Эффективность антидепрессантов, антипсихотиков и их комбинаций в поддерживающем лечении психотической депрессии в реальной клинической практике. Данные внутрисубъектного анализа двух национальных когорт.

Heidi Taipale[1–3], Johannes Lieslehto[1,2], Markku Lähteenvuo[1], Aleksi Hamina[1], Antti Tanskanen[1,2], Ellenor Mittendorfer-Rutz[2], Tapio Paljärvi[1], Marco Solmi[4–7], Andrea Cipriani[8–10], Christoph U. Correll[7,11,12], Jari Tiihonen[1,2,13,14]

[1]Department of Forensic Psychiatry, University of Eastern Finland, Niuvanniemi Hospital, Kuopio, Finland; [2]Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; [3]School of Pharmacy, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland; [4]Department of Psychiatry, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; [5]Regional Centre for Treatment of Eating Disorders and On Track: Champlain First Episode Psychosis Program, Department of Mental Health, Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada; [6]Ottawa Hospital Research Institute (OHRI) Clinical Epidemiology Program, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; [7]Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany; [8]Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK; [9]Oxford Precision Psychiatry Lab, NIHR Oxford Health Biomedical Research Centre, Oxford, UK; [10]Oxford Health NHS Foundation Trust, Warneford Hospital, Oxford, UK; [11]Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA; [12]Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; [13]Center for Psychiatry Research, Stockholm City Council, Stockholm, Sweden; [14]Neuroscience Center, University of Helsinki, Helsinki, Finland.

Психотическая депрессия (ПД) – тяжелое психическое расстройство, приводящее к выраженному нарушению социального функционирования и высокому суицидальному риску. Тем не менее о сравнительной эффективности препаратов, используемых в поддерживающей терапии при данном состоянии, мало что известно. Целью данного исследования было изучение влияния конкретных антипсихотиков и антидепрессантов, а также их комбинаций на риск госпитализации в психиатрический стационар среди лиц с ПД в рутинной практике. В исследование были включены лица в возрасте 16–65 лет с впервые установленным диагнозом ПД, данные о которых получены из финского (2000–2018 гг.) и шведского (2006–2021 гг.) национальных регистров стационарной, специализированной амбулаторной помощи, реестров учета пособий по временной нетрудоспособности и инвалидности. В качестве основных изучаемых факторов были приняты определенные антипсихотики и антидепрессанты, основным показателем исхода – госпитализация как маркер тяжелого обострения. Риск госпитализации, ассоциированный с периодами наличия и отсутствия медикаментозной терапии (выраженный в виде скорректированного отношения рисков (adjusted hazard ratio, aHR), оценивался в рамках внутрисубъектного дизайна исследования, где каждый участник являлся своим собственным контролем, а анализ проводился с помощью стратифицированной модели Кокса. Обе национальные когорты были сначала проанализированы по отдельности, а затем совместно с помощью метаанализа с фиксированным эффектом. Финская когорта включала 19 330 человек (средний возраст: 39,8±14,7 года; 57,9 % женщин), а шведская – 13 684 человека (средний возраст: 41,3±14,0 года; 53,5% женщин). Со снижением риска обострения была ассоциирована монотерапия следующими антидепрессантами (в сравнении с отсутствием антидепрессивной терапии): бупропион (aHR=0,73, 95% ДИ: 0,63–0,85), вортиоксетин (aHR=0,78, 95% ДИ: 0,63–0,96) и венлафаксин (aHR=0,92, 95% ДИ: 0,86–0,98). Любой инъекционный антипсихотик пролонгированного действия (ИАПД) (aHR=0,60, 95% ДИ: 0,45–0,80) и клозапин (aHR=0,72, 95% ДИ: 0,57–0,91) также были ассоциированы со снижением риска обострения в сравнении с отсутствием антипсихотической терапии. Среди препаратов, используемых в монотерапии, только вортиоксетин (aHR=0,67, 95% ДИ: 0,47–0,95) и бупропион (aHR=0,71, 95% ДИ: 0,56–0,89) продемонстрировали значительное снижение риска обострения по сравнению с отсутствием как антидепрессанта, так и антипсихотика в схеме лечения. В разведочном анализе комбинаций антидепрессантов и антипсихотиков риск обострения был снижен для комбинации амитриптилина-оланзапина (aHR=0,45, 95% ДИ: 0,28–0,71), сертралина-кветиапина (aHR=0,79, 95% CI: 0,67–0,93) и венлафаксина-кветиапина (aHR=0,82, 95% ДИ: 0,73–0,91) в сравнении с отсутствием терапии антидепрессантами и антипсихотиками. Использование бензодиазепинов и сходных препаратов (aHR=1,29, 95% ДИ: 1,24–1,34) и миртазапина (aHR=1,17, 95% ДИ: 1,07–1,29) было связано с повышенным риском рецидива. Полученные данные свидетельствуют о том, что в поддерживающей терапии ПД бупропион, вортиоксетин, венлафаксин, любые ИАПД, клозапин и лишь некоторые специфические комбинации антидепрессантов и антипсихотиков ассоциированы со снижением риска обострения, что ставит под сомнение текущую рекомендацию руководств по терапии использовать комбинацию антипсихотика и антидепрессанта (без дальнейших уточнений) в качестве стандартного лечения ПД.

Ключевые слова: психотическая депрессия, антидепрессанты, антипсихотики, комбинации антидепрессантов и антипсихотиков, поддерживающая терапия, бупропион, вортиоксетин, ИАПД, клозапин.

Taipale H, Lieslehto J, Lähteenvuo M et al. Real-world effectiveness of antidepressants, antipsychotics and their combinations in the maintenance treatment of psychotic depression. Evidence from within-subject analyses of two nationwide cohorts. *World Psychiatry*. 2024;23(2):276-284. doi:10.1002/wps.21205

Большое депрессивное расстройство с психотическими симптомами (такими как бред или галлюцинации), также известное как психотическая депрессия (ПД), – это тяжелое психическое расстройство, распространенность которого оценивается в 0,4%[1]. В большей степени среди пациентов с ПД, в сравнении с тяжелой депрессией без психотических симптомов, представлены возрастные категории 18–27 и 58–65 лет[2]. Кроме того это расстройство относительно часто встречается среди людей в возрасте старше 65 лет[1]. ПД считается наиболее тяжелой формой большого депрессивного расстройства, что связано с высоким риском обострения и рецидива, а также смертности, особенно в результате суицидов и несчастных случаев со смертельным исходом[1–3].

В настоящее время преобладает мнение, что в отношении ПД следует применять комбинацию антидепрессанта и антипсихотика[4] или электросудорожную терапию[5], что отражено в клинических рекомендациях. Недавний Кокрейновский обзор[6] также продемонстрировал, что комбинация антидепрессанта и антипсихотика может быть более эффективной схемой при купирующей терапии ПД, чем монотерапия антидепрессантом или антипсихотиком. Как бы то ни было, оба сравнительных вывода были основаны, соответственно, на лишь пяти и четырех рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), а достоверность доказательств была оценена как низкая или очень низкая. Обзор также не обнаружил доказательств превосходства антидепрессанта или антипсихотика над плацебо, но оба сравнения были основаны на единственном исследовании и достоверность доказательств была оценена как очень низкая. Таким образом, рекомендация использовать комбинацию ан-

Таблица 1. Риск психиатрической госпитализации, ассоциированный с отдельными антидепрессантами и антипсихотиками, в финской и шведской когортах.

	Финская когорта				Шведская когорта			
	Случаи	**Пациенты**	**PYs**	**aHR (95% ДИ)**	**Случаи**	**Пациенты**	**PYs**	**aHR (95% ДИ)**
Антидепрессанты								
Бупропион	184	1,208	1,077	0.74 (0.59-0.93)	213	1,030	879	0.73 (0.60-0.88)
Вортиоксетин	93	638	320	0.77 (0.57-1.06)	111	472	433	0.78 (0.59-1.03)
Сертралин	920	2,622	4,470	0.86 (0.77-0.97)	1,310	3,594	5,593	1.01 (0.91-1.13)
Венлафаксин	3,069	5,454	11,970	0.91 (0.84-0.98)	1,337	2,704	5,145	0.94 (0.84-1.05)
Дулоксетин	584	1,545	2,233	0.97 (0.84-1.12)	695	1,603	2,389	1.07 (0.94-1.22)
Флуоксетин	632	1,679	2,232	0.99 (0.86-1.14)	682	1,346	2,001	1.06 (0.92-1.21)
Пароксетин	444	1,022	1,786	1.00 (0.84-1.18)	206	419	699	1.09 (0.85-1.40)
Циталопрам	1,254	3,434	6,325	1.00 (0.90-1.11)	408	1,535	2,158	1.15 (0.96-1.38)
Эсциталопрам	1,410	4,163	5,718	1.01 (0.91-1.11)	879	2,418	3,412	1.04 (0.92-1.17)
Полифармакотерапия антидепрессантами	5,469	9,595	13,408	1.01 (0.94-1.08)	3,794	7,272	10,036	1.02 (0.94-1.10)
Амитриптилин	221	811	961	1.07 (0.87-1.33)	172	742	724	0.90 (0.70-1.16)
Миртазапин	1,914	5,414	6,544	1.11 (1.02-1.21)	1,203	3,760	3,840	1.17 (1.06-1.30)
Отсутствие антидепрессантов	6,921	15,604	60,159	Reference	5,663	11,219	40,512	Reference
Антипсихотики								
Любой ИАПД	42	108	135	0.43 (0.28-0.67)	51	88	71	0.77 (0.52-1.13)
Клозапин	109	111	201	0.76 (0.58-0.99)	40	39	108	0.61 (0.38-0.98)
Левомепромазин	460	808	1,071	0.93 (0.81-1.07)	293	626	516	1.06 (0.89-1.26)
Кветиапин	4,784	8,145	16,686	0.93 (0.88-1.00)	1,492	2,945	3,842	1.02 (0.93-1.11)
Оланзапин	2,079	3,775	5,956	0.99 (0.91-1.08)	1,963	4,751	5,263	0.98 (0.90-1.07)
Полифармакотерапия антипсихотиками	3,473	5,390	5,225	1.04 (0.97-1.12)	1,827	2,933	2,231	1.11 (1.02-1.21)
Перфеназин	433	1,160	1,501	1.05 (0.90-1.24)	46	106	105	0.81 (0.49-1.32)
Арипипразол	484	1,088	1,160	1.07 (0.93-1.24)	553	1,511	1,679	1.01 (0.88-1.15)
Рисперидон	1,673	3,800	5,677	1.07 (0.97-1.17)	671	1,888	2,092	1.02 (0.89-1.16)
Галоперидол	77	203	139	1.13 (0.81-1.59)	128	399	311	0.71 (0.54-0.92)
Флупентиксол	71	179	142	1.63 (1.12-2.37)	111	308	342	1.07 (0.79-1.46)
Отсутствие антипсихотиков	9,792	17,206	80,798	Reference	10,138	13,034	63,023	Referenc

тидепрессанта и антипсихотика имеет весьма ограниченное обоснование в клинических исследованиях. Действительно, есть данные о том, что в рутинной клинической практике наиболее распространенным методом лечения острой ПД является монотерапия антидепрессантами[7,8].

Большинство пациентов достигают ремиссии после острого эпизода ПД, но основное бремя этого заболевания связано с его рецидивирующим характером, приводящим к хронизации процесса и нетрудоспособности[9]. В то же время об эффективности поддерживающей терапии ПД известно очень мало. Единственное проведенное на сегодняшний день РКИ показало, что комбинация оланзапина и сертралина была более эффективна для профилактики рецидива, чем сочетание сертралина и плацебо[10]. Кроме того, было проведено только одно открытое 15-недельное исследование[11], являющееся продолжением 7-недельного РКИ[12] острой фазы ПД, в котором оценивалась эффективность поддерживающей терапии комбинацией антидепрессанта и антипсихотика в сравнении с монотерапией антидепрессантами у ранее включенных пациентов, при этом каких-либо различий между группами выявлено не было.

Данные о сравнительной эффективности различных фармакотерапевтических подходов при ПД скудны в отношении обострений и отсутствуют вообще в отношении их профилактики. Действительно, даже если изучить только пять наиболее широко используемых антипсихотиков и антидепрессантов в качестве монотерапии и пары антипсихотик-антидепрессант, было бы необходимо проверить 35 различных вариантов лечения. Потребовались бы тысячи пациентов для достижения достаточной статистической мощности. И хотя набрать такую большую выборку пациентов в рамках РКИ было бы невозможно, оценка релевантных исходов на больших выборках все же может быть произведена в ходе наблюдательных исследований с использованием общенациональных когорт. Тем не менее нам неизвестно ни об одном подобном исследовании, посвященном эффективности антидепрессантов и антипсихотиков или их комбинаций в профилактике рецидивов ПД в условиях реальной клинической практики.

Цель данного исследования заключалась в изучении сравнительной эффективности конкретных антипсихотиков и антидепрессантов, а также их комбинаций в отношении риска повторной госпитализации в психиатрический стационар, рассматриваемой в качестве косвенного показателя рецидива, как и в предыдущих исследованиях с использованием реальных данных[13–15], среди лиц с впервые развившейся ПД.

МЕТОДЫ

Формирование когорты

Исследование и анализ проводились на основе данных двух стран, Финляндии и Швеции, которые затем были подвергнуты метаанализу совместно.

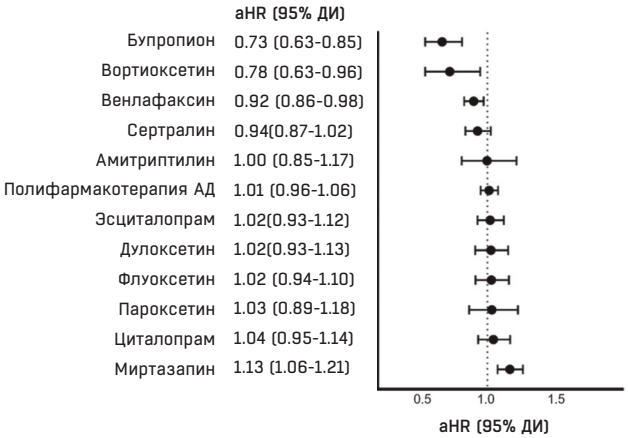


Рисунок 1. Риск госпитализации в психиатрический стационар, ассоциированный с применением отдельных антидепрессантов в сравнении с их неиспользованием, в метаанализе с фиксированным эффектом. aHR – скорректированное отношение рисков (adjusted hazard ratio), АД – антидепрессант.

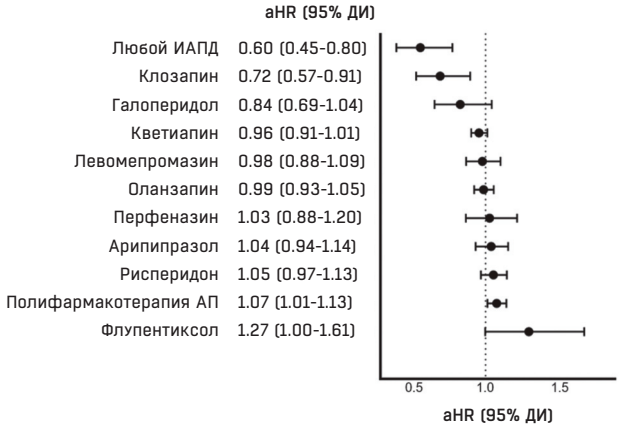


Рисунок 2. Риск госпитализации в психиатрический стационар, ассоциированный с применением отдельных антипсихотиков, по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии, в метаанализе с фиксированными эффектами. aHR – скорректированное отношение рисков (adjusted hazard ratio), АП – антипсихотик, ИАПД – инъекционный антипсихотик длительного действия.

Финская когорта включала лиц с впервые развившейся ПД, диагностированной в период с 2000 по 2018 год в возрасте 16–65 лет, без предшествующего диагноза шизофрении или биполярного расстройства (с 1987 г.), выявленных в финских общенациональных регистрах. ПД определялась на основе кодов МКБ-10 F32.3 и F33.3. Для формирования когорты использовались регистры стационарной и специализированной амбулаторной психиатрической помощи (Регистр здравоохранения), реестров учета пособий по временной нетрудоспособности (Институт социального страхования, ИСС) и пенсии по инвалидности (ИСС и Центр пенсионного обеспечения).

Данные по этой когорте были связаны с другими общенациональными реестрами, включая Реестр рецептов, который содержит записи о выдаче всех льготных лекарств. Учет этих данных осуществлялся составителями реестра с использованием уникального персонального идентификационного номера, который присваивается всем жителям страны при рождении или иммиграции. Данные были анонимизированы, а контакт с участниками исследования был исключен. Исследование было освобождено от одобрения этическим комитетом в соответствии с законодательством Финляндии. Исследовательский проект был рассмотрен и одобрен учреждениями, ответственными за ведение регистров: Национальным институтом здравоохранения и социального обеспечения Финляндии (635/5.05.00/2019), ИСС Финляндии (31/522/2019), Финским центром пенсионного обеспечения (19023) и Статистическим управлением Финляндии (TK-53-56919).

В шведскую когорту также вошли лица с впервые развившейся ПД (коды МКБ-10 F32.3 и F33.3), диагностированной в период с 2006 по 2021 год в возрасте 16–65 лет, без предшествующего диагноза шизофрении или биполярного расстройства (с 1969 г.). Они были выявлены в Национальном регистре пациентов (включая стационарную и специализированную амбулаторную психиатрическую помощь) и регистре MiDAS (включая данные о пособиях по временной нетрудоспособности и пенсионном обеспечении в связи с инвалидностью). Включение в когорту было ограничено 2006 годом, поскольку Регистр выписанных препаратов был основан в июле 2005 года. Проект был одобрен Региональным советом по этике Каролинского института (2007/762-31 и 2021-06441-02).

Процедуры исследования

Для обеих когорт наблюдение начиналось с момента постановки диагноза (дата выписки для тех, кто находился на стационарном лечении в этот момент). Оно заканчивалось в случае смерти, диагностирования шизофрении или биполярного расстройства или окончанием сбора данных (31 декабря 2018 г. для финской когорты и 31 декабря 2021 г. для шведской когорты), в зависимости от того, что наступит раньше.

В качестве основного изучаемого фактора были выделены отдельные антидепрессанты (анатомо-терапевтическихимическая классификация – ATX, код N06A) и антипсихотики (код N05A, за исключением лития). Все инъекционные антипсихотики пролонгированного действия (ИАПД) были объединены в группу «любые ИАПД». Совместное использование нескольких антидепрессантов кодировалось как «полифармакотерапия АД», аналогичным образом было сделано для антипсихотиков. Далее мы классифицировали антипсихотики на слабые дофаминовые D_2-блокаторы (арипипразол, клозапин, оланзапин и кветиапин, включая как пероральные формы, так и ИАПД) и сильные D_2-блокаторы (прочие)[16].

Периоды получения медикаментозной терапии (т. е. время начала и окончания приема лекарств) вычислялись с помощью достоверного метода математического моделирования под названием PRE2DUP[17]. Этот метод рассчитывает сроки лечения, учитывая даты выдачи препаратов, данные о выданном количестве лекарств и специфических для каждого препарата параметров, которые определяют клинически значимые верхний и нижний пределы суточной дозы. Метод учитывает индивидуальную регулярность закупок, накопление запасов и периоды стационарного лечения, когда лекарства предоставляются стационарным подразделением и поэтому их выдача не регистрируется в реестре.

Основным показателем исхода была психиатрическая госпитализация (рецидив), т. е. госпитализация по причине любого психического расстройства (коды F МКБ-10), преднамеренного самоповреждения (X60-X84) или травмы/отравления с неустановленным намерением (Y10-Y34). Вторичным показателем была госпитализация по причине развития аффективных расстройств (коды МКБ-10 F30-F39). Исходы рассматривались как повторяющиеся события, то есть они могли повторяться несколько раз за время наблюдения за одним и тем же человеком.

Статистический анализ

Мы использовали внутрисубъектный дизайн, в котором каждый человек выступает в роли собственного контроля для минимизации смещения выборки, поскольку все стабильные во времени факторы (такие как генетика, пол, анамнез до включения в когорту) автоматически учтены. Отсчет времени после каждого события, приводящего к ис-

Таблица 2. Риск психиатрической госпитализации, ассоциированный с отдельными антидепрессантами и антипсихотиками, в сравнении с наиболее часто используемыми антидепрессантом (миртазапином) или антипсихотиком (кветиапином) в финской и шведской когортах по отдельности и в метаанализе с фиксированным эффектом.

	Финская когорта	Шведская когорта	Метаанализ с фиксированными эффектами
	aHR (95% ДИ)	**aHR (95% ДИ)**	**aHR (95% ДИ)**
Антидепрессанты (реф. миртазапин)			
Бупропион	0.67 (0.53-0.85)	0.62 (0.50-0.77)	0.64 (0.55-0.75)
Вортиоксетин	0.70 (0.51-0.96)	0.67 (0.50-0.89)	0.68 (0.55-0.84)
Венлафаксин	0.82 (0.74-0.90)	0.80 (0.70-0.92)	0.81 (0.75-0.88)
Сертралин	0.78 (0.68-0.89)	0.87 (0.76-0.99)	0.82 (0.75-0.90)
Амитриптилин	0.97 (0.78-1.21)	0.77 (0.60-1.00)	0.88 (0.74-1.04)
Дулоксетин	0.87 (0.75-1.02)	0.91 (0.79-1.06)	0.89 (0.80-0.99)
Полифармакотерапия антидепрессантами	0.91 (0.83-0.99)	0.87 (0.79-0.96)	0.89 (0.84-0.95)
Флуоксетин	0.89 (0.77-1.04)	0.90 (0.77-1.06)	0.90 (0.81-1.00)
Эсциталопрам	0.91 (0.81-1.02)	0.88 (0.77-1.02)	0.90 (0.82-0.98)
Пароксетин	0.90 (0.75-1.08)	0.93 (0.72-1.21)	0.91 (0.79-1.06)
Циталопрам	0.90 (0.80-1.02)	0.99 (0.81-1.20)	0.92 (0.83-1.02)
Антипсихотики (реф. кветиапин)			
Любой ИАПД	0.47 (0.30-0.72)	0.76 (0.51-1.11)	0.61 (0.46-0.81)
Клозапин	0.81 (0.62-1.06)	0.60 (0.37-0.97)	0.76 (0.60-0.95)
Галоперидол	1.21 (0.87-1.70)	0.69 (0.53-0.91)	0.86 (0.70-1.07)
Левомепромазин	1.00 (0.86-1.15)	1.04 (0.87-1.25)	1.01 (0.91-1.14)
Оланзапин	1.06 (0.97-1.16)	0.97 (0.87-1.08)	1.03 (0.96-1.10)
Арипипразол	1.15 (0.99-1.33)	0.99 (0.85-1.15)	1.07 (0.96-1.18)
Перфеназин	1.13 (0.96-1.33)	0.79 (0.48-1.30)	1.09 (0.93-1.27)
Рисперидон	1.14 (1.04-1.26)	1.00 (0.86-1.16)	1.10 (1.01-1.19)
Полифармакотерапия антипсихотиками	1.12 (1.04-1.20)	1.10 (0.99-1.21)	1.11 (1.05-1.17)
Флупентиксол	1.74 (1.20-2.55)	1.05 (0.77-1.45)	1.30 (1.02-1.65)

aHR — скорректированное отношение рисков (adjusted hazard ratio), ИАПД — инъекционный антипсихотик длительного действия.

ходу, начинался заново. Стратифицированные модели Кокса были скорректированы с учетом изменяющихся во времени факторов, к которым относились прием других лекарств, время, прошедшее с момента включения в когорту, и длительность лечения.

Анализ применения антидепрессантов корректировался с учетом сопутствующего приема антипсихотиков и наоборот. При вторичном анализе другие психотропные препараты, а именно стабилизаторы настроения (карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин и литий), бензодиазепины или подобные лекарственные средства (Z-препараты), также учитывались в качестве воздействующего фактора.

Финская и шведская когорты анализировались отдельно. Затем результаты были объединены с помощью метаанализа с фиксированным эффектом. В анализе антидепрессантов по отдельным препаратам референсом служило отсутствие антидепрессивной терапии, а в анализе антипсихотиков – отсутствие антипсихотической. Дополнительный анализ проводился для непосредственного сравнения с наиболее часто используемым антидепрессантом (миртазапином) или антипсихотиком (кветиапином).

Для анализа группы «только антидепрессант» (без сопутствующего антипсихотика, «монотерапия антидепрессантом») и группы «только антипсихотик» («монотерапия антипсихотиком»), а также для комбинации антидепрессанта и антипсихотика, контрольной категорией было отсутствие использования как антидепрессантов, так и антипсихотиков. На этом этапе все группы с монотерапией (например, только циталопрам, без антипсихотиков) также были проанализированы повторно, поскольку референсная категория была иной, чем в первичном анализе по отдельным препаратам.

Анализ чувствительности проводился путем отсечения первых 30 дней после начала любой терапии, чтобы учесть «протопатическое смещение» (protopatic bias, т. е. когда начало приема лекарств часто следует за ухудшением симптомов), а также в связи с тем, что для достижения полного терапевтического эффекта требуется время. Кроме того, был проведен анализ чувствительности, исключающий лиц, которым в ходе наблюдения был поставлен диагноз «шизофрения» или «биполярное расстройство», чтобы убедиться, что они не влияют на результаты. Наконец, был проведен анализ чувствительности, в ходе которого низкие дозы миртазапина (<18 мг/сут., что часто встречается при бессоннице) были исключены из выборки по этому препарату в финской когорте, так как для этой выборки было доступно моделирование дозы.

Обработка данных и внутрисубъектный анализ проводились с помощью SAS 9.4, а метаанализ – RStudio, пакет *metafor* (версия 3.0-2). Результаты представлены в виде скорректированного отношения рисков (adjustet hazard ratio, aHR) с 95% доверительными интервалами (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Финская когорта включала 19 330 человек. Средний возраст составил 39,8±14,7 года, 57,9% из них были женщины. Шведская когорта включала 13 684 человека (средний возраст 41,3±14,0 года; 53,5% женщин).

В финской когорте у 39,0% участников (N=8106) было отмечено обострение в период наблюдения (медиана времени наблюдения: 5,1 года; межквартильный размах (interquartile range), IQR: 1,4–10,6). Соответствующий показа-

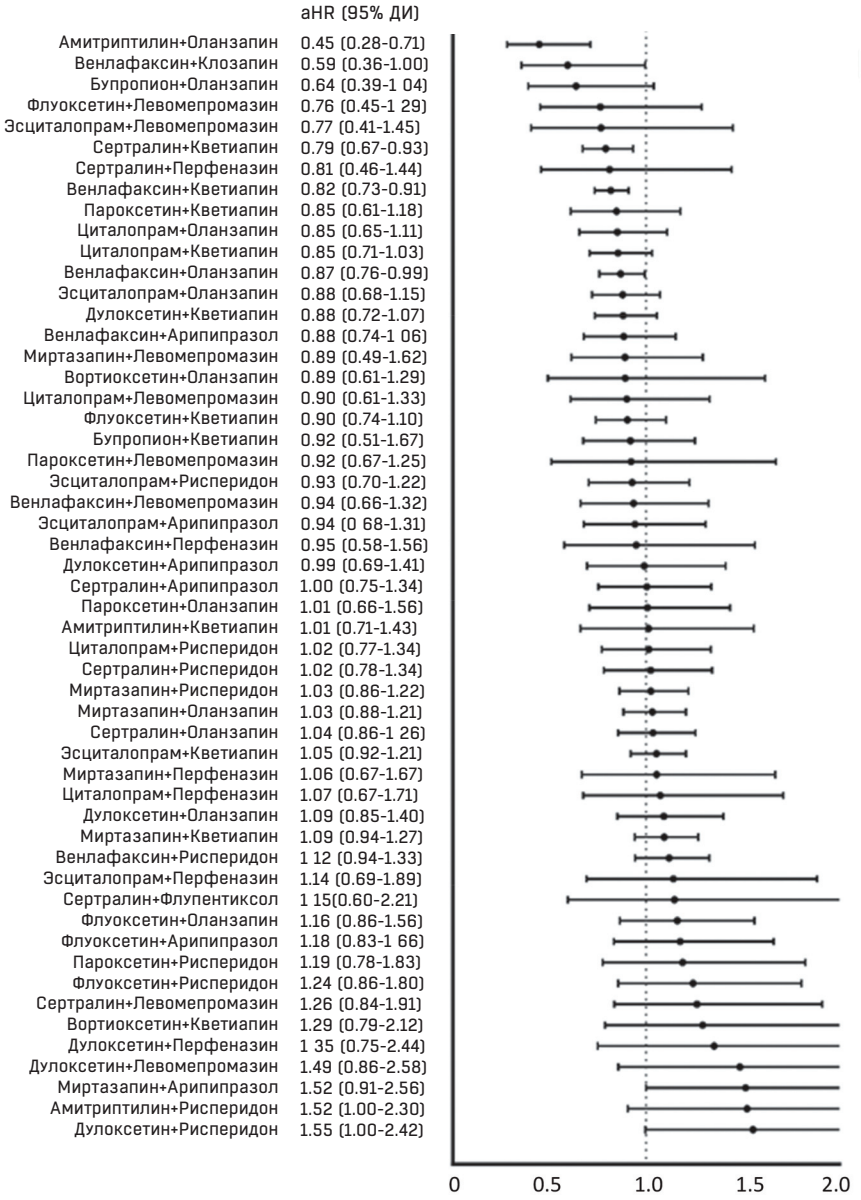


Рисунок 3. Риск госпитализации в психиатрический стационар, ассоциированный с применением лекарственных комбинаций антипсихотик+антидепрессант из десяти наиболее распространенных антипсихотиков и одиннадцати самых часто используемых антидепрессантов в сравнении с неиспользованием обоих. aHR – скорректированное отношение рисков (adjusted hazard ratio)

тель в шведской когорте составил 47,6% (N=6511), а медиана времени наблюдения составила 5,1 года (IQR: 1,8–9,8).

В период наблюдения антидепрессанты использовали 87,9% участников (N=17 000), антипсихотики – 74,4% (N=14 378) в финской когорте. Соответствующие показатели в шведской когорте составили 88,9% (N=12 166) и 66,5% (N=9097). В финской выборке венлафаксин был наиболее часто используемым антидепрессантом (28,2%, N=5454), за ним следовали миртазапин (28,0%, N=5414) и эсциталопрам (21,5%, N=4163). В шведской выборке наиболее часто используемым антидепрессантом был миртазапин (27,5%, N=3760), за ним следовали сертралин (26,3%, N=3594) и венлафаксин (19,8%, N=2704). Кветиапин (42,1%, N=8145) был наиболее часто используемым антипсихотиком в финской когорте, за которым следовал рисперидон (19,6%, N=3800), в то время как в шведской когорте наиболее популярным был оланзапин (34,7%, N=4751), за ним следовал кветиапин (21,5%, N=2945) (см. табл. 1).

По сравнению с отсутствием антидепрессантов, бупропион (aHR=0,73, 95% ДИ: 0,63–0,85), вортиоксетин (aHR=0,78, 95% ДИ: 0,63–0,96) и венлафаксин (aHR=0,92, 95% ДИ: 0,86–0,98) были ассоциированы со снижением риска обострения (см. рис. 1). Это также было справедливо для любых ИАПД (aHR=0,60, 95% ДИ: 0,45–0,80) и клозапина (aHR=0,72, 95% ДИ: 0,57–0,91) в сравнении с отсутствием антипсихотиков (см. рис. 2).

При сравнении в ходе внутрисубъектного анализа с наиболее часто используемым антидепрессантом в двух когортах (миртазапин), бупропион (aHR=0,64, 95% ДИ: 0,55–0,75), вортиоксетин (aHR=0,68, 95% ДИ: 0,55–0,84), венлафаксин (aHR=0,81, 95% ДИ: 0,75–0,88), сертралин (aHR=0,82, 95% ДИ: 0,75–0,90), дулоксетин (aHR=0,89, 95% ДИ: 0,80–0,99), полифармакотерапия антидепрессантами (aHR=0,89, 95% ДИ: 0,84–0,95) и эсциталопрам (aHR=0,90, 95% ДИ: 0,82–0,98), были связаны со снижением риска рецидива (см. табл. 2).

В ходе внутрисубъектного анализа при непосредственном сравнении с наиболее распространенным антипсихотиком в обеих когортах (кветиапин), любой ИАПД (aHR=0,61, 95% ДИ: 0,46–0,81) и клозапин (aHR=0,76, 95% ДИ: 0,60–0,95) были ассоциированы со снижением риска обострения (см. табл. 2), а флупентиксол (aHR=1,30, 95% ДИ: 1,02–1,65) и рисперидон (aHR=1,10, 95% ДИ: 1,01–1,19) – с его повышением.

Таблица 3. Риск психиатрической госпитализации, ассоциированный с применением бензодиазепинов и сходных препаратов (в сравнении с их отсутствием) и стабилизаторов настроения (по сравнению с их отсутствием) в финских и шведских когортах и в метаанализе с фиксированным эффектом.

	Финская когорта				Шведская когорта				Метаанализ с фиксированными эффектами
	Случаи	Пациенты	PYs	aHR (95% ДИ)	Случаи	Пациенты	PYs	aHR (95% ДИ)	aHR (95% ДИ)
Бензодиазепины и сходные препараты	11,527	11,120	29,400	1.23 (1.17-1.29)	7,943	8,940	17,279	1.39 (1.31-1.47)	1.29 (1.24-1.34)
Карбамазепин	127	275	622	0.66 (0.48-0.90)	183	193	474	0.83 (0.64-1.08)	0.75 (0.62-0.92)
Литий	432	572	1,048	0.91 (0.78-1.05)	566	770	1,358	0.73 (0.64-0.84)	0.81 (0.73-0.89)
Ламотриджин	688	1,113	1,922	0.76 (0.67-0.86)	975	1,304	2,126	0.93 (0.83-1.04)	0.85 (0.78-0.92)
Вальпроевая кислота	955	1,152	1,989	0.88 (0.78-0.98)	244	346	461	0.95 (0.78-1.17)	0.89 (0.81-0.99)

PYs – человеко-годы (person-years), aHR – скорректированное отношение рисков (adjusted hazard ratio), ИАПД – инъекционный антипсихотик длительного действия.

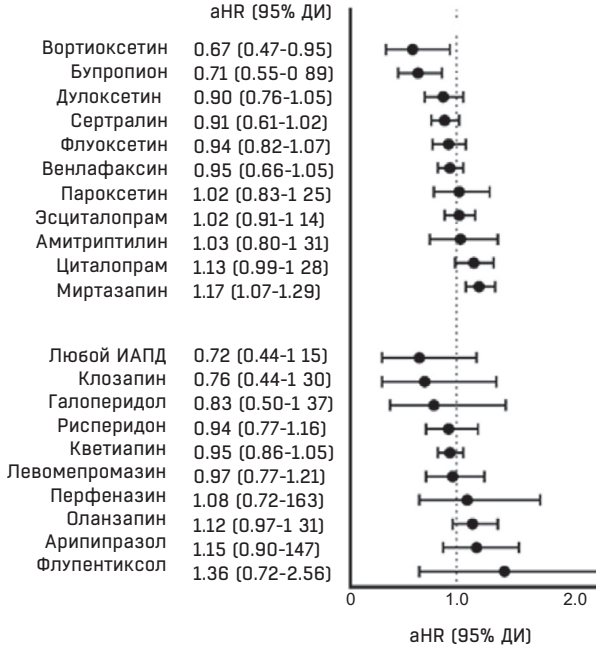


Рисунок 4. Риск госпитализации в психиатрический стационар, ассоциированный с применением десяти наиболее распространенных антипсихотиков и одиннадцати наиболее распространенных антидепрессантов в монотерапии в сравнении с отсутствием в терапии как антипсихотиков, так и антидепрессантов. aHR – скорректированное отношение рисков (adjusted hazard ratio), ИАПД – инъекционный антипсихотик длительного действия.

В анализе чувствительности, где первые 30 дней были исключены из анализа, наблюдался аналогичный порядок ранжирования, но с несколько меньшей статистической мощностью. Межсубъектный анализ также продемонстрировал сходный порядок, при этом любой ИАПД и бупропион имели самые низкие aHR. Аналогичные результаты были получены и в метаанализе со случайными эффектами, за исключением того, что они больше не были значимыми для любого ИАПД. При исключении лиц, чей диагноз был изменен на шизофрению или биполярное расстройство в период наблюдения, результаты не изменились (см. дополнительную информацию). Исключение низких доз (<18 мг/сут.) миртазапина из анализа финской когорты также не повлияло на результаты для этого препарата (aHR=1,19, 95% ДИ: 1,09–1,31).

При рассмотрении комбинаций двух препаратов из десяти наиболее распространенных антипсихотиков и одиннадцати наиболее часто используемых антидепрессантов, амитриптилин-оланзапин (aHR=0,45, 95% ДИ: 0,28–0,71), сертралин-кветиапин (aHR=0,79, 95% ДИ: 0,67–0,93) и венлафаксин-кветиапин (aHR=0,82, 95% ДИ: 0,73–0,91) были ассоциированы со снижением риска рецидива по сравнению с отсутствием антидепрессанта и антипсихотика (см. рис. 3).

Среди антидепрессантов, используемых в качестве монотерапии, только вортиоксетин (aHR=0,67, 95% ДИ: 0,47–0,95) и бупропион (aHR=0,71, 95% ДИ: 0,56–0,89) были ассоциированы со снижением риска обострения в сравнении с отсутствием терапии как антидепрессантами, так и антипсихотиками. Среди антипсихотиков, используемых в качестве монотерапии, ни один не был ассоциирован с уменьшением риска рецидива в сравнении с отсутствием антидепрессантов и антипсихотиков (см. рис. 4).

Комбинация антидепрессанта и слабого D2-антагониста была ассоциирована со снижением риска обострения (aHR=0,92, 95% ДИ: 0,87–0,98) по сравнению с отсутствием и того, и другого, в то время как комбинация антидепрессанта и сильного D2-антагониста такого эффекта не показала (aHR=1,03, 95% ДИ: 0,95–1,11). Последнее также верно для использования антипсихотика с сильным D2-блокирующим действием без антидепрессанта (aHR=0,98, 95% ДИ: 0,86–1,13), слабого D2-антагониста без антидепрессанта (aHR=0,99, 95% ДИ: 0,91–1,08) или любого антидепрессанта без антипсихотика (aHR=1,00, 95% ДИ: 0,94–1,05).

Прием любого антидепрессанта в целом не был ассоциирован со снижением риска рецидива по сравнению с их отсутствием (aHR=1,01, 95% ДИ: 0,97–1,05). Применение любого антипсихотика в целом не было ассоциировано со снижением риска рецидива по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии (aHR=0,99, 95% ДИ: 0,96–1,03). Комбинация любого антидепрессанта и антипсихотика в целом не была ассоциирована с уменьшением риска рецидива по сравнению с отсутствием как антидепрессивной, так и антипсихотической терапии (aHR=1,01, 95% ДИ: 0,96–1,06).

Применение бензодиазепинов и сходных по действию препаратов было ассоциировано с повышенным риском обострения (aHR=1,29, 95% ДИ: 1,24–1,34) в сравнении с их отсутствием. Использование карбамазепина (aHR=0,75, 95% CI: 0,62–0,92), лития (aHR=0,81, 95% CI: 0,73–0,89), ламотриджина (aHR=0,85, 95% ДИ: 0,78–0,92) и вальпроевой кислоты (aHR=0,89, 95% ДИ: 0,81–0,99) было ассоциировано со снижением риска рецидива по сравнению с отсутствием стабилизаторов настроения в схеме терапии (см. табл. 3). Эти результаты не претерпели существенных изменений после исключения первых 30 дней из анализа во всех исследуемых группах (см. дополнительную информацию).

Что касается повторных случаев исхода (повторные госпитализации по причине аффективных расстройств), то те же антидепрессанты были ассоциированы со снижением риска, а именно бупропион (aHR=0,70, 95% CI: 0,60–0,82), вортиоксетин (aHR=0,79, 95% ДИ: 0,63–0,98) и венлафаксин (aHR=0,90, 95% ДИ: 0,84–0,97) в сравнении с отсутствием антидепрессивной терапии (см. табл. 4). Миртаза-

Таблица 4. Риск госпитализации в связи с аффективными расстройствами, ассоциированный с отдельными антидепрессантами (по сравнению с отсутствием антидепрессивной терапии) и антипсихотиками (по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии) в финских и шведских когортах и в метаанализе с фиксированным эффектом.

	Финская когорта		Шведская когорта		Метаанализ с фиксированными эффектами
	Случаи	aHR (95% ДИ)	Случаи	aHR (95% ДИ)	aHR (95% ДИ)
Антидепрессанты					
Бупропион	125	0.65 (0.49-0.86)	213	0.73 (0.60-0.88)	0.70 (0.60-0.82)
Вортиоксетин	68	0.80 (0.55-1.16)	111	0.78 (0.59-1.03)	0.79 (0.63-0.98)
Венлафаксин	2,185	0.87 (0.79-0.96)	1,337	0.94 (0.84-1.05)	0.90 (0.84-0.97)
Сертралин	617	0.75 (0.64-0.87)	1,310	1.01 (0.91-1.13)	0.92 (0.84-1.00)
Амитриптилин	132	0.97 (0.73-1.28)	172	0.90 (0.70-1.16)	0.93 (0.77-1.12)
Пароксетин	271	0.88 (0.70-1.11)	206	1.09 (0.85-1.40)	0.97 (0.82-1.15)
Дулоксетин	398	0.88 (0.74-1.05)	695	1.07 (0.94-1.22)	1.00 (0.90-1.11)
Эсциталопрам	908	0.95 (0.84-1.09)	879	1.04 (0.92-1.17)	1.00 (0.91-1.09)
Флуоксетин	357	1.01 (0.83-1.22)	682	1.06 (0.92-1.21)	1.04 (0.93-1.16)
Циталопрам	800	1.05 (0.91-1.21)	408	1.15 (0.96-1.38)	1.09 (0.97-1.22)
Миртазапин	1,334	1.08 (0.96-1.21)	1,203	1.17 (1.06-1.30)	1.13 (1.04-1.22)
Отсутствие антидепрессантов	4,115	Референс	5663	Референс	Референс
Антипсихотики					
Любой ИАПД	32	0.38 (0.22-0.64)	51	0.77 (0.52-1.13)	0.60 (0.44-0.82)
Клозапин	73	0.61 (0.44-0.85)	40	0.61 (0.38-0.98)	0.61 (0.47-0.80)
Галоперидол	58	1.55 (1.01-2.37)	128	0.71 (0.54-0.92)	0.88 (0.70-1.10)
Кветиапин	3,066	0.87 (0.80-0.95)	1,492	1.02 (0.93-1.11)	0.94 (0.88-0.99)
Перфеназин	299	0.96 (0.79-1.18)	46	0.81 (0.49-1.32)	0.94 (0.78-1.13)
Оланзапин	1,649	0.96 (0.86-1.06)	1,963	0.98 (0.90-1.07)	0.97 (0.91-1.04)
Левомепромазин	264	0.96 (0.79-1.17)	293	1.06 (0.89-1.26)	1.02 (0.89-1.15)
Арипипразол	384	1.03 (0.88-1.22)	553	1.01 (0.88-1.15)	1.02 (0.92-1.13)
Рисперидон	1,319	1.04 (0.93-1.16)	671	1.02 (0.89-1.16)	1.03 (0.94-1.12)
Полифармакотерапия антипсихотиками	2,440	1.01 (0.92-1.11)	1,827	1.11 (1.02-1.21)	1.06 (1.00-1.13)
Флупентиксол	55	1.60 (1.02-2.50)	111	1.07 (0.79-1.46)	1.22 (0.94-1.57)
Отсутствие антипсихотиков	6,004	Референс	10,138	Референс	Референс

aHR – adjusted hazard ratio, LAI – long-acting injectable antipsychotic

пин был ассоциирован с повышенным риском (aHR=1,13, 95% ДИ: 1,04–1,22). По сравнению с отсутствием антипсихотической терапии любой ИАПД (aHR=0,60, 95% ДИ: 0,44–0,82), клозапин (aHR=0,61, 95% ДИ: 0,47–0,80) и кветиапин (aHR=0,94, 95% ДИ: 0,88–0,99) были ассоциированы со снижением риска (см. табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Это первое исследование, в котором изучалась сравнительная эффективность антидепрессантов и антипсихотиков, а также их комбинаций в поддерживающем лечении ПД. Наши результаты, полученные в двух национальных когортах, включавших 33 014 пациентов, показывают, что бупропион, вортиоксетин, венлафаксин, любой ИАПД, клозапин, комбинация антидепрессанта со слабым D_2-блокирующим антипсихотиком и несколько специфических комбинаций антидепрессанта и антипсихотика (а именно амитриптилин-оланзапин, сертралин-кветиапин и венлафаксин-кветиапин) ассоциированы со снижением риска обострения ПД. Совокупные группы монотерапии любыми антидепрессантами, любыми антипсихотиками и терапии любыми комбинациями антидепрессантов и антипсихотиков не ассоциированы с пониженным риском рецидива, а некоторые конкретные препараты ассоциированы с его повышением, что подчеркивает важность тщательного выбора конкретных препаратов и отказ от рассмотрения их как «эквивалентных». Полученные данные о том, что монотерапия некоторыми антидепрессантами ассоциирована со снижением риска рецидива, идут вразрез с рекомендациями клинических руководств, согласно которым ПД следует лечить антидепрессантом в сочетании с антипсихотиком[18,19], хотя эти руководства не содержат конкретных рекомендаций по профилактике обострений.

Результаты, касающиеся бупропиона, могут показаться неожиданными, поскольку этот препарат ингибирует обратный захват дофамина и норадреналина и повышает синаптический уровень дофамина. Имеются сообщения о случаях психозов, вызванных бупропионом, но, согласно систематическому обзору, бупропион безопасен для пациентов с шизофренией, и риск развития психоза, вызванного бупропионом, представляется незначительным[20]. Клиническая картина ПД – особенно среди пациентов с наиболее тяжелым течением – часто напоминает фенотип двигательной заторможенности, наблюдаемый при кататонической шизофрении. Поскольку кататоническая шизофрения связана со снижением, а не повышением дофаминергической нейротрансмиссии[21], усиление активности дофамина под действием бупропиона может быть полезным при лечении ПД, однако следует помнить, что это всего лишь гипотеза, которая требует отдельного подтверждения.

Наш вывод о снижении частоты рецидивов при использовании венлафаксина соответствует данным Кокрейновского обзора[22]. Насколько нам известно, ранее не было подоб-

ных сведений о вортиоксетине, хотя некоторые предварительные данные свидетельствуют о том, что этот препарат может быть более эффективным, чем другие антидепрессанты при депрессивных эпизодах, связанных с расстройствами шизофренического спектра[23]. Вортиоксетин – единственный антидепрессант с существенным антагонизмом 5-HT_7, а результаты исследований на животных и стволовых клетках человека свидетельствуют о том, что антагонисты 5-HT_7-рецепторов могут быть эффективны при психозах[24,25].

Клозапин был единственным пероральным антипсихотиком, чье применение было ассоциировано со снижением риска рецидива. Это самый эффективный антипсихотик в лечении шизофрении[26], в том числе в отношении депрессивных симптомов[16]. Кроме того, он оказывает уникальное превентивное действие в отношении суицидальных попыток и суицидов[27,28]. Использование любого ИАПД также было ассоциировано со снижением риска рецидива. Эти препараты демонстрировали лучшие результаты лечения, чем пероральные антипсихотики в нескольких исследованиях шизофрении и биполярного расстройства, проведенных в условиях реальной клинической практики[14,15,29]. Нарушение комплаентности в отношении антипсихотической терапии является проблемой и при ПД, что может объяснить эффективность ИАПД в данном контексте.

Снижение риска рецидива было ассоциировано с использованием некоторых определенных комбинаций антидепрессантов и антипсихотиков, а именно амитриптилина-оланзапина, сертралина-кветиапина и венлафаксина-кветиапина, в сравнении с отсутствием антидепрессантов и антипсихотиков, что согласуется с выводом о том, что сочетание антидепрессанта со слабым D2-блокирующим антипсихотиком является самым выигрышным. Как бы то ни было, разведочный анализ этих пар антидепрессант-антипсихотик мог иметь недостаточную статистическую мощность.

Очень часто назначаемые циталопрам и эсциталопрам не были ассоциированы с уменьшением риска рецидива, что позволяет предположить, что их не следует использовать при ПД. Что касается миртазапина, то можно было бы предположить, что наблюдаемый повышенный риск рецидива был вызван его частым использованием для лечения бессонницы в недостаточных для развития антидепрессивного эффекта дозах. Однако это оказалось не так, поскольку результат в финской когорте (где было доступно моделирование доз) не изменился, когда мы исключили из анализа использование миртазапина в низких дозах.

Применение бензодиазепинов было связано с повышенным риском рецидива, в том числе и тогда, когда из анализа исключались первые 30 дней. В то же время карбамазепин, литий, ламотриджин и вальпроевая кислота продемонстрировали снижение риска, хотя результаты по отдельным странам были не столь однозначны за счет большей гетерогенности, что, вероятно, является следствием недостаточной статистической мощности. Эти результаты должны способствовать более активному использованию лития и других стабилизаторов настроения в качестве дополнительных препаратов и минимизировать применение бензодиазепинов при ПД.

К преимуществам нашего исследования относятся использование валидных общенациональных данных из двух стран, большие когорты и длительный период наблюдения. Для идентификации когорт применялась одна и та же методология из аналогичных реестров в двух странах. Критерии исключения, моделирование воздействия и приема лекарств, исходы и анализ также были идентичными. Более того, мы использовали внутрисубъектный анализ, чтобы свести к минимуму смещение выборки.

Данное исследование имеет ряд ограничений, связанных с особенностями использованных источников данных, в первую очередь это отсутствие рандомизации и подробных клинических данных (например, мы не имели возможности учесть использование электросудорожной терапии и психотерапии). Кроме того, нам не хватало данных о продолжительности персистирования психотических симптомов, а также о том, были ли пациенты в ремиссии и когда. Анализ некоторых комбинаций антидепрессантов и антипсихотиков не обладал достаточной статистической мощностью. Наконец, в межсубъектном анализе могли остаться некоторые вмешивающиеся факторы, связанные, например, с тяжестью заболевания или симптомов. Однако следует отметить, что результаты анализа чувствительности, в котором первые 30 дней исключались из рассмотрения, результаты межсубъектного анализа, в котором были исключены участники, у которых были диагностированы биполярное расстройство или шизофрения, а также данные метаанализа со случайными эффектами (за исключением ИАПД) соответствовали основным полученным результатам.

В заключение следует отметить, что полученные нами результаты ставят под сомнение существующие в настоящее время рекомендации клинических руководств по использованию в качестве стандартной стратегии лечения ПД комбинации антипсихотика и антидепрессанта, по крайней мере, в отношении профилактики рецидивов. Эти результаты также призывают к более тщательному подбору антидепрессантов и антипсихотиков для поддерживающего лечения ПД, поскольку большинство препаратов не были ассоциированы с уменьшением риска рецидива, а некоторые широко используемые антидепрессанты были связаны даже с его повышением. Положительные результаты применения ИАПД могут означать, что приверженность к антипсихотикам является проблемой в условиях реальной клинической практики, на что стоит обратить внимание в отношении пациентов с ПД.

БЛАГОДАРНОСТИ

Данное исследование было профинансировано Министерством социального обеспечения и здравоохранения Финляндии через фонд развития Niuvanniemi Hospital. H. Taipale получил поддержку от Академии Финляндии (гранты 315969, 320107, 345326) и Sigrid Jusélius Foundation. В этом проекте использовались данные консорциума REWHARD, поддержанного Шведским исследовательским советом (грант 2021-00154). Финансирующие организации не принимали участия в разработке и проведении исследования; сборе, обработке, анализе и интерпретации данных, подготовке, рецензировании и утверждении рукописи, а также в принятии решения о представлении рукописи к публикации. Дополнительная информация об исследовании доступна по адресу: https://www.niuva.fi/wpcontent/uploads/2023/11/taipale-real-worldeffectiveness-of-ads-and-aps-for-psychotic-depression-supplement.pdf.

Перевод: Гасенко Ксения Александровна, г. Омск
Редактура: Потанин Сергей Сергеевич, г. Москва

Библиография

1. Jääskeläinen E, Juola T, Korpela H et al. Epidemiology of psychotic depression — systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2018;48:905-18.
2. 2. Paljärvi T, Tiihonen J, Lähteenvuo M et al. Mortality in psychotic depression: 18-year followup study. Br J Psychiatry 2023;222:37-43.
3. Paljärvi T, Tiihonen J, Lähteenvuo M et al. Psychotic depression and deaths due to suicide. J Affect Disord 2023;321:28-32.
4. Farahani A, Correll CU. Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment. J Clin Psychiatry 2012;73:486-96.
5. Rothschild AJ. Challenges in the treatment of major depressive disorder with psychotic features. Schizophr Bull 2013;39:787-96.
6. Kruizinga J, Liemburg E, Burger H et al. Pharmacological treatment for psychotic depression. Cochrane Database Syst Rev 2021;12:CD004044.
7. Hamina A, Paljärvi T, Tanskanen A et al. Use of antipsychotics and antidepressants in first-episode psychotic depression: a nationwide register-based study. Acta Psychiatr Scand 2023;148:416-25.
8. Andreescu C, Mulsant BH, Peasley-Miklus C et al. Persisting low use of antipsychotics in the treatment of major depressive disorder with psychotic features. J Clin Psychiatry 2007;68:194-200.
9. Nietola M, Heiskala A, Nordström T et al. Clinical characteristics and outcomes of psychotic depression in the Northern Finland Birth Cohort 1966. Eur Psychiatry 2018;53:23-30.
10. Flint AJ, Meyers BS, Rothschild AJ et al. Effect of continuing olanzapine vs placebo on relapse among patients with psychotic depression

in remission: the STOP-PD II randomized clinical trial. JAMA 2019;322:622-31.
11. Wijkstra J, Burger H, Van Den Broek WW et al. Long-term response to successful acute pharmacological treatment of psychotic depression. J Affect Disord 2010;123:238-42.
12. Wijkstra J, Burger H, Van Den Broek WW et al. Treatment of unipolar psychotic depression: a randomized, double-blind study comparing imipramine, venlafaxine, and venlafaxine plus quetiapine. Acta Psychiatr Scand 2010;121:190-200.
13. Tiihonen J, Tanskanen A, Hoti F et al. Pharmacological treatments and risk of readmission to hospital for unipolar depression in Finland: a nationwide cohort study. Lancet Psychiatry 2017;4:547-53.
14. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. JAMA Psychiatry 2017;74:686-93.
15. Lähteenvuo M, Paljärvi T, Tanskanen A et al. Real-world effectiveness of pharmacological treatments for bipolar disorder: register-based national cohort study. Br J Psychiatry 2023;223:456-64.
16. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multiepisode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019;394:939-51.
17. Tanskanen A, Taipale H, Koponen M et al. From prescription drug purchases to drug use periods — a second generation method (PRE2DUP). BMC Med Inform Decis Mak 2015;15:21.
18. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Washington: American Psychiatric Association, 2010.
19. National Institute of Health and Care Excellence. Depression in adults: treatment and management. London: National Institute of Health and Care Excellence, 2022.
20. Englisch S, Morgen K, Meyer-Lindenberg A et al. Risks and benefits of bupropion treatment in schizophrenia: a systematic review of the current literature. Clin Neuropharmacol 2013;36:203-15.
21. Cattarinussi G, Gugliotta AA, Hirjak D et al. Brain mechanisms underlying catatonia: a systematic review. Schizophr Res 2024;263:194-207.
22. Wijkstra J, Lijmer J, Burger H et al. Pharmacological treatment for psychotic depression. Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD004044.
23. Kotzalidis GD, Lombardozzi G, Matrone M et al. Vortioxetine vs. other antidepressants in patients with major depressive episode with or without substance use disorder. Curr Neuropharmacol 2021;19:2296-307.
24. Tajiri M, Hayata-Takano A, Seiriki K et al. Serotonin 5-HT7 receptor blockade reverses behavioral abnormalities in PACAP-deficient mice and receptor activation promotes neurite extension in primary embryonic hippocampal neurons: therapeutic implications for psychiatric disorders. J Mol Neurosci 2012;48:473-81.
25. Tiihonen J, Koskuvi M, Lähteenvuo M et al. Molecular signaling pathways underlying schizophrenia. Schizophr Res 2021;232:33-41.
26. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A et al. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia — a nationwide study with 20-year followup. Schizophr Bull 2018;44:1381-7.
27. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2013;382:951-62.
28. Meltzer HY, Alphs L, Green AI et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry 2003;60:82-91.
29. Taipale H, Lähteenvuo M, Tanskanen A et al. Comparative effectiveness of antipsychotics for risk of attempted or completed suicide among persons with schizophrenia. Schizophr Bull 2021;47:23-30.

DOI:10.1002/wps.21205