doi.org/10.32878/suiciderus.25-16-03(60)-30-56

УДК 315,07 + 616.89-008.441.44

ФАРМАКОГЕНЕТИКА СУИЦИДА

В.А. Козлов[1,2], А.Н. Порозов[1], А.А. Хусаинова[1], А.В. Голенков[1], П.Б. Зотов[3]

[1]ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Россия, г. Чебоксары, Московский проспект, 45.
[2]ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей», Россия, г. Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, 27.
[3]ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54.

PHARMACOGENETICS OF SUICIDE

V.A. Kozlov[1, 2], A.N. Porozov[1], A.A. Khusainova[1], A.V. Golenkov[1] P.B. Zotov[3]

[1]Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia
[2]Postgraduate Doctors' Training Institute, Cheboksary, Russia
[3]Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Сведения об авторах:

Козлов Вадим Авенирович – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (SPIN-код: 1915-5416; ResearcherID: I-5709-2014; ORCID iD: 0000-0001-7488-1240; Scopus Author ID: 56712299500). Место работы и должность: профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия; ведущий научный сотрудник ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» МЗ ЧР, г. Чебоксары, Россия. Телефон: +7 (903) 379-56-44, электронный адрес: pooh12@yandex.ru

Порозов Алексей Николаевич – студент (ORCID iD: 0009-0005-5557-1374). Место учёбы: студент V курса медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия. Телефон: +7 (987) 677-61-08, электронный адрес: porozov0202@mail.ru

Хусаинова Айгуль Айратовна – студентка (SPIN-код: 8964-4870; Researcher ID: KSL-9479-2024; ORCID iD: 0009-0006-6561-7679). Место учёбы: студентка 5 курса медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия. Телефон: +7 (919) 632-44-84, электронный адрес: husainova.aigiul@yandex.ru

Голенков Андрей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор (SPIN-код: 7936-1466; ResearcherID: C4806-2019; ORCID iD: 0000-0002-3799-0736; Scopus Author ID: 36096702300). Место работы и должность: профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». г. Чебоксары, Россия. Телефон: +7 (905) 197-35-25, электронная почта: golenkovav@inbox.ru

Зотов Павел Борисович – доктор медицинских наук, профессор (SPIN-код: 5702-4899; ResearcherID: U-2807-2017; ORCID iD: 0000-0002-1826-486X). Место работы и должность: директор Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия. Телефон: +7 (3452) 69-07-53, электронный адрес (корпоративный): note72@yandex.ru

В статье рассматривается проблема связи между приёмом лекарственных средств (ЛС) и суицидальным поведением (СП). Подчёркивается, что статистически регистрируемая связь между приёмом ЛС и суицидами недостаточно используется для разработки гипотез о механизмах СП. Предлагается рассматривать фармакогенетические факторы в качестве ключевых в определении риска СП, индуцированного ЛС. Обосновывается необходимость изучения полиморфных генов, изменяющих молекулярное строение точек приложения ЛС, что в сочетании с генетической и эпигенетической предрасположенностью может приводить к суицидальным исходам. Акцентируется внимание на важности информирования медицинских работников о побочных эффектах ЛС и необходимости сообщать о подозрительных нежелательных реакциях для предотвращения потенциального вреда.

Ключевые слова: индуцированный лекарствами суицид, фармакогенетика, статистика, ROR, семаглютид, лораглютид, финастерид, монетулкаст, левоноргестрел, изотретиноин, противосудорожные препараты

Одним из доказательств мультифакторной генетической природы суицидального поведения (СП) можно считать совершение суицида, вызванного программным приёмом некоторых лекарственных средств (ЛС). Непонятно почему, но статистически регистрируемая связь числа суицидов с приёмом ЛС в целом не исполь-

One piece of evidence supporting the multifactorial genetic nature of suicidal behavior (SB) can be found in the incidence of suicide induced by the prescribed use of certain medications. For some unknown reason, the statistically documented association between suicide rates and medication use is genзуется для построения гипотез о механизмах СП и совершения суицидов. Как правило, увеличение СП и суицидов, связанные с приёмом каких-либо ЛС, объясняется через попытки обнаружения депрессивного состояния, вызванного этим ЛС, без поиска реальных механизмов, каким образом данное ЛС индуцирует СП у уязвимых, но далеко не всех, пациентов. Казалось бы, сам факт, что ЛС, о которых точно известно, что их приём сопровождается увеличением числа суицидов, должен наводить на мысль, что причина этого явления лежит в области фармакогенетики. Соответственно, зная фармакодинамику препарата, можно составить ясное представление о механизме этого явления и определить явную мишень поражения – полиморфный ген или группу полиморфных генов, меняющих молекулярное строение точки приложения ЛС, которое в условиях измененного генома и/или эпигенетического статуса, вызванного основным заболеванием, становится внешним фактором, вызывающим совершение суицида. При этом развитие депрессии и увеличение числа суицидов может быть вызвано приёмом препаратов с самыми разными механизмами действия, например, в число пяти основных препаратов, наиболее часто вызывающих депрессию, вошли средства для прекращения курения варениклин и бупропион, за которыми следовали пароксетин (селективный ингибитор обратного захвата серотонина), изотретиноин (используется при лечении акне) и римонабант (препарат для снижения веса). В число пяти основных препаратов, наиболее часто вызывающих фатальное и нефатальное СП – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, варениклин и клозапин. Лекарства с самыми высокими надёжно измеренными показателями отчётности о психиатрических побочных эффектах на миллион выданных рецептов вошли римонабант, изотретиноин, мефлохин, варениклин и бупропион [1].

Информирование врачебной общественности о побочных эффектах ЛС является частью профилактической работы по предупреждению заболеваний, поскольку, как это сообщается в краткой справке ВОЗ «Безопасность лекарств – побочные реакции» (Safety of medicines – adverse drug reactions), большинство побочных реакций можно предотвратить [2]. При этом в той же короткой справке сообщается, что: «Эффекты любого лечения лекарственным препаратом не могут быть предсказаны с абсолютной уверенностью. Все лекарства имеют как пользу, так и потенциал для вреда», – и: «Медицинские работники (врачи, фармацевты, медсестры, стоматологи и т.д.) находятся в наилучшем положении для того, чтобы сообщать о подозрительных нежелательных реакциях в рамках ежедневного ухода за пациентами, и должны сообщать о нежелательных реакциях, даже если они сомневаются в точной взаимосвязи между данным лекарственным препаратом и реакцией».

erally not used to construct hypotheses about the mechanisms underlying SB and suicide. Typically, the increase in SB and suicide rates associated with medication use is explained by attempts to identify a depressive state caused by the medication, without seeking the actual mechanisms by which the medication induces SB in vulnerable, but not all, patients. It would seem that the very fact that medications, known to be associated with an increased incidence of suicide, should suggest that the cause of this phenomenon lies in the field of pharmacogenetics. Accordingly, knowing the pharmacodynamics of the drug, it is possible to form a clear idea of the mechanism of this phenomenon and determine the obvious target of damage – a polymorphic gene or a group of polymorphic genes that change the molecular structure of the point of application of the drug, which, under conditions of an altered genome and/or epigenetic status caused by the underlying disease, becomes an external factor causing suicide. Moreover, the development of depression and the increase in suicide rates can be caused by taking drugs with very different mechanisms of action; for example, the top five drugs that most frequently cause depression included the smoking cessation drugs varenicline and bupropion, followed by paroxetine (a selective serotonin reuptake inhibitor), isotretinoin (used to treat acne), and rimonabant (a weight loss drug). The top five drugs most frequently causing fatal and non-fatal strokes are selective serotonin reuptake inhibitors, varenicline, and clozapine. The drugs with the highest reliably measured rates of psychiatric adverse event reporting per million prescriptions dispensed were rimonabant, isotretinoin, mefloquine, varenicline, and bupropion [1].

Informing the medical community about the side effects of drugs is part of the preventive work to prevent diseases, since, as reported in the WHO briefing “Safety of medicines – adverse reactions” (Safety of medicines – adverse friend reactions), most adverse reactions can be prevented [2]. However, the same short fact sheet states that: “The effects of any treatment with a medicinal product cannot be predicted with absolute certainty. All medicines have both benefit and the potential for harm,” and: “Healthcare professionals (physicians, pharmacists, nurses, dentists, etc.) are in the best position to report suspected adverse reactions as part of their daily patient care and should report adverse reactions even if they doubt the precise relationship between the medicinal product and the reaction.”

The aim of this publication are to: 1) draw the attention of specialists to the prob-

Цели публикации – 1) привлечь внимание специалистов к проблеме лекарственных суицидов; 2) определить новый фронт исследований в области изучения СП и фармакогенетики СП.

Материал и методы

Источниками информации служили сведения о побочных эффектах ЛС, полученные с помощью информационных ресурсов ВОЗ, побочные реакции на лекарства (ADR) VigiAccess [https://vigiaccess.org/], комиссии по пищевым продуктам и ЛС (FDA, США), PubMed.

Результаты

Предварительные замечания. 1. Первый вопрос, который возникает при изучении связи программного приёма ЛС целевой группой пациентов с увеличением СП и частот суицидальных исходов – почему это осложнение не было выявлено на третьем этапе разработки ЛС (клинические исследования) и стало явным только после четвёртого (*регистрация препарата и одобрение регулирующих органов*), когда препарат ушёл в клиническую практику? Ответ на этот вопрос прост: «Как правило, пациенты с суицидальными наклонностями исключаются из клинических испытаний. Поэтому отчёты клинических испытаний могут быть менее точными в отношении учёта риска суицидальных или самоповреждающих нежелательных лекарственных реакций (ADR) в более поздней практике» [3]. Соответственно, следует ожидать, что вызванное приёмом ЛС осложнение в виде развития СП и суицида в первую очередь следует ожидать не у пациента вообще, а у пациента уже имеющего СП и склонность к совершению суицида в силу имеющихся у него изменений генома, ассоциируемых с СП и суицидами [4]. Поэтому, учитывая наследуемость СП, одной из действенных мер предупреждения суицидов, вызванных приёмом ЛС должен быть обязательный вопрос, задаваемый больному: «Были ли в его в родословной случаи совершения суицида?», – прежде, чем будет назначен препарат, о котором известно, что он увеличивает число самоубийств. Более объективным средством профилактики должно бы быть генетическое тестирование, направленно на выявление группы генных полиморфизмов, ассоциируемых с СП и суицидами.

2. Вторым, более сложно решаемым вопросом, является технология учёта СП. Поскольку это именно поведение – совокупность поступков и действий индивидуума, совершаемых в его взаимодействии с внешней средой и собственным (внутренним) соматическим и психическим статусом – поэтому не может быть исчислено непосредственно и потому описывается комплексом элементарных бинарных (есть / нет – да / нет) признаков, таких как наличие: суицидальных мыслей, преднамеренной передозировки ЛС, попытки (попыток) самоубийства (парасуицид), завершённое самоубийство, собственно СП ведущее, но ещё не приведшее к суициду, преднамеренное членовредительство,

lem of drug-induced suicide; 2) identify a new frontier of research in the field of studying SB and the pharmacogenetics of SB.

Material and methods

The sources of information were data on side effects of drugs obtained using the WHO information resources on adverse drug reactions (ADRs) VigiAccess [https://vigiaccess.org/], the Food and Drug Administration (FDA, USA), and PubMed.

Results

Preliminary remarks. 1. The first question that arises when studying the relationship between programmatic drug administration by the target group of patients and an increase in SB and the frequency of suicidal outcomes is why this complication was not identified in the third stage of drug development (clinical trials) and became apparent only after the fourth (*drug registration and regulatory approval*), when the drug entered clinical practice? The answer to this question is simple: "As a rule, patients with suicidal tendencies are excluded from clinical trials. Therefore, clinical trial reports may be less accurate in accounting for the risk of suicidal or self-harming adverse drug reactions (ADRs) in later practice" [3]. Accordingly, drug-induced complications such as the development of spondylosis and suicide should be expected primarily not in the patient in general, but in a patient who already has spondylosis and a tendency to commit suicide due to the existing genomic changes associated with spondylosis and suicide [4]. Therefore, given the heritability of spondylosis, one of the effective measures to prevent drug-induced suicide should be the mandatory question asked of the patient: "Are there any cases of suicide in his family tree?", before prescribing a drug known to increase the incidence of suicide. A more objective means of prevention should be genetic testing aimed at identifying a group of gene polymorphisms associated with spondylosis and suicide.

2. The second issue which is more difficult to resolve is the technology of how to register SB. Since this is behavior in the first place – a set of actions and deeds of an individual, performed in his interaction with the external environment and his own (internal) somatic and mental status – therefore, it cannot be calculated directly and is therefore described by a complex of elementary binary (yes/no) signs, such as the presence of: suicidal thoughts, intentional drug overdose, attempted suicide (parasuicide), completed suicide, SB is leading, but not yet resulting in suicide, intentional self-harm, self-destructive ideas, suicidal depression (the list is taken

саморазрушительные идеи, депрессия суицидальная (перечисление взято из работы G. Schoretsanitis и соавт. (2024) [3]. Как видим, депрессия в этом перечислении не является самостоятельным признаком, но лишь одним из признаков, и сюда СП входит как единичный признак. Более того, все эти признаки могут быть подразделены на фатальные (суицид) и нефатальные (все остальные). В тоже время, несмотря на широкое использование в литературе, СП как термин однозначно не определён [4]. В связи с чем список признаков, описывающих СП, меняется от публикации к публикации иногда довольно значительно.

3. В качестве третьего предварительного замечания считаем необходимым сообщить, что при анализе ассоциаций программного приёма ЛС с суицидами возникает сложность выявления что именно данный препарат поспособствовал развитию СП с соответствующим исходом. Во-первых, пациенты по жизненным показаниям редко принимают только один единственный препарат, значительно чаще наблюдается полипрагмазия. Во-вторых, поэтому классическое популяционное исследование, когда эталонная популяция не получает каких-либо ЛС, а число СП и суицидов в исследуемой группе выше, чем в эталонной популяции, не позволяет выявить препарат, увеличивший число нежелательных событий. Поэтому для таких случаев предложен малоизвестный широкому кругу специалистов статистический показатель коэффициент шансов (*ROR*) или *мера непропорциональности, используемый при исследовании безопасности лекарств*.

ROR рассчитывается следующим образом [5]:

$$ROR = \frac{a/b}{c/d},$$

где: a – количество первичных сообщений о случаях, связанных с препаратом X и нежелательным явлением Y; b – количество первичных сообщений о случаях, связанных с препаратом X и НЕ неблагоприятным событием Y; c – количество первичных сообщений о случаях, связанных НЕ с препаратом X и неблагоприятным событием Y; d – количество первичных сообщений о случаях, связанных НЕ с препаратом X и НЕ неблагоприятным событием Y.

То есть, в случае приёма более чем одного ЛС *ROR* для заподозренного ЛС как вызывающего конкретный побочный эффект вычисляется по отношению к каждому ЛС, принимаемому больным. Соответственно, чем *ROR* больше 1,0 для анализируемого ЛС, тем больше частота регистрации побочного эффекта для данной комбинации препарата, и выше вероятность что именно это ЛС вызывает данный побочный эффект. В случае, когда *ROR* оказался значительно «0» – потенциальное ЛС оказалось выбрано неправильно, а ЛС, вызывающим побочный эффект, оказалось то ЛС, при сравнении с которым *ROR* оказался меньше «0». Результат вычисления *ROR* интерпретируется следующим образом, например, если *ROR* = 4,0, то о нежелательном явлении, ассо-

from the work G. Schoretsanitis et al. (2024) [3]. As we can see, depression in this list is not an independent symptom, but only one of several, and SB is included here as a single symptom. Moreover, all these symptoms can be subdivided into fatal (suicide) and non-fatal (all others). At the same time, despite its widespread use in the literature, SB as a term is not clearly defined [4]. Therefore, the list of symptoms describing SB varies from publication to publication, sometimes quite significantly.

3. As a third preliminary comment, we consider it necessary to note that when analyzing associations between prescribed medications and suicides, it is difficult to identify which specific medication contributed to the development of the adverse event with the corresponding outcome. Firstly, patients rarely take a single medication for life-saving indications; polypharmacy is much more common. Secondly, a classic population-based study, in which the reference population does not receive any medications and the incidence of adverse events and suicides in the study group is higher than in the reference population, is unable to identify the medication that increased the incidence of adverse events. Therefore, for such cases, a statistical indicator little known to the general public – the odds ratio (*ROR*) – or *disproportionality measure, used in drug safety studies, has been proposed*.

ROR is calculated as follows [5]:

$$ROR = \frac{a/b}{c/d},$$

where: a – number of primary case reports related to drug X and adverse event Y; b – number of primary case reports related to drug X and NOT adverse event Y; c – number of primary case reports related NOT to drug X and adverse event Y; d – number of primary case reports related NOT to drug X and NOT adverse event Y.

That is, if more than one drug is taken, the *ROR* for the drug suspected of causing a specific adverse effect is calculated for each drug taken by the patient. Accordingly, the greater the *ROR* for the analyzed drug, the higher the frequency of reporting the adverse effect for this drug combination, and the higher the probability that this drug is the cause of this adverse effect. If the *ROR* is significantly "0," this means the potential drug was selected incorrectly, and the drug causing the adverse effect was the one with *ROR* less than "0" when compared. The *ROR* calculation result is interpreted as follows: for example, if the *ROR* = 4.0, then the adverse event associated with drug X is reported 4.0 times more often than adverse events associated with all other drugs, indicating a potential pharmacological цируемом с препаратом X, сообщается в 4,0 раза чаще, чем о нежелательных явлениях, связанных со всеми остальными препаратами, что указывает на потенциальную угрозу фармакологической безопасности.

4. В соответствии с определением *ROR* его величина может меняться в зависимости как от ЛС сравнения, так и от нежелательного явления, например, *ROR* может быть вычислен отдельно для каждого из признаков, перечисленных в замечании 2. При этом будет совершенно бессмысленным деянием сравнивать между собой величины *ROR*, вычисленные для каждого признака по отдельности, поскольку при исследовании суицидальности величина *ROR* ничего не говорит о величине риска совершения суицида, но лишь свидетельствует о более частых сообщениях о СП, что позволяет определить ЛС, индуцирующее СП и/или суицид.

Итак, какие же ЛС ассоциированы с увеличением частот суицидов.

Противодиабетические препараты – агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида GLPR1. В период с ноября 2000 года по август 2023 гг., анализ фармакологических данных выявил 107 случаев (0,35%) суицидальных мыслей и/или самоповреждений, ассоциированных с применением семаглутида (возрастной интерквартильный размах [IQR] 40-56 лет; 59 пациенток женского пола [55%], средняя продолжительность терапии [IQR] 24 дня), и 162 случая (0,31%) при применении лираглутида (возрастной [IQR] 38-60 лет; 100 пациенток [61%], средняя продолжительность терапии 46 дней) из общей выборки в 36172078 пациентов. Анализ диспропорциональности выявил статистически значимую связь между применением семаглутида и возникновением суицидальных мыслей (ROR, 1,45; 95% ДИ). Данная связь сохраняла статистическую значимость при одновременном приёме антидепрессантов (ROR, 4,45; 95% ДИ) и бензодиазепинов (ROR, 4,07; 95% ДИ), по сравнению с дапаглифлозином (ROR, 5,56; 95% ДИ), метформином (ROR, 3,86; 95% ДИ) и орлистатом (ROR, 4,24; 95% ДИ). Дополнительные данные, полученные в ходе клинических испытаний, предшествовавших одобрению лираглутида, показали, что 9 из 3384 пациентов (0,27%), получавших лираглутид, сообщили о суицидальных мыслях, в то время как в группе плацебо этот показатель составил 2 из 1941 (0,10%). В исследованиях семаглутида, применяемого для лечения ожирения, не было зарегистрировано случаев суицидальных мыслей. Более того, в подростковой популяции не было выявлено значимых различий в показателях психического здоровья между группами, получавшими семаглутид и плацебо, при этом в группе семаглутида процент участников, сообщивших о психических побочных эффектах, был ниже (7% против 15%). Данные о психических проявления пациентов, получавших GLP-1 RA, представлены в таблице 1.

safety hazard.

4. According to the definition of *ROR,* its value may vary depending on both the comparison drug and the adverse event, for example, *ROR* can be calculated separately for each of the characteristics listed in note 2. In this case, it would be completely meaningless to compare *ROR values* calculated for each characteristic separately, since in the study of suicidality, the *ROR* value does not say anything about the magnitude of the risk of committing suicide, but only indicates more frequent reports of SB, which makes it possible to identify the drug that induces SB and/or suicide.

So, which drugs are associated with increased suicide rates?

Antidiabetic agents – glucagon-like peptide receptor 1 agonists. Between November 2000 and August 2023, pharmacology data analysis identified 107 cases (0.35%) of suicidal ideation and/or self-harm associated with semaglutide (age interquartile range [IQR] 40-56 years of age; 59 female patients [55%], median duration of therapy [IQR] 24 days) and 162 cases (0.31%) with liraglutide (age [IQR] 38-60 years of age; 100 female patients [61%], median duration of therapy 46 days) out of a total sample of 36,172,078 patients. Disproportionality analysis revealed a statistically significant association between semaglutide and suicidal ideation (ROR, 1.45; 95% CI). This association remained statistically significant with concomitant use of antidepressants (ROR, 4.45; 95% CI) and benzodiazepines (ROR, 4.07; 95% CI), compared with dapagliflozin (ROR, 5.56; 95% CI), metformin (ROR, 3.86; 95% CI), and orlistat (ROR, 4.24; 95% CI). Additional data from pre-approval clinical trials of liraglutide showed that 9 of 3,384 patients (0.27%) receiving liraglutide reported suicidal ideation, compared with 2 of 1,941 (0.10%) in the placebo group. No cases of suicidal ideation were reported in studies of semaglutide, used to treat obesity. Furthermore, in the adolescent population, no significant differences in mental health outcomes were found between the semaglutide and placebo groups, with a lower percentage of participants in the semaglutide group reporting psychiatric adverse events (7% vs. 15%). Psychiatric outcomes in patients receiving GLP-1 RA are presented in Table 1.

Suicidal ideation, intentional overdose, and suicide attempts were most frequently observed with semaglutide – 94 patients (87.85%), while with liraglutide, suicidal ideation, completed suicide, and suicide attempts were most frequently observed – 116 patients (71.6%).

Таблица / *Table 1*

Побочные лекарственные реакции, связанные с суицидом и членовредительством (данные G. Schoretsanitis и соавт. в нашей редакции [3])

Adverse drug reactions associated with suicide and self-harm (data from G. Schoretsanitis et al. in our revision [3])

Вид побочного действия Type of side effect actions	Количество пациентов / Number of patients, %							
	Семаглутид Semaglutide, n=108		По показанию According to the indication	Возможное отклонение от маркировки Possible deviation from marking	Лираглутид Liraglutide, n=116		По показанию According to the indication	Возможное отклонение от маркировки Possible deviation from marking
	Ж/F	М/M			Ж/F	М/M		
Суицидальные мысли Suicidal thoughts	46,5	41,35	21,49	24,3	56,25	15,35	12,35	17,28
Завершённое самоубийство Completed suicide	3,1	2,5	0,95	1,9	9,5	2,23	3,09	5,56
Суицидальное поведение Suicidal behavior	2,9	1,77	2,8	2,8	1,23	1,24	1,25	0,62
Умышленное членовредительство Intentional self-harm	1,3	1,5	1,9	0	2	0,47	0	0,62
Самоповреждающие идеи Self-harming ideas	1,6	1,2	1,9	0	0,56	0,69	1,25	0,62
Попытка самоубийства Suicide attempt	2,8	3,74	0,95	1,9	7,2	2,69	3,7	1,85
Депрессия, склонная к самоубийству Depression prone to suicide	1	0,9	0	0	0,2	0,42	0	0
Подозрение на самоубийство Suspicion of suicide	0	0	0	0	1,8	1,28	0	2,47
Случаи без сопутствующих психических расстройств Cases without concomitant mental disorders	22,27	25,36	8,41	21,49	32,45	23,72	10,49	24,69

Суицидальные мысли, намеренная передозировка и попытки самоубийства чаще всего наблюдались при приёме семаглутида – 94 пациента (87,85%), в то время как при приёме лираглутида чаще всего наблюдались суицидальные мысли, завершённое самоубийство и попытки самоубийства – 116 человек (71,6%). Семь реакций (6,5%) привели к летальному исходу при применении семаглутида и 24 (14,8 %) при применении лираглутида. В случае с семаглутидом и лираглутидом суицидальные мысли исчезли после прекращения приёма препарата в 62,5% случаев [3].

Анализ данных, представленных в таблице, позволяет выявить значимые различия в профиле побочных реакций, связанных с суицидальными мыслями и членовредительством, между препаратами семаглутид (n=108) и лираглутид (n=162). У пациентов, принимающих семаглутид, чаще регистрировались суицидальные мысли (46,5% женщин и 41,35% мужчин), что значительно превышает аналогичные показатели для лираглутида (15,35% и 12,35%). Однако лираглутид асо-

Seven reactions (6.5%) were fatal with semaglutide and 24 (14.8%) with liraglutide. In the case of semaglutide and liraglutide, suicidal ideation resolved after discontinuation of the drug in 62.5% of cases [3].

Analysis of the data presented in the table reveals significant differences in the adverse reaction profiles related to suicidal ideation and self-harm between semaglutide (n=108) and liraglutide (n=162). Patients taking semaglutide were more likely to report suicidal ideation (46.5% of women and 41.35% of men), which is significantly higher than similar rates for liraglutide (15.35% and 12.35%). However, liraglutide is associated with a higher risk of completed suicide, especially among women (9.5% versus 3.1% for semaglutide), which requires special care when prescribing. It is worth noting that semaglutide has a higher rate of adverse reactions in patients without comorbid psychiatric disorders (22.27–25.36%), while for liragциирован с более высоким риском завершённых самоубийств, особенно среди женщин (9,5% против 3,1% для семаглутида), что требует особого внимания при назначении. Стоит отметить, что у семаглутида доля побочных реакций у пациентов без сопутствующих психических расстройств выше (22,27–25,36%), тогда как для лираглутида этот показатель снижен среди мужчин (10,49%), что может указывать на различия в механизмах влияния препаратов на психическое состояние. Возможные отклонения от маркировки (например, 21,49% для суицидальных мыслей при применении семаглутида) подчёркивают необходимость пересмотра рекомендаций по мониторингу. Полученные данные свидетельствуют о том, что оба препарата требуют тщательного контроля психического статуса пациентов, особенно в группах риска.

В сообщениях о нежелательных явлениях, связанных с семаглутидом, которые могли привести к суициду и/или самоповреждению, наиболее часто в качестве сопутствующей терапии назначались противодиабетические препараты и антидепрессанты [3].

С целью обнаружения несоразмерности применялся метод «случай-контроль» с использованием международной базы данных ВОЗ, включающей сведения о предполагаемых нежелательных реакциях (НР). Оценка восприимчивости к препарату выполнялась с привлечением пациентов, параллельно принимавших антидепрессанты и бензодиазепины. В качестве препаратов сравнения использовали дапаглифлозин, метформин и орлистат. Наличие диспропорциональности считалось значимым при условии, что нижняя граница отношения шансов (ROR) превышала единицу. Статистически значимая непропорциональность была выявлена исключительно для суицидальных мыслей, ассоциированных с семаглутидом (ROR: 1,45). Эта связь оставалась существенной у пациентов, параллельно принимавших антидепрессанты (ROR: 4,45) и бензодиазепины (ROR: 4,07) по сравнению с дапаглифлозином (ROR: 5,56), метформином (ROR 3,86) и орлистатом (ROR 4,24). Анализ статей о суицидальных побочных эффектах семаглутида и лираглутида показал противоречивые результаты.

В то же время достаточно большое количество авторов, обосновывая вывод собственными наблюдениями – 240618 пациентов с избыточным весом или ожирением, которым были назначены семаглутид или не-*GLP1R* агонисты против ожирения, против 1589855 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [6], 3456 подростков, отобранные из когорты объемом 4056 подростков, получавших какой-либо из агонистов *GLP1R* по поводу ожирения, против 3456, отобранных из когорты в 50112, получавших лечение в связи с «вмешательством в образ жизни» и не принимавших агонисты *GLP1R* [7], метаанализ, объединивший 806834 человек с увеличенными концентрациями гликированного ге-

lutide this rate is lower among men (10.49%), which may indicate differences in the mechanisms by which the drugs influence mental status. Potential deviations from labeling (e.g., 21.49% for suicidal ideation with semaglutide) highlight the need to revise monitoring recommendations. These data suggest that both drugs require careful monitoring of patients' mental status, particularly in high-risk groups.

In reports of adverse events associated with semaglutide that may have led to suicide and/or self-harm, the most common concomitant therapies prescribed were antidiabetic drugs and antidepressants [3].

To detect disproportionality, a case-control design was used using the WHO international database of suspected adverse reactions (ADRs). Susceptibility to the drug was assessed using patients concomitantly taking antidepressants and benzodiazepines. Dapagliflozin, metformin, and orlistat were used as comparators. Disproportionality was considered significant if the lower bound of the odds ratio (ROR) exceeded one. Statistically significant disproportionality was found exclusively for suicidal ideation associated with semaglutide (ROR: 1.45). This association remained significant in patients taking concomitant antidepressants (ROR: 4.45) and benzodiazepines (ROR: 4.07) compared with dapagliflozin (ROR: 5.56), metformin (ROR: 3.86), and orlistat (ROR 4.24). An analysis of articles on suicidal side effects of semaglutide and liraglutide showed conflicting results.

At the same time, a fairly large number of authors, basing their conclusion on their own observations – 240,618 patients with overweight or obesity who were prescribed semaglutide or non-*GLP1R* agonists against obesity, versus 1,589,855 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) [6], 3,456 adolescents selected from a cohort of 4,056 adolescents who received any of the *GLP 1 R* agonists for obesity, versus 3,456 selected from a cohort of 50,112 who received treatment in connection with “lifestyle intervention” and did not take *GLP 1 R* agonists [7], a meta-analysis that included 806,834 individuals with elevated glycated hemoglobin concentrations and a risk for T2DM versus 1,569,730 controls [8], studies where disproportionality analysis was not applied, and study C . Tian et al. [9], who used this analysis method, found no association between GLP1R agonist use and the development of SB. Finally, based on data reported to the FDA (FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)) between 2005 and October 2023 and using the ROR моглобина и склонность к СД2, против 1569730 контрольной группы [8], исследования, где анализ непропорциональности не применялся и исследование C. Tian и соавт. [9], в котором этот метод анализа использовался – не выявили связи между приёмом агонистов *GLP1R* и формированием СП. Наконец, основываясь на данных, поступивших в FDA (Система отчётности о неблагоприятных событиях FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)) в период с 2005 г. по октябрь 2023 г. и используя расчёт ROR, R.S. McIntyre и соавт. пришли к выводу, что при приёме семаглутида и лираглутида наблюдались непропорционально высокие показатели суицидальных мыслей и «депрессии / суицидальности». Тем не менее, непропорционально высокие показатели суицидального поведения, парасуицида и завершённого суицида не наблюдались ни для одного из одобренных FDA агонистов *GLP1R* [9]. В противовес работе R.S. McIntyre и соавт. можно привести результат анализа данных FDA (FAERS), Australian Database of Adverse Event Notifications (DAEN), European Medicines Agency's (EudraVigilance) и World Health Organization-Vigibase о связи агонистов *GLP1R* с СП*, проведённый* M. Nakhla с коллегами на основе сравнения их с ингибиторами SGLT2 (SGLT2is; OMIM * 182381, семейство переносчиков растворённых веществ 5 (котранспортер натрия / глюкозы), член 2; SLC5A2), ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (DPP4is), сульфонилмочевины, метформина и инсулином [10].

Противоречивые сведения о связи агонистов *GLP1R* с формированием депрессии, суицидальных мыслей и реализации их в суицид могут быть объяснены с позиций фармакогенетики. В тех исследованиях, где связь агонистов *GLP1R* с СП не была установлена, пациенты, получавшие агонисты *GLP1R* и сформированные в группы случайным образом, по-видимому, не имели в своих геномах полиморфных генов *GLP1R.* На такую мысль наводит полногеномное исследование ассоциаций генных полиморфизмов, проведённое группой авторов с учётом дофаминового медиаторного статуса пациентов, обнаруживших, что формирование СП у лиц, получавших агонисты *GLP1R*, было связано с дофаминовой продукцией. Терапевтические преимущества этой группы препаратов были выявлены у лиц с гипердофаминергией, но у пациентов с гиподофаминергией *агонисты GLP1R* приводили к долгосрочной индукции суицидальных мыслей [11]. В частности из результатов этой работы следует, что при поиске ассоциаций генных полиморфизмов с какими-либо заболеваниями, особенно связанными с изменениями такого сложного поведения как у людей, следует учитывать не только наличие полиморфизмов и их частоты, но и на каком медиаторном фоне реализуется эффект этих полиморфизмов, поскольку продукция и рецепция медиатора могут быть и не нарушены, то есть, гены, ассоциированные как с продукцией ферментов, участвующих

calculation, R.S. McIntyre et al. concluded that semaglutide and liraglutide were associated with disproportionately high rates of suicidal ideation and "depression/ suicidality." However, disproportionately high rates of suicidal behavior, parasuicide, and completed suicide were not observed for any of the FDA-approved *GLP1R* agonists [9. In contrast to the work of R.S. McIntyre et al. one can cite the result of the analysis of FDA data (FAERS), Australian Database of Adverse Event Notifications (DAEN), European Medicines Agency 's (EudraVigilance) and World Health Organization – Vigibase on the agonist connection *GLP1R* with SB, conducted by M. Nakhla et al. based on their comparison with SGLT2 inhibitors (SGLT2is; OMIM* 182381, solute carrier family 5 (sodium/glucose cotransporter), member 2; SLC5A2), dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP4is), sulfonylureas, metformin and insulin [10].

Conflicting data on the association of *GLP1R* agonists with depression, suicidal ideation, and suicide can be explained from a pharmacogenetic perspective. In studies where a link between *GLP1R* agonists and spondylitis was not established, patients randomly assigned to groups who received *GLP1R* agonists apparently did not have polymorphic genes in their genomes. *GLP1R.* This idea is suggested by a genome-wide association study of gene polymorphisms conducted by a group of authors taking into account the dopamine mediator status of patients, who found that the formation of SB in individuals receiving *GLP1R* agonists was associated with dopamine production. The therapeutic benefits of this group of drugs were identified in individuals with hyperdopaminergia, but in patients with hypodopaminergia *GLP1R* agonists resulted in long-term induction of suicidal ideation [11]. In particular, the results of this work suggest that when searching for associations of gene polymorphisms with any diseases, especially those associated with changes in such complex behavior as in humans, it is necessary to take into account not only the presence of polymorphisms and their frequencies, but also the mediator background against which the effect of these polymorphisms is realized, since the production and reception of the mediator may not be impaired, that is, genes associated with the production of enzymes involved in the synthesis of the mediator and those associated with the translation of protein receptors may not be changed, but the production of the mediator may be insufficient or increased due to some external processes. A significant drawback of studies in which the suicidogenic effect of *GLP1R* agonists was в синтезе медиатора, и ассоциированных с трансляцией рецепторов белков могут быть и не изменены, а вот продукция медиатора может быть недостаточной или увеличенной вследствие каких-то внешних процессов. Существенным недостатком исследований, в которых суицидогенный эффект агонистов *GLP1R* не был доказан даже на очень большом материале, например, мета-анализ электронных медицинских записей из 113 организаций здравоохранения с 135 млн историй болезни пациентов, из которых 8 млн были больны СД2, 83% из США [13] заключается в том, что дизайн всех таких исследований основан на сравнении случай / контроль, при этом показатель непропорциональности ROR авторами, как правило, не вычислялся. Тогда как в работах, основанных на вычислении ROR, суицидогенный эффект этих препаратов, как правило, был установлен. Очевидно, что при исследовании очень больших популяционных групп без деления на группы в зависимости от наличия / отсутствия полиморфных генов и связанной с ними склонности к суицидам, суицидогенный эффект каких-либо лекарственных средств, реализуемый при наличии ассоциированных с СП полиморфных генов, будет «разбавляться» и статистический анализ может привести к ложному выводу об отсутствии суицидогенного действия препарата.

При расчёте ROR существует, по крайней мере, ещё одна причина получения ошибочного результата, связанная с выбором препаратов сравнения – если препараты сравнения вызывают такое же осложнение, как и вызвавший подозрение препарат, будет получен отрицательный результат. Так в процитированной выше работе R.S. McIntyre и соавт. в качестве препаратов сравнения были использованы инсулин и метформин [13]. Между тем, есть основания заподозрить метформин в том, что он также индуцирует суициды, если не сам по себе, то в комбинации с другими препаратами. Так величина ROR при приёме пациентами комбинации гидроксихлорохин + метформин оказалась равной 57,7 (95% ДИ 23,9-139,3), тогда как по сравнению с метформином – 6,0 (95% ДИ 2,6-13,8) [15]. Из чего следует, что приём только метформина сопровождался более высокой частотой суицидов, чем приём только гидроксихлорохина, а комбинированный приём этих препаратов приводил к выраженному аддитивному эффекту увеличения СП.

Следует заметить, что в анализируемых статьях нами не было обнаружено уточнений о том, что авторы при расчёте ROR как-то отличали приём препаратов, сопровождавшихся увеличением числа суицидов в группе больных, принимавших этот препарат, и использование этого препарата для намеренного совершения суицида путём передозировки. Очевидно, что учёт этого различия скажется на величине ROR.

Суицидогенный эффект агонистов *GLP1R*, видимо, обусловлен тем, что вязанные с G-белком рецепторы

not proven even on very large material, for example, a meta-analysis of electronic medical records from 113 healthcare organizations with 135 million patient records, of which 8 million had type 2 diabetes, 83% from the USA [13], is that the design of all such studies is based on a case/control comparison, and the disproportionality index (ROR) was, as a rule, not calculated by the authors. Whereas in studies based on the calculation of ROR, the suicidogenic effect of these drugs was, as a rule, established. Obviously, when studying very large population groups without dividing them into groups depending on the presence/absence of polymorphic genes and the associated suicidal tendency, the suicidogenic effect of any drugs, realized in the presence of polymorphic genes associated with SB, will be “diluted,” and statistical analysis may lead to a false conclusion about the absence of a suicidogenic effect of the drug.

When calculating the ROR, there is at least one more reason for obtaining an erroneous result associated with the choice of comparator drugs: if the comparator drugs cause the same complication as the suspect drug, a negative result will be obtained. Thus, in the above-cited work of R.S. McIntyre et al., insulin and metformin were used as comparator drugs [13]. Meanwhile, there is reason to suspect that metformin also induces suicides, if not by itself, then in combination with other drugs. Thus, the ROR value *for* patients taking the combination of hydroxychloroquine + metformin was equal to 57.7 (95% CI 23.9-139.3), while compared to metformin it was 6.0 (95% CI 2.6-13.8) [15]. This suggests that metformin alone was associated with a higher suicide rate than hydroxychloroquine alone, and the combined use of these drugs resulted in a significant additive effect of increasing the risk of suicide.

It should be noted that in the articles we analyzed, we found no clarification indicating that the authors, when calculating the ROR, differentiated between the use of drugs associated with an increased suicide rate in the group of patients taking the drug and the use of the drug for intentional suicide by overdose. Obviously, accounting for this difference will affect the ROR value.

The suicidogenic effect of *GLP1R* agonists is apparently due to the fact that G protein-coupled glucagon-like peptide-1 receptors (GLP1R, chromosomal localization 6p21 – OMIM*138032), in addition to intestinal L-cells, are expressed in neurons of the brain, including the hippocampus. Therefore, in addition to participating in carbohydrate metabolism, this receptor and its natural agoглюкагоноподобного пептида-1 *(GLP1R,* хромосомная локализация 6p21 – *OMIM* * 138032*),* кроме как в L-клетках кишечника, экспрессируются в нейронах головного мозга, в том числе, в гиппокампе. Поэтому кроме участия в обмене углеводов, этот рецептор и его естественный агонист глюкагоноподобный пептид-1 участвуют в процессах формирования памяти и формировании чувства страха у мышей [15]. Поэтому можно предполагать, что полиморфизм *GLP1R* может сопровождаться изменением высших психических функций в ответ на введение его агонистов.

Кроме того, существуют наблюдения, что быстрое снижение массы тела равно, как и быстрое увеличение, приводит к увеличению числа суицидов [17*,* 17]. Это наблюдается, например, в виде постбариатрического синдрома, под которым понимают увеличение частоты суицидов в группе больных, подвергшихся бариатрическому хирургическому лечению [18]. По данным литературы, частота постбариатрических суицидов составила 2,7 : 1000 пациентов (95% ДИ 0,0019–0,0038), самоповреждения 17 : 1000 пациентов (95% ДИ 0,01–0,03) [20]. В процитированных выше работах ассоциация возможного изменения массы тела, индуцированная приёмом препаратов, с суицидом прослежена не была. Видимо дизайн фармакогенетических исследований в области суицидологии должен учитывать изменения массы тела у больных в процессе лечения препаратами, в отношении которых возникли подозрения, что их приём сопровождается увеличением числа суицидов. В частности, связь увеличения частот суицидов с резкими изменениями массами тела может быть косвенным доказательством роли липидной регуляции. Ранее мы уже обсуждали связь увеличения числа суицидов с низкими плазменными концентрациями липидов, например, таких как докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты [4].

Ингибиторы 5-альфа редуктазы. В исследовании было зафиксировано 356 сообщений, касающихся суицидальных тенденций, и 2926 сообщений о психологических побочных эффектах, что в общей сложности составило 3282 нежелательных эффекта, представляющих интерес, среди пользователей финастерида. Из 3206 мужчин, составивших выборку, 615 пациентов из 868 (70,9%) [доступные данные о возрасте в диапазоне от 18 до 44 лет] (Таблица 2). При анализе данных был установлен значительный сигнал непропорциональности, связанный с суицидальностью (ROR 1,63) и психологическими побочными эффектами (ROR 4,33) в контексте применения финастерида. В проведённых анализах чувствительности для пациентов моложе 60 лет (ROR 3,47) и пациентов с алопецией (ROR 2,06) были также выявлены значительные сигналы непропорциональности, свидетельствующие о повышенном риске суицида. Данные о психических проявления пациентов, получавших 5α-редуктазу, представлены в таблице 3.

nist, glucagon-like peptide-1, are involved in memory formation and fear in mice [15]. Therefore, it can be assumed that *GLP1R* polymorphism may be accompanied by changes in higher mental functions in response to the administration of its agonists.

In addition, there are observations that rapid weight loss, just like rapid weight gain, leads to an increase in the number of suicides [17*,* 17]. This is observed, for example, in the form of postbariatric syndrome, which is understood as an increase in the frequency of suicides in the group of patients who have undergone bariatric surgery [18]. According to the literature, the frequency of postbariatric suicides was 2.7: 1000 patients (95% CI 0.0019–0.0038), self-harm 17: 1000 patients (95% CI 0.01–0.03) [20]. In the above-cited studies, an association of possible changes in body weight induced by taking medications with suicide was not observed. Apparently, the design of pharmacogenetic studies in suicidology should take into account changes in body weight in patients treated with drugs suspected of being associated with an increased incidence of suicide. In particular, an association between increased suicide rates and dramatic changes in body weight may provide indirect evidence of the role of lipid regulation. We have previously discussed the association between increased suicide rates and low plasma lipid concentrations, such as docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids [4].

5-alpha reductase inhibitors. The study identified 356 reports of suicidality and 2926 reports of psychological adverse events, for a total of 3282 adverse events of interest among finasteride users. Of the 3206 men in the sample, 615 (70.9%) were patients [available age data ranged from 18 to 44 years of age] (Table 2). Data analysis revealed a significant signal of disproportionality associated with suicidality (ROR 1.63) and psychological adverse events (ROR 4.33) in the context of finasteride use. Sensitivity analyses for patients younger than 60 years (ROR 3.47) and patients with alopecia (ROR 2.06) also revealed significant disproportionality signals indicating an increased risk of suicide. Data on psychiatric manifestations in patients receiving 5α-reductase inhibitors are presented in Table 3. However, such signals were weakly detected in elderly patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). Sensitivity analyses further demonstrated a significant increase in reports of the aforementioned adverse events after 2012 (ROR 2.13) [21].

Таблица / Table 2

Демографические данные принимавших финастерид, у которых развилось суицидальное поведение (данные D.D. Nguyen и соавт. в нашей редакции [21])
Demographic data of finasteride users who developed suicidal behavior (data from D. D. Nguyen et al. in our version [21])

Характеристика Characteristic	Суицидальность / Suicidality, %				P*	Психологические нежелательные явления Psychological adverse events (n=2926), n (%)
	Количество Quantity, n=356 (%)	Идеация Ideation, n=274 (%)	Попытка Attempt, n=37 (%)	Завершено Cimpletes, n=45 (%)		
Пол / Sex						
Мужской Male	340 (95,5 %)	263 (96,0%)	34 (91,9%)	43 (95,6%)	<0,001	2866 (97,9%)
Женский Female	3 (0,8%)	3 (1,1%)	0	0		14 (0,5%)
Пол в статьях не указан Sex not specified in the articles	13 (3,7%)	8 (2,9%)	3 (8,1%)	2 (4,4%)		5 (0,2%)
Возраст, лет / Age, years						
<18	2 (0,6%)	2 (0,7%)	0	0	<0,001	7 (0,2%)
18-44	122 (34,4%)	91 (33,2%)	9 (24,3%)	22 (48,9%)		493 (16,8%)
45-64	9 (2,5%)	4 (1,5%)	0	5 (11,1%)		136 (4,6%)
65-74	3 (0,8 %)	0	0	3 (6,7%)		44 (1,5%)
>74	9 (2,5%)	2 (0,7%)	3 (8,1%)	4 (8,9%)		43 (1,5%)
Цель применения / Aim of application						
Доброкачественная гиперплазия простаты Benign hyperplasia prostate	10 (2,8%)	9 (3,3%)	0	1 (2,2%)	<0,001	141 (4,8%)
Алопеция Alopecia	232 (65,2%)	200 (73%)	18 (48,6%)	14 (31,1%)		2058 (70,3%)
Без показаний Without evidence	114 (32%)	65 (23,7%)	19 (51,4%)	30 (66,7%)		727 (24,8%)

Примечание / Note: * Рассчитывается как распределение по подгруппам суицидальности / *Calculated as a distribution across suicidality subgroups.

В то же время, такие сигналы незначительно обнаруживались у пациентов пожилого возраста с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Анализы чувствительности дополнительно продемонстрировали значительный рост сообщений о вышеупомянутых нежелательных явлениях после 2012 года (ROR 2,13) [21]. Проведённый анализ демографических данных пользователей финастерида выявил значительные гендерные и возрастные различия в структуре суицидальных наклонностей и сопутствующих психологических нежелательных явлений. Подавляющее большинство исследуемой выборки составили мужчины (95,5%), что коррелирует с высокой долей психологических осложнений в этой группе (97,9%). Суицидальные идеи и завершённые попытки также преобладали среди мужчин (96,0% и 95,6% соответственно). Однако это может быть связано с общей гендерной диспропорцией в выборке, связанной с тем, финастерид значительно чаще назначается мужчинам по поводу аденомы предстательной железы, тогда как для женщин показаний к назначению ингибиторов 5-альфа редуктазы значительно меньше.

An analysis of demographic data from finasteride users revealed significant gender and age differences in suicidal tendencies and associated psychological adverse events. The overwhelming majority of the study sample were men (95.5%), which correlates with the high proportion of psychological complications in this group (97.9%). Suicidal ideation and completed attempts were also more prevalent among men (96.0% and 95.6%, respectively). However, this may be due to an overall gender imbalance in the sample, as finasteride is significantly more often prescribed to men for prostate adenoma, whereas 5-alpha reductase inhibitors are significantly less commonly prescribed to women. The 18-44 age group demonstrated the highest incidence of suicidal behavior (34.4%), with completed suicides in this group reaching 48.9%, highlighting the need for targeted monitoring of young patients. A statistically significant association (p<0.001) was found for individuals under 18 years of age, necessitating further study of the risks in adolescents.

Таблица / Table 3

Анализ диспропорциональности финастерида (данные D.D. Nguyen и соавт. в нашей редакции [21])
Analysis of finasteride disproportionality (data from D. D. Nguyen et al. in our version [21])

Неблагоприятное событие Adverse event	Количество обращений Number of requests	Ожидаемое количество Expected quantity	EBE (5-й процентиль) EBE (5th percentile)	ROR (95% IC)
Суицидальность Suicidality	356	219	1,48	1,63 (1,47-1,81)
Суицидальные мысли Suicide thoughts	274	62,7	3,90	4,39 (3,90-4,95)
Попытка самоубийства Suicide attempts	37	70,3	0,39	не применим not applicable
Завершённое самоубийство Completed suicide	45	84,5	0,41	не применим not applicable
Психологические события Psychological events	2926	709	3,99	4,33 (4,17-4,49)

Возрастная группа 18–44 лет продемонстрировала наибольшую частоту суицидальных проявлений (34,4%), при этом завершённые суициды в этой категории достигали 48,9%, что подчёркивает необходимость прицельного мониторинга молодых пациентов. Статистически значимая связь (p<0,001) выявлена для лиц младше 18 лет, что требует дальнейшего изучения рисков у подростков. Основной целью применения финастерида в молодёжной группе являлась терапия алопеции (65,2%). Тревожным фактором остаётся высокая доля пациентов, использующих препарат без медицинских показаний (32%), что может ассоциироваться с увеличением частоты нежелательных явлений.

Анализ диспропорциональности применения финастерида выявил статистически значимую ассоциацию препарата с суицидальными и психологическими нежелательными явлениями. Наблюдаемое количество сообщений о суицидальности (n=356) превысило ожидаемое (n=219) с коэффициентом диспропорциональности ROR=1,63 (95%), что указывает на повышенный риск. Наиболее выраженная связь отмечена для суицидальных мыслей (ROR=4,39) и психологических нарушений (ROR=4,33), где значения ROR значительно превышали порог значимости (ROR>1). Попытки и завершённые самоубийства продемонстрировали низкие показатели диспропорциональности (EBE=0,39 и 0,41 соответственно), однако ограниченное количество случаев и отсутствие расчётов ROR не позволяют сделать однозначных выводов для этих категорий.

Приём финастерида в пероральной форме ассоциируется с развитием депрессии и суицидальных мыслей, однако установление причинно-следственной связи между этими явлениями пока остаётся неопределённым. Постфинастеридный синдром (ПФС) представляет собой совокупность побочных эффектов, наблюда-

The primary indication for finasteride use in young adults was the treatment of alopecia (65.2%). The high proportion of patients using the drug without a medical indication (32%) remains a concern, as this may be associated with an increased incidence of adverse events.

A disproportionality analysis of finasteride revealed a statistically significant association of the drug with suicidal and psychological adverse events. The observed number of suicidality reports (n=356) exceeded the expected number (n=219), with a ratio of proportionality (ROR) of 1.63 (95%), indicating an increased risk. The most pronounced associations were observed for suicidal ideation (ROR=4.39) and psychological disturbances (ROR=4.33), where ROR values significantly exceeded the significance threshold (ROR>1). Attempted and completed suicides demonstrated low ratios of proportionality (EBE=0.39 and 0.41, respectively); however, the limited number of cases and the lack of ROR calculations preclude definitive conclusions for these categories.

Oral finasteride use has been associated with depression and suicidal ideation, but a causal relationship remains uncertain. Post-finasteride syndrome (PFS) is a cluster of adverse events observed in some men, particularly cisgender men, following oral finasteride use. Between 2006 and 2011, no serious adverse events or signals were identified with oral finasteride use for the five listed conditions: completed suicide, suicidal depression, suicidal behavior, suicidal ideation, and suicide attempts. However, signals indicating some adverse events were identified between ющихся у некоторых мужчин, в частности у цисгендерных мужчин, после приёма финастерида в пероральной форме. В период с 2006 по 2011 гг. при пероральном употреблении финастерида не было выявлено серьёзных нежелательных явлений или сигналов относительно пяти перечисленных состояний: завершённого самоубийства, суицидальной депрессии, суицидального поведения, суицидальных мыслей и попыток самоубийства. Однако в интервалах с 2013 по 2018 и с 2019 по 2023 гг. были обнаружены сигналы, указывающие на некоторые нежелательные явления. Например, в период с 2013 по 2018 гг. у пациентов, принимавших финастерид, наблюдалось увеличение случаев возникновения суицидальных мыслей (ROR=2,8, p<0,05), а в период с 2019 по 2023 г. данный показатель возрос ещё больше (ROR=5,0, p<0,05). В отличие от этого, в указанные временные рамки с 2006 по 2011, 2013 по 2018 и 2019 по 2023 г. при пероральном приёме дутастерида никаких побочных эффектов не было зафиксировано [22]. Анализ непропорциональности для дозировок 1 и 5 мг перорального приём финастерида за шестилетний период, предшествующий «официальному» признанию постфинастеридного синдрома, представлен в таблице 4.

Попытка самоубийства: за все три периода не был зарегистрирован ни один случай попытки суицида. Завершённое самоубийство: до 2011 г., в период, предшествующий появлению постфинастеридного синдрома (PFS) (2006–2011 гг.), не было зафиксировано сигналов, указывающих на завершённое самоубийство. В 2013–2018 гг. после возникновения PFS, был обнаружен сигнал, связанный с приёмом внутрь 1 мг финастерида (ROR = 3,96). В 2019–2023 гг. после PFS сигнал был обнаружен для перорального приёма финастерида в любой дозе (ROR = 1,705).

2013 and 2018 and 2019 and 2023. For example, between 2013 and 2018, In patients taking finasteride, there was an increase in the incidence of suicidal ideation (ROR=2.8, p<0.05), and this rate increased further in the period from 2019 to 2023 (ROR=5.0, p<0.05). In contrast, no adverse events were reported with oral dutasteride during the given time frames of 2006 to 2011, 2013 to 2018, and 2019 to 2023 [22]. The disproportionality analysis for the 1 and 5 mg oral finasteride doses over the six-year period preceding the “official” recognition of post-finasteride syndrome is presented in Table 4.

Attempted suicide: No cases of suicide attempts were registered across all three time periods. Completed suicide: before 2011, in the period preceding the emergence of post-finasteride syndrome (PFS) (2006–2011), no signals indicating completed suicide were recorded. In 2013–2018, after the onset of PFS, a signal associated with oral 1 mg finasteride was detected (ROR=3.96). In 2019–2023, after PFS, a signal was detected for oral finasteride at any dose (ROR=1.705). *Suicidal depression:* during the pre-PFS period of 2006–2011, no cases of suicidal tendencies associated with the use of any dose of oral finasteride were reported. In the first post-PFS period (2013-2018), a statistically significant association was found between the use of oral finasteride at any dose (ROR=4.61) and this adverse event. Similarly, in the second post-PFS period (2019-2023), this adverse event was significantly associated with the use of oral finasteride at any dose (OR=8.81).

Таблица / Table 4

Связь между приемом финастерида перорально и психологическими последствиями
(данные A.K. Gupta и соавт. в нашей редакции [22, в столбцах представлены значения ROR]
Association between oral finasteride use and psychological outcomes
(data from A. K. Gupta et al. in our version [22columns show ROR values]

Период / Period Последствия / Consequence	2006-2011 (n=31724432)	2013-2018, (n=64659416)	2019-2023, (n=70221981)
Завершенное самоубийство Completed suicide	0,266	0,96	1,705
Депрессия, склонная к самоубийству Depression prone to suicide	0	4,614	8,806
Суицидальное поведение Suicide behavior	0,423	1,247	3,225
Суицидальные мысли Suicide ideation	1,143	2,827	4,956
Попытки самоубийства Suicide attempt	0,198	0,663	0,709

Депрессия с суицидальными наклонностями: в период до возникновения PFS, охватывающий 2006-2011 гг., не было зарегистрировано случаев суицидальных наклонностей, связанных с применением любых доз перорального финастерида. В первом пост-PFS периоде (2013-2018 гг.) была выявлена статистически значимая связь между применением перорального финастерида в любых дозах (ROR=4,61) и данным нежелательным явлением.

Аналогично, во втором пост-PFS периоде (2019–2023 годы), данный нежелательный эффект был достоверно ассоциирован с применением перорального финастерида в любых дозах (OP=8,81). Результаты регрессионного анализа продемонстрировали статистически значимую связь между рассматриваемым нежелательным явлением и применением перорального финастерида в любых дозировках, даже с учётом фактора возраста. Тем не менее, многофакторная модель не выявила значимой ассоциации между данным исходом и приёмом финастерида. *Суицидальное поведение:* в период до возникновения постфинастеридного синдрома (2006-2011 гг.) не был зарегистрирован ни один случай СП, связанный с применением препарата в любых дозах. Значимый сигнал о наличии данного нежелательного явления был выявлен только в 2019–2023 годы; при этом он был установлен для любых доз (ROR=3,23) при пероральном применении финастерида. Результаты регрессионного анализа продемонстрировали, что после корректировки на возрастные факторы побочные эффекты оставались значимо ассоциированными с приёмом препарата. *Суицидальные мысли:* В период до возникновения постфинастеридного синдрома (2006–2011 гг.) не было зарегистрировано случаев возникновения суицидальных мыслей у пациентов, принимающих любые дозы перорального финастерида. В первой пост-PFS эре (2013–2018 годы) был выявлен сигнал, указывающий на наличие суицидальных мыслей у пациентов, получавших финастерид в любой дозе (ROR=2,83). Аналогичным образом, во второй пост-ПФС эпохе (2019–2023 годы) был обнаружен сигнал о суицидальных мыслях при пероральном применении финастерида в любых дозах (ROR=4,96).

В рамках данного исследования, анализ «случай – не случай» выявил статистически значимые показатели ROR для суицидальных мыслей и психиатрических нежелательных явлений, ассоциированных с применением финастерида среди мужчин с 45 до 80 лет, использовавших препарат для терапии алопеции используемые при доброкачественной гиперплазии предстательной железы и андрогенной алопеции. Проведённые анализы чувствительности указывают на то, что выявленные сигналы о непропорциональном риске побочных эффектов могут быть обусловлены предвзятыми сообщениями и/или по-

The results of the regression analysis demonstrated a statistically significant association between this adverse event and the use of oral finasteride at any dose, even after accounting for the age factor. However, the multivariate model did not reveal a significant association between this outcome and finasteride use. *Suicidal behavior:* in the period before the onset of post-finasteride syndrome (2006-2011), no cases of SB associated with the use of the drug at any dose were registered. A significant signal of this adverse event was identified only in 2019–2023, and it was observed across all doses (ROR=3.23) of oral finasteride. Regression analysis showed that after adjusting for age, adverse events remained significantly associated with drug use. *Suicidal ideation:* In the pre-PFS era (2006–2011), no cases of suicidal ideation were reported in patients taking any dose of oral finasteride. In the first post-PFS era (2013–2018), a signal indicating suicidal ideation was identified in patients receiving finasteride at any dose (ROR=2.83). Similarly, in the second post-PFS era (2019–2023), a signal of suicidal ideation was found with oral finasteride at all doses (ROR=4.96).

In this study, a case–noncase analysis identified statistically significant RORs for suicidal ideation and psychiatric adverse events associated with finasteride use among men aged 45 to 80 using the alopecia treatment drug used for benign prostatic hyperplasia and androgenetic alopecia. Sensitivity analyses suggest that the identified disproportionate risk signals for adverse events may be due to biased reporting and/or increased susceptibility to finasteride side effects in patients [21]. In recent decades, there has been increasing concern in clinical practice and public health regarding the potential adverse neurological effects associated with the use of 5α-reductase inhibitors. The hypothesis that low androgen levels are associated with an increased risk of cognitive dysfunction and dementia has led to studies finding adverse cognitive outcomes in patients receiving 5α-reductase inhibitors, including difficulty maintaining attention, cognitive confusion, and cognitive impairment. In a cohort study of 2,236,876 men (with median age of 55 at entry [interquartile range 50–65 years of age] and with median age of 73 at treatment initiation [interquartile range 66–80 years of age]), 70,645 (3.2%) initiated finasteride therapy вышенной восприимчивостью к побочным эффектам финастерида у пациентов [21]. В последние десятилетия в клинической практике и общественном здравоохранении отмечается возрастающая озабоченность относительно потенциальных неблагоприятных неврологических эффектов, ассоциированных с применением ингибиторов 5α-редуктазы. Гипотеза о взаимосвязи низких уровней андрогенов с повышенным риском когнитивной дисфункции и деменции послужила основанием для исследований, выявивших неблагоприятные когнитивные исходы у пациентов, получающих 5α-редуктазы, включая затруднения в поддержании внимания, когнитивную спутанность и нарушения когнитивных функций. В рамках когортного исследования, охватившего 2236876 мужчин (средний возраст на момент включения в исследование составил 55 лет [интерквартильный размах 50–65 лет], а средний возраст на момент начала терапии – 73 года [интерквартильный размах 66–80 лет]), было установлено, что 70645 (3,2%) начали терапию финастеридом, а 8774 (0,4%) – дутастеридом. Результаты анализа показали, что у мужчин, получавших финастерид или дутастерид, наблюдался повышенный риск развития деменции и суицидальных наклонностей (финастерид: отношение рисков [ОР] 1,22 [ROR 95%]; дутастерид: ОР 1,10 [ROR 95%]). Несмотря на то, что в начальные периоды после начала терапии 5α-редуктазы наблюдалось увеличение риска развития деменции. Уменьшение величины ассоциации с течением времени позволяет предположить, что наблюдаемый эффект может быть частично или полностью обусловлен более активным выявлением деменции у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Как финастерид, так и дутастерид демонстрировали связь с депрессивными расстройствами, характеризующуюся стабильным уровнем риска в течение всего периода наблюдения. А также воздействие α-адреноблокаторов в комбинации с 5α-редуктазы, было ассоциировано с повышенным риском суицида (α-адреноблокаторы в комбинации с 5α-редуктазой: ОР 2,23 [ROR 95%]). Кроме того, результаты различных исследований свидетельствуют о стабильно повышенном риске развития депрессии у пациентов, принимающих агонисты андрогенных рецепторов, по сравнению с лицами, не получающими данные препараты [23].

Постфинастеридный синдром – комплекс неблагоприятных побочных эффектов, развивающихся и сохраняющихся у пациентов в процессе и/или после прекращения лечения финастеридом у мужчин, включает стойкие или необратимые сексуальные, неврологические, физические и психические побочные эффекты [24]. Самым изнуряющим осложнением приёма финастерида, наряду со стойкой сексуальной дисфункцией,

and 8,774 (0.4%) initiated dutasteride therapy. The analysis showed that men receiving finasteride or dutasteride had an increased risk of developing dementia and suicidality (finasteride: odds ratio [OR] 1.22 [95% ROR]; dutasteride: OR 1.10 [95% ROR]). Although an increased risk of dementia was observed in the initial periods after starting 5α-reductase inhibitor therapy, the magnitude of the association diminished over time, suggesting that the observed effect may be partly or entirely due to increased detection of dementia in patients with benign prostatic hyperplasia. Both finasteride and dutasteride were associated with depressive disorders, with a stable risk level throughout the follow-up period. Also, exposure to α-blockers in combination with 5α-reductase inhibitors was associated with an increased risk of suicide (α-blockers in combination with 5α-reductase inhibitors: OR 2.23 [ROR 95%]). In addition, the results of various studies indicate a consistently increased risk of developing depression in patients taking androgen receptor agonists compared to individuals not receiving these drugs [23].

Post-finasteride syndrome is a complex of adverse side effects that develop and persist in patients during and/or after cessation of treatment with finasteride in men, including persistent or irreversible sexual, neurological, physical and mental side effects [24]. The most debilitating complication of finasteride use, along with persistent sexual dysfunction, is recognized as insomnia and fatigue [25]. In addition, in patients under 40 years of age taking finasteride, the risk of developing dementia increases by 20-24% and depression by 61% [23]. Using the Beck Anxiety Inventory, it was found that among men taking finasteride who developed depression during treatment, almost 57% had a previous diagnosis of psychiatric illness, and 28% had a first-degree relative with a mental health disorder [26]. A similar result was obtained in another study when stratifying male patients taking finasteride for any indication into those without mood disorders and those with a history of persistent mood disorders, a statistically significant increase in the number of suicides was found in the group with mood disorders, but not in patients without a history of mood disorders [27]. These observations provide indirect evidence that finasteride induces suicide in individuals with an overt or latent history of mental pathology, which may be due to признаны бессонница и утомляемость [25]. Кроме того, у пациентов до 40 лет, принимающих финастерид, на 20-24% увеличивается риск развития деменции и на 61% – депрессии [23]. При использовании опросника тревожности Бека было установлено, что среди, мужчин, принимавших финастерид, у которых в процессе приема развилась депрессия, почти 57% имели предшествующий диагноз психиатрического заболевания, у 28% был родственник первой степени родства с расстройством психического здоровья [26]. Аналогичный результат был получен в другом исследовании при стратификации пациентов мужского пола, принимавших финастерид по любым показаниям, на лиц без нарушений настроения и лиц, имевших стойкие нарушения настроения в анамнезе, статистически значимое увеличение числа суицидов было выявлено в группе с нарушениями настроения, но не у пациентов без нарушений настроения в анамнезе [27]. Эти наблюдения являются косвенными свидетельствами, что финастерид индуцирует суициды у лиц с явной, либо скрытой психической патологией в анамнезе, которая может быть обусловлена хроническим вялотекущим нейровоспалением, ассоциируемым с группой генных полиморфизмов [4]. В эксперименте на крысах линии Wistar шестидневное введение финастерида вызывало поведение, подобное тревоге и поведение, подобное депрессии. Кроме того, финастерид вызывал зависимое от состояния гиппокампа нарушение пространственного обучения и ухудшение памяти, снижал базальную синаптическую пластичность и долгосрочную потенциацию в гиппокампе. Повторное введение финастерида этим же крысам сопровождалось тенденцией к увеличению концентрации кортикостерона в плазме [28]. Анализ процитированных источников позволяет сделать заключение, что увеличение числа суицидов в группе молодых (до 40 лет) мужчин, индуцированное приёмом финастерида, обусловлено комплексом гормональных и психических нарушений, патогенез которых может быть связан с наличием неустановленных генных полиморфизмов, что требует дальнейшего изучения.

Известно, что плазменные концентрации финастерида зависят от наличия однонуклеотидных полиморфизмов генов неспецифических цитохромоксидаз *CYP3A4* (rs2242480; rs4646437; rs4986910) и *CYP3A5* (rs15524; rs776746) [29], а также полиморфных генов, связанных с метаболизмом эстрогенов у мужчин: *CYP11A1*, *CYP19A1*, *UGT1A1* (ген семейства уридиндифосфатгликозилтрансфераз 1, полипептид A1) [30]. Эти сведения дают основание предполагать, что суицидогенный эффект финастерида может быть связан с увеличением его плазменных концентраций выше терапевтического уровня вследствие низкой ферментативной активности группы ферментов, участвующих в его мета-

chronic low-grade neuroinflammation associated with a group of gene polymorphisms [4]. In an experiment on Wistar rats, six-day administration of finasteride induced anxiety-like behavior and depression-like behavior. In addition, finasteride caused hippocampal-dependent impairment of spatial learning and memory impairment, and reduced basal synaptic plasticity and long-term potentiation in the hippocampus. Repeated administration of finasteride to the same rats was accompanied by a tendency to increase plasma corticosterone concentrations [28]. Analysis of the cited sources allows us to conclude that the increase in the number of suicides in a group of young (under 40 years of age) men induced by finasteride administration is due to a complex of hormonal and mental disorders, the pathogenesis of which may be associated with the presence of unidentified gene polymorphisms, which requires further study.

Plasma concentrations of finasteride are known to depend on the presence of single nucleotide polymorphisms of non-specific cytochrome oxidase genes *CYP3A4* (rs2242480; rs4646437; rs4986910) and *CYP3A5* (rs15524; rs776746) [29], as well as polymorphic genes associated with estrogen metabolism in men: *CYP11A1*, *CYP19A1*, *UGT1A1* (uridine diphosphate glycosyltransferase 1 family gene, polypeptide A1) [30]. These data suggest that the suicidogenic effect of finasteride may be associated with an increase in its plasma concentrations above the therapeutic level due to the low enzymatic activity of a group of enzymes involved in its metabolism. In addition, cytochrome P450 oxidases are inducible enzymes, the expression of which often leads to the formation of secondary metabolites of an estrogen nature [30]. It should be noted that changes in the activity of cytochrome P450 oxidases, as a rule, alter the metabolism of all natural steroid hormones, which may be accompanied by changes in plasma concentrations of cortisol and, accordingly, the level of anxiety.

Hypnotics and psychotropic drugs induce SB. The use of sedative-hypnotics has been found to be a stronger predictor than insomnia of both suicidal ideation and suicide attempts [32]. Of 5,692 random respondents, 5.8% reported using hypnotics such as zolpidem or zaleplon in the past 12 months. Of these, 2.6% had suicidal ideaболизме. Кроме того, цитохромоксидазы P450 являются индуцибельными ферментами, экспрессия которых нередко приводит к образованию вторичных метаболитов эстрогеновой природы [30]. Следует заметить, что изменение активности цитохромоксидаз P450, как правило, меняет метаболизм всех естественных стероидных гормонов, что может сопровождаться изменением плазменных концентраций кортизола и, соответственно, уровня тревожности.

Снотворные и психотропные средства индукторы СП. Установлено, что использование седативно-снотворных препаратов является более сильным предиктором, чем бессонница, как суицидальных мыслей, так и попыток самоубийства [32]. Из 5692 случайных респондентов 5,8% сообщили об использовании снотворных средств, таких как золпидем или залеплон, в течение последних 12 месяцев. Из них суицидальные мысли наблюдались у 2,6%, одобрили планы самоубийства 0,7% и 0,4% признались в попытке самоубийства [33]. В группе из 25 больных психиатрических клиник, совершившие суицид с большей вероятностью принимали бензодиазепины (72%), чем субъекты сравнения (44%) ($p<0{,}05$) [34].

Продолжая тему ассоциации полиморфизмов генов цитохромоксидаз с суицидами, нельзя не упомянуть совместное использование при нарушениях сна рамелтеона с фунитразепамом, которые, как и другие бензодиазепины, увеличивают активность этих ферментов [35]. Комбинация рамелтеона с фунитразепамом вызывает состояние расторможенности [36], в то же время предполагается, что седативно-снотворные средства могут увеличивать риск суицида за счёт расторможенности [37]. Кроме того, потенцирование СП гипнотиками объясняют тем, что они нарушают суждения и индуцируют агрессивное и рискованное поведение [38]. Бензодиазепины, такие как флунитразепам, могут инициировать расторможенность, которая, в свою очередь, связана с проявлениями агрессивности, импульсивности, самоповреждения и потенциальными попытками самоубийства. Напротив, рамелтеон не вызывает расторможенности. Исследования показывают, что у пациентов с первичной бессонницей флунитразепам сам по себе не провоцирует состояния расторможенности; однако добавление рамелтеона к флунитразепаму приводит к возникновению расторможенности, агрессивного поведения и в конечном итоге к попыткам самоубийства. Данное состояние расторможенности исчезает сразу после прекращения приёма рамелтеона.

Точкой приложения рамелтеона являются мелатониновые рецепторы MT1 и MT2 ЦНС. Он быстро всасывается, достигая максимальной концентрации в сыворотке крови менее чем через один час после перорального

tion, 0.7% endorsed suicide plans, and 0.4% admitted to a suicide attempt [33]. In a group of 25 psychiatric patients, those who committed suicide were more likely to have taken benzodiazepines (72%) than comparison subjects (44%) ($p<0.05$) [34].

Continuing with the topic of the association of cytochrome oxidase gene polymorphisms with suicides, one cannot fail to mention the combined use of ramelteon with funitrazepam for sleep disorders, which, like other benzodiazepines, increase the activity of these enzymes [35]. The combination of ramelteon and funitrazepam induces a state of disinhibition [36], while it is also suggested that sedative-hypnotics can increase the risk of suicide due to disinhibition [37]. In addition, the potentiation of SB by hypnotics is explained by the fact that they impair judgment and induce aggressive and risky behavior [38]. Benzodiazepines, such as flunitrazepam, can initiate disinhibition, which, in turn, is associated with manifestations of aggression, impulsivity, self-harm, and potential suicide attempts. In contrast, ramelteon does not cause disinhibition. Studies show that flunitrazepam alone does not induce disinhibition in patients with primary insomnia; however, the addition of ramelteon to flunitrazepam leads to disinhibition, aggressive behavior, and ultimately suicide attempts. This disinhibition resolves immediately after discontinuation of ramelteon.

Ramelteon is metabolized at the MT1 and MT2 melatonin receptors in the central nervous system. It is rapidly absorbed, reaching peak serum concentrations less than one hour after oral administration, and undergoes extensive first-pass metabolism in the liver. In the liver, ramelteon is metabolized by *CYP1A2*, *CYP2C19,* and *CYP3A4*, with the last two having the greatest influence. In the intestine, only *CYP3A4 isoenzymes appear to be involved in metabolism*. The half-life of ramelteon ranges from 1 to 2 hours, while that of its major metabolite ranges from 2 to 4 hours. Adverse reactions include headache, drowsiness, fatigue, nausea, dizziness, and insomnia, with their incidence similar to that seen with placebo. Therefore, ramelteon appears to be significantly safer compared to benzodiazepines, which are associated with a variety of side effects, including decreased self-control, which may lead to aggression, impulsivity, self-harm, and suicidal behavior [39].

приёма, и подвергается значительному метаболизму в печени в процессе первичного прохождения. В печени метаболизм рамелтеона осуществляется с участием изоферментов *CYP1A2*, *CYP2C19* и *CYP3A4*, при этом последние два оказывают наибольшее влияние. В кишечнике, по всей видимости, участие в метаболизме принимают лишь изоферменты *CYP3A4*. Период полувыведения рамелтеона составляет от 1 до 2 часов, в то время как период полувыведения его основного метаболита колеблется от 2 до 4 часов. Со стороны побочных эффектов наблюдаются головная боль, сонливость, усталость, тошнота, головокружение и бессонница, при этом их частота аналогична таковой при применении плацебо. Следовательно, рамелтеон представляется значительно более безопасным по сравнению с бензодиазепинами, которые сопровождаются разнообразными побочными эффектами, в том числе снижением самоконтроля, что может привести к агрессивности, импульсивности, самоповреждению и суицидальному поведению [39].

В исследованиях показано, что добавление рамелтеона к фунитразепаму вызвало СП, предположительно, за счёт сходных метаболических механизмов данных препаратов. Предполагается, что взаимодействие флунитразепама и рамелтеона, метаболизируемых ферментом *CYP3A4*, могло спровоцировать повышение концентрации обоих веществ в организме. Это, в свою очередь, потенциально могло стать причиной агрессивного поведения и, как следствие, попытки суицида. Однако, данная взаимосвязь носит спекулятивный характер и случившееся могло быть случайным совпадением. В любом случае, данный инцидент свидетельствует о том, что добавление рамелтеона к флунитразепаму может привести к попытке самоубийства. Важно отметить ограничения представленных случаев. В частности, не проводилось измерение уровней флунитразепама и рамелтеона в крови, а также не было выполнено генотипирование полиморфизма ферментов, участвующих в метаболизме данных препаратов, в особенности *CYP3A4*. Это свидетельствует о том, что добавление рамелтеона к флунитразепаму может привести к попытке самоубийства. Кроме того, следует уточнить, что для всех средств, используемых при нарушениях засыпания, изменение активности цитохромоксидаз является групповым эффектом.

Внутриматочная спираль с левоноргестрелом и другие гормональные контрацептивы, Левоноргестрел – прогестаген со слабой андрогенной активностью не имеющий эстрогенной, глюкокортикоидной и антиминералокортикоидной активности [40]. Совокупный анализ данных, полученных в ходе десяти клинических и эпидемиологических исследований, свидетельствует о наличии корреляции между применением левоноргестрел-

Studies have shown that the addition of ramelteon to flunitrazepam caused a suicide attempt, presumably due to similar metabolic mechanisms of these drugs. It is hypothesized that the interaction of flunitrazepam and ramelteon, which are metabolized by the CYP3A4 enzyme, could have led to increased concentrations of both substances in the body. This, in turn, could potentially lead to aggressive behavior and, consequently, a suicide attempt. However, this relationship is speculative and could have been a coincidence. In any case, this incident suggests that the addition of ramelteon to flunitrazepam may lead to a suicide attempt. It is important to note the limitations of the presented cases. In particular, blood levels of flunitrazepam and ramelteon were not measured, and genotyping of polymorphisms of the enzymes involved in *the* metabolism of these drugs, particularly *CYP3A4, was not performed*. This suggests that adding ramelteon to flunitrazepam may lead to suicide attempts. Furthermore, it should be clarified that for all medications used for sleep disorders, changes in cytochrome oxidase activity are a group effect.

Levonorgestrel intrauterine device and other hormonal contraceptives, Levonorgestrel is a progestogen with weak androgenic activity and lacking estrogenic, glucocorticoid, and antimineralocorticoid activity [40]. A pooled analysis of data from ten clinical and epidemiological studies suggests a correlation between the use of levonorgestrel-releasing intrauterine systems (LNG-IUS) and an increased risk of developing or worsening depressive symptoms. Of the many studies reviewed, only 22 were selected for analysis. Ten studies recorded a worsening of depressive states, while two reported an improvement. In addition, one study found an increase in anxiety, another indicated an increased likelihood of suicide attempts, four found no association with depression, and four more indicated a possible association, noting other psychiatric manifestations. Despite conflicting data, many studies indicate psychiatric symptoms associated with the LNG-IUS, primarily depression [41]. Among them, 34 cases were classified as postpartum depression associated with the LNG-IUS. Despite the relatively low incidence (0.045%), the authors emphasize that hormonal fluctuations caused by levonorgestrel may increase psyche vulnerability during the perinatal period, especially in выделяющих внутриматочных систем (ЛНГ-ВМС) и повышением риска развития или усугубления депрессивной симптоматики. Из множества изученных работ для анализа отобрали лишь 22. В десяти исследованиях зафиксировано ухудшение депрессивных состояний, а в двух – их облегчение. Кроме того, одно исследование выявило рост тревожности, другое указало на повышенную вероятность суицидальных попыток, четыре не обнаружили связи с депрессией, а ещё четыре указали на возможную связь, отметив другие психические проявления. Несмотря на противоречивые данные, многие исследования указывают на психические симптомы, ассоциирующиеся с ЛНГ-ВМС, в первую очередь, депрессию [41]. Среди них 34 случая были классифицированы как послеродовая депрессия, ассоциированная с ЛНГ-ВМС. Несмотря на относительно низкую частоту (0,045%), авторы подчеркивают, что гормональные колебания, вызванные левоноргестрелом, могут усиливать уязвимость психики в перинатальный период, особенно у женщин с предрасположенностью к аффективным расстройствам. В рамках рандомизированного контролируемого исследования III фазы, проведённого в Великобритании, 678 женщин наблюдались в клинических условиях для оценки эффективности ЛНГ-ВМС. Помимо высокой контрацептивной надёжности (индекс Перля <0,5), авторы зафиксировали 13 случаев (1,9% когорты) развития депрессивных симптомов, потребовавших медицинского вмешательства. Многие авторы сообщают о неблагоприятных психиатрических явлениях, связанных с левоноргестрел-содержащими внутриматочными системами (ЛНГ-ВМС). Риск развития тревожных состояний: ROR 1,18. Это указывает на то, что применение гормональных систем ассоциировано с увеличением вероятности возникновения тревоги на 18% по сравнению с негормональными аналогами. Изучался относительный риск самоубийства и попыток самоубийства у 475802 женщин старше 15 лет, принимавших гормональные контрацептивы в период с 1996 по 2023 гг. [42]. У женщин, участвовавших в этом исследовании, не было психиатрических или медицинских проблем в прошлом. Были выявлены многочисленные сопутствующие факторы. В частности, велось наблюдение в течение 8,3 лет за 500000 женщин (средний возраст на начало исследования 21 год). В процесс наблюдения было выявлено 6999 первичных попыток самоубийства и 71 самоубийство. Относительный риск попытки самоубийства при использовании гормональных контрацептивов составил ROR 2,06 у женщин в возрасте 15-19 лет. В возрастной группе 20-24 года ROR 1,61, а в возрастной группе 25-33 года – ROR 1,64. То есть, относительный риск попытки самоубийства был самым высоким у подростков. Кроме того, относительный риск первых попыток самоубийства зна-

women with a predisposition to affective disorders. As part of a randomized controlled phase III trial conducted in the UK, 678 women were observed in a clinical setting to evaluate the effectiveness of the LNG-IUS. In addition to high contraceptive reliability (Pearl Index <0.5), the authors recorded 13 cases (1.9% of the cohort) of depressive symptoms requiring medical intervention. Many scientists report adverse psychiatric events associated with levonorgestrel-containing intrauterine systems (LNG-IUS). Risk of developing anxiety: ROR 1.18. This indicates that the use of hormonal systems is associated with an 18% increase in the likelihood of anxiety compared to non-hormonal analogues. The relative risk of suicide and suicide attempts was studied in 475,802 women over 15 years of age who took hormonal contraceptives between 1996 and 2023 [42]. The women participating in this study did not have a history of psychiatric or medical problems. Numerous associated factors were identified. In particular, 500,000 women (mean age of 21 at the beginning of the study) were followed for 8.3 years. During the observation process, 6,999 primary suicide attempts and 71 suicides were identified. The relative risk of a suicide attempt with the use of hormonal contraceptives was ROR 2.06 in women aged 15-19. In the 20-24 age group, the relative risk of attempted suicide was 1.61, while in the 25-33 age group, the relative risk of attempted suicide was 1.64. This means that the relative risk of attempted suicide was highest among adolescents. Furthermore, the relative risk of first suicide attempts increased significantly during the first year after starting hormonal contraceptives and subsequently decreased compared to non-users. The results for sleep disturbances were even more pronounced (ROR 1.22), highlighting a 22% increased risk of developing insomnia or other sleep disorders in the LNG-IUS group. The study authors suggested that such effects may be related to the systemic effects of the synthetic progestin (levonorgestrel) on neuroendocrine mechanisms, although the precise pathogenetic pathways require further study. The mechanisms behind this association require clarification – potentially, it involves interactions between levonorgestrel and glucocorticoid receptors, suppression of allopregnanolone synthesis (a neurosteroid with antidepressant properties), or individual genetic susceptibility. Despite their effectiveness, a thorough mental health чительно возрос в течение первого года после начала приёма гормональных контрацептивов и впоследствии снизился по сравнению с теми, кто их не принимал. В отношении нарушений сна результаты оказались ещё более выраженными (ROR 1,22), что подчеркивает 22% повышение риска развития инсомнии или других расстройств сна в группе ЛНГ-ВМС. Авторы исследования предположили, что подобные эффекты могут быть связаны с системным воздействием синтетического прогестина (левоноргестрела) на нейроэндокринные механизмы, хотя точные патогенетические пути требуют дальнейшего изучения. Механизмы этой связи требуют уточнения – потенциально речь идет о взаимодействии левоноргестрела с рецепторами глюкокортикоидов, подавлении синтеза аллопрегнанолона (нейростероида с антидепрессивным действием) или индивидуальной генетической чувствительности. Несмотря на их эффективность, перед установкой ЛНГ-ВМС необходимо проводить тщательную оценку психического состояния.

Левоноргестрел – являющийся прогестином со слабой андрогенной активностью – метаболит цитохромоксидазы Р450 *CYP3A4* [43]. Считается, что его метаболиты фармакологически неактивны [44]. Тем не менее, изомерные варианты *CYP3A4*, образующиеся в результате какого-либо генного полиморфизма, могут приводить к образованию патологических метаболитов с увеличенной андрогенной активностью. Кроме того, возможны случаи пониженного метаболизма левоноргестрела у женщин с измененной активностью *CYP3A4*, что может приводить к увеличению плазменных концентраций этого препарата и андрогенных влияний с увеличением аутоагрессии.

Природные ретиноиды. Изотретиноин, назначаемый перорально ретиноид, применяется в терапии акне тяжёлой степени, однако ассоциируется с рядом неблагоприятных психиатрических проявлений. Большая часть научных работ сфокусирована на изучении депрессивных состояний и суицидальных наклонностей, тем не менее, отдельные клинические случаи указывают на возможность развития гиперсомнии и нарушений циркадных ритмов сна после начала терапии изотретиноином [45]. Согласно отчётам, наиболее распространёнными нежелательными явлениями являются депрессия, аффективная лабильность, тревожное расстройство и СП. Несмотря на то, что психиатрические побочные эффекты составляют до 25,16% от общего числа, научные исследования преимущественно концентрируются на депрессии и суициде, тогда как оценка других психиатрических проявлений изучена недостаточно [46]. Невзирая на наличие обширной документации, свидетельствующей о потенциальных неблагоприятных психиатрических исходах, включая депрессивные расстройства, суицидаль-

assessment is necessary before LNG-IUS insertion.

Levonorgestrel is a progestin with weak androgenic activity and a metabolite of cytochrome oxidase P 450 *CYP 3 A 4* [43]. Its metabolites are considered to be pharmacologically inactive [44]. However, isomeric variants of *CYP 3 A 4* resulting from some gene polymorphism may lead to the formation of pathological metabolites with increased androgenic activity. In addition, cases of decreased metabolism of levonorgestrel are possible in women with altered *CYP 3 A 4 activity*, which may lead to increased plasma concentrations of this drug and androgenic effects with increased autoaggression.

Natural retinoids. Isotretinoin, an orally administered retinoid, is used in the treatment of severe acne, but is associated with a number of adverse psychiatric manifestations. Most scientific studies have focused on the study of depressive states and suicidal tendencies; however, individual clinical cases indicate the possibility of developing hypersomnia and circadian sleep rhythm disturbances after the initiation of isotretinoin therapy [45]. According to reports, the most common adverse events are depression, affective lability, anxiety disorder, and PTSD. Although psychiatric side effects account for up to 25.16% of the total, scientific studies mainly focus on depression and suicide, while the assessment of other psychiatric manifestations has been insufficiently studied [46]. Despite extensive documentation demonstrating potential adverse psychiatric outcomes, including depressive disorders, suicidal tendencies, and psychotic states, this issue remains a subject of debate in the scientific community. This is due to the lack of convincing evidence of a direct causal relationship between this factor and these mental disorders. However, there are precedents in the scientific literature demonstrating a link between excess dietary vitamin A intake and the development of psychotic disorders, which requires further study and analysis [47].

Specifically, the association of isotretinoin with suicide was examined using an analysis of FDA data (the FAERS database). The study included data from 1982 to March 2024. Of the 73,076 cases of isotretinoin use associated with suicide, 2,839 were selected for analysis, with age and gender reported. A total of 349 completed suicides and 690 ные наклонности и психотические состояния, данный вопрос продолжает оставаться предметом дискуссий в научном сообществе. Причиной тому является отсутствие убедительных доказательств прямой причинно-следственной связи между рассматриваемым фактором и указанными психическими нарушениями. Тем не менее, в научной литературе имеются прецеденты, демонстрирующие связь между избыточным потреблением витамина А с пищей и развитием психотических расстройств, что требует дальнейшего изучения и анализа [47].

В частности, связь изотретиноина с суицидами была исследована на основе анализа данных FDA (база данных FAERS). В исследование было включены данные за период с 1982 по март 2024 гг., из 73076 случаев применения изотретиноина, ассоциированных с суицидами, для анализа было отобрано 2839, в которых указывались пол и возраст. Всего было выявлено 349 завершённых суицидов и 690 парасуицидов, из которых 274 случаев (78,5%) совершили лица мужского пола. На лиц в возрасте 10-19 лет пришлось 202, а на когорту 20-29 лет – 120, что объяснимо целевой возрастной группой, которой третиноин назначался как средство для лечения юношеской акне. По таким параметрам, как число парасуицидов, развитие СП, появление депрессии с суицидальными мыслями, суицидальных мыслей без депрессии, угроз совершить суицид значимых различий по половому диморфизму не найдено [48]. Эти же авторы сообщили, что суициды, связанные с приёмом изотретиноина, происходили через один-два месяца после начала лечения.

Изотретиноин (*цис*-транс-ретиноевая кислота), как и ретиноевая кислота, является регулятором клеточной пролиферации. Например, в гиппокампе мышей изотретиноин ингибирует пролиферацию клеток-предшественников [49] и микроглии [50]. А 13-*цис*-ретиноевая кислота, в которую в организме быстро превращается изотретиноин, изменяет морфологию культивируемых нейронов крыс [51].

Антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст

В августе 2009 г. FDA (США) издало предупреждение о рисках, таких как беспокойное поведение, депрессия, бессонница, суицидальные мысли, попытки самоубийства, связанных с приёмом модификаторов лейкотриенов, используемых для лечения астмы: монтелукаста, зафирлукаста и зилеутона и продублировало его в 2020 г. [52]. Предупреждение FDA продублировано в сетевом справочнике Видаль [53]. Гипотеза о том, что ингибиторы лейкотриенов (включая монтелукаст) могут быть связаны с СП, основана на анализе спонтанных сообщений из баз данных фармаконадзора, которые подвержены таким предубеждениям, как смешение. Однако

parasuicides were identified, of which 274 cases (78.5%) were committed by males. Of these, 202 were among individuals aged 10-19, and 120 were among those aged 20-29, which is understandable given the target age group to which tretinoin was prescribed as a treatment for juvenile acne. No significant differences in sexual dimorphism were found for parameters such as the number of parasuicides, the development of SB, the occurrence of depression with suicidal thoughts, suicidal thoughts without depression, and threats to commit suicide [48]. The same authors reported that suicides associated with isotretinoin use occurred one to two months after the start of treatment.

Isotretinoin (*cis*-trans-retinoic acid), like retinoic acid, is a regulator of cell proliferation. For example, in the mouse hippocampus, isotretinoin inhibits the proliferation of progenitor cells [49] and microglia [50]. And 13-*cis* -retinoic acid, into which isotretinoin is rapidly converted in the body, alters the morphology of cultured rat neurons [51].

Leukotriene receptor antagonist montelukast

In August 2009, the US FDA issued a warning about risks such as restless behavior, depression, insomnia, suicidal ideation, and suicide attempts associated with the use of leukotriene modifiers used to treat asthma: montelukast, zafirlukast, and zileuton, and reissued it in 2020 [52FDA warning Duplicated in the online reference Vidal [53]. The hypothesis that leukotriene inhibitors (including montelukast) may be associated with SB is based on the analysis of spontaneous reports from pharmacovigilance databases, which are subject to biases such as confounding. However, cohort studies, case-control studies, and clinical trials do not support a causal relationship. Therefore, a systematic analysis of 59 studies was conducted, including 21 pharmacovigilance studies, 4 reviews combining 172 randomized controlled trials, 20 observational studies, 10 case reports, and 4 case series assessing neuropsychiatric disorders in patients with asthma during montelukast therapy. Three observational studies and one review of randomized clinical trials found no association between montelukast and depression. However, four studies that used antidepressant prescriptions as an outcome found a significant association. Nine pharmacovigilance studies and two large observational studies in adults with asthma found когортные исследования, исследования случай-контроль и клинические испытания не подтверждают причинно-следственную связь. В связи с чем был проведён систематический анализ 59 исследований, включая 21 исследование фармаконадзора, 4 обзора, объединяющих 172 рандомизированных контролируемых испытания, 20 обсервационных исследований, 10 отчётов о клинических случаях и 4 серии случаев, посвящённых оценке нейропсихиатрических нарушений у пациентов с астмой на фоне терапии монтелукастом. В трех обсервационных исследованиях и одном обзоре рандомизированных клинических испытаний связи монтелукаста с депрессией не выявлено. Однако в четырёх исследованиях, в которых в качестве результата использовались назначения антидепрессантов, была выявлена значимая связь. В девяти исследованиях фармаконадзора и двух крупных обсервационных исследованиях у взрослых людей с астмой была выявлена возможная связь монтелукаста с тревогой и нарушениями сна [54].

При анализе структуры психических расстройств ROR для суицидальных мыслей, попыток самоубийства и депрессии составил 21,5. В результате анализа баз данных DGIdb (база данных взаимодействия генов и лекарственных препаратов, https://www.dgidb.org), DSigDB (база данных сигнатур лекарственных препаратов, https://dsigdb.tanlab.org) и STITCH (https://stitch.embl.de) было выявлено 26 генов (ABCC1, AHR, ALOX5, ATAD5, ATG4B, CCL11, CYP2C8, CYSLTR1, CYSLTR2, IL13, IL4, IL5, KDM4A, LTA4H, LTB4R, LTB4R2, LTC4S, PLA2G1B, POLH, POLI, POLK, PPP1CA, S1PR1, S1PR3, S1PR4, SLCO2B), непосредственно взаимодействующих с монтелукастом. Обнаружена повышенная экспрессия генов HCRT (кодирующих предшественник гипокретина – нейропептид гипоталамуса), HTR2A (серотониновый рецептор 5-HT2a) и KALRN (киназа калирин-RhoGEF) у пациентов с аффективными расстройствами и большой депрессией. Дисфункция гипокретинов и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси связана с депрессией. HTR2a, кодируемый геном HTR2, также связан с патогенезом депрессии, шизофрении и СП [55].

Несмотря на предупреждения FDA, основанные на мониторинге случаев, сведения об увеличении частот суицидов, ассоциируемых с приёмом монтелукаста, значительно противоречивы. Вплоть до полного отрицания такого эффекта. Например, при исследовании случай-контроль 752230 случаев использования при бронхиальной астме ингаляционных глюкокортикоидов и 724855 случаев приема монтелукаста по тому же поводу авторы не обнаружили различий частот психических событий, в том числе суицидов – ROR=0,96 (95% ДИ 0,85-1,08). Но, глюкокортикоиды, и ингаляционные глюкокортикоиды в

a possible association of montelukast with anxiety and sleep disturbances [54].

When analyzing the structure of mental disorders, the ROR for suicidal thoughts, suicide attempts, and depression was 21.5. As a result of the analysis of the DGIdb (Drug-Gene Interaction Database, https://www.dgidb.org), DSigDB (Drug Signature Database, https://dsigdb.tanlab.org) and STITCH (https://stitch.embl.de) databases , 26 genes (ABCC1, AHR, ALOX5, ATAD5, ATG4B, CCL11, CYP2C8, CYSLTR1, CYSLTR2, IL13, IL4, IL5, KDM4A, LTA4H, LTB4R, LTB4R2, LTC4S, PLA2G1B, POLH, POLI, POLK, PPP1CA, S1PR1, S1PR3, S1PR4, SLCO2B) were identified that directly interact with montelukast. Increased expression of the genes HCRT (encoding the precursor of hypocretin, a neuropeptide in the hypothalamus), HTR2A (serotonin 5-HT2a receptor), and KALRN (kalirin-RhoGEF kinase) has been found in patients with affective disorders and major depression. Dysfunction of hypocretins and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis is associated with depression. HTR2a, encoded by the HTR2 gene, is also associated with the pathogenesis of depression, schizophrenia, and schizophrenia [55].

Despite FDA warnings based on case monitoring, data on an increase in suicide rates associated with montelukast use are significantly contradictory. This effect has even been completely denied. For example, in a case-control study of 752,230 cases of inhaled glucocorticoid use for bronchial asthma and 724,855 cases of montelukast use for the same reason, the authors found no difference in the rates of psychiatric events, including suicides – ROR = 0.96 (95% CI 0.85-1.08). However, glucocorticoids, including inhaled glucocorticoids, also induce psychomotor agitation, sleep disturbances, anxiety, depression, and aggressive behavior [56]. However, in a retrospective analysis of individual safety event reports (ISARs) registered before January 1, 2015, in the WHO database (VigiBase®), using Bayesian neural network belief network propagation for signal generation, 2,630 of 14,670 ISRs for montelukast corresponded to the occurrence of psychiatric disorders in people under 18 years of age. The main symptoms reported in infants under two years of age were sleep disorders, while in children aged 2-11 and adolescents том числе, тоже индуцируют психомоторное возбуждение, нарушения сна, беспокойство, депрессию и агрессивное поведение [56]. Но вот при ретроспективном анализе отчётов об индивидуальных случаях безопасности (ОИСБ), зарегистрированных до 1 января 2015 года в базе данных ВОЗ (VigiBase®), с помощью использования байесовского распространения нейронной сети доверия для генерации сигнала, из 14670 ОИСБ для монтелукаста 2630 соответствовали появлению психиатрических расстройств у людей младше18 лет. Основными симптомами, зарегистрированными у младенцев младше двух лет, были нарушения сна, детей в возрасте 2-11 лет и подростков (12-17 лет) – СП и депрессия / тревога. СП было чрезмерно представлено во всех возрастных группах со значениями информационного компонента (ИК), достигавшими 5,01 у детей и 3,85 у подростков. Неожиданно, завершённые самоубийства были зарегистрированы чаще у детей (ИК=3,15; 95% ДИ 0,25-1,98), чем у подростков (ИК=3,11; 95% ДИ 0,25-2,61) или у всей популяции (ИК=1,95; 95% ДИ 0,25-1,73). Авторы сделали выводы, что нейропсихиатрические расстройства как побочные эффекты монтелукаста чаще сообщались у детей, чем у взрослых. Характер побочных симптомов монтелукаста связан с возрастом: младенцы и дети более склонны к нарушениям сна, у подростков чаще возникали симптомы депрессии / тревожности и психотические реакции. Об СП и завершённых суицидах, по-видимому, сообщалось чаще, чем считалось ранее на практике [57]. Таким образом, на примере ассоциации монтелукаста с СП и суицидами мы можем в полной мере видеть зависимость результата исследования от его организации. По-видимому, в целях объективизации выявления побочных эффектов лекарственных веществ с помощью расчета ROR для каждой группы препаратов и по поводу каждого побочного эффект должны быть определены «золотые стандарты сравнения» – препараты, в отношении которых доказано, что они этих побочных эффектов не вызывают, либо число интересуемых побочных эффектов при приёме препарата, определенного как «золотой стандарт сравнения» не отличается от популяционной частоты возникновения таких побочных эффектов.

Противоэпилептические препараты

Потенциальная ассоциация между применением противоэпилептических препаратов (ПЭП) и повышением суицидального риска остаётся предметом научных дискуссий. Так, в исследовании проведена оценка факторов, модулирующих возникновение суицидально-релевантных событий (СРС), и временного интервала до их манифестации после начала терапии. Из 22 проанализированных ПЭП у 12 агентов (гидрат перампанела, нитразепам, леветирацетам, клоназепам, клобазам, вальпроат натрия, фенобарбитал, ламотриджин, лакосамид, га-

(12-17 years of age) it was PTSD and depression/anxiety. PTSD was overrepresented in all age groups, with information component (IC) values reaching 5.01 in children and 3.85 in adolescents. Unexpectedly, completed suicides were recorded more frequently in children (IR=3.15; 95% CI 0.25-1.98) than in adolescents (IR=3.11; 95% CI 0.25-2.61) or in the general population (IR=1.95; 95% CI 0.25-1.73). The authors concluded that Neuropsychiatric disorders as adverse effects of montelukast were reported more frequently in children than in adults. The nature of the adverse events of montelukast is associated with age: infants and children are more prone to sleep disorders, while adolescents more often experienced symptoms of depression/anxiety and psychotic reactions. AEs and completed suicides were apparently reported more frequently than previously thought in practice [57]. Thus, using the example of the association of montelukast with AEs and suicides, we can fully see the dependence of the study results on its organization. Apparently, in order to objectify the identification of adverse effects of drugs using the ROR calculation for each group of drugs and for each adverse effect, "gold standards of comparison" should be defined – drugs that have been proven not to cause these adverse effects, or the number of adverse effects of interest when taking the drug defined as the "gold standard of comparison" does not differ from the population frequency of such adverse effects.

Antiepileptic drugs

The potential association between the use of antiepileptic drugs (AEDs) and increased suicide risk remains a subject of scientific debate. This study assessed factors modulating the occurrence of suicide-relevant events (SREs) and the time interval to their manifestation after initiation of therapy. Of the 22 AEDs analyzed, 12 agents (perampanel hydrate, nitrazepam, levetiracetam, clonazepam, clobazam, sodium valproate, phenobarbital, lamotrigine, lacosamide, gabapentin, zonisamide, and carbamazepine) were found to have significant SRE signals. Independent predictors of SREs included: age cohort of 20-30 years of age (OR=1.8, p<0.001), female gender (OR=1.5, p=0.02) and polytherapy with AEDs (OR=2.3, p<0.001). With the use of six AEDs, the median latency period to the development of SREs was less than 100 days (95% CI 75-120). Pharmacovigilance бапентин, зонисамид, карбамазепин) идентифицированы значимые сигналы SRE. К независимым предикторам СРС отнесены: возрастная когорта 20-30 лет (ОШ=1,8, p<0,001), женский пол (ОШ=1,5, p=0,02) и политерапия ПЭП (ОШ=2,3, p<0,001). При применении шести ПЭП медиана латентного периода до развития СРС составляла менее 100 дней (95% ДИ 75-120). Данные фармаконадзора подтверждают ассоциацию отдельных ПЭП с суицидальными идеями, что обосновывает необходимость мониторинга пациенток 20-30 лет, получающих два и более ПЭП, а также лиц на ранних этапах терапии (менее или равно 100 дней). Управление FDA включило 11 ПЭП (карбамазепин, дивалпроекс, фелбамат, габапентин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, прегабалин, тиагабин, топирамат, зонизамид) в список препаратов с потенциальным суицидогенным риском. Результаты когортных исследований и исследований «случай-контроль» демонстрируют противоречивость: часть работ указывает на повышение риска при политерапии (ОШ=1,9, 95% ДИ 1,3-2,8), тогда как другие не выявляют значимых корреляций. Анализ показателей ROR и ИК выявил статистически значимые сигналы для 12 ПЭП. Максимальные значения зарегистрированы для гидрата перампанела (ROR 20,59), нитразепама (ROR 12,47) и клоназепама (ROR 8,73). Напротив, для фенитоина (ROR 25,87), фенобарбитала (ROR 2,55) и топирамата (ROR 1,82) не обнаружено значимых сигналов (p>0,05). Парадоксально, что в общей популяции суицидальный риск коррелирует с возрастом и мужским полом, тогда как у пациенток с эпилепсией наблюдается обратная зависимость: пик риска приходится на возраст 20-30 лет с последующим снижением (41). Уязвимость молодых женщин особенно значима при полипрагмазии (два и более ПЭП). Примечательно, что в общей когорте комбинированная терапия (vs. монотерапия) не ассоциировалась с достоверным повышением СРС (ОШ=1,1; 95% ДИ 0,8-1,5). Однако погрупповой анализ выявил повышенный риск при комбинациях с гидратом перампанела, ламотриджином и карбамазепином (ОШ=2,4, 95% ДИ 1,6-3,5). Карбамазепин и ламотриджин, несмотря на включение в список FDA, традиционно рассматриваются как агенты с антисуицидальными свойствами за счёт модуляции серотонинергической передачи (опосредованное белком переносчиком SERT ингибирования обратного захвата 5-HT) [58].

Заключение

Представленный материал позволяет сделать вывод, что фармакогенетика СП, как наука, ещё не зародилась несмотря на то, что сообщений о связи увеличения частот парасуцидов и суицидов с программным приёмом как отдельных препаратов, так и фармакодинамически однородных групп более чем достаточно. На основании

data confirm the association of individual AEDs with suicidal ideation, which justifies the need to monitor female patients aged 20-30 receiving two or more AEDs, as well as individuals in the early stages of therapy (less than or equal to 100 days). The FDA has included 11 AEDs (carbamazepine, divalproex, felbamate, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabalin, tiagabine, topiramate, and zonisamide) in the list of drugs with potential suicidogenic risk. The results of cohort and case-control studies show inconsistency: some studies indicate an increased risk with polytherapy (OR=1.9, 95% CI 1.3-2.8), while others do not reveal significant correlations. Analysis of the ROR and IC indices revealed statistically significant signals for 12 AEDs. The highest values were recorded for perampanel hydrate (ROR 20.59), nitrazepam (ROR 12.47), and clonazepam (ROR 8.73). In contrast, no significant signals were found for phenytoin (ROR 25.87), phenobarbital (ROR 2.55), and topiramate (ROR 1.82) (p>0.05). Paradoxically, in the general population, suicide risk correlates with age and male gender, whereas in female patients with epilepsy, an inverse relationship is observed: the risk peaks at the age of 20-30 years, followed by a decrease (41). The vulnerability of young women is especially significant in the case of polypharmacy (two or more AEDs). It is noteworthy that in the general cohort, combination therapy (vs. monotherapy) was not associated with a significant increase in SRE (OR=1.1; 95% CI 0.8-1.5). However, group analysis revealed an increased risk with combinations with perampanel hydrate, lamotrigine, and carbamazepine (OR=2.4, 95% CI 1.6–3.5). Carbamazepine and lamotrigine, despite being included in the FDA list, are traditionally considered as agents with antisuicidal properties due to modulation of serotonergic transmission (SERT-mediated 5-HT reuptake inhibition) [58].

Conclusion

The presented material allows us to conclude that the pharmacogenetics of suicidal behavior, as a science, has not yet emerged, despite the fact that there are more than enough reports linking increased rates of parasuicides and suicides with the programmatic use of both individual medications and pharmacodynamically homogeneous groups. Based on the conducted analysis of the literature, it can be concluded that the проведённого анализа данных литературы, можно заключить, что проблема связи между приёмом лекарственных средств и суицидальным поведением требует более глубокого изучения с акцентом на фармакогенетические факторы. Существующая статистическая связь между приёмом лекарств и суицидами должна быть использована для разработки гипотез о молекулярных механизмах, лежащих в основе этого явления. Изучение полиморфных генов, модулирующих точки приложения лекарственных средств, в контексте генетической и эпигенетической предрасположенности, представляется перспективным направлением исследований для выявления групп риска и разработки стратегий предотвращения суицидальных исходов, индуцированных лекарственными препаратами. Крайне важным является повышение осведомлённости медицинских работников о потенциальных побочных эффектах лекарственных средств и необходимости активного сбора и анализа данных о нежелательных реакциях для повышения безопасности фармакотерапии.

issue of the relationship between medication use and suicidal behavior requires more in-depth study with an emphasis on pharmacogenetic factors. The existing statistical association between medication use and suicide should be used to develop hypotheses about the molecular mechanisms underlying this phenomenon. The study of polymorphic genes modulating drug action sites, in the context of genetic and epigenetic predisposition, appears to be a promising research direction for identifying at-risk groups and developing strategies to prevent drug-induced suicidal outcomes. It is crucial to raise awareness among healthcare professionals about the potential side effects of medications and the need for active collection and analysis of adverse reaction data to improve the safety of drug therapy.

Литература / Reference:

1. Thomas KH, Martin RM, Potokar J, Pirmohamed M, Gunnell D. Reporting of drug induced depression and fatal and non-fatal suicidal behaviour in the UK from 1998 to 2011. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014; 15: 54. DOI: 10.1186/2050-6511-15-54
2. Safety of medicines – adverse drug reactions [Digital] https://www.who.int/docs/default-source/medicines/safety-of-medicines--adverse-drug-reactions-jun18.pdf?sfvrsn=4fcaf40_2 Дата последнего обращения 19.03.2025.
3. Schoretsanitis G, Weiler S, Barbui C, Raschi E, Gastaldon C. Disproportionality analysis from World Health Organization data on semaglutide, liraglutide, and suicidality. *JAMA Netw Open*. 2024; 7 (8): e2423385. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.23385
4. Козлов В.А., Зотов П.Б., Голенков А.В. Генетика суицида. Тюмень: изд-во Вектор Бук, 2025. 352 с. [Kozlov VA, Zotov PB, Golenkov AV. Genetics of suicide. Tyumen: “Vektor Book” Publishing House, 2025. 352 p.] (In Russ)
5. Demakas A. ROR: Reporting Odds Ratio How reporting odds ratios (ROR) are calculated [Digital] https://help.adverahealth.com/en/articles/2789334-ror-reporting-odds-ratio. Дата последнего обращения: 19.03.2025.
6. Wang W, Volkow ND, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Xu R. Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort. *Nat Med*. 2024; 30 (1): 168-176. DOI: 10.1038/s41591-023-02672-2
7. Kerem L, Stokar J. Risk of suicidal ideation or attempts in adolescents with obesity treated with GLP1 receptor agonists. *JAMA Pediatr*. 2024; 178 (12): 1307-1315. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2024.3812
8. Zhao SS, Burgess S, Gill D. Glucagon-Like Peptide-1 receptor agonism and suicide risk: evidence from mendelian randomization. *J Am Heart Assoc*. 2024; 13 (12): e035948. DOI: 10.1161/JAHA.124.035948
9. Tian C, Yang Z, Zhao S, Zhang P, Li R. Adverse event reporting of combining SGLT2 inhibitor and GLP1 receptor agonist: A real-world study from FAERS. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2025; 35 (1): 103758. DOI: 10.1016/j.numecd.2024.09.028
10. McIntyre RS, Mansur RB, Rosenblat JD, Kwan ATH. The association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: reports to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin Drug Saf.* 2024; 23 (1): 47-55. DOI: 10.1080/14740338.2023.2295397
11. Nakhla M, Nair A, Balani P, Ujjawal A, Arun Kumar P, Dasari M, Yukselen Z, Bansal K, Ganatra S, Dani SS. Risk of Suicide, hair loss, and aspiration with GLP1-Receptor agonists and other diabetic agents: a real-world pharmacovigilance study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024. DOI: 10.1007/s10557-024-07613-w
12. Sharafshah A, Lewandrowski KU, Gold MS, Fuehrlein B, Ashford JW, Thanos PK, Wang GJ, Hanna C, Cadet JL, Gardner EL, Khalsa JH, Braverman ER, Baron D, Elman I, Dennen CA, Bowirrat A, Pinhasov A, Modestino EJ, Carney PR, Cortese R, Fiorelli RKA, Schmidt S, Pollack AR, Badgaiyan RD, Blum K. In silico pharmacogenomic assessment of glucagon-like Peptide-1 (GLP1) Agonists and the Genetic Addiction Risk Score (GARS) related pathways: implications for suicide ideation and substance use disorder. *Curr Neuropharmacol*. 2025. DOI: 10.2174/011570159X349579241231080602
13. Nassar M, Misra A, Bloomgarden Z. Impact of treatment with GLP-1RAs on suicide attempts in adults persons with type 2 diabetes: A retrospective comparative effectiveness study based on a global TriNetX health research database. *J Diabetes*. 2024; 16 (3): e13547. DOI: 10.1111/1753-0407.13547
14. McIntyre RS, Mansur RB, Rosenblat JD, Kwan ATH. The association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: reports to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin Drug Saf.* 2024; 23 (1): 47-55. DOI: 10.1080/14740338.2023.2295397
15. Montastruc JL, Toutain PL. A New Drug-Drug Interaction Between Hydroxychloroquine and Metformin? A Signal Detection Study. *Drug Saf.* 2020; 43 (7): 657-660. DOI: 10.1007/s40264-020-00955-y
16. During MJ, Cao L, Zuzga DS, Francis JS, Fitzsimons HL, Jiao X, Bland RJ, Klugmann M, Banks WA, Drucker DJ, Haile CN. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med*. 2003; 9 (9): 1173-1179. DOI: 10.1038/nm919
17. Courcoulas AP, Daigle CR, Arterburn DE. Long term outcomes of metabolic/bariatric surgery in adults. *BMJ*. 2023; 383: e071027. DOI: 10.1136/bmj-2022-071027
18. Kim K, Jung JH, Um YH, Ahn YB, Ko SH, Han K, Yun JS. The impact of weight change on suicide mortality: a nationwide population-based cohort study of 2 million Koreans. *Diabetol Metab Syndr*. 2025; 17 (1): 20. DOI: 10.1186/s13098-024-01559-7
19. Müller A, Hase C, Pommnitz M, de Zwaan M. Depression and Suicide After Bariatric Surgery. *Curr Psychiatry Rep*. 2019; 21 (9): 84. DOI: 10.1007/s11920-019-1069-1

20. Castaneda D, Popov VB, Wander P, Thompson CC. Risk of suicide and self-harm is increased after bariatric surgery-a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2019; 29 (1): 322-333. DOI: 10.1007/s11695-018-3493-4
21. Nguyen DD, Marchese M, Cone EB, Paciotti M, Basaria S, Bhojani N, Trinh QD. Investigation of suicidality and psychological adverse events in patients treated with finasteride. *JAMA Dermatol*. 2021; 157 (1): 35-42. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.3385
22. Gupta AK, Bamimore MA, Williams G, Talukder M. Finasteride use: evaluation of depression and suicide risk. *J Cosmet Dermatol*. 2025; 24 (3): e70102. DOI: 10.1111/jocd.70102
23. Garcia-Argibay M, Hiyoshi A, Fall K, Montgomery S. Association of 5α-Reductase inhibitors with dementia, depression, and suicide. *JAMA Netw Open*. 2022; 5 (12): e2248135. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.48135
24. Traish AM. Post-finasteride syndrome: a surmountable challenge for clinicians. *Fertil Steril*. 2020; 113 (1): 21-50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.030
25. Irwig MS. Finasteride and suicide: a postmarketing case series. *Dermatology*. 2020; 236 (6): 540-545. DOI: 10.1159/000505151
26. Ganzer C.A., Jacobs A.R. Emotional consequences of finasteride: fool's gold. *Am J Mens Health*. 2018; 12 (1): 90-95. DOI: 10.1177/1557988316631624
27. Laanani M, Weill A, Jollant F, Zureik M, Dray-Spira R. Suicidal risk associated with finasteride versus dutasteride among men treated for benign prostatic hyperplasia: nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 5308. DOI: 10.1038/s41598-023-32356-3
28. Sasibhushana RB, Shankaranarayana Rao BS, Srikumar BN. Anxiety-, and depression-like behavior following short-term finasteride administration is associated with impaired synaptic plasticity and cognitive behavior in male rats. *J Psychiatr Res*. 2024; 174: 304-318. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2024.04.029
29. Chau CH, Price DK, Till C, Goodman PJ, Chen X, Leach RJ, Johnson-Pais TL, Hsing AW, Hoque A, Tangen CM, Chu L, Parnes HL, Schenk JM, Reichardt JK, Thompson IM, Figg WD. Finasteride concentrations and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *PLoS One*. 2015; 10 (5): e0126672. DOI: 10.1371/journal.pone.0126672
30. Tang L, Yao S, Till C, Goodman PJ, Tangen CM, Wu Y, Kristal AR, Platz EA, Neuhouser ML, Stanczyk FZ, Reichardt JK, Santella RM, Hsing A, Hoque A, Lippman SM, Thompson IM, Ambrosone CB. Repeat polymorphisms in estrogen metabolism genes and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *Carcinogenesis*. 2011; 32 (10): 1500-1506. DOI: 10.1093/carcin/bgr139
31. Берштейн Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). СПб., Наука, 1998. 176 с. [Berstein LM. Extra-gonadal production of estrogens (role in physiology and pathology). St. Petersburg, Nauka Publ., 1998. 176 p.] (In Russ)
32. Pae CU, Koh JS, Lee SJ, Han C, Patkar AA, Masand PS. Association of sedative-hypnotic medications with suicidality. *Expert Rev Neurother*. 2011; 11 (3): 345-349. DOI: 10.1586/ern.11.9
33. Brower KJ, McCammon RJ, Wojnar M, Ilgen MA, Wojnar J, Valenstein M. Prescription sleeping pills, insomnia, and suicidality in the National Comorbidity Survey Replication. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72 (4): 515-521. DOI: 10.4088/JCP.09m05484gry
34. Taiminen TJ. Effect of psychopharmacotherapy on suicide risk in psychiatric inpatients. *Acta Psychiatr Scand*. 1993; 87 (1): 45-47. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1993.tb03328.x
35. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol*. 2008; (182): 335-360. DOI: 10.1007/978-3-540-74806-9_16
36. Terao T. Suicide attempt during ramelteon addition to flunitrazepam: A case report. *PCN Rep*. 2024; 3 (1): e168. DOI: 10.1002/pcn5.168
37. Youssef NA, Rich CL. Does acute treatment with sedatives/hypnotics for anxiety in depressed patients affect suicide risk? A literature review. *Ann Clin Psychiatry*. 2008; 20 (3): 157-169. DOI: 10.1080/10401230802177698
38. Kripke DF. Chronic hypnotic use: deadly risks, doubtful benefit. Review article. *Sleep Med Rev*. 2000; 4 (1): 5-20. DOI: 10.1053/smrv.1999.0076
39. Terao T. Suicide attempt during ramelteon addition to flunitrazepam: A case report. *PCN Rep*. 2024; 3 (1): e168. DOI: 10.1002/pcn5.168.
40. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005; 8 Suppl 1: 3-63. DOI: 10.1080/13697130500148875
41. Del Rio J.P., Alliende M.I., Molina N., Serrano F.G., Molina S., Vigil P. 2018. Steroid hormones and their action in women's brains: the importance of hormonal balance. F*ront Public Health*. 6: 141.
42. Hall KS, Steinberg JR, Cwiak CA, Allen RH, Marcus SM. Contraception and mental health: a commentary on the evidence and principles for practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212 (6): 740–746.
43. Le Corvaisier C, Capelle A, France M, Bourguignon L, Tod M, Goutelle S. Drug interactions between emergency contraceptive drugs and cytochrome inducers: literature review and quantitative prediction. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021; 35 (2): 208-216. DOI: 10.1111/fcp.12601
44. РЛС Левонергестрел https://www.rlsnet.ru/drugs/levonorgestrel-31083?ysclid=ma0slfx3k795221987
45. Landis MN. Optimizing Isotretinoin Treatment of acne: update on current recommendations for monitoring, dosing, safety, adverse effects, compliance, and outcomes. *Am J Clin Dermatol*. 2020; 21 (3): 411-419. DOI: 10.1007/s40257-020-00508-0
46. Shawky A, Elsheikh M, Elrewiny EM, Adwi M, Rageh MA. Isotretinoin-Induced Hypersomnia: A Cross-sectional Study and Literature Review. *Adv Skin Wound Care*. 2024; 37 (8): 1-3. DOI: 10.1097/ASW.0000000000000187
47. Jensen KV, Abba-Aji A. Isotretinoin-induced Delusional disorder, somatic subtype. *Case Rep Dermatol Med*. 2020; 2020: 8853167. DOI: 10.1155/2020/8853167
48. Ganjikunta RK, Naik RB, Vallepalli CMJ. Isotretinoin and suicide: data mining of the United States food and drug administration adverse event reporting system database. *Cureus*. 2024; 16(9): e70502. DOI: 10.7759/cureus.70502
49. Shankaran M, King C, Lee J, Busch R, Wolff M, Hellerstein MK. Discovery of novel hippocampal neurogenic agents by using an in vivo stable isotope labeling technique. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006; 319 (3): 1172-1181. DOI: 10.1124/jpet.106.110510
50. Shankaran M, Marino ME, Busch R, et al. Measurement of brain microglial proliferation rates in vivo in response to neuroinflammatory stimuli: application to drug discovery. *J Neurosci Res*. 2007; 85 (11): 2374-2384. DOI: 10.1002/jnr.21389
51. Ishikawa J, Sutoh C, Ishikawa A, Kagechika H, et al. 13-cis-retinoic acid alters the cellular morphology of slice-cultured serotonergic neurons in the rat. *Eur J Neurosci*. 2008; 27 (9): 2363-2372. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06191.x
52. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis https://www.fda.gov/media/135840/download?attachment
53. Справочник Видаль https://www.vidal.ru/novosti/fda-vvodit-strogie-preduprezhdeniya-dlya-montelukasta-v-svyazi-s-riskom-psihonevrologicheskih-oslozhnenij-8772
54. Lo CWH, Pathadka S, Qin SX, Fung LWY, Yan VKC, Yiu HHE, Bloom CI, Wong ICK, Chan EWY. Neuropsychiatric events associated with montelukast in patients with asthma: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2023; 32 (169): 230079. DOI: 10.1183/16000617.0079-2023
55. Umetsu R, Tanaka M, Nakayama Y, Kato Y, Ueda N, Nishibata Y, Hasegawa S, Matsumoto K, Takeyama N, Iguchi K, Tanaka H, Hinoi E, Inagaki N, Inden M, Muto Y, Nakamura M. Neuropsychiatric adverse events of montelukast: an analysis of real-world datasets and drug-gene interaction network. *Front Pharmacol*. 2021; 12 (7): 64279. DOI: 10.3389/fphar.2021.764279
56. Справочник Видаль https://www.vidal.ru/novosti/kortikosteroidy-dlya-ingalyatsionnogo-ili-intranazalnogo-primeneniya-risk-razvitiya-psihicheskih-povedencheskih-i-drugih-sistemnyh-npr-1532
57. Aldea Perona A, García-Sáiz M, Sanz Álvarez E. Psychiatric disorders and montelukast in children: a disproportionality analysis of the VigiBase(®). *Drug Saf*. 2016; 39 (1): 69-78. DOI: 10.1007/s40264-015-0360-2
58. Koseki T, Horie M, Kumazawa S, Nakabayashi T, Yamada S. A pharmacovigilance approach for assessing the occurrence of suicide-related events induced by antiepileptic drugs using the Japanese adverse drug event report database. *Front Psychiatry*. 2023; 13: 1091386. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.1091386

PHARMACOGENETICS OF SUICIDE

V.A. Kozlov[1, 2], *A.N. Porozov*[1], *A.A. Khusainova*[1], *A.V. Golenkov*[1] *P.B. Zotov*[3]

[1]Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia
[2]Postgraduate Doctors' Training Institute, Cheboksary, Russia
[3]Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Abstract:

This article examines the relationship between medication use and suicidal behavior (SB). It emphasizes that statistically documented associations between medication use and suicide are underutilized to develop hypotheses about the mechanisms underlying SB. Pharmacogenetic factors are proposed as key factors in determining the risk of drug-induced SB. The need to study polymorphic genes that alter the molecular structure of drug sites of action is substantiated. This, combined with genetic and epigenetic predisposition, can lead to suicidal outcomes. The importance of informing healthcare professionals about drug side effects and reporting suspicious adverse reactions to prevent potential harm is emphasized.

Keywords: induced suicide drugs, pharmacogenetics, statistics, ROR, semaglutide, loraglutide, finasteride, monetulkast, levonorgestrel, isotretinoin, anticonvulsants

Information about the authors:

Kozlov Vadim A. – MD, PhD, Professor (ResearcherID: I-5709-2014; ORCID iD: 0000-0001-7488-1240; Scopus Author ID: 56712299500). Place of work and position: professor of the department of medical biology with a course in microbiology and virology, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov"; Leading Researcher, Postgraduate Doctors' Training Institute Address: 45 Moskovsky pr., Cheboksary, Russia. Phone: +7 (903) 379-56-44, email: pooh12@yandex.ru

Porozov Aleksey N. – 5th year student of the Medical Faculty by Chuvash State University named after I.N. Ulyanov (ORCID iD: 0009-0005-5557-1374). Address: 45 Moskovsky Ave, Cheboksary, Russia. Phone: +7 (987) 677-61-08, e-mail: porozov0202@mail.ru

Khusainova Aigul A. – 5th year student of the Medical Faculty by Chuvash State University named after I.N. Ulyanov (SPIN code: 8964-4870; Researcher ID: KSL-9479-2024; ORCID iD: 0009-0006-6561-7679). Address: 45 Moskovsky Ave, Cheboksary, Russia. Phone: +7 (919) 632-44-84, e-mail: husainova.aigiul@yandex.ru

Golenkov Andrei V. – MD, PhD, Professor (Researcher ID: C-4806-2019; ORCID iD: 0000-0002-3799-0736; Scopus Author ID: 36096702300). Place of work and position: Professor of the Department of Psychiatrics, Medical Psychology and Neurology, I.N. Ulianov Chuvash State University. Address: 6 Pirogov Str, Cheboksary, Russia. Phone: +7 (905) 197-35-25, email: golenkovav@inbox.ru

Zotov Pavel B. – MD, PhD, Professor (SPIN-code: 5702-4899; Researcher ID: U-2807-2017; ORCID iD: 0000-0002-1826-486X). Place of work and position: Director of the Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University. Address: 54 Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russia. Email: note72@yandex.ru

Вклад авторов:

В.А. Козлов: разработка концепции статьи, сбор материала, написание и редактирование текста рукописи;
А.Н. Порозов: сбор материала, написание текста рукописи;
А.А. Хусаинова: сбор материала, написание текста рукописи;
А.В. Голенков: уточнение концепции статьи, сбор материала и редактирование текста рукописи;
П.Б. Зотов: написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions:

V.A. Kozlov: the article concept development, collection of material, writing and editing of the text of the manuscript;
A.N. Porozov: collection of material, writing of the text of the manuscript;
A.A. Khusainova: collection of material, writing of the text of the manuscript;
A.V. Golenkov: the article concept clarification, collection of material and editing of the text of the manuscript;
P.B. Zotov: writing and editing of the text of the manuscript.

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: 05.04.2025. Принята к публикации / Accepted for publication: 11.05.2025.

Для цитирования: Козлов В.А., Порозов А.Н., Хусаинова А.А., Голенков А.В., Зотов П.Б. Фармакогенетика суицида. *Суицидология.* 2025; 16 (3): 30-56. doi.org/10.32878/suiciderus.25-16-03(60)-30-56

For citation: Kozlov V.A., Porozov A.N., Khusainova A.A., Golenkov A.V., Zotov P.B. Pharmacogenetics of suicide. *Suicidology*. 2025; 16 (3): 30-56. (In Russ / Engl) doi.org/10.32878/suiciderus.25-16-03(60)-30-56