева” Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия

### DO ANTIDEPRESSANTS INCREASE THE RISK OF SUICIDE?

*E.D. Kasyanov, G.V. Rukavishnikov,  
V.A. Rozanov, G.E. Mazo*

National Medical Research Center for psychiatry and neurology,  
Saint-Petersburg, Russia  
Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

#### Информация об авторах:

Касьянов Евгений Дмитриевич – аспирант (SPIN-код: 4818-2523; Researcher ID: T-6038-2018; ORCID iD: 0000-0002-4658-2195). Место учёбы: аспирант отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева” Минздрава России. Адрес: Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3. Телефон: +7 (921) 642-03-29, электронный адрес: [ohkasyan@yandex.ru](mailto:ohkasyan@yandex.ru)

Рукавишников Григорий Викторович – кандидат медицинских наук (SPIN-код: 6859-8787; Researcher ID: 778269; ORCID iD: 0000-0002-5282-2036) Место работы и должность: научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева” Минздрава России. Адрес: Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3. Телефон: +7 (911) 251-01-73, электронный адрес: [grigory\\_v\\_r@mail.ru](mailto:grigory_v_r@mail.ru)

Розанов Всеволод Анатоліевич – доктор медицинских наук, профессор (SPIN-код: 1978-9868; Researcher ID: M-2288-2017; ORCID iD: 0000-0002-9641-7120). Место работы и должность: профессор кафедры психологии здоровья и отклоняющегося поведения факультета психологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Адрес: Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Телефон: +7 (953) 374-11-41, электронный адрес: [v.rozanov@spbu.ru](mailto:v.rozanov@spbu.ru)

Мазо Галина Элевна – доктор медицинских наук (SPIN-код: 1361-6333; Researcher ID: 235003; ORCID iD: 0000-0001-7910-9129). Учёный секретарь, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева” Минздрава России. Адрес: Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3. Телефон: +7 (921) 992-25-31, электронный адрес: [galina-mazo@yandex.ru](mailto:galina-mazo@yandex.ru)

#### Contact Information:

Rukavishnikov Grigory Viktorovich – candidate of medical sciences (SPIN-code: 6859-8787; Researcher ID: 778269; ORCID iD: 0000-0002-5282-2036) Place of work and position: Researcher, Department of Endocrinological Psychiatry, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center psychiatry and neurology after V.M. Bekhterev of the Ministry of Health of Russia. Address: Russia, 192019, St. Petersburg, 3 Bekhterev str. Phone: +7 (911) 251-01-73, email: [grigory\\_v\\_r@mail.ru](mailto:grigory_v_r@mail.ru)

Kasyanov Evgeny Dmitrievich – graduate student (SPIN-code: 4818-2523; Researcher ID: T-6038-2018; ORCID iD: 0000-0002-4658-2195). Place of study: graduate student of the Department of Endocrinological Psychiatry, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology after V.M. Bekhterev of the Ministry of Health of Russia. Address: Russia, 192019, St. Petersburg, 3 Bekhterev str. Phone: +7 (921) 642-03-29, e-mail: [ohkasyan@yandex.ru](mailto:ohkasyan@yandex.ru)

Rozanov Vsevolod Anatolievich – Doctor of Medical Sciences, Professor (SPIN-code: 1978-9868; Researcher ID: M-2288-2017; ORCID iD: 0000-0002-9641-7120). Place of work and position: Professor, Department of Health Psychology and Deviant Behavior, Faculty of Psychology, St. Petersburg State University. Address: Russia, 199034, St. Petersburg, 6 Makarov embankment. Phone: +7 (953) 374-11-41, email: [v.rozanov@spbu.ru](mailto:v.rozanov@spbu.ru)

Maso Galina Elevna – Doctor of Medical Sciences (SPIN-code: 1361-6333; Researcher ID: 235003; ORCID iD: 0000-0001-7910-9129). Scientific Secretary, Head of the Department of Endocrinological Psychiatry, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V after V.M. Bekhterev the Ministry of Health of Russia. Adres: Russia, 192019, St. Petersburg, 3 Bekhterev str. Phone: +7 (921) 992-25-31, email: [galina-mazo@yandex.ru](mailto:galina-mazo@yandex.ru)

Широкое использование антидепрессантов в различных областях медицины и, как правило, длительные сроки их применения заставляют всё чаще говорить о соотношении “пользы / риска” при их назначении. В частности, привлекает большое внимание вопрос о том, в какой степени приём антидепрессантов связан с повышением риска суицидальности. Целью исследования являлось проведение несистематического обзора и анализа литературы на тему связи антидепрессивной терапии и риска суицидального поведения. Результаты продемонстрировали, что оригинальные исследования выполнены с использованием неоднородной методологии и сопровождались противоречивыми выводами. По одним данным, риск суицида при применении антидепрессантов повышается в молодом возрасте и возрасте, старше 65 лет. Возникновение суицидальных мыслей при

назначении антидепрессантов редко встречается у взрослых, и обычно имеет тенденцию к прогрессивному ослаблению в первые 4-6 недель лечения. К наиболее строгим предикторам возникновения суицидальных идей и попыток суицида на фоне терапии антидепрессантами относятся такие факторы, как начало терапии с высоких доз, отсутствие ответа на лечение, наличие попыток суицида в прошлом, коморбидная соматическая патология и злоупотребление психоактивными веществами. В то же время, ряд фармако-эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что лечение депрессий с применением антидепрессантов в основном снижает риск суицида. Кроме того, вскрытия с токсикологическим выявлением антидепрессантов показали, что самоубийства чаще совершают пациенты с депрессией, не принимающие терапию. Причинами повышения показателей суицидальности после назначения терапии также могут являться сокрытие суицидных мыслей пациентами до начала лечения и гиподиагностика биполярного аффективного расстройства. В настоящее время растёт число сведений об участии генетических факторов и биологических систем в формировании риска суицида. Имеются данные о роли в суицидальном поведении генов *BDNF*, *NTRK2*, *MAPK1*, *CREB1*, *CRHR1*, *TBX19*, *FKBP5*, *SKA2*, *CDH10*, *CDH12*, *CDH13*, *CDH9*, *DLK1*, *DLK2*, *EFEMP1*, *FOXN3*, *IL2*, *LSAMP*, *NCAM1*, *NGF*, и *TBC1D1*. По данным МРТ у лиц с суицидальным поведением и самоповреждениями отмечается уменьшение серого вещества мозга в островковой извилине с двух сторон, в правой нижней лобной извилине и в других соседних структурах, ответственных за эмоции и саморегуляцию. Ряд исследований ставили своей целью выявить генетические маркеры активизации суицидального поведения при приёме антидепрессантов, была выявлена вовлечённость генов *GDA*, *CREB1*, *BDNF*, *NTRK2*, *GRIA3*, *GRIK2*, *ADRA2A*, *FKBP5*, *IL28RA*, *PAPLN*, *TMEM138*, *CTNNA3*, *RHEB*, *CYBASC3* и *AIMI*. В то же время, надёжных биомаркеров пока нет, и в настоящее время вопрос о роли антидепрессантов в увеличении риска суицида остаётся открытым. Социальная значимость проблемы и большой общественный резонанс заставляют регулирующие органы принимать в этом случае поспешные решения. Для более определённого решения вопроса о влиянии антидепрессантов на риск суицида необходимо планирование специальных масштабных исследований, в которых для объективной оценки суицидальной опасности препаратов должны учитываться значительное число дополнительных клинических и социодемографических факторов (возраст пациента, пол, тяжесть депрессии, употребление ПАВ, вероятность диагностической ошибки, соблюдение режима терапии), а также биологические и генетические показатели.

*Ключевые слова:* суицидология, самоповреждения, антидепрессанты, депрессия, генетика

Первые антидепрессанты появились в клинической практике около 60 лет назад [1]. С того времени рынок этих препаратов, значительно увеличился, а также существенно расширилась сфера их клинического применения. В настоящее время антидепрессанты широко используются не только в терапии депрессии, но и для лечения расстройств тревожного спектра, а также других психических заболеваний, в структуре которых отмечается депрессивная симптоматика (биполярное аффективное расстройство (БАР), шизофрения, широкий круг расстройств тревожного спектра, нарушения пищевого поведения и проч.). Антидепрессанты также активно применяются в терапии неврологических и соматических заболеваний, чаще всего для лечения болевой симптоматики [2]. Более того, растёт число данных об этиопатогенетической обоснованности использования антидепрессантов в терапии соматических заболеваний [3]. Как ответ на эти тенденции в нейропсихофармакологии становится всё более популярной “номенклатура, основанная на данных нейронаук” (Neuroscience-Based Nomenclature, NBN), фактически предлагающая отказаться от категоризации психотропных препаратов, заменив существующие категории (антидепрессанты, антипсихотики, анксиолитики и т.д.) описанием профиля нейрхимических эффектов того или иного препарата (характер влияния на типы рецепторов, транспортеров или других звеньев синаптической передачи) [4].

The first antidepressants appeared in clinical practice about 60 years ago [1]. Since that time, the market for these drugs has increased significantly, and the scope of their clinical application has also expanded significantly. Currently, antidepressants are widely used not only in the treatment of depression, but also for the treatment of anxiety spectrum disorders, as well as other mental illnesses, in the structure of which there are depressive symptoms (bipolar affective disorder (BAD), schizophrenia, a wide range of anxiety disorders, eating disorders, etc.). Antidepressants are also actively used in the treatment of neurological and somatic diseases, most often for the treatment of pain symptoms [2]. Moreover, the number of data on the etiopathogenetic validity of the use of antidepressants in the treatment of somatic diseases is growing [3]. As an answer to these trends in neuropsychopharmacology, the “nomenclature based on neuroscience data” (Neuroscience-Based Nomenclature, NBN) is becoming increasingly popular. It offers to avoid the categorization of psychotropic drugs, replacing existing categories (antidepressants, antipsychotics, anxiolytics and etc.) with a description of the profile of the neurochemical effects of each drug (the nature of the effect on the types of receptors, transporters, or other links of synaptic transmission) [4].

Such widespread use of antidepressants

Столь широкое использование антидепрессантов в различных областях медицины и, как правило, длительные сроки их применения заставляют всё чаще говорить о соотношении “пользы / риска” при их назначении. В частности, привлекает большое внимание вопрос о том, в какой степени приём антидепрессантов связан с повышением риска суицидальности. Так, FDA основываясь на ряде рандомизированных клинических испытаний (РКИ) в 2004 г. обязало производителей антидепрессантов размещать на упаковке предупреждение о повышении риска самоубийства у детей и подростков. Вследствие этих предупреждений, количество назначений антидепрессантов сократилось среди пациентов разных возрастных категорий [5]. Вместе с тем, ограниченность и противоречивость данных о связи приёма антидепрессантов с суицидальными мыслями, попытками и завершённым суицидом, по-прежнему, не позволяет сделать однозначное заключение по данному вопросу [6].

Это определяет необходимость разобраться с сомнениями в пользе антидепрессантов при лечении пациентов, у которых уже есть или, возможно, могут возникнуть суицидальные мысли и переживания.

#### Общие сведения.

Данная тема впервые стала активно обсуждаться в профессиональном сообществе в 2003 г., когда анализ данных РКИ показал, что риск суицидальных идей или попыток самоубийства у молодых пациентов, принимающих антидепрессанты, удваивается по сравнению с теми, кто принимает плацебо, однако ненамного – с 2% в группе плацебо до 4% [7]. Существенный недостаток данного анализа был в том, что сообщения о попытках суицида брались из РКИ, большинство которых не были нацелены на изучение суицидальности как таковой. Как бы то ни было, предупреждения FDA и широкое освещение этой темы в СМИ привели к тому, что врачи стали назначать меньше антидепрессантов даже в тех ситуациях, когда это было необходимо согласно показаниям к применению. Более того, сами пациенты стали опасаться возможных побочных эффектов данной группы препаратов и отказывались от их приёма [5].

Риск суицида при применении антидепрессантов особенно велик в молодом возрасте. Недавний сетевой мета-анализ, который включал 34 исследования с 5260 участниками и 14 антидепрессантами для сравнения эффективности и переносимости антидепрессантов у детей и подростков, страдающих депрессивным расстройством, выявил относительное повышение суицидальных рисков при приёме венлафаксина, эсциталопрама, имипрамина, дулоксетина, флуоксетина и пароксетина [8].

Возникновение суицидальных мыслей при назначении антидепрессантов редко встречается у взрослых, даже если таковые и возникают, то обычно они имеют тенденцию к прогрессивному ослаблению в первые 4-6 недель лечения. К наиболее строгим предикторам воз-

in various fields of medicine and, as a rule, long periods of their use make us speak more often of the “benefit / risk” ratio for their prescription. In particular, the question of the extent to which the use of antidepressants is associated with an increased risk of suicide is drawing much attention. Thus, the FDA, based on a series of randomized clinical trials (RCTs) in 2004, ordered manufacturers of antidepressants to place a warning on the packaging about the increased risk of suicide in children and adolescents. Due to these warnings, the number of prescriptions of antidepressants decreased among patients of different age categories [5]. At the same time, the limited and inconsistent data on the relationship between the use of antidepressants and suicidal thoughts, attempts and completed suicide, still does not provide an unambiguous conclusion on this issue [6].

This determines the need to deal with doubts about the benefits of antidepressants in treating patients who already have or may have suicidal thoughts and feelings.

#### General information.

This topic was first actively discussed in the professional community in 2003, when an analysis of RCT data showed that the risk of suicidal ideation or suicide attempts in young patients taking antidepressants doubles compared to those taking a placebo, but not by much - from 2% in the placebo group to 4% [7]. A significant drawback of this analysis was that reports of suicide attempts were taken from RCTs, most of which were not aimed at studying suicide as such. Be that as it may, FDA warnings and widespread media coverage have led doctors to prescribe less antidepressants even in situations where it was necessary according to the indications for use. Moreover, the patients themselves began to fear possible side effects of this group of drugs and refused to take them [5].

The risk of suicide with antidepressants is especially high at young age. A recent network meta-analysis, which included 34 studies with 5260 participants and 14 antidepressants to compare the effectiveness and tolerability of antidepressants in children and adolescents suffering from depressive disorders, revealed a relative increase in suicidal risks when taking venlafaxine, escitalopram, imipramine, duloxetine, fluoxetine and paroxetine [8].

The occurrence of suicidal thoughts when prescribing antidepressants is rare in adults, even if they occur, they usually tend to weaken progressively in the first 4-6 weeks of treatment. The most stringent predictors of suicidal ideation and suicide attempts in the context of antidepressant therapy include factors such as a lack of response to treatment, previous suicide attempts, and substance abuse. In addi-

никновения суицидальных идей и попыток суицида на фоне антидепрессивной терапии относятся такие факторы, как отсутствие ответа на лечение, попытки суицида в прошлом и злоупотребление психоактивными веществами. Кроме того, начало терапии с высоких доз антидепрессантов, вероятно, также повышает риск суицидальных идей или попыток суицида [9].

С другой стороны, имеет место высокий популяционный риск существования суицидальных мыслей и попыток суицида у людей с расстройствами настроения (до 50%), а также завершённых суицидов у людей с историей депрессивных эпизодов (приблизительно 60%) [5]. При этом большинство фармакоэпидемиологических исследований, более репрезентативных, чем РКИ, демонстрируют положительный эффект антидепрессантов в отношении предотвращения самоубийств [10]. Кроме того, вскрытия с токсикологическим выявлением антидепрессантов показывают, что самоубийства чаще совершают пациенты с депрессией, не принимающие антидепрессанты [10].

Так, мета-анализ М. Stone и соавт. по данным исследовательских проектов фармакологических компаний, представленных FDA, выявил небольшое повышение риска суицидальности в плацебо-группе возрастного диапазона 25-64 года (относительный риск – 1:3) и значительное повышение риска в возрасте от 65 и старше (относительный риск – 2:7) [11]. Полученные данные не согласуются с результатами других мета-анализов по данному вопросу и были подвергнуты критике, так как ряд случаев суицидальности не был включён в группу терапии антидепрессантами [12]. Многие авторы также объявили о том, что любые индустриально-спонсируемые исследования лишены объективности и намеренно преуменьшают данные о риске суицидальности, например, заменяя её в работах термином “эмоциональная лабильность” [13].

Подобная полемика и разногласия во мнениях заставляют подробнее исследовать вышеуказанную проблему с внимательным изучением всех потенциальных групп факторов, которые могут обуславливать взаимосвязь терапии антидепрессантами и суицидальности.

**Диагностические / клинические факторы.**

Одна из причин повышения показателей суицидальности после назначения терапии может являться недостаточно достоверное изложение сведений пациентами до начала лечения [14]. Так, часть пациентов (в особенности, молодого возраста) может скрывать наличие суицидальных мыслей и тенденций при первичном осмотре, так как опасается стигматизации и стационарного лечения. Поскольку большинство опросников оценки риска суицида основано преимущественно на информации, предоставляемой пациентами, то ни одна из методик не является в таких случаях абсолютно достоверной.

Также имеются предположения, что более низкий риск суицида в выборках пациентов, не получающих

tion, starting therapy with high doses of antidepressants is also likely to increase the risk of suicidal ideation or attempted suicide [9].

On the other hand, there is a high population risk of suicidal thoughts and suicide attempts in people with mood disorders (up to 50%), as well as completed suicides in people with a history of depressive episodes (approximately 60%) [5]. Moreover, the majority of pharmacoepidemiological studies, more representative than RCTs, demonstrate the positive effect of antidepressants in relation to the prevention of suicide [10]. In addition, autopsies with toxicological detection of antidepressants show that depressed patients who do not take antidepressants are more likely to commit suicide [10].

For example, a meta-analysis of Stone et al. based on the research projects of pharmaceutical companies presented by the FDA revealed a slight increase in the risk of suicidality in the placebo group of the age range of 25-64 years (relative risk – 1:3) and a significant increase in risk for people aged 65 and over (relative risk – 2:7) [11]. The data obtained do not agree with the results of other meta-analyses on this issue and have been criticized, as a number of cases of suicidality were not included in the antidepressant therapy group [12]. Many authors have also announced that any industry-sponsored research lacks objectivity and intentionally downplays data on the risk of suicide, for instance, by replacing it with the term “emotional lability” [13].

Such controversy and disagreements in opinions force us to study the above-mentioned problem in more detail carefully analyzing all potential groups of factors that may determine the relationship between antidepressant therapy and suicidality.

**Diagnostic / clinical factors.**

One of the reasons for the increase in suicidal indices after the appointment of therapy may be insufficiently reliable presentation of information by patients before treatment [14]. So, some patients (especially young ones) may hide the presence of suicidal thoughts and tendencies during the initial examination, as they fear stigmatization and inpatient treatment. Since most suicide risk assessment questionnaires are based primarily on information provided by patients, none of the methods is absolutely reliable in such cases.

There are also suggestions that a lower risk of suicide in samples of patients not receiving therapy is associated with the fact that the lack of treatment in such cases is associated with significantly less pronounced manifestations of depressive symptoms, therefore, it is incorrect to make such a comparison [15].

The presence of suicidal attempts at the

терапию, связан с тем, что отсутствие лечения в таких случаях сопряжено со значительно менее выраженными проявлениями депрессивной симптоматики, поэтому проводить подобное сравнение некорректно [15].

Наличие суицидальных попыток на начальных этапах терапии антидепрессантами может быть связано с развитием инверсии аффекта и смешанных эпизодов у пациентов с недиагностированным ранее биполярным аффективным расстройством (БАР) [16]. В то же время, имеются сведения о том, что число суицидов при инициации антидепрессивной терапии у пациентов с БАР значимо выше, чем у пациентов с униполярной депрессией [17].

Также ни один антидепрессант не показал достаточного антисуицидального эффекта в выборках пациентов с БАР, хотя и обратный эффект (повышение суицидальности) для них также отмечен не был [18]. При этом надо учитывать, что антидепрессанты не являются препаратами первого выбора при лечении биполярной депрессии, а их применение рекомендуется только в сочетании с нормотимиками [19].

Препаратом с наибольшей антисуицидальной эффективностью у пациентов с БАР по данным ряда исследований и мета-анализов оказался литий [20]. Согласно полученным результатам, риск смерти от суицида у пациентов с БАР при его длительном применении снижался [20]. В то же время, в других работах есть сведения как о том, что подобная эффективность у лития проявляется только при сочетанной терапии с антидепрессантами [21], так и об её отсутствии [22]. Имеются также сведения об антисуицидальной эффективности у пациентов с БАР вальпроатов и карбамазепина, но их эффект расценивается как более низкий [16].

Другой клинической проблемой, имеющей отношение к взаимосвязи антидепрессивной терапии и суицидальности, является лечение депрессии у пациентов с шизофренией. Так представлены данные о том, что примерно 1/4 специалистов избегает назначения антидепрессантов у пациентов с шизофренией даже при тяжелых случаях депрессии, так как опасается усиления психотической симптоматики и преобладания рисков над положительным эффектом [23]. В то же время исследование эффективности циталопрама в терапии депрессии у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством показало, что к 12-й неделе лечения аугментация антидепрессантом вела к значительно более низким показателям по Шкале безнадежности Бека (Beck Hopelessness Scale) в сравнении с плацебо (4,21 против 4,98;  $p < 0,05$ ), Шкале InterSePT суицидальной идеации (17,7% против 38,7%;  $p < 0,005$ ) и пункту 3 “суицидальность” Шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D) (14,4% против 22,6%;  $p < 0,05$ ) [24].

Важным аспектом влияния антидепрессивной терапии на риск суицида могут быть собственно структура и особенности течения депрессии. Так имеются све-

initial stages of antidepressant therapy may be associated with the development of affect inversion and mixed episodes in patients with previously undiagnosed bipolar affective disorder (BAD) [16]. At the same time, there is evidence that the number of suicides during initiation of antidepressant therapy in patients with BAD is significantly higher than in patients with unipolar depression [17].

Also, not a single antidepressant showed a sufficient antisuicidal effect in the samples of patients with BAD, although the opposite effect (increased suicidality) was also not observed for them [18]. It should be borne in mind that antidepressants are not the first choice in the treatment of bipolar depression, and their use is recommended only in combination with normotimics [19].

According to a number of studies and meta-analyses, lithium turned out to be the drug with the highest antisuicidal efficacy in patients with BAD [20]. According to the results, the risk of death from suicide in patients with BAD with its long-term use was reduced [20]. At the same time, in other works there is evidence both that such effectiveness in lithium is manifested only in combination therapy with antidepressants [21], and its absence [22]. There is also evidence of antisuicidal efficacy in patients with BAD of valproate and carbamazepine, but their effect is regarded as lower [16].

Another clinical problem related to the relationship between antidepressant therapy and suicidality is the treatment of depression in patients with schizophrenia. For example, there reported to be approximately 1/4 of specialists avoid prescribing antidepressants in patients with schizophrenia even in severe cases of depression, as they fear increased psychotic symptoms and the predominance of risks over the positive effect [23]. At the same time, a study of the effectiveness of citalopram in the treatment of depression in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder showed that by the 12th week of treatment, antidepressant augmentation led to significantly lower rates on the Beck Hopelessness Scale compared to placebo (4.21 versus 4.98;  $p < 0.05$ ), the InterSePT Scale for suicidal ideation (17.7% versus 38.7%;  $p < 0.005$ ) and paragraph 3 “suicidality” of the Hamilton Depression Scale (HAM-D) (14.4% versus 22.6%;  $p < 0.05$ ) [24].

An important aspect of the effect of antidepressant therapy on the risk of suicide may be the proper structure and characteristics of the course of depression. Thus, there is evidence that about 30% of patients with therapeutically resistant depression (TRD) make a suicidal attempt during their lifetime [25]. At the same time, studies of the risk of suicidality

дения о том, что около 30% пациентов с терапевтически резистентной депрессией (ТРД) совершают в течение жизни суицидальную попытку [25]. В то же время, исследования риска суицидальности в случаях ТРД связаны преимущественно с нефармакологическими методиками преодоления резистентности, такими как электросудорожная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция и глубокая стимуляция мозга [26]. Данные по суицидальным рискам фармакотерапии у пациентов с ТРД практически отсутствуют, как полагают исследователи, в связи с необходимостью длительных сроков наблюдения [26].

Возрастной фактор, который часто упоминается в различных работах при оценке суицидальных мыслей и попыток, вероятно, связан с тем, что в юности чаще встречается связь употребления психоактивных веществ и импульсивной агрессии с депрессией [5]. При этом в ряде исследований не было отмечено, что возрастные различия при терапии СИОЗС каким-либо образом сказывались на повышении риска суицида [15].

Дополнительным фактором повышения риска суицидальности при наличии депрессивной симптоматики является соматическая коморбидность [27]. При этом в данных случаях отмечается положительное влияние терапии антидепрессантами на потенциальный риск суицида. По данным 11-летнего итальянского исследования, у пациентов с соматическими заболеваниями без антидепрессивной терапии риск суицида повышен в 3 раза, в то время как у пациентов, получавших лечение, значимого повышения риска не отмечалось [27]. Авторы также отмечают, что из совершивших суицидную попытку после назначения курса антидепрессантов лишь 11,5% соблюдали приём терапии в течение года до инцидента.

В литературе также отмечается, что, хотя значительное число исследований было посвящено проблеме взаимосвязи суицидальности и инициации / проведению курса антидепрессивной терапии, сведения о влиянии отмены препаратов на риск суицида представлены в значительно меньшей степени [28]. Так, в ретроспективном исследовании выборки из 2,4 миллионов пациентов с депрессией было отмечено, что отмена антидепрессантов с поправкой на тяжесть депрессии, коморбидность и сопутствующие препараты значимо повышала риск суицида (ОШ=1,61;  $P<0,05$ ) [28]. В этом же исследовании повышение риска суицида было отмечено при начале антидепрессивной терапии (ОШ=3,42;  $P<0,05$ ) и титрации как на повышение (ОШ=2,62;  $P<0,05$ ), так и снижение дозы (ОШ=2,19;  $P<0,05$ ). При этом стабильное регулярное использование антидепрессантов, напротив, снижало суицидальный риск (ОШ=0,62;  $P<0,001$ ). В то же время, некоторые исследования не выявили различий между рисками суицида на фоне приёма терапии и при её отмене [28]. Интересно, что некоторые авторы предполагают, что частота отмены антидепрессантов и риск суицида у

in cases of TRD are mainly associated with nonpharmacological methods of overcoming resistance, such as electroconvulsive therapy, transcranial magnetic stimulation and deep brain stimulation [26]. Data on the suicidal risks of pharmacotherapy in patients with turbojet are practically absent, the researchers believe, due to the need for long periods of observation [26].

The age factor, which is often mentioned in works when assessing suicidal thoughts and attempts, comes as a result of the common connection between the use of psychoactive substances and impulsive aggression with depression in youth [5]. However, in a number of studies, the age-related differences in the treatment of SSRIs were not noted in any way to be affecting the increased risk of suicide [15].

An additional factor in increasing the risk of suicide in the presence of depressive symptoms is somatic comorbidity [27]. Moreover, in these cases, there is a positive effect of antidepressant therapy on the potential risk of suicide. According to an 11-year Italian study, in patients with somatic diseases without antidepressant therapy, the risk of suicide is increased 3 times, while in patients under treatment there was no significant increase in risk [27]. The authors also note that out of those who made a suicide attempt after prescribing a course of antidepressants, only 11.5% observed taking therapy during the year before the incident.

The literature also notes that, although a significant number of studies have been devoted to the problem of the relationship between suicidality and initiation / administration of antidepressant therapy, information on the effect of drug withdrawal on suicide risk is presented to a much lesser extent [28]. So, in a retrospective study of a sample of 2.4 million patients with depression, it was noted that the withdrawal of antidepressants, adjusted for the severity of depression, co-morbidity, and concomitant drugs significantly increased the risk of suicide (OS=1.61;  $P<0.05$ ) [28]. In the same study, an increase in the risk of suicide was noted at the start of antidepressant therapy (OS=3.42;  $P<0.05$ ) and titration both to increase (OS=2.62;  $P<0.05$ ) and to reduce dose (OR=2.19;  $P<0.05$ ). Moreover, stable regular use of antidepressants, on the contrary, reduced suicidal risk (OS=0.62;  $P<0.001$ ). At the same time, some studies did not reveal differences between the risks of suicide when taking therapy and when it was canceled [28]. Interestingly, some authors suggest that the frequency of antidepressant withdrawal and the risk of suicide in patients under the supervision of general practitioners may not be related to each other, but to the approach to

пациентов, находящихся под наблюдением врачей общей практики, могут быть связаны не друг с другом, а с подходом к назначению терапии в целом [28]. Так специалисты общей практики назначают малые дозы СИОЗС, опасаясь развития побочных эффектов и передозировки. Однако такой подход терапии ведёт к ухудшению терапевтического прогноза и формированию затяжных и хронических депрессивных состояний [3].

Биологические факторы риска суицида.

При всём многообразии клинических и других сторонних факторов, которые могут обуславливать влияние антидепрессантов на риск суицида, не менее важную роль в данном вопросе могут играть биологические аспекты суицидального поведения. В настоящее время растёт число сведений об участии генетических факторов и биологических систем в формировании риска суицида.

Семейная отягощённость по наличию суицида у кровных родственников является одним из основных факторов его риска у пациентов с БАП [29]. Кроме того, по данным близнецовых исследований наследуемость суицидального поведения составляет около 40% [30].

В связи с предположением о значимой роли серотониновой системы в развитии депрессии и суицидального поведения подробное внимание было уделено генам, связанным с метаболизмом и медиаторными функциями серотонина (варианты генов переносчиков серотонина -5- *HTT* или *SLC6A4*-, серотониновых рецепторов (5-*HT1* - 5-*HT7*) и гена триптофан гидроксилазы -*TPH1*-) [31].

Имеются также сообщения о роли в суицидальном поведении гена *BDNF* [32]. Посмертные исследования показали снижение уровня мРНК *BDNF* в префронтальной коре и гиппокампе жертв суицида. Некоторые исследования отмечают взаимосвязь между валин-66-метионин (*rs6265*) полиморфизмом в гене *BDNF* и суицидальным поведением [33]. Более того, есть указания на связь данного полиморфизма с рядом психических заболеваний (в частности, БАП с быстрыми циклами, при котором отмечаются высокие показатели суицида) [34]. Другим значимым кандидатом для оценки генетических рисков суицида является ген *BDNF*-рецептора (нейтрофического тирозин киназного рецептора 2 типа - *NTRK2*) [35].

К другим генам, которые не исследовались подробно, но вероятнее всего играют определённую роль в формировании суицидального поведения, относятся ген *MAPK1* (*rs13515*) и ген *CREB1* (*rs6740584*) [36].

Учитывая роль стресса в патогенезе суицидального поведения, большое внимание уделяется генам систем стресс-реагирования. Так, выявлено взаимодействие полиморфизма гена *CRHR1* (*rs4792887*) и среды (преимущественное носительство у мужчин, совершивших суицидальные попытки при низком уровне стресса)

prescribing therapy as a whole [28]. So, general practitioners prescribe small doses of SSRIs, fearing the development of side effects and overdose. However, this approach to therapy leads to a worsening of the therapeutic prognosis and the formation of protracted and chronic depressive states [3].

Biological risk factors for suicide.

With all the variety of clinical and other external factors that may determine the effect of antidepressants on the risk of suicide, the biological aspects of suicidal behavior can play an equally important role in this matter. Currently, there is an increasing number of information on the participation of genetic factors and biological systems in the formation of suicide risk.

Family burden of having blood relatives with history of suicide is one of the main risk factors for patients with BAD [29]. In addition, according to twin studies, the heritability of suicidal behavior is about 40% [30].

Along with the assumption of the significant role of the serotonin system in the development of depression and suicidal behavior, detailed attention was drawn to genes associated with the metabolism and mediator functions of serotonin (variants of the serotonin-5-*HTT* or *SLC6A4*- transporter genes, serotonin receptors (5-*HT1* - 5-*HT7*) and tryptophan hydroxylase gene -*TPH1*-) [31].

There are also presented reports on the role of the *BDNF* gene in the suicidal behavior [32]. Post-mortem studies have shown a decrease in *BDNF* mRNA in the prefrontal cortex and hippocampus of suicide victims. Some studies have noted the relationship between valine-66-methionine (*rs6265*) polymorphism in the *BDNF* gene and suicidal behavior [33]. Moreover, there are indications of the relationship of this polymorphism with a number of mental illnesses (in particular, BAD with fast cycles, in which there are high rates of suicide) [34]. Another significant candidate for assessing the genetic risks of suicide is the *BDNF* receptor gene (neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2 - *NTRK2*) [35].

Other genes that have not been studied in detail, but most likely play a role in the formation of suicidal behavior, include the *MAPK1* gene (*rs13515*) and the *CREB1* gene (*rs6740584*) [36].

Given the role of stress in the pathogenesis of suicidal behavior, much attention is paid to the genes of stress response systems. Thus, the interaction of the polymorphism of the *CRHR1* gene (*rs4792887*) and the environment (predominant carriage in men who have attempted suicide under low stress) [37] and unequal transmission from parents to suicidal children of the polymorphism (haplotype

[37] и неравновесная передача от родителей детям-суицидентам полиморфизма (гаплотип *CGA*) транскрипционного фактора *TBX19*, регулирующего синтез АКТГ, вместе с такой чертой личности, как нейротизм [38]. В работах по гену *FKBP5*, кодирующему белок из семейства нейрофиллинов, облегчающий взаимодействие кортизола с его рецептором, выявлено, что он ассоциирован с суицидальной попыткой и завершённым суицидом [39]. В другом исследовании показано, что степень метилирования гена *SKA2*, взаимодействуя с выраженностью стресса в раннем детском возрасте, предсказывает риск суицидальной попытки в течение жизни [40]. Данный ген, кодирующий белок-шаперон, влияющий на состояние рецептора к кортизолу, в ассоциации с уровнем кортизола в слюне, на 80% предсказывает прогрессию суицидального поведения (от мыслей к попыткам и суициду) [41].

В более поздних исследованиях, основанных на поиске широкогеномных ассоциаций, был выявлен более широкий набор генетических маркеров, связанных с суицидальностью. Так, на основании анализа данных 660 семей, в которых пробанд совершил верифицированные и подробно охарактеризованные суицидальные попытки, при широкогеномном сканировании было выявлено более 590 ассоциаций, среди которых оказались в том числе гены, задействованные в процессах развития ЦНС, иммунитета, клеточной адгезии и миграции, в работе малых ГТФаз и сигнальных внутриклеточных систем с участием рецепторных тирозинкиназ (*BDNF*, *CDH10*, *CDH12*, *CDH13*, *CDH9*, *CREB1*, *DLK1*, *DLK2*, *EFEMP1*, *FOXP3*, *IL2*, *LSAMP*, *NCAM1*, *NGF*, *NTRK2* и *TBC1D1*) [42].

Поиск генетических механизмов парадоксального эффекта антидепрессантов.

Первая, и наиболее логичная гипотеза, объясняющая суицидогенный потенциал антидепрессантов, связана с индивидуальными генетически обусловленными различиями в метаболизме этих препаратов в организме. В этом участвуют индуцибельные ферментные системы печени, ориентированные на детоксикацию ксенобиотиков – семейство цитохромов P450 (*CYP*). К настоящему моменту накоплено множество данных относительно роли генетических полиморфизмов *CYP* у человека (известно несколько десятков генов, кодирующих изоформы цитохрома P450) для фармакодинамики различных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), а следовательно – для реализации их терапевтических и побочных эффектов. Разработаны рекомендации относительно коррекции дозировок различных препаратов в зависимости от наличия генетических вариантов генов *CYP2D6*, *CYP2C19* и ряда других цитохромов, изучены уровни различных антидепрессантов в крови в зависимости от генотипов, однако данных о том, как с фармакодинамикой этих препаратов связаны их неблагоприятные эффекты очень мало [43]. В большинстве случаев изменения концен-

*CGA*) of the transcription factor *TBX19* that regulates the synthesis of ACTH along with such a personality trait as neuroticism [38]. Studies on the *FKBP5* gene that encodes a protein from the neurophyllin family facilitating the interaction of cortisol with its receptor revealed that it is associated with a suicide attempt and complete suicide [39]. Another study showed that the degree of methylation of the *SKA2* gene, interacting with the severity of stress in early childhood, predicts the risk of suicidal attempts during life [40]. This gene encodes a chaperone protein that affects the state of the cortisol receptor, in association with the level of cortisol in saliva, predicts 80% progression of suicidal behavior (from thoughts to attempts and suicide) [41].

In more recent studies based on the search for broad-genomic associations, a wider range of genetic markers associated with suicidality has been identified. Thus, based on an analysis of the data of 660 families in which the proband made verified and recorded suicidal attempts, a genome-wide scan revealed more than 590 associations including genes involved in the development of the central nervous system, immunity, cell adhesion and migration, in the work of small GTPases and intracellular signaling systems involving receptor tyrosine kinases (*BDNF*, *CDH10*, *CDH12*, *CDH13*, *CDH9*, *CREB1*, *DLK1*, *DLK2*, *EFEMP1*, *FOXP3*, *IL2*, *LSAMP*, *NCAM1*, *NGF*, *NTRK2* and *TBC1D1*) [42].

Search for genetic mechanisms of the paradoxical effect of antidepressants.

The first and most logical hypothesis explaining the suicidogenic potential of antidepressants is associated with individual genetically determined differences in the metabolism of these drugs in the body. Inducible enzyme systems of the liver oriented to the detoxification of xenobiotics – the P450 family of cytochromes (*CYP*) – are involved in this. To date, a lot of data has been accumulated regarding the role of *CYP* genetic polymorphisms in humans (several dozen genes encoding cytochrome P450 isoforms are known) in the pharmacodynamics of various serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and, therefore, in inducing their therapeutic and side effects. Recommendations have been developed regarding the correction of the dosages of various drugs depending on the presence of genetic variants of the *CYP2D6*, *CYP2C19* genes and a number of other cytochromes, the levels of various antidepressants in the blood have been studied depending on genotypes, however, there is still scarce data on how the pharmacodynamics of these drugs cause their adverse effects [43]. In most cases, changes in the concentration of individual antidepressants in the blood of people with



трации отдельных антидепрессантов в крови лиц с медленным или быстрым метаболизмом слабо коррелируют с их побочными эффектами, более или менее убедительные данные касаются лишь возможности предупреждения нарушений сердечного ритма или кровотечений (в силу влияния на систему серотонина тромбоцитов), в то время, как данных о возможности коррекции суицидальных тенденций практически нет [43].

В литературе имеется ряд работ, в которых делается попытка установить генетические маркеры, ассоциированные с влиянием антидепрессантов на суицидальность на основании сопоставлений между когортами пациентов с депрессией, проявляющих и не проявляющих усиление суицидальных мыслей в процессе лечения (treatment-emergent suicidal ideation, TESI и treatment-worsening suicidal ideation, TWOSI). Систематический обзор результатов шести фармакогенетических исследований по данной теме, выполненных с 2007 по 2009 г. опубликован [44]. Авторы, обобщив результаты исследований, представили данные о частоте суицидальных феноменов – из общего числа (3231 пациента) 13,1% (n=424) продемонстрировали усиление рейтинга суицидальных мыслей, 0,25% (n=8) совершили в процессе лечения попытки и 0,12% (n=4) – покончили с собой. Что касается генетических факторов, ассоциированных с TESI, то среди них выявились полиморфизмы в генах, вовлечённых в процесс транскрипции (*CREB1*), нейропротекции (*BDNF* и *NTRK2*), глутаматергической и норадренергической нейромедиации (*GRIA3*, *GRIK2* и *ADRA2A*), генов, связанных с стресс-реагированием и иммунным ответом организма (*FKBP5* и *IL28RA*), а также участвующих в синтезе гликопротеинов (*PAPLN*) [44]. В то же время, исследования по поиску генетических предикторов риска суицидальных переживаний на фоне лечения антидепрессантами часто не подтверждают находки друг друга и не привели к установлению надёжных маркеров. Авторы обзора признают, что исследований пока недостаточно, различные проекты используют несопадающие описания фенотипов, и в связи с этим несопоставимы, не всегда учитывают роль стресса, сопутствующего лечению, и используют различные генетические стратегии (поиск генов-кандидатов или чип-гибридизация) и различающиеся статистические подходы.

В нескольких последовавших вслед за этим работах, построенных по принципу поиска широкогеномных ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) были предприняты попытки подтвердить выявленные ранее ассоциации. Так, в работе N. Perroud et al. [45] объектом исследования выступали пациенты с депрессией, получающие эсциталопрам и нортриптилин, которые на 12-й неделе лечения отметили усиление суицидальных мыслей (TWOSI). Степень депрессии в данном случае оценивали с помощью шкал Гамильтона, Бека и Монтгомери-Асберг, каждая из

slow or fast metabolism weakly correlate with their side effects, more or less convincing data is presented only on the possibility of preventing heart rhythm disturbances or bleeding (due to the effect thrombocytes have on the serotonin system), while there is practically no data on the possibility of correction of suicidal tendencies [43].

There is a number of works in the literature that attempt to establish genetic markers associated with the effect of antidepressants on suicidality based on comparisons between cohorts of depressed patients who show and do not show increased suicidal thoughts during treatment (treatment-emergent suicidal ideation, TESI and treatment-worsening suicidal ideation, TWOSI). A systematic review of the results of six pharmacogenetic studies on this topic, carried out from 2007 to 2009, was published [44]. The authors, summarizing the results of the studies, presented data on the frequency of suicidal phenomena – out of the total number (3231 patients), 13.1% (n=424) demonstrated an increase in the rating of suicidal thoughts, 0.25% (n=8) committed attempts and 0.12% (n=4) – committed suicide. As for the genetic factors associated with TESI, among them polymorphisms were revealed in the genes involved in the transcription process (*CREB1*), neuroprotection (*BDNF* and *NTRK2*), glutamatergic and noraadrenergic neuromediation (*GRIA3*, *GRIK2* and *ADRA2A*), genes, associated with stress response and the body's immune response (*FKBP5* and *IL28RA*), as well as those involved in the synthesis of glycoproteins (*PAPLN*) [44]. At the same time, studies on the search for genetic predictors of risk of suicidal feelings during treatment with antidepressants often do not confirm each other's findings and did not lead to the establishment of reliable markers. The authors of the review admit there are still not enough studies, various projects use dissimilar descriptions of phenotypes, and therefore are not comparable, the role of stress associated with treatment is not always taken into account, and different genetic strategies (search for candidate genes or chip hybridization) and different statistical approaches are used.

In several subsequent studies built on the principle of searching for genome-wide association studies (GWAS), attempts were made to confirm previously identified associations. For instance, in the work of N. Perroud et al. [45] the subjects of the study were depressed patients who were taking escitalopram and nortriptyline and reported an increase in suicidal thoughts (TWOSI) on the 12th week of treatment. The degree of depression in this case was assessed using the Hamilton, Beck, and Montgomery-Asberg scales, each of which

которых содержит вопрос о суицидальных мыслях. В анализе использовано более чем 500 тыс. SNP. Из 811 пациентов 244 сообщили об усилении суицидальных переживаний. С этим обстоятельством сильнее всего был ассоциирован полиморфизм, близкий к гену гуанин-деаминазы (*GDA*), кроме того, у пациентов, получающих эсциталопрам, было найдено взаимодействие с геном регуляторной субъединицы потенциал-зависимого калиевого канала и с белком, входящим в комплекс ДНК-зависимой РНК-полимеразы (*KCNIP4* и *ELP3*), а также с генами, кодирующими аполипопротеин О и белок, участвующий в регуляции роста аксонов нейроцитов (*APOO* и *RICS*) [45]. После дополнительного анализа генов-кандидатов были выявлены ассоциации еще с рядом генов, а именно: *NTRK2*, *CCK*, *YWHAЕ*, *SCN8A* и *CRHR2*. Ряд из этих генов ранее были выявлены в связи с суицидальными попытками.

В исследовании А. Menke и соавт., [46] приняли участие 394 пациента с депрессией, из которых 32 отметили актуализацию суицидальных мыслей (по результатам ответа на один вопрос шкалы депрессии Гамильтона), их сравнивали с теми, кто не имел этого симптома ( $n=329$ ), а также с подгруппой, у которых суицидальных мыслей не было никогда ( $n=79$ ). С целью подтверждения данных основной группы использовали независимую клиническую когорту ( $n=501$ ). Анализ основной группы (по 371335 SNP) не выявил никаких ассоциаций, однако проверка 79 SNP на данных независимой группы выявила ассоциацию с генами *TMEM138*, *CTNNA3*, *RHEB*, *CYBASC3* и *AIM1*, кроме того, ряд сильных ассоциаций был с SNP из некодирующих межгенных участков [46]. Результаты GWAS, упомянутых в обзоре [44] не были подтверждены, однако получили подтверждение ассоциации с *GDA* из другого исследования [45].

Таким образом, исследования, направленные на установление генетических предикторов актуализации суицидальных переживаний на фоне лечения антидепрессантами пациентов с аффективными расстройствами, пока не привели к установлению надёжных маркеров. В то же время, они внесли свой вклад, указав как на уже известные гены, в том числе, ранее выявленные в связи с суицидальными попытками, так и очертив круг новых. Необходимы дальнейшие исследования фармакогеномики антидепрессантов с акцентом на возможные парадоксальные эффекты у лиц молодого возраста, с более детальной клинической их характеристикой, включая описание суицидального поведения.

Нейробиология самоповреждений.

Суицидальные попытки, согласно имеющимся данным, ассоциированы с несуйцидальными самоповреждениями, которые могут в клинической практике быть восприняты как угроза суицида, в том числе при лечении депрессии антидепрессантами. Самоповреждения в подростковом возрасте могут быть признаками

contains a question about suicidal thoughts. The analysis used more than 500 thousand SNPs. Of the 811 patients, 244 reported increased suicidal feelings. This circumstance was most closely associated with a polymorphism close to the guanine deaminase (*GDA*) gene; in addition, in patients receiving escitalopram, interaction with the regulatory subunit of the potential-dependent potassium channel and with the protein a complex of DNA-dependent RNA polymerase (*KCNIP4* and *ELP3*), as well as with genes encoding apolipoprotein O and a protein involved in the regulation of axonal growth of neurocytes (*APOO* and *RICS*) [45]. After an additional analysis of the candidate genes, associations were also identified with a number of genes, namely, *NTRK2*, *CCK*, *YWHAЕ*, *SCN8A* and *CRHR2*. A number of these genes were previously identified in connection with suicidal attempts.

The study by A. Menke et al. [46] involved 394 patients with depression, 32 of them reported actualization of suicidal thoughts (based on the answer to one question on the Hamilton depression scale). The comparison groups included patients who did not report having this symptom ( $n = 329$ ) and a subgroup who had never had suicidal thoughts ( $n = 79$ ). In order to confirm the data of the main group, an independent clinical cohort was used ( $n = 501$ ). The analysis of the main group (based on 371335 SNPs) did not reveal any associations, however, checking 79 SNPs on the data of an independent group revealed an association with the genes *TMEM138*, *CTNNA3*, *RHEB*, *CYBASC3* and *AIM1*, in addition, a number of strong associations were with SNPs from non-coding intergenic regions [46]. The results of the GWAS mentioned in the review [44] were not confirmed, but they were confirmed by the association with the *GDA* from another study [45].

Thus, studies aimed at establishing genetic predictors of the actualization of suicidal feelings during antidepressant treatment of patients with affective disorders have not yet led to the establishment of reliable markers. At the same time, they made a contribution by pointing out both already known genes, including those previously identified in connection with suicidal attempts, and outlining a circle of new ones. Further studies of the pharmacogenomics of antidepressants are needed, with an emphasis on possible paradoxical effects in young adults, with more detailed clinical characteristics, including a description of suicidal behavior.

Neurobiology of self-injuries.

Suicidal attempts, according to available data, are associated with non-suicidal self-harm, which can be perceived as a suicide

развивающегося расстройства личности, или предпосылками к суицидальной попытке и даже к завершённом суициду. Но на сегодняшний день имеется крайне мало данных о специфических нарушениях в мозговых структурах при данном феномене. Самоповреждения связывают с аффективными нарушениями в виду недостатка коркового управления эмоциями, как при пограничном расстройстве личности у взрослых. При данном расстройстве наблюдаются структурные и функциональные нарушения в некоторых фронтальных областях головного мозга: в передней поясной коре, островковой доле, дорсолатеральной префронтальной коре [47].

У девушек с 13 до 19 лет с историей самоповреждений было обнаружено, по данным МРТ, уменьшение серого вещества мозга в островковой извилине с двух сторон, в правой нижней лобной извилине и в других соседних структурах, ответственных за эмоции и саморегуляцию. Так же исследователи заметили, что объём серого вещества в островковой и нижней лобной извилинах находится в обратно пропорциональной связи с эмоциональной дисрегуляцией, связанной с самооценкой [47]. Подобные изменения наблюдаются и у лиц с пограничным расстройством личности.

Система  $\mu$ -опиоидных рецепторов вовлечена не только в переживание физической боли, но и в боль социальной отверженности, и является подходящей целью при профилактике самоубийств [5].

В целом несуицидальные самоповреждения являются самостоятельным явлением, в основе которого лежат своеобразные психологические механизмы (например, стремление почувствовать боль и “оживить” себя, или снять внутреннее напряжение) и нейробиологические факторы, в связи с чем прямой аналогии между этим явлением и суицидом нет, что следует учитывать при лечении депрессии антидепрессантами.

Суицид передозировкой антидепрессантами.

Среди тех людей, кто совершает суицид, самым распространённым психическим расстройством является депрессия. Каждый четвёртый пациент с депрессией пытается покончить с собой. По этой причине безопасность повышенных доз антидепрессантов очень важна и должна учитываться при назначении и отпуске этих лекарственных препаратов. Самый высокий индекс опасности (число смертей на тысячу отравлений антидепрессантами) у амоксапина, мапротилина, дезипрамина. У всех СИОЗС и СИОЗСиН индекс опасности ниже, чем у ТЦА. Доля смертей в общем количестве отравлений у СИОЗС меньше, чем у венлафаксина и мirtазапина [8].

Руководства FDA и британского Национального института здравоохранения и медицинской помощи рекомендуют внимательно наблюдать за лечением антидепрессантами суицидальных пациентов или пациентов младше 30 лет, с контрольным визитом через неде-

threat in clinical practice, including when treating depression with antidepressants. Self-harm in adolescence can be a sign of a developing personality disorder, or prerequisites for a suicidal attempt and even a completed suicide. But today there is very little data on specific dysfunction in brain structures accompanying this phenomenon. Self-injuries are associated with affective disorders in view of the lack of cortical control of emotions, as in borderline personality disorder in adults. In this disorder, structural and functional disorders are observed in some frontal areas of the brain: in the anterior cingulate cortex, islet lobe, and the dorsolateral prefrontal cortex [47].

For females aged from 13 to 19 with a history of self-harm, MRI revealed a decrease in the gray matter of the brain in the insular gyrus on both sides, in the right lower frontal gyrus and in other neighboring structures responsible for emotions and self-regulation. Researchers also noted that the volume of gray matter in the insular gyrus and lower frontal gyrus is inversely related to emotional dysregulation associated with self-assessment [47]. Similar changes are observed in individuals with borderline personality disorder.

The system of  $\mu$ -opioid receptors is involved not only in experiencing physical pain, but also in the pain of social rejection, and is a suitable goal in the prevention of suicide [5].

In general, non-suicidal self-harm is an independent phenomenon, which is based on peculiar psychological mechanisms (for example, the desire to feel pain and “revive” oneself, or relieve internal stress) and neurobiological factors, and therefore there is no direct analogy between this phenomenon and suicide, which should be considered when treating depression with antidepressants.

Suicide by overdose of antidepressants.

Among those who commit suicide, depression is the most common mental disorder. Every fourth patient with depression is trying to commit suicide. For this reason, the safety of high doses of antidepressants is very important and should be considered when prescribing and dispensing these drugs. Amoxapine, maprotiline, desipramine have the highest hazard index (deaths per thousand poisonings by antidepressants). The hazard index of all SSRIs is lower than that of the TADs (tricyclic antidepressants). The proportion of deaths in the total number of poisonings in SSRIs is less than in venlafaxine and mirtazapine [8].

Guidelines from the FDA and the British Institute for Medical and Health Care recommend that you closely monitor antidepressant treatment involving suicidal patients or pa-

лю после начала применения нового антидепрессанта. Интернет-ресурсы и приложения для смартфонов в ближайшем будущем позволят повысить качество наблюдения за пациентами из группы риска [5].

Определённые тактики ведения пациентов с высоким риском суицида заслуживают более пристального изучения. Например, комбинация лития или антипсихотиков с антидепрессантами или почти мгновенный и радикальный антисуицидальный эффект низких доз кетамина [5].

#### Заключение.

В настоящее время вопрос о роли антидепрессантов в увеличении риска суицида остаётся открытым. Социальная значимость проблемы и большой общественный резонанс заставляют регулирующие органы принимать в этом случае поспешные решения. Принятие этих решений основывается на исследованиях, главной целью которых не является анализ этой проблемы как таковой, а оценка эффективности новых препаратов, подчиняющаяся определённым стандартам. Результат – предупреждение о повышенном риске суицида. “Black label” в определённой степени ухудшает ситуацию, вызывая опасения врачей при назначении антидепрессантов, и отказ пациентов от их приёма. Это ведёт к отсутствию необходимой терапии у пациентов с депрессией, что можно рассматривать как потенциальное формирование хронических депрессивных состояний, при которых не только ухудшается терапевтический прогноз, но и увеличивается риск суицида.

Для ответа на вопрос о влиянии антидепрессантов на риск суицида необходимо планирование специальных масштабных исследований, в которых для объективной оценки суицидальной опасности препаратов должны учитываться значительное число дополнительных клинических и социодемографических факторов (возраст пациента, пол, тяжесть депрессии, употребление ПАВ, вероятность диагностической ошибки, соблюдение режима терапии), а также биологические и генетические показатели. Проведение таких исследований будет основанием для выделения клинически и биологически обоснованных групп риска и может способствовать как оптимизации использования антидепрессивной терапии, так и более детальному изучению проблемы.

tients under 30 years of age with a follow-up visit a week after the start of a new antidepressant. Internet resources and applications for smartphones in the near future will improve the quality of observations of patients at risk [5].

Certain treatment tactics for high suicide risk patients require closer study. For example, a combination of lithium or antipsychotics with antidepressants or almost instantaneous and radical antisuicidal effect of low doses of ketamine [5].

#### Conclusion.

To date the question of the role of antidepressants in increasing the risk of suicide remains open. The social significance of the problem and the great public outcry force regulators to make hasty decisions in this case. These decisions are mostly based on researches, the main purpose of which is not to analyze this problem as such, but to evaluate how effective this or that drug is depending on certain standards. The result comes in the form of a warning about the increased risk of suicide. The “black label” makes the situation worse to some extent as it increases fear in doctors when prescribing antidepressants and provokes patient to refuse to take them. As a result patients with depression lack necessary therapy, which can be considered as a potential formation of chronic depressive conditions in which not only the therapeutic prognosis worsens, but the risk of suicide also increases.

To answer the question about the effect of antidepressants on the risk of suicide, it is necessary to plan special large-scale studies in which for an objective assessment of the suicidal risk of drugs besides a significant number of additional clinical and socio-demographic factors (patient age, gender, severity of depression, use of surfactants, and faith -the diagnostic error, compliance with the treatment regimen), biological and genetic indicators should be taken into account as well. Carrying out such studies will be the basis for identifying clinically and biologically justified risk groups and can help both optimize the use of antidepressant therapy and contribute to a more detailed study of the problem.

#### Литература / References:

1. Harmer C.J., Duman R.S., Cowen P.J. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry*. 2017; 4 (5): 409–418. doi:10.1016/S2215-0366(17)30015-9
2. Price A., Rayner L., Okon-Rocha E., et al. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 82 (8): 914–23. doi: 10.1136/jnnp.2010.230862
3. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Депрессия и риск развития соматических заболеваний: руководство для врачей. Санкт-Петербург. Спец. изд.-во мед.кн., 2018 г. 248 с.
4. Uchida H., Yamawaki S., Bahk W.-M., et al. Neuroscience-based Nomenclature (NbN) for Clinical Psychopharmacology and Neuroscience *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016; 14(2): 115–116. doi: 10.9758/cpn.2016.14.2.115
5. Courtet P., Lopez-Castroman J. Antidepressants and suicide risk in depression. *World Psychiatry*. 2017; 16 (3): 317–318. doi:10.1002/wps.20460.
6. Wang S.M., Han C., Bahk W.M., et al. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. *Chonnam Med J*. 2018; 54 (2): 101–112.

7. Brent D.A. Antidepressants and Suicidality. *Psychiatric Clinics of North America*. 2016; 39 (3): 503–512. doi:10.1016/j.psc.2016.04.002
8. Cipriani A., Zhou X., Del Giovane C., et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016; 388: 881–890.
9. Courtet P., Nobile B., Lopez-Castroman J. Antidepressants and suicide risk - harmful or useful? In: Kumar U (ed). *Handbook of suicidal behaviour*. Bangalore: Springer Nature, 2017, pp. 329–347.
10. Isacson G., Rich C. Antidepressant medication prevents suicide: a review of ecological studies. *Eur Psychiatry Rev*. 2008; 1: 24–26.
11. Stone M., Laughren T., Jones M.L., et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2009; 339: b2880. doi:10.1136/bmj.b2880
12. Gotzsche P.C. Why I think antidepressants cause more harm than good. *Lancet Psychiatry*. 2014; 1 (2): 104–106. doi:10.1016/S2215-0366(14)70280-9
13. Sharma T., Guski L.S., Freund N., et al. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*. 2016; 352: i65. doi:10.1136/bmj.i65
14. Plemmons G. Depression and Suicide Screening. In *Adolescent Health Screening: an Update in the Age of Big Data*. Elsevier. 2019. 135–149. https://doi.org/10.1016/b978-0-323-66130-0.00011-9
15. Cheung, K., Aarts N., Noordam R., et al. Antidepressant use and the risk of suicide: A population-based cohort study. *Journal of Affective Disorders*. 2015; 174: 479–484. https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.032
16. Ians L., Barrot C., Nieto E., et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *J Affect Disord*. 2019; 1 (242): 111–122. doi:10.1016/j.jad.2018.08.054
17. Musil R., Zill P., Seemüller F., et al. Genetics of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2013; 23: 663–674.
18. McIntyre R.S., Muzina D.J., Kemp D.E., et al. Bipolar disorder and suicide: research synthesis and clinical translation. *Curr. Psychiatry Rep*. 2008; 10: 66–72.
19. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V. et al. 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: 97–170.
20. Wasserman D., Rihmer Z., Rujescu D., et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur. Psychiatry*. 2012; 27: 129–141.
21. Angst J., Angst F., Gerber-Werder R., et al. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Arch. Suicide Res*. 2005; 9: 279–300.
22. Marangell L., Dennehy E., Wisniewski S., et al. Case-control analyses of the impact of pharmacotherapy on prospectively observed suicide attempts and completed suicides in bipolar disorder: findings from STEP-BD. *J. Clin. Psychiatry*. 2008; 69: 916–922
23. Kasckow J., Felmet K., Zisook S., Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*. 2011; 25 (2): 129–143. doi:10.2165/11586450-000000000-00000
24. Zisook S., Kasckow J.W., Lanouette N.M., et al. Augmentation with citalopram for suicidal ideation in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder who have subthreshold depressive symptoms: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71: 915–922
25. Bergfeld I.O., Mantione M., Figue M. Treatment-resistant depression and suicidality. *J Affect Disord*. 2018; 1 (235): 362–367. doi:10.1016/j.jad.2018.04.016
26. Olin B., Jayewardene A.K., Bunker M., et al. Mortality and suicide risk in treatment-resistant depression: an observational study of the long-term impact of intervention. *PLoS One*. 2012; 7 (10): e48002. doi:10.1371/journal.pone.0048002
27. Castelpietra G., Gobbo M., Valent F., et al. Somatic disorders and antidepressant use in suicides: A population-based study from the Friuli Venezia Giulia region, Italy, 2003–2013. *J Psychosom Res*. 2015; 79 (5): 372–377. doi:10.1016/j.jpsychores.2015.09.007
28. Valuck R.J., Orton H.D., Libby A.M. Antidepressant discontinuation and risk of suicide attempt: a retrospective, nested case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70 (8): 1069–1077. doi:10.4088/JCP.08m04943
29. Plans L., Barrot C., Nieto E., et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *J Affect Disord*. 2019; 1 (242): 111–122. doi:10.1016/j.jad.2018.08.054
30. McGuffin P., Perroud N., Uher R. et al. The genetics of affective disorder and suicide. *Eur. Psychiatry*. 2010; 25: 275–277.
31. Antypa N., Serreti A., Rujescu D. Serotonergic genes and suicide: a systematic review. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2013; 23: 1125–1142.
32. Banerjee R., Ghosh A., Ghosh B., et al. Decreased mRNA and protein expression of BDNF, NGF and their receptors in the hippocampus from suicide: an analysis in human postmortem brain. *Clin. Med. Insights Pathol*. 2013; 6: 1–11.
33. Zai C., Manchia M., De Luca V., et al. The brain-derived neurotrophic factor gene in suicidal behaviour: a meta-analysis. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2012; 15: 1037–1042.
34. Liu L., Foroud R., Xuei X., et al. Evidence of association between brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder. *Psychiatr. Genet*. 2010; 18: 267–274.
35. Kohli M., Salyakina D., Pfenning A., et al. Association of genetic variants in the neurotrophic receptor-encoding gene NTRK2 and a lifetime history of suicide attempts in depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010; 67: 348–359.
36. Antypa N, Souery, D, Tomasini, M, et al. Clinical and genetic factors associated with suicide in mood disorder patients. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci*. 2016; 266: 181–193.
37. Wasserman D., Sokolowski M., Rozanov V.A., et al. The CRHR1 gene: A marker for suicidality in depressed males exposed to low stress. *Genes, Brain and Behavior*. 2008; 7 (1): 14–19.
38. Wasserman D., Sokolowski M., Wasserman J., et al. Genetic variation in the hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis regulatory factor, T-box 19, and the angry/hostility personality trait. *Genes, Brain and Behavior*. 2007; 6: 321–328.
39. De la Cruz-Cano E. Association between FKBP5 and CRHR1 genes with suicidal behavior: A systematic review. *Behavioral Brain Research*. 2016; 317: 46–61.
40. Kaminsky Z., Wilcox H.C., Eaton W.W., et al. Epigenetic and genetic variations at SKA2 predict suicidal behavior and post-traumatic stress disorder. *Translational Psychiatry*. 2015; 5: me627
41. Guintivano J., Brown T., Newcomer A. et al. Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. *American Journal of Psychiatry*. 2014; 171: 1287–1296.
42. Sokolowski M., Wasserman J., Wasserman D. Polygenic associations of neurodevelopmental genes in suicide attempt. *Mol. Psychiatry*. 2016; 21 (10): 1381–1390. doi:10.1038/mp.2015.187.
43. Probst-Schendzielorz K., Viviani R., Stingl J.C. Effect of Cytochrome P450 polymorphism on the action and metabolism of selective serotonin reuptake inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11 (8): 1219–1232. doi:10.1517/17425255.2015.1052791
44. Brent D., Melhem N., Turecki G. Pharmacogenomics of suicidal events. *Pharmacogenomics*. 2010; 11 (6): 793–807. doi:10.2217/pgs.10.64.
45. Perroud N., Uher R., Ng M.Y. et al. Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J*. 2012; 12 (1): 68–77. doi:10.1038/tpj.2010.70
46. Menke A., Domschke K, Czamara D et al. Genome-wide association study of antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37: 797–807. doi:10.1038/npp.2011.257
47. Beauchaine T.P., Sauder C.L., Derbidge C.M., et al. Self-injuring adolescent girls exhibit insular cortex volumetric abnormalities that are similar to those seen in adults with borderline personality disorder. *Dev Psychopathol*. 2019; 31 (4): 1203–1212. doi:10.1017/S0954579418000822

**DO ANTIDEPRESSANTS INCREASE THE RISK OF SUICIDE?**E.D. Kasyanov<sup>1</sup>, G.V. Rukavishnikov<sup>1</sup>, V.A. Rozanov<sup>2</sup>, G.E. Mazo<sup>1</sup><sup>1</sup>National Medical Research Center for psychiatry and neurology, Saint Petersburg, Russia; ohkasyan@yandex.ru<sup>2</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; v.rozanov@spbu.ru**Abstract:**

The widespread use of antidepressants in various areas of medicine and the long duration of treatment have led to discussions on the relationship between effectiveness and different risks of their prescription. In particular, the extent to which taking antidepressants is associated with an increased risk of suicide is a matter of great attention. The aim of the study was to conduct a non-systematic review and analysis of the literature on the relationship between antidepressant therapy and the risk of suicidal behavior. The results showed that the original studies were conducted using a heterogeneous methodology and were accompanied by contradictory findings. According to one data, the usage of antidepressants increases the risk of suicide at a young age and above 65 years of age. The emergence of suicidal thoughts in adults when prescribing antidepressants is rare and usually tends to progressively weaken during the first 4-6 weeks of treatment. The most severe predictors of suicidal ideation and suicide attempts during antidepressant therapy include such factors as starting therapy with high doses, lack of response to treatment, past suicide attempts, comorbid systemic disease and substance abuse. At the same time, a number of pharmacoepidemiological studies suggest that antidepressant treatment of depression mainly reduces the risk of suicide. In addition, autopsies with toxicological detection of antidepressants have shown that suicides are more often committed by those patients with depression, who are not taking therapy. Suicidality rates may also increase after therapy is prescribed due to the fact that patients may hide their suicidal thoughts before treatment, and doctors often fail to diagnose bipolar affective disorder. There is now a growing body of evidence on the involvement of genetic factors and biological systems in the development of suicide risk. There are data on the role of *BDNF*, *NTRK2*, *MAPK1*, *CREB1*, *CRHR1*, *TBX19*, *FKBP5*, *SKA2*, *CDH10*, *CDH12*, *CDH13*, *CDH9*, *DLK1*, *DLK2*, *EFEMP1*, *FOXP3*, *IL2*, *LSAMP*, *NCAM1*, *NGF*, и *TBC1D1* genes in suicidal behaviour. According to MRI data, a decrease in brain grey matter in the insular gyrus on both sides, in the right lower frontal gyrus and in other surrounding structures responsible for emotions and self-regulation is observed in persons with suicidal behaviour and self-harm. A number of studies aimed to identify genetic markers of the activation of suicidal behavior when taking antidepressants, and the involvement of genes *GDA*, *CREB1*, *BDNF*, *NTRK2*, *GRIA3*, *GRIK2*, *ADRA2A*, *FKBP5*, *IL28RA*, *PAPLN*, *TMEM138*, *CTNNA3*, *RHEB*, *CYBASC3* and *AIMI* was revealed. At the same time, there are no reliable biomarkers yet, and the role of antidepressants in increasing suicide risk remains open. The social significance of the problem and the great public response force regulators to make hasty decisions in this case. To more definitely address the impact of antidepressants on the risk of suicide, it is necessary to plan specialized large-scale studies that should take into account a significant number of additional clinical and sociodemographic factors (age of the patient, sex, severity of depression, substance use, the probability of diagnostic error, compliance with the therapy regime), as well as biological and genetic indicators for an objective assessment of the suicidal danger of drugs.

*Keywords:* suicidology, self-harm, antidepressants, depression, genetics

**Вклад авторов:**

Е.Д. Касьянов: написание и редактирование текста рукописи;

Г.В. Рукавишников: написание и редактирование текста рукописи;

В.А. Розанов: написание и редактирование текста рукописи;

Г.Э. Мазо: разработка дизайна исследования; написание текста рукописи; редактирование текста рукописи.

**Authors' contributions:**

E.D. Kasyanov: article writing; article editing;

G.V. Rukavishnikov: article writing; article editing;

V.A. Rozanov: article writing, article editing;

G.E. Mazo: developing the research design, article writing; article editing.

**Финансирование:** Данное исследование не имело финансовой поддержки.

**Financing:** The study was performed without external funding.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 09.10.2019. Принята к публикации / Accepted for publication: 27.12.2019.

Для цитирования: Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Розанов В.А., Мазо Г.Э. Повышают ли антидепрессанты риск суицида? *Суицидология*. 2019; 10 (4): 85-98. doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-85-98

For citation: Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Rozanov V.A., Mazo G.E. Do antidepressants increase the risk of suicide? *Suicidology*. 2019; 10 (4): 85-98. (In Russ) doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-85-98