

СПОСОБЫ И СРЕДСТВА МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СУИЦИДОВ

В.А. Козлов, А.В. Голенков, И.Е. Булыгина

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия

METHODS AND MEANS OF MEDICAL PREVENTION OF SUICIDE

V.A. Kozlov, A.V. Golenkov, I.E. Bulygina

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, 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». Адрес: Россия, г. Чебоксары, Московский проспект, 45. Телефон: +7 (903) 379-56-44, электронный адрес: pooh12@yandex.ru

Голенков Андрей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор (SPIN-код: 7936-1466; ORCID iD: 0000-0002-3799-0736; Researcher ID: C-4806-2019; ScopusAuthorID: 36096702300). Место работы и должность: заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: Россия, г. Чебоксары, ул. Пирогова, 6; БУ «Республиканская детская клиническая больница». Адрес: Россия, г. Чебоксары, Московский проспект, 15. Телефон: +7 (905) 197-35-25, электронный адрес: golenkovav@inbox.ru

Булыгина Ирина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент (SPIN-код: 9119-0910; ORCID ID: 0000-0003-4433-6908). Место работы и должность: доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: Россия, г. Чебоксары, ул. Пирогова, 6. Телефон: + 7 (905) 343-20-54, электронный адрес: ibuligina@rambler.ru

Information about the authors:

Kozlov Vadim Avenirovich – MD, PhD, Professor (SPIN-code: 1915-5416; Researcher ID: 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, I.N. Ulyanov Chuvash State University. Address: 45 Moskovsky prospect, Cheboksary, Russia. Phone: +7 (903) 379-56-44, email: pooh12@yandex.ru

Golenkov Andrei Vasilievich – MD, PhD, Professor (SPIN-code: 7936-1466; Researcher ID: C-4806-2019; ORCID iD: 0000-0002-3799-0736; Scopus Author ID: 36096702300). Place of work and position: Head of the Department of Psychiatrics, Medical Psychology and Neurology, I.N. Ulianov Chuvash State University. Address: 6 Pirogov Str., Cheboksary, Russia; Republican Children's Clinical Hospital. Address: 15 Moskovsky Prospect, Cheboksary, Russia. Phone: +7 (905) 197-35-25, email: golenkovav@inbox.ru

Bulygina Irina Evgenyevna – MD, PhD (SPIN-code: 9119-0910; ORCID ID: 0000-0003-4433-6908). Place of work and position: Assistant Professor of the Department of Psychiatrics, Medical Psychology and Neurology, I.N. Ulianov Chuvash State University. Address: 6 Pirogov Str., Cheboksary, Russia. Tel.: +7 (905) 343-20-54, email: ibuligina@rambler.ru

Несмотря на то, что суициды потенциально предотвратимы, профилактика суицидов, смертность от которых сравнима со смертностью от бактериальных эпидемий, остаётся актуальной общемировой проблемой. ВОЗ описывает самоубийство как «акт преднамеренного убийства», который находится на крайнем конце непрерывного спектра суицидального поведения. *Цель исследования* – систематизация сведений о способах и средствах медикаментозной профилактики суицидов. *Результаты*. Рассмотрены вопросы профилактики суицидов. Авторы пришли к выводу о необходимости выявления предикторов суицидального поведения и формирования однородных групп населения: 1) психически больные (подгруппы – в определениях DSM-V); 2) относительно здоровые люди (те, кто не испытывает социального и экономического неблагополучия, клинически выраженных нарушений здоровья и кого нельзя квалифицировать в дефинициях DSM-V) – имеющих высокий риск совершения суицида в будущем, как имеющих постоянный паттерн предикторов суицидального поведения. Такая классификация позволит создать регистр лиц, склонных к совершению суицида и проводить плановую популяционную и клиническую профилактику совершения суицидов в целевых группах. В качестве средств профилактики суицидов рассмотрены методики ограничения доступа к смертоносным средствам и объектам, программы повышения

осведомлённости о проблеме суицидов в школах. Особенно подробно проанализированы вопросы использования фармакологических средств с доказанным антисуицидальным эффектом: холекальциферолов, кетамина, клозапина, солей лития, внутривенных нейролептиков длительного действия, электросудорожной терапии. Исходя из рациональных сведений о биологической активности перечисленных фармакологических средств следует, что шизофреническое и депрессивное расстройства личности коморбидны суицидальности, но патогенетически с суицидальностью не связаны. Сделаны *выводы*, что для активной эффективной профилактики суицидов необходимо: 1) потенциальных суицидентов квалифицировать в однородные группы; 2) создать контролирующие структуры, в том числе, с применением цифровых вычислительных средств с целью создания регистра лиц, потенциально способных совершить суицид. В частности, таким средством могут быть технологии искусственного интеллекта и анализа больших данных для оперативного отслеживания триггерных запросов в сети интернет и с помощью средств мобильной связи.

Ключевые слова: профилактика, суицид, кетамин, соли литий, клозапин, эбселен, холекальциферол, внутривенные нейролептики пролонгированного действия

Самоубийство остаётся очевидной, существующей и растущей проблемой общественного здравоохранения, несмотря на то, что это потенциально предотвратимая трагедия [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2015 г. в мире было совершено 800000 самоубийств [2]. Если их равномерно распределить во времени – в 2015 г. на планете один суицид совершался каждые 39,4 секунды. Поэтому профилактика суицидов, смертность от которых сравнима со смертностью от бактериальных эпидемий, является актуальной общемировой проблемой. ВОЗ описывает самоубийство как «акт преднамеренного убийства», который находится на крайнем конце непрерывного спектра суицидального поведения (СП). К спектру СП относятся суицидальные мысли, попытка самоубийства и само самоубийство [3].

Ранее мы утверждали, что суициды являются завершением длительно развивающегося во времени СП, формируемого генетически заложенным суицидальным фенотипом конкретной особи. То есть, индивид совершает суицид не в результате неблагоприятной социально-экономической среды, стихийно сложившейся в его окружении, а в силу направленности своего поведения собственным фенотипом формирует вокруг себя среду, создающую условия для реализации поведенческой направленности фенотипа в виде совершения суицида [4, 5]. Что самоубийство является результатом взаимодействия между зависящими от состояния окружающей среды стрессорами и предрасположенности к СП, независимо от психических расстройств (ПР), то есть, в своей основе имеет биологическую природу, является убеждением и других авторов, основанном на таких объективных данных, как: результаты посмертных исследований мозга, геномных исследований,

Suicide remains an obvious, existing and growing public health problem, despite the fact that it is a potentially preventable tragedy [1]. According to the World Health Organization (WHO), in 2015, 800,000 suicides were committed in the world [2]. If they are evenly distributed over time, in 2015 on the planet one suicide was committed every 39.4 seconds. Therefore, the prevention of suicides, the mortality rate of which is comparable to that of bacterial epidemics, is an urgent global problem. The WHO describes suicide as "an act of intentional killing", which is at the extreme end of the continuum of suicidal behavior (SB). The SB spectrum includes suicidal thoughts, suicide attempt, and suicide itself [3].

Previously, we argued that suicides are the end of a long-term developing SB, which is formed by the genetically inherent suicidal phenotype of a particular individual. That is, an individual commits suicide not as a result of an unfavorable socio-economic environment that has spontaneously developed in his environment, but due to the direction of his behavior with his own phenotype, he forms an environment around him that creates conditions for the implementation of the behavioral orientation of the phenotype in the form of committing suicide [4, 5]. That suicide is the result of an interaction between state-dependent (environmental) stressors and predisposition to SP, regardless of mental disorders (MD), that is, it is fundamentally biological in nature, is the belief of other authors based on such objective data. as: the results of post-mortem studies of the brain, genomic stud-

нейровизуализация *in vivo*, – указывающих на биологическую основу самоубийств [6, 7].

Отсюда следует вывод, что суициденты являются субпопуляцией носителей паттерна генов, индуцирующих СП [4, 5]. Но и суициденты не представляют собой однородную популяцию. Поэтому должны существовать биомаркеры суицидального фенотипа, которые могут помочь в информировании о процедурах оценки риска и выборе лечения для предотвращения самоубийств [6]. Очевидно, что для выявления лиц, подверженных риску совершения суицида, необходимы множественные биомаркеры, а не один [8].

С точки зрения международного права, в целях установления подлежащей применению коллизионной нормы, суицидентов можно квалифицировать в однородные группы и подгруппы, например: 1) психически больные (подгруппы – в определениях DSM-V); 2) относительно здоровые люди (те, кто не испытывает социального и экономического неблагополучия, клинически выраженных нарушений здоровья и кого нельзя квалифицировать в дефинициях DSM-V). Отсюда явно следует, что профилактика суицидов в части организационной структуры, методов и средств, – зависит от групповой квалификации.

Анализ 1797 исследований, включая 23 систематических обзора, 12 мета-анализов, 40 рандомизированных контролируемых исследований, 67 когортных исследований и 22 экологических или популяционных исследований усилил доказательность ограничения доступа к смертоносным средствам как метода профилактики самоубийств, особенно в отношении контроля над анальгетиками (общее снижение на 43% с 2005 г.) и горячих точек для самоубийств путём прыжков с высоты (снижение на 86% с 2005 г.). Программы повышения осведомлённости о проблеме суицидов в школах снижают число попыток самоубийства и возникновения мыслей о суициде [9]. Поэтому системная профилактика СП действительно эффективна, но, очевидно, недостаточна и должна быть дополнена не только запретами, ограничениями и разъяснительной работой, но и, поскольку суицидальность может быть мультифакторальным врождённым заболеванием [4], медикаментозной коррекцией. С другой стороны, есть лекарственные средства, одинаково эффективные при большинстве распространённых заболеваний и есть – селективные, эффективные при небольшой однородной группе болезней, либо единственном заболевании. Со времён Парацельса (Филипп Ауреол Тео-

ies, *in vivo* neuroimaging – pointing to the biological basis of suicides [6, 7].

This leads to the conclusion that suicides are a subpopulation of carriers of the pattern of genes that induce SB [4, 5]. But suicides do not represent a homogeneous population. Therefore, there should be biomarkers of the suicidal phenotype that can help inform risk assessment procedures and treatment choices to prevent suicide [6]. Obviously, to identify individuals at risk of committing suicide, multiple biomarkers are needed, and not just one [8].

From the point of view of international law, in order to establish a conflict of laws rule to be applied, suicides can be classified into homogeneous groups and subgroups, for example: 1) mentally ill (subgroups – in the DSM-V definitions); 2) relatively healthy people (those who do not experience social and economic disadvantage, clinically pronounced health disorders and who cannot be qualified in the DSM-V definitions). From here it clearly follows that suicide prevention in terms of organizational structure, methods and means depends on group qualifications.

An analysis of 1797 studies, including 23 systematic reviews, 12 meta-analyses, 40 randomized controlled trials, 67 cohort studies, and 22 environmental or population-based studies strengthened the evidence for restricting access to lethal drugs as a method of suicide prevention, especially for control over analgesics (43% overall decline since 2005) and jumping suicide hotspots (86% decline since 2005). Suicide awareness programs in schools reduce the number of suicide attempts and suicidal thoughts [9]. Therefore, systemic prevention of SP is indeed effective, but obviously not sufficient and should be supplemented not only by prohibitions, restrictions and explanatory work, but also, since suicidality can be a multifactorial congenital disease [4], drug correction. On the other hand, there are drugs that are equally effective for most common diseases and there are selective ones that are effective for a small homogeneous group of diseases, or a single disease. Since the time of Paracelsus (Philip Aureol Theophrast Bombast von Hohenheim), to whom a deep understanding of pharmacology was expressed by the aphorism: “Poison is a medicine, and the dose makes the medi-

фра́ст Бомба́ст фон Го́генгейм), которым глубокое понимание фармакологии было выражено афоризмом: «Яд лекарством, а лекарство ядом делает доза», – известно, что лекарственные вещества могут вызывать отравления, что нередко используется суицидентами для достижения своих целей. Поэтому одной из форм профилактики суицидов является ограничение доступа к лекарственным веществам. Казалось бы, назначение депрессивным больным антидепрессантов должно предотвращать совершение ими суицидов, тем не менее, получены прямые доказательства, что в краткосрочной перспективе антидепрессанты увеличивают суицидальные мысли и риск самоубийства у молодых людей. Тогда как доказательства того, что антидепрессанты снижают риск самоубийства оказались косвенными (низкого качества) [10].

Наличие ПР уже само по себе является маркером высокой вероятности совершения суицида, так в выборках с первым и ранними эпизодами ПР до 31% всех смертей вызваны самоубийством. У больных шизофренией и связанных с ней психозами риск смерти в результате суицида оценивается примерно в 5-7% на протяжении всей жизни больного, а некоторые авторы считают, что риск суицида у таких больных близок к 10%. В течение первого года манифеста ПР после установления диагноза риск совершения суицида в 12 раз выше, чем в популяции, и на 60% выше, по сравнению с пациентами, уже получавшими лечение [11]. Риск совершения суицида больными шизофренией в 5% ранее определяли и другие авторы [12]. Тем не менее, предполагается, что этот показатель занижен [13]. У получавших лечение больных шизофренией стойкие суицидальные мысли наблюдаются практически у 40% [14], а частота попыток совершения суицида в течение жизни варьирует от 20 до 40% [15]. Между процитированными публикациями [11, 12] временной интервал составляет 13 лет, а величина риска совершения суицида не изменилась. Поэтому из анализа процитированных работ следует, что СП у лиц с шизофренией генуинно связана с их основным заболеванием.

Казалось бы, эффективное купирование психоза должно также эффективно снижать и риск совершения суицида. Тем не менее, у больных с недавно установленным диагнозом шизофрении применение пероральных нейролептиков не уменьшало частоту суицидов во время или после прохождения лечения, тогда как инъекционные нейролептики длительного действия (вводимые каждые 2 недели, ежемесячно и

cine poison”, it is known that medicinal substances can cause poisoning, which is often used by suicides to achieving your goals. Therefore, one of the forms of suicide prevention is the restriction of access to medicinal substances. It would seem that prescribing antidepressants to depressed patients should prevent them from committing suicide, however, direct evidence has been obtained that, in the short term, antidepressants increase suicidal thoughts and the risk of suicide in young people. Whereas evidence that antidepressants reduce the risk of suicide was indirect (low quality) [10].

The presence of MD in itself is a marker of a high probability of committing suicide, so in samples with the first and early episodes of MD, up to 31% of all deaths are caused by suicide. In patients with schizophrenia and related psychoses, the risk of death due to suicide is estimated at about 5-7% throughout the life of the patient, and some authors believe that the risk of suicide in such patients is close to 10%. During the first year of the MD manifest after diagnosis, the risk of committing suicide is 12 times higher than in the general population and 60% higher than in patients who have already received treatment [11]. The risk of committing suicide by patients with schizophrenia at 5% was previously determined by other authors [12]. However, it is assumed that this indicator is underestimated [13]. In patients treated with schizophrenia, persistent suicidal thoughts are observed in almost 40% [14], and the frequency of suicide attempts during life varies from 20 to 40% [15]. Between the cited publications [11, 12], the time interval is 13, and the magnitude of the risk of committing suicide has not changed. Therefore, it follows from the analysis of the cited works that SB in persons with schizophrenia is genuinely associated with their underlying disease.

It would seem that effective relief of psychosis should also effectively reduce the risk of suicide. However, in patients with newly diagnosed schizophrenia, oral antipsychotics did not reduce the incidence of suicide during or after treatment, while long-acting injectable antipsychotics (given every 2 weeks, monthly, and up to once every 3 months) reduced the risk of suicide

до одного раза в 3 месяца) снижали риск самоубийства на 47% [16]. Таким образом, манифест ПР связан с более высоким риском совершения суицида, чем состояние после диагностики и программно проводимого лечения. Но купирование бреда и галлюциноза недостаточно для купирования СП.

Имеющиеся данные подтверждают эффективность фармакологического лечения и когнитивно-поведенческой терапии в предотвращении СП. Установлено, что лечение антидепрессантами снижает риск СП в популяции пациентов с депрессией. Однако риск суицида у получающих антидепрессанты пациентов с депрессией сохраняется в течение первых 10-14 дней лечения, что указывает на важность тщательного контроля в этот период. Тревожным пациентам и больным с нарушениями сна рекомендуется кратковременный дополнительный приём анксиолитиков и снотворных средств. Длительное лечение солями лития является эффективным средством предотвращения как суицидов, так и покушений у пациентов с униполярной и биполярной депрессией [17]. Прочитанные данные позволяют предполагать, что шизофреническое и депрессивное расстройства личности коморбидны СП, но патогенетически с суицидальностью не связаны.

Цель публикации – систематизация сведений о способах и средствах медикаментозной профилактики суицидов.

Предикторы суицидального поведения и технические средства профилактики суицидов. Если суицидальный фенотип действительно имеет биологическую (генетическую основу), то у особей с формирующимся суицидальным фенотипом должны наблюдаться ранние признаки (предикторы) СП. И такие предикторы обнаружены. Например, 38 (12%) из 310 участников с суицидальными мыслями и 46 (12%) из 380 участников, которые занимались несуйцидальным самоповреждением, сообщили о попытке самоубийства в первый раз в ходе наблюдения в возрасте 21 года. Среди участников с суицидальными мыслями самыми сильными предикторами перехода к попыткам были несуйцидальные самоповреждения, употребление каннабиса, другое незаконное употребление наркотиков, подверженность самоповреждению и более высокие уровни интеллекта / открытости типа личности. Среди участников с несуйцидальным самоповреждением на исходном этапе самыми сильными предикторами были употребление каннабиса, другое незаконное употребле-

by 47% [16]. Thus, MD manifesto is associated with a higher risk of committing suicide than the state after diagnosis and programmatic treatment. But stopping delirium and hallucinosis is not enough to stop SB.

Available data support the effectiveness of pharmacological treatment and cognitive behavioral therapy in preventing SB. It has been established that treatment with antidepressants reduces the risk of SB in a population of patients with depression. However, the risk of suicide in depressed patients receiving antidepressants persists during the first 10-14 days of treatment, indicating the importance of close monitoring during this period. Anxious patients and patients with sleep disorders are recommended short-term additional intake of anxiolytics and hypnotics. Long-term treatment with lithium salts is an effective means of preventing both suicide and attempt in patients with unipolar and bipolar depression [17]. The cited data suggest that schizophrenic and depressive personality disorders are comorbid with SP, but are not pathogenetically associated with suicidality.

The purpose of the publication is to systematize information about the methods and means of drug prevention of suicides.

Predictors of suicidal behavior and technical means of suicide prevention. If the suicidal phenotype does indeed have a biological (genetic basis), then individuals with an emerging suicidal phenotype should show early signs (predictors) of SB. And such predictors have been found. For example, 38 (12%) of 310 participants with suicidal ideation and 46 (12%) of 380 participants who engaged in non-suicidal self-harm reported attempting suicide for the first time, during follow-up at age 21. Among participants with suicidal ideation, the strongest predictors of transition to attempt were non-suicidal self-harm, cannabis use, other illicit drug use, exposure to self-harm, and higher levels of intelligence/openness of personality type. Among participants with non-suicidal self-harm at baseline, the strongest predictors were cannabis use, other illicit drug use, sleep problems, and lower levels of personality type extraversion [18]. Individuals with non-suicidal self-injury on medical

ние наркотиков, проблемы со сном и более низкие уровни экстраверсии типа личности [18]. Лица с несуйцидальными самоповреждениями при медицинской настороженности, вероятно, могут быть занесены в специализированный реестр, если такой когда-либо будет создан и будет использоваться для профилактики суицидов в целевых группах, по примеру имеющих [19, 20]. Очевидно, что в такой реестр должны быть внесены жертвы абьюза и изнасилований.

Кроме перечисленных выше, существуют и другие факторы риска СП: мужской пол, проживание в одиночестве, развод, отсутствие детей, младший возраст (менее 35 лет), пожилой возраст (более 75 лет), безработица, попытка (-и) самоубийства в течении жизни, попытки самоубийства или завершённые самоубийства в семейном анамнезе, депрессивные состояния. Авторы полагают, что раннее вмешательство и лечение антисуйцидальными препаратами, такими как литий, наряду с тщательным наблюдением и последующим наблюдением – лучший способ предотвратить самоубийство у пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) [21].

Предполагается, что использование вычислительной техники для скринингового, тестирования и генетического скрининга может улучшить ситуацию с предотвращением суицидов. Профилактика является ключом к сокращению числа смертей от суицидов. Социальные, когнитивно-психологические и др. аналогичные технологии профилактики суицидов могут дополняться фармакологическими методами лечения, например, клозапином и кетамином [22]. Эти предположения подтверждаются результатами метаанализов, из которых следует, что обучение врачей первичной медико-санитарной помощи распознаванию и лечению депрессии, а также просветительская работа в молодёжной среде по вопросам депрессии и СП и активная работа с психиатрическими пациентами после выписки или суйцидального кризиса предотвращает суициды. В то же время, скрининг электронных медицинских карт, через интернет и пассивный мониторинг со смартфона для выявления пациентов с высоким риском изучены недостаточно [23].

К настоящему времени в существующем арсенале лекарственных средств обнаружен ряд препаратов как эффективно и быстро блокирующих депрессию и подавляющих появление суйцидальных мыслей, эффект которых относительно непродолжителен, так и длительно действующих лекарственных средств, ко-

alert could probably be included in a specialized register, if one is ever created and used for suicide prevention in target groups, following the example of those available [19, 20]. Obviously, victims of abuse and rape should be included in such a register.

In addition to those listed above, there are other risk factors for SB: male gender, living alone, divorce, no children, younger age (less than 35 years), advanced age (over 75 years), unemployment, suicide attempt(s) in life course, family history of suicide attempts or completed suicides, depressive states. The authors suggest that early intervention and treatment with anti-suycidal drugs such as lithium, along with close monitoring and follow-up, is the best way to prevent suicide in patients with bipolar affective disorder (BAD) [21].

It is assumed that the use of computing technology for screening, testing and genetic screening can improve the situation with suicide prevention. Prevention is the key to reducing suicide deaths. Social, cognitive-psychological, and other similar suicide prevention technologies can be supplemented by pharmacological treatments, such as clozapine and ketamine [22]. These assumptions are supported by the results of meta-analyses, which show that training primary care physicians in recognizing and treating depression, as well as educating young people about depression and SB, and actively working with psychiatric patients after discharge or a suicidal crisis prevents suicide. At the same time, screening of electronic medical records via the Internet and passive monitoring from a smartphone to identify high-risk patients have not been studied enough [23].

To date, a number of drugs have been found in the existing arsenal of drugs, both effectively and quickly blocking depression and suppressing the appearance of suicidal thoughts, the effect of which is relatively short-lived, and long-acting drugs that can be used for years without harm to health, subject to medical advice. recommendations. Efficiency as anti-suycidal agents has been proven in relation to ketamine, lithium salts, clozapine and long-acting intravenous antipsychotics, cholecalciferols.

Suicide prevention with ketamine. For the first time, the acute antidepressant effect

торые могут применяться годами без ущерба для здоровья при соблюдении врачебных рекомендаций. Эффективность как антисуицидальных средств доказана в отношении кетамина, солей лития, клозапина и внутривенных нейролептиков длительного действия, холекальциферолов.

Профилактика суицидов кетамин. Впервые острый антидепрессивный эффект кетамина R.M. Berman и соавт. был выявлен в 2000 г. в перекрестном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием семи пациентов [24]. В настоящее время кетамин – это единственный одобренный FDA антидепрессант, антидепрессивный и антисуицидальный эффект которого развивается быстро и реализуется в течение нескольких часов, а не недель или месяцев. Рекомендации FDA основаны на большом числе опубликованных клинических исследований и мета-анализов, представивших опыт различных путей введения субанестетической дозы кетамина (0,5 мг/кг) – внутривенно, интраназально, перорально [25-27], в результате проведения которых было выявлено, что однократная субанестетическая доза кетамина вызывает быстрое и устойчивое антидепрессивное действие у пациентов с депрессией, резистентной к фармакотерапии, сопровождающееся быстрым (часы и первые сутки) исчезновением мыслей о суициде и статистически значимым уменьшением его рецидивов [28, 29]. Судя по данным литературы, этот эффект в плацебо-контролируемых исследованиях наблюдался даже у резистентных к лечению пациентов с депрессией в виде быстрого (в течение нескольких часов) развития антидепрессивного эффекта после однократного введения кетамина, который продолжался до 7 дней и включал исчезновение мыслей о суициде [30, 31]. При сравнении с мидазоламом, кетамин продемонстрировал большее снижение клинически значимых суицидальных мыслей у пациентов с депрессией в течение 24 часов, частично независимо от эффекта антидепрессанта [32].

Наиболее объективный мета-анализ, по мнению специалистов, охватил 10 сравнительных интервенционных исследований, в которых в качестве плацебо использовался физиологический раствор или мидазолам. В анализ были включены только 167 участников, у которых исходно были суицидальные мысли. Согласно выводам этого мета-анализа, кетамин быстро уменьшал суицидальные мысли в течение первых суток и на срок до 1 недели у пациентов с депрессией и суицидальными мыслями, что полно-

of ketamine R.M. Berman et al. was identified in 2000 in a crossover randomized placebo-controlled study involving seven patients [24]. Currently, ketamine is the only FDA-approved antidepressant whose antidepressant and antisuicidal effect develops quickly and is realized within hours, not weeks or months. The FDA recommendations are based on a large number of published clinical trials and meta-analyses, which presented the experience of various routes of administration of a subanesthetic dose of ketamine (0.5 mg/kg) – intravenously, intranasally, orally [25-27], as a result of which it was found that a single subanesthetic dose of ketamine causes a rapid and sustained antidepressant effect in patients with depression resistant to pharmacotherapy, accompanied by a rapid (hours and first day) disappearance of suicidal thoughts and a statistically significant decrease in its relapses [28, 29]. Judging by the literature, this effect in placebo-controlled studies was observed even in treatment-resistant patients with depression in the form of a rapid (within several hours) development of an antidepressant effect after a single administration of ketamine, which lasted up to 7 days and included the disappearance thoughts of suicide [30, 31]. When compared with midazolam, ketamine has shown a greater reduction in clinically significant suicidal ideation in depressed patients over 24 hours, partly independent of the effect of the antidepressant [32].

The most objective meta-analysis, according to experts, covered 10 comparative intervention studies in which saline or midazolam was used as placebo. Only 167 participants who had suicidal thoughts at baseline were included in the analysis. According to the findings of this meta-analysis, ketamine rapidly reduced suicidal thoughts during the first day and for up to 1 week in patients with depression and suicidal thoughts, which is fully consistent with the reports cited above [33].

In a placebo-controlled study in 99 patients with depression, randomly assigned to one of five groups, ketamine was administered once intravenously at doses of 0.1 mg/kg (n=18), 0.2 mg/kg (n=20), 0.5 mg/kg (n=22), 1.0 mg/kg (n=20), and single dose midazolam 0.045 mg/kg (active placebo)

стью согласуется с процитированными выше сообщениями [33].

В плацебо-контролируемом исследовании на 99 пациентах с депрессией, случайным образом распределённых в одну из пяти групп, кетамин вводили однократно внутривенно в дозах 0,1 мг/кг (n=18), 0,2 мг/кг (n=20), 0,5 мг/кг (n=22), 1,0 мг/кг (n=20) и мидазолам в однократной дозе 0,045 мг/кг (активное плацебо) (n=19). В парных сравнениях стандартная доза (0,5 мг/кг) и высокая доза (1 мг/кг) кетамина превосходили активное плацебо (мидазолам). Большая часть эффекта взаимодействия была обусловлена различиями на 1-й день, без существенных скорректированных парных различий на 3-й день [34]. Таким образом, была доказана эффективность высоких доз – 0,5 и 1,0 мг/кг – кетамина по сравнению мидазоламом, введение которого, как указывают авторы, больные переносили плохо. Кроме того, установлено, что при использовании многократных доз кетамина его эффект может продолжаться в течение недель или месяцев [35, 36]. Другая группа исследователей сообщает, что ими не обнаружено убедительных доказательств побочных эффектов при применении кетамина как антидепрессанта с антисуицидальным эффектом [37].

Известно, что клинически используемый кетамин представляет собой смесь энантиомеров. Экскетамин (энантиомерная форма S-кетамин) в дозах 20 мг/кг и 40 мг/кг при продлённой внутривенной инфузии в течение 40 мин. (анестетический эффект не развивается) вызвал зависимый от дозы быстрый – уже через два часа – антидепрессивный эффект у пациентов с депрессией, резистентной к лечению классическими антидепрессантами [38]. Тем не менее, различия антидепрессивной эффективности энантиомеров кетамина ещё требуют своего изучения [39].

Механизм действия быстрого купирования даже тяжёлых депрессий кетамин, как полагают, может реализовываться через разные механизмы. Это, и как его прямой антагонизм с *NMDA* рецепторами глутаматергических нейронов, так и с *NMDA* рецепторами ГАМКергических нейронов и внесинаптическими *NMDA* рецепторами. Тем не менее, кетамин не единственный клинически используемый антагонист *NMDA* рецепторов, но в мета-анализе, охватившем в общей сложности 647 пациентов с БАП, переживавших острый биполярный депрессивный эпизод, диагностированный в соответствии с *DSM4*, такие модуляторы *NMDA* как: мемантин (две публикации), ци-

(n=19). In pairwise comparisons, standard dose (0.5 mg/kg) and high dose (1 mg/kg) ketamine were superior to active placebo (midazolam). Most of the interaction effect was due to differences at day 1, with no significant pair-adjusted differences at day 3 [34]. Thus, the effectiveness of high doses - 0.5 and 1.0 mg/kg – of ketamine was proved in comparison with midazolam, the administration of which, as the authors indicate, was poorly tolerated by patients. In addition, it has been found that when using multiple doses of ketamine, its effect can last for weeks or months [35, 36]. Another group of researchers reported that they did not find convincing evidence of side effects when using ketamine as an antidepressant with an antisuicidal effect [37].

It is known that clinically used ketamine is a mixture of enantiomers. Exketamine (enantiomeric form of S-ketamine) at doses of 20 mg/kg and 40 mg/kg by prolonged intravenous infusion over 40 minutes (the anesthetic effect does not develop) caused a dose-dependent rapid – already after two hours – antidepressant effect in patients with depression resistant to treatment with classical antidepressants [38]. However, differences in the antidepressant efficacy of ketamine enantiomers still need to be studied [39].

The mechanism of action of rapid relief of even severe depression with ketamine is believed to be mediated through various mechanisms. This, and both its direct antagonism with NMDA receptors of glutamatergic neurons, and with NMDA receptors of GABAergic neurons and extrasynaptic NMDA receptors. However, ketamine is not the only clinically used NMDA receptor antagonist, but in a meta-analysis involving a total of 647 patients with bipolar disorder who experienced an acute bipolar depressive episode diagnosed according to DSM4, NMDA modulators such as memantine (two publications), cytidine (one), N-acetylcysteine (three), and riluzole (one publication), were found to be ineffective compared to midazolam, unlike ketamine, which had an acute antidepressant effect [40]. Therefore, the effect of ketamine on NMDA receptors alone cannot be explained, but as it was found

тидин (одна), N-ацетилцистеин (три) и рилузол (одна публикация), – оказались неэффективны по сравнению с мидазоломом, в отличие от кетамина, у которого наблюдался острый антидепрессивный эффект [40]. Поэтому влияние только на *NMDA* рецепторы эффект кетамина объяснить невозможно, но как было обнаружено относительно недавно, кетамин возбуждает *AMPA*-рецепторы и потому, наряду с блокадой *NMDA* рецепторов ГАМКергических нейронов, вызывает растормаживающий эффект [41].

Тем не менее, при мета-анализе пяти исследований (отобранных из 262 аналогичных первичной выборки), в которых сравнивалась антисуицидальная эффективность использования кетамина с электросудорожной терапией (ЭСТ), ЭСТ оказалась более эффективной процедурой профилактики суицида, чем использование кетамина [42]. Схожий результат в мета-анализе шести публикаций, охватившем 340 пациентов с большим депрессивным эпизодом (162 была проведена ЭСТ и 178 вводили кетамин), по-видимому, большей антисуицидальной эффективностью ЭСТ, чем кетамина, был получен на год ранее, но авторы этого мета-анализа более осторожны в своих оценках и указывают, что варианты лечения должны быть индивидуальными и ориентированными на пациента [43].

Профилактика суицидов клозапином и инъекционными нейролептиками длительного действия. Впервые антисуицидальный эффект клозапина был обнаружен в ретроспективном исследовании Н.У. Meltzer и соавт. (1995), в результате которого за двухлетний период наблюдения удалось показать уменьшение числа попыток самоубийства на 86% при приёме клозапина у больных в состоянии безнадёжности и депрессии [44]. Суициды, совершённые на фоне приёма клозапина, при этом не имели существенного риска летального исхода [43]. В результате дополнительных исследований, проведённых после публикации этой работы, антисуицидальный эффект клозапина у пациентов с шизофренией / шизоаффективным расстройством некоторыми авторами расценивался как превосходный [45], и был подтверждён мета-анализом 1797 исследований, охватившем 23 систематических обзора, 12 мета-анализов, 40 рандомизированных контролируемых исследований антисуицидальных эффектов клозапина и солей лития [46].

Результат этих работ оказался систематически воспроизводим, например, в Международном исследовании

relatively recently, ketamine excites AMPA receptors and, therefore, along with blockade of NMDA receptors of GABAergic neurons, causes a disinhibitory effect [41].

However, in a meta-analysis of five studies (selected from 262 similar primary samples) that compared the anti-suicidal efficacy of ketamine with electroconvulsive therapy (ECT), ECT was found to be a more effective suicide prevention procedure than ketamine [42]. A similar result in a six-publication meta-analysis of 340 patients with a major depressive episode (162 with ECT and 178 with ketamine) that ECT appeared to be more effective than ketamine in antisuicidal efficacy a year earlier, but the authors of this meta-analysis are more cautious in their assessments and indicate that treatment options should be individualized and patient-centered [43].

Suicide prevention with clozapine and long-acting injectable antipsychotics. The anti-suicidal effect of clozapine was first discovered in a retrospective study by H.Y. Meltzer et al. (1995), as a result of which, over a two-year follow-up period, it was possible to show an 86% decrease in the number of suicide attempts when taking clozapine in patients in a state of hopelessness and depression [44]. Suicides committed while taking clozapine did not have a significant risk of death [43]. As a result of additional studies conducted after the publication of this work, the anti-suicidal effect of clozapine in patients with schizophrenia / schizoaffective disorder was regarded by some authors as excellent [45], and was confirmed by a meta-analysis of 1797 studies covering 23 systematic review, 12 meta-analyses, 40 randomized controlled trials of the anti-suicidal effects of clozapine and lithium salts [46].

The result of these studies was systematically reproducible, for example, in the International Study on Suicide Prevention (InterSePT), clozapine was more effective than olanzapine in reducing SB in patients with schizophrenia and schizoaffective disorders [47, 48]. The outcome of the InterSePT study was sufficient grounds for the US Food and Drug Administration (FDA) to approve in 2002 the use of clozapine to reduce the risk of recurrent SB in patients

довании по предотвращению самоубийств (InterSePT) клозапин более эффективно, чем оланзапин, снижал СП у пациентов с шизофренией и шизоаффективными расстройствами [47, 48]. Итог исследования InterSePT явился достаточным основанием для Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрить в 2002 г. применение клозапина для снижения риска повторного суицида у пациентов с/или шизоаффективным расстройством, которые, как считается, подвержены риску повторного суицида, но не обязательно имеют устойчивую к лечению шизофрению [49]. Исследователи сделали вывод, что антисуицидальные эффекты клозапина обусловлены его внутренней фармакологией, а не влиянием сопутствующих психотропных препаратов [50].

Тем не менее, существуют исследования, в которых клозапин как антисуицидальный препарат оказался неэффективен, что было связано с генетическим полиморфизмом шизоаффективных расстройств и отсутствием однозначных критериев дифференциальной диагностики с другим психотическими состояниями. Например, полиморфизм гена *SLC6A4 rs1800532*, кодирующего переносчик серотонина, потенциально коррелирует как с суицидальной уязвимостью, так и с плохим ответом на литий и клозапин [50].

Интересной группой препаратов оказались инъекционные нейролептики длительного действия, упомянутые нами во введении. Их удобство обусловлено тем, что однократная инъекция препарата способна поддерживать эффективную терапевтическую концентрацию нейролептика до трёх месяцев, частота осложнений при этом значительно меньше, чем у пероральных препаратов и исчезает риск использования препарата для совершения суицида у амбулаторных больных [13]. При когортных исследованиях, например, исследовании в Швеции, охватившем 29823 больных шизофренией в возрасте от 16 до 64 лет за 13 лет наблюдения, получавших инъекционные нейролептики длительного действия, был выявлен неожиданный эффект снижения риска смерти от всех причин, в том числе и от суицидов, у пациентов с шизофренией, особенно ранней. Наибольший эффект в виде 33% снижения смертности наблюдался при использовании один раз в месяц палиперидона, или перорального арипипразола, или рисперидона [51].

Профилактика суицидов холекальциферолом. Пик попыток самоубийства приходится на весну, что

with/or schizoaffective disorder who are considered to be at risk of recurrent SB, but do not necessarily have treatment-resistant schizophrenia [49]. The researchers concluded that the antisuicidal effects of clozapine are due to its intrinsic pharmacology, and not to the influence of concomitant psychotropic drugs [50].

However, there are studies in which clozapine as an anti-suicidal drug was ineffective, which was associated with the genetic polymorphism of schizoaffective disorders and the lack of unambiguous criteria for differential diagnosis with other psychotic conditions. For example, polymorphism of the *SLC6A4 rs1800532* gene encoding the serotonin transporter potentially correlates with both suicidal vulnerability and poor response to lithium and clozapine [50].

An interesting group of drugs turned out to be long-acting injectable antipsychotics, which we mentioned in the introduction. Their convenience is caused by the fact that a single injection of the drug is able to maintain an effective therapeutic concentration of an antipsychotic for up to three months, the frequency of complications is much less than that of oral drugs, and the risk of using the drug to commit suicide in outpatients disappears [13]. In cohort studies, such as the Swedish study of 29,823 patients with schizophrenia aged 16 to 64, who received long-acting injectable antipsychotics over 13 years of follow-up, an unexpected effect was found to reduce the risk of death from all causes, including suicides, in patients with schizophrenia, especially early. The largest effect of a 33% reduction in mortality was observed with once-monthly paliperidone or oral aripiprazole or risperidone [51].

Prevention of suicide with cholecalciferol. Suicide attempts peak in the spring, coinciding with the time of year when plasma concentrations of 25OH cholecalciferol are at their lowest in the northern hemisphere. Low concentrations of 25OH cholecalciferol were associated with pro-suicidal factors, such as exacerbation of depression, anxiety, and psychosis. Therefore, the authors suggest that vitamin D deficiency may also be associated with an increased risk of completed suicide [52]. Hypovitaminosis D was observed in 27.5% of subjects suffering

совпадает со временем года, когда в северном полушарии плазменные концентрации 25 ОН - холекальциферола находятся на самом низком уровне. Низкие концентрации 25 ОН - холекальциферола оказались связаны с просуицидальными факторами, такими как: обострение депрессии, тревоги, психоза. Поэтому авторы предполагают, что дефицит витамина *D* также может быть связан с увеличением риска завершённых суицидов [52]. У 27,5% субъектов, страдавших шизофренией, тяжёлым депрессивным расстройством и когнитивными расстройствами и получавших нейролептики, наблюдался гиповитаминоз *D*. Исследование данных эти больных с помощью многофакторного анализа выявило статистически значимую связь гиповитаминоза *D* с более высоким риском самоубийства, агорафобией, потреблением антидепрессантов, отрицательными симптомами, снижением работоспособности и повышенным лейкоцитозом независимо от возраста и пола. Не было обнаружено связи с употреблением алкоголя, метаболическим синдромом, периферическим воспалением, резистентностью к инсулину или нарушениями щитовидной железы [53]. Анализ 61 публикации о потреблении содержащих витамин *D* пищевых добавок депрессивными больными позволил сделать вывод, что существует взаимосвязь между витамином *D* и депрессией, механизм которой остаётся неясным. Данные анализа использования пищевых добавок свидетельствуют о более сильном терапевтическом эффекте антидепрессантов у пациентов с глубокой депрессией и сопутствующим дефицитом витамина *D*, получавших пищевые добавки, по сравнению с пациентами, не получавших витамина *D*, с пищевыми добавками [54]. Дефицит холекальциферолов ассоциирован с депрессивными симптомами – усталостью, печалью, чувством безнадежности, суицидальными мыслями, тревожностью, бессонницей и забывчивостью [55]. У 215 подростков, совершивших попытку суицида, плазменная концентрация 1,25 ОН-холекальциферол в крови составила 12,3±6 нг/мл, против 19,4±10 нг/мл у 200 подростков контрольной группы [56]. Достаточной считается концентрация 1,25 ОН-холекальциферола в крови до ≥20 нг/мл. Тогда как концентрации <10 нг/мл значительно связаны с риском суицидальных мыслей [57].

При изучении медицинских данных более чем миллиона военных ветеранов США в период с 2010 по 2018 гг., было выявлено, что 169241 из них принимали эргокальциферол, 490885 ветеранов прини-

from schizophrenia, major depressive disorder and cognitive disorders and treated with neuroleptics. A study of these patients using multivariate analysis revealed a statistically significant association of hypovitaminosis *D* with a higher risk of suicide, agoraphobia, consumption of antidepressants, negative symptoms, decreased performance and increased leukocytosis, regardless of age and gender. No association was found with alcohol use, metabolic syndrome, peripheral inflammation, insulin resistance, or thyroid disorders [53]. An analysis of 61 publications on the intake of vitamin *D* supplements by depressed patients concluded that there is an association between vitamin *D* and depression, the mechanism of which remains unclear. Data from an analysis of the use of nutritional supplements suggest a stronger therapeutic effect of antidepressants in patients with major depression and concomitant vitamin *D* deficiency who received nutritional supplements compared with patients who did not receive vitamin *D* supplementation [54]. Cholecalciferol deficiency is associated with depressive symptoms such as fatigue, sadness, feelings of hopelessness, suicidal thoughts, anxiety, insomnia, and forgetfulness [55]. In 215 adolescents who attempted suicide, the plasma concentration of 1.25 ОН-cholecalciferol in the blood was 12.3±6 ng/ml, versus 19.4±10 ng/ml in 200 adolescents in the control group [56]. A concentration of 1.25 ОН-cholecalciferol in the blood up to ≥20 ng / ml is considered sufficient. Whereas concentrations <10 ng/ml are significantly associated with the risk of suicidal thoughts [57].

In a study of the medical records of more than one million US military veterans between 2010 and 2018, 169,241 were taking ergocalciferol, 490,885 veterans were taking 25 ОН-cholecalciferol in the two years prior to the study and for at least 90 years. days a year. A similar number of people were recruited into two comparison groups. The majority of respondents are men of European phenotype (86-88%), with an average age of 60.5 years. A third of them had depression, 25% had post-traumatic stress disorder, 25% had affective disorder, about 4-5% had bipolar disorder, 5-6% had sleep disorders, less than 2% had schizophrenia. Almost half of the subjects

мали 25 ОН-холекальциферол в течение двух лет до исследования и в течение не менее 90 дней в год. Аналогичное число людей было набрано в две группы сравнения. Большинство респондентов – мужчины европейского фенотипа (86-88%), со средним возрастом 60,5 года. У трети из них была выявлена депрессия, 25% – посттравматическое стрессовое расстройство, 25% – аффективное расстройство, около 4-5% – БАР, 5-6% – нарушения сна, менее чем у 2% выявлена шизофрения. Почти у половины испытуемых обнаружен дефицит витамина D, у 30-31% – диабет, у 60-65% – увеличение плазменных концентраций липидов (холестерина и триглицеридов) и кровяного давления, у 36-40% – рефлюкс. В модели пропорциональных рисков Кокса было выявлено, что у людей, принимавших эргокальциферол, риск суицида или самоповреждений был ниже на 48,8% по сравнению с контрольной группой, а у принимавших 25 ОН-холекальциферол – на 44,8% ниже по сравнению с контрольной группой. Риск совершения суицида был значительно выше при концентрации холекальциферолов менее 20 нг/мл плазмы крови. Пол на результаты не влиял [58].

Очень интересным является сообщение о наличии связи у мужчин, но не женщин, полиморфизма гена цитохрома *CYP24A1* (*rs6013897*), участвующего в инактивации 1,25-дигидроскихолекальциферола, полиморфизм *rs6013897* которого снижает плазменные концентрации 1,25-дигидроскихолекальциферола, с попытками самоубийства и низкими плазменными концентрациями витамина D [59]. Нами обнаружена только одна публикация, посвящённая изучению связи генных полиморфизмов с концентрациями витамина D в крови и риском совершения суицида.

Профилактика суицидов литием. Прекращение приёма солей лития связано с повышенным риском самоубийства [60]. Напротив, как подтверждается недавним мета-анализом, соли лития оказывают значительное влияние на снижение попыток самоубийства и смертей в результате самоубийств по сравнению с антидепрессантами или другими стабилизаторами настроения в группах населения с биполярной депрессией. Длительное лечение солями лития снижает попытки самоубийства примерно на 10% и смертность от самоубийств примерно на 20%. Допустимо комбинировать соли лития и антидепрессант для подавления СП с целью уменьшения суицидальных мыслей до появления симптомов депрессии. Эффективность солей лития в профилактике само-

were found to be vitamin D deficient, 30-31% had diabetes, 60-65% had an increase in plasma lipids (cholesterol and triglycerides) and blood pressure, and 36-40% had reflux. In the Cox proportional risk model, it was found that people taking ergocalciferol had a 48.8% lower risk of suicide or self-harm compared to the control group, and 44.8% lower for those taking 25 OH-cholecalciferol compared to the control group. The risk of committing suicide was significantly higher at cholecalciferol concentrations of less than 20 ng/ml of blood plasma. Gender did not influence the results [58].

Very interesting is the report on the presence of an association in men, but not women, of a polymorphism of the cytochrome *CYP24A1* gene (*rs6013897*), which is involved in the inactivation of 1,25-dihydrocholecalciferol, the *rs6013897* polymorphism of which reduces plasma concentrations of 1,25-dihydrocholecalciferol, with suicide attempts, and low plasma concentrations of vitamin D [59]. We found only one publication devoted to the study of the relationship of gene polymorphisms with vitamin D concentrations in the blood and the risk of suicide.

Lithium suicide prevention. Discontinuation of lithium salts is associated with an increased risk of suicide [60]. On the contrary, as confirmed by a recent meta-analysis, lithium salts have a significant effect on reducing suicide attempts and deaths due to suicide compared with antidepressants or other mood stabilizers in populations with bipolar depression. Long-term treatment with lithium salts reduces suicide attempts by about 10% and suicide mortality by about 20%. It is acceptable to combine lithium salts and an antidepressant to suppress SB in order to reduce suicidal thoughts before the onset of depressive symptoms. The effectiveness of lithium salts in suicide prevention depends on the concentration of Li^+ in the blood during long-term treatment [61]. The range of effective lithium concentrations is 0.6-1.0 mM in serum, and more than 1.5 mM can be toxic. It has been established that serum lithium concentrations of 1.5-2.0 mM can have a moderate and reversible toxic effect on the kidneys, liver, heart, and glands [62]. Therefore, when treating with lithium

убийств зависит от концентрации Li^+ в крови при долгосрочном лечении [61]. Диапазон эффективных концентраций лития составляет 0,6-1,0 мМ в сыворотке, а более 1,5 мМ может быть токсичным. Установлено, что концентрации лития в сыворотке 1,5-2,0 мМ могут оказывать умеренное и обратимое токсическое воздействие на почки, печень, сердце и железы [62]. Поэтому при лечении солями лития необходим мониторинг концентрации Li^+ в крови.

В результате мета-анализа, объединившего сведения о 216918 депрессивных больных, получавших соли лития, был сделан вывод, что их длительный приём уменьшает риск самоубийства в большей степени, чем кратковременный приём. Авторы считают, что литий имеет собственное антисуицидальное свойство, независимое от его доказанной эффективности как стабилизатора настроения [63]. В другом мета-анализе 48 рандомизированных контролируемых исследований (6674 участника), по сравнению с плацебо литий был связан со снижением риска самоубийств и общим количеством смертей у пациентов с однополярной депрессией [64]. Мета-анализ 12 исследований с участием 2578 участников, в который были включены исключительно люди с БАР, и те, в которых участвовали пациенты со смешанными аффективными диагнозами и применяли соли лития, завершился выводом об отсутствии убедительных данных, что литий эффективен как средство профилактики самоубийств или СП [65]. Противоречивый результат этих мета-анализов, очевидно, связан с тем, что авторы исследовали антисуицидальную эффективность солей лития в разных целевых группах. А в последнем мета-анализе Z. Nabi и коллег (2022) группа была нозологически разнородной. В подтверждение этого вывода можно привести мета-анализ исследований, в основном 1970-1980-м гг., в котором было показано, что литий эффективен в профилактике суицидов при однополярной и биполярной депрессии, особенно депрессии с меланхолией и бредовой депрессией и снижает смертность от других причин. Поэтому авторы исследования пришли к выводу, что литий является эффективным профилактическим средством для тщательно отобранных пациентов с униполярной депрессией и безопасен при регулярном тщательном мониторинге уровне лития в плазме. Также они полагают, что возникновение двух эпизодов депрессии в течение 5 лет является обязательным для начала профилактики литием, особенно при тяжёлой депрессии с психоти-

salts, monitor control of the concentration of Li^+ in the blood is necessary.

As a result of a meta-analysis that combined data on 216,918 depressive patients who received lithium salts, it was concluded that their long-term use reduces the risk of suicide to a greater extent than short-term use. The authors believe that lithium has its own anti-suicidal property, independent of its proven effectiveness as a mood stabilizer [63]. In another meta-analysis of 48 randomized controlled trials (6674 participants), compared with placebo, lithium was associated with a reduced risk of suicide and overall death in patients with unipolar depression [64]. A meta-analysis of 12 studies involving 2578 participants that included only people with bipolar disorder and those that included patients with mixed affective diagnoses and used lithium salts concluded that there was no convincing evidence that lithium is effective in preventing suicide or SB [65]. The conflicting result of these meta-analyses is apparently due to the fact that the authors investigated the anti-suicidal efficacy of lithium salts in different target groups. And in the latest meta-analysis by Z. Nabi and colleagues (2022), the group was nosologically heterogeneous. This conclusion can be supported by a meta-analysis of studies, mainly from the 1970s and 1980s, which showed that lithium is effective in preventing suicide in unipolar and bipolar depression, especially depression with melancholia and delusional depression, and reduces mortality. from other reasons. Therefore, the authors of the study concluded that lithium is an effective prophylactic in carefully selected patients with unipolar depression and is safe when plasma lithium levels are closely monitored on a regular basis. They also suggest that the occurrence of two episodes of depression within 5 years is mandatory for the initiation of lithium prophylaxis, especially in severe depression with psychotic features and a high risk of suicide. Lithium prophylaxis may also be recommended after a single severe episode of depression with a high risk of suicide [66].

The absence of an anti-suicidal effect of lithium salts may be due to the choice of the drug. For example, in a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical

ческими особенностями и высоким суицидальным риском. Профилактика литием может быть рекомендована также после единичного тяжёлого эпизода депрессии с высоким риском суицида [66].

Отсутствие антисуицидального эффекта солей лития может быть связано с выбором препарата. Например, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании эффективность лития оценивалась в сравнении с плацебо при обычном лечении у 519 военных ветеранов США (средний возраст 42 года) с БАР или депрессией, недавно совершивших суицид, которые получали карбонат лития пролонгированного действия, начиная с 600 мг/сут или плацебо. В процессе наблюдения 127 участников (24,5%) совершили повторный суицид – 65 в группе, получавшей литий, и 62 – в группе плацебо. Поэтому исследование было прекращено досрочно по причине отсутствия эффекта. Однако средние концентрации Li^+ через 3 месяца лечения составили 0,54 ммоль/л у пациентов с БАР и 0,46 ммоль/л у пациентов с тяжёлым депрессивным расстройством, то есть, концентрации Li^+ в крови не достигли терапевтического уровня, возможно потому, что была использована пролонгированная лекарственная форма, фармакокинетика которой не позволила создать в крови достаточных концентраций для получения антисуицидального эффекта. Очевидно, что карбонат лития в этом случае не мог оказаться эффективным средством профилактики суицида [67].

В прямом исследовании изучения связи солей лития в сопоставлении с вальпроатом с риском самоубийства в зависимости от диагноза среди военных ветеранов США с БАР и без него у лиц с БАР активный приём лития не был связан с риском самоубийства. Но у лиц, прекративших приём лития, риск суицида значимо увеличивался через 180 дней после прекращения лечения. У лиц без БАР приём лития был связан с незначительным или значительным снижением риска совершения суицида в течение одного года [67].

Как следует из анализа процитированных исследований, авторы предлагают контролировать концентрацию солей лития в крови. Исходя из результатов наблюдения 199 пациентов в возрасте 20 и более лет (из них 31 с попытками суицида, 21 с самоповреждением и 147 пациентов – контрольная группа и все остальные пациенты не были больны шизофренией и не принимали солей лития), у пациентов с попытками суицида, мужчин, но не женщин, концентрации лития были значительно ниже, чем у пациен-

trial, the efficacy of lithium was compared with placebo in conventional treatment in 519 U.S. military veterans (mean age 42 years) with bipolar disorder or depression who had recently committed suicide and were receiving long-acting lithium carbonate, starting at 600 mg/day or placebo. During follow-up, 127 participants (24.5%) committed re-suicide – 65 in the lithium group and 62 in the placebo group. Therefore, the study was terminated early due to lack of effect. However, the mean concentrations of Li^+ after 3 months of treatment were 0.54 mmol/l in patients with bipolar disorder and 0.46 mmol/l in patients with severe depressive disorder, that is, the concentrations of Li^+ in the blood did not reach the therapeutic level, possibly because a prolonged dosage form was used, the pharmacokinetics of which did not allow creating sufficient concentrations in the blood to obtain an anti-suicidal effect. Obviously, lithium carbonate in this case could not be an effective means of preventing suicide [67].

In a head-to-head study investigating the association of lithium salts versus valproate with risk of suicide by diagnosis among U.S. military veterans with and without bipolar disorder, active lithium intake was not associated with suicide risk in individuals with bipolar disorder. But in individuals who stopped taking lithium, the risk of suicide increased significantly 180 days after stopping treatment. In individuals without bipolar disorder, lithium intake was associated with a slight or significant reduction in the risk of suicide within one year [67].

As follows from the analysis of the cited studies, the authors propose to control the concentration of lithium salts in the blood. Based on the results of observation of 199 patients aged 20 years and over (31 of them with suicide attempts, 21 with self-harm and 147 patients in the control group and all other patients were not ill with schizophrenia and did not take lithium salts), in patients with attempts suicide, men but not women, lithium concentrations were significantly lower than in control patients [68].

This leads to the conclusion that the content of lithium in drinking water should be associated with the frequency of suicide

тов группы контроля [68].

Отсюда следует вывод, что содержание лития в питьевой воде должно быть связано с частотой совершения суицидов в популяции в целом, и тому есть подтверждения. В Японии средние стандартизированные коэффициенты смертности от самоубийств за 7 лет с 2010 по 2016 гг. были сопоставлены со средними концентрациями лития в питьевой воде 808 городов и округов. Скорректированная регрессионная модель выявила значимую обратную связь концентраций лития в питьевой воде с частотой суицидов как без разделения по полу, так и в мужской, но не женской популяции. Ни доля жителей, которые продолжали жить в том же городе, ни потребление бутилированной воды не изменили связь между уровнями лития в воде и числом самоубийств. С более низким уровнем суицидов были связаны концентрации лития в воде 30 мкг/л или более независимо от того, водопроводная это вода, или бутилированная [69]. Напоминаем, что ПДК лития в питьевой воде в России составляет 0,03 мг/л, то есть, 30 мкг/л.

Это исследование было продолжено в период с марта 2018 по июнь 2021 гг. В него было включено 12 суицидентов и 16 не самоубийц, которые были обследованы или вскрыты в Токийском офисе судмедэкспертизы. Концентрация лития в жидких средах у них была измерена дважды с помощью масс-спектрометрии, и была ниже у самоубийц (в среднем – $0,50 \pm 0,04$ мкг/л), чем у не самоубийц (в среднем – $0,92 \pm 0,07$ мкг/л). Статистический анализ ANCOVA выявил, что смерть от суицида была значительно связана с более низкой концентрацией лития и что даже микродозы лития связаны со смертью от суицида [70].

Механизм профилактического действия солей лития в отношении самоубийства при наличии «импульсивно-агрессивного» эндотипа можно объяснить влиянием на генетические варианты киназы-3 гликогенсинтазы, ингибируемой Li^+ [71]. Киназа-3 гликогенсинтазы влияет на активность более 50 белков. Предполагается, что депрессия может быть связана с нарушением ингибирующего контроля киназы-3 гликогенсинтазы, а мания – с гиперстимуляцией киназы-3 гликогенсинтазы [72].

Перспектива профилактики суицидов эбселеном (SPI-1005). Эбселен (2-Фенил-1,2-бензоселеназол-3 (2H)-он) – селенорганическое соединение антиоксидант, имитирующий действие глутатионпероксидазы. Находится во второй фазе испытаний как препарат для лечения и профилактики потери слуха, бо-

in the population as a whole, and there is evidence for this. In Japan, the average standardized mortality rates from suicide for 7 years from 2010 to 2016 were compared with the average concentrations of lithium in drinking water of 808 cities and counties. The adjusted regression model revealed a significant inverse relationship between the concentrations of lithium in drinking water and the frequency of suicides, both without separation by sex and in the male but not female population. Neither the proportion of residents who continued to live in the same city nor the consumption of bottled water changed the relationship between lithium levels in water and suicide rates. Lithium concentrations in water of 30 $\mu\text{g/L}$ or more have been associated with lower suicide rates, whether tap water or bottled water [69]. We remind you that Maximum Permissible Concentration (MPC) of lithium in drinking water in Russia is 0.03 mg/l, that is, 30 $\mu\text{g/l}$.

This study was run between March 2018 and June 2021. It included 12 suicidal and 16 non-suicidal individuals who were examined or autopsied at the Tokyo Medical Examiner's Office. The concentration of lithium in their liquid media was measured twice using mass spectrometry, and was lower in suicides (average – $0.50 \pm 0.04 \mu\text{g/l}$) than in non-suicides (average – $0.92 \pm 0.07 \mu\text{g/L}$). ANCOVA statistical analysis found that death by suicide was significantly associated with lower lithium concentrations and that even microdoses of lithium were associated with death by suicide [70].

The mechanism of the preventive action of lithium salts in relation to suicide in the presence of an “impulsive-aggressive” endophenotype can be explained by the effect on the genetic variants of glycogen synthase kinase-3, inhibited by Li^+ [71]. Glycogen synthase kinase-3 influences the activity of more than 50 proteins. It is assumed that depression may be associated with a violation of the inhibitory control of glycogen synthase kinase-3, and mania, with hyperstimulation of glycogen synthase kinase-3 [72].

Ebselen's Suicide Prevention Perspective (SPI-1005). Ebselen (2-Phenyl-1,2-benzoselenazol-3 (2H)-one) is an organoselenium antioxidant compound that mimics the action of glutathione peroxidase.

лезни Меньера и тяжёлого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2 [73]. В 2020 г. завершена вторая фаза испытаний эбселена как нового эффективного средства лечения БАП [74]. В процесс изучения фармакологических свойств препарата был выявлен эффект сильного ингибирования инозитолмонофосфатазы [75]. Как полагают, этот фермент является ключевой мишенью Li^+ у больных с депрессивными расстройствами. В экспериментах на животных эбселен оказывал влияние на серотониновую систему, похожее на воздействие Li^+ [73]. Кроме того, эбселен ингибирует ацетилхолинэстеразу [76] и снижает образование белка-предшественника β -амилоида и β -секретазы (ключевой фермент образования β -амилоида) у пациентов с болезнью Альцгеймера [77]. В экспериментах на животных у эбселена был выявлен эффект подавления импульсивного поведения, реализуемый через блокаду серотониновых рецепторов 5-HT_{2A} [78]. Подавление импульсивного поведения несколько ранее было обнаружено в контролируемом плацебо эксперименте на 20 здоровых добровольцах, выполнявших Кембриджское задание по азартным играм (CGT) и задание, требовавшее обнаружения эмоциональных выражений лица [79]. Учитывая фармакологические и поведенческие эффекты эбселена, а также его хорошую эффективность при БАП, можно предполагать, что он окажется эффективным и относительно безопасным средством профилактики суицидов.

Обсуждение и рекомендации

Очевидно, что наиболее безопасной и хорошо контролируемой лабораторными средствами диагностики, с точки зрения фармакологии, является социальная профилактика холекальциферолами, позволяющая решить и ряд других задач – ранняя профилактика и замедление развития возрастного остеопороза [80-82], онкопатологии молочных желёз [83-85], тела матки и яичников, лёгких [86], простаты [85, 86], рака кожи [87, 88] и её связанного с гликированием возрастного старения [89], гипертонической болезни [90]. Следует учесть, что дефицит холекальциферолов испытывает не менее 82,5% населения планеты и специалистами расценивается как метаболическая пандемия [90]. Тогда как при исследовании, проводившемся в период с 2013 по 2014 гг. и охватившем в общей численности 1197 человек, дефицит 25-гидроксихолекальциферола в сыворотке крови оказался положительно связан с симптомами депрессии у пожилых людей [91].

В целевой группе депрессивных больных про-

It is in the second phase of trials as a drug for the treatment and prevention of hearing loss, Meniere's disease and severe acute respiratory syndrome caused by SARS-CoV-2 coronavirus [73]. In 2020, the second phase of trials of ebselen as a new effective treatment for bipolar disorder was completed [74]. In the process of studying the pharmacological properties of the drug, the effect of strong inhibition of inositol monophosphatase was revealed [75]. This enzyme is believed to be a key target for Li^+ in patients with depressive disorders. In animal experiments, ebselen had a similar effect to Li^+ on the serotonin system [73]. In addition, ebselen inhibits acetylcholinesterase [76] and reduces the formation of β -amyloid precursor protein and β -secretase (the key enzyme of β -amyloid formation) in patients with Alzheimer's disease [77]. In experiments on animals, Ebselen showed the effect of suppressing impulsive behavior through the blockade of 5-HT_{2A} serotonin receptors [78]. Suppression of impulsive behavior was found somewhat earlier in a placebo-controlled experiment with 20 healthy volunteers who completed the Cambridge Gambling Task (CGT) and a task that required the detection of emotional facial expressions [79]. Given the pharmacological and behavioral effects of ebselen, as well as its good efficacy in bipolar disorder, it can be assumed that it will be an effective and relatively safe means of preventing suicide.

Discussion and recommendations

Obviously, from the point of view of pharmacology, the safest and most well-controlled laboratory means of diagnostics is social prevention with cholecalciferols, which allows solving a number of other tasks – early prevention and slowing down the development of age-related osteoporosis [80-82], oncopathology of the mammary glands [83-85], uterine and ovarian bodies, lungs [86], prostate [85, 86], skin cancer [87, 88] and age-related aging associated with glycation [89], hypertension [90]. It should be taken into account that cholecalciferol deficiency is experienced by at least 82.5% of the world's population and is regarded by experts as a metabolic pandemic [90]. Whereas in a study conducted between 2013 and 2014. and covering a total of 1197 people, serum 25-hydroxy-

филактику суицидов допустимо проводить с помощью длительного приёма солей лития под мониторингом плазменных концентраций Li⁺ и функции почек. И то, и другое необходимо в связи с риском развития литиевого нефроза – редкого, но тяжёлого осложнения длительного приёма солей лития или их случайной, или намеренной передозировки, как попытки суицида у депрессивных больных [92].

Заключение

Исходя из изложенного, современное состояние медикаментозной профилактики суицидов можно представить следующей схемой (рис. 1). При этом очевидно, что как долгосрочная социальная профилактика суицида, так долгосрочная клиническая профилактика суицида должна осуществляться одними и теми же средствами в целевых группах, определяемых категориями DSM-V. И только лабораторно контролируемый профилактический приём холе- или эргокальциферолов и контроль содержания ионов лития в питьевой воде на водозаборных станциях можно отнести к популяционной профилактике суицидов.

cholecalciferol deficiency was positively associated with depressive symptoms in the elderly [91].

In the target group of depressed patients, suicide prevention can be carried out with the help of long-term intake of lithium salts under monitor control of plasma concentrations of Li⁺ and kidney function. Both are necessary due to the risk of developing lithium nephrosis, a rare but severe complication of long-term use of lithium salts or their accidental or intentional overdose, as is suicide attempts in depressed patients [92].

Conclusion

Based on the foregoing, the current state of drug prevention of suicides can be represented by the following scheme (Fig. 1). At the same time, it is clear that both long-term social prevention of suicide and long-term clinical prevention of suicide should be carried out by the same means in the target groups defined by the DSM-V categories.



Рис. / Fig. 1. Схема медикаментозной профилактики суицидов / The scheme of medicamentous prevention of suicide.

Анализ фармакологического спектра средств, эффективно предотвращающих совершение суицидов, и известные рациональные сведения об их биологической активности, приводят к выводу, что шизофреническое и депрессивное расстройства личности коморбидны СП, но их прямой патогенетической связи с суицидальностью нет. Иначе для профилактики суицида было бы достаточно купирования острой фазы психоза, а суициды совершались бы в его развёрнутой стадии, но не после того, как бред и галлюциноз оказались купированы, а больной начал относиться критично к своему состоянию. Из этого следует, что профилактика суицидов требует создания контролирующей структуры, в том числе, с применением цифровых вычислительных средств с целью создания регистра лиц, потенциально способных совершить суицид. В частности, таким средством могут быть технологии искусственного интеллекта и анализа больших данных для оперативного отслеживания триггерных запросов в сети интернет и с помощью средств мобильной связи. Регистр потенциальных суицидентов и лиц, уже имевших нелетальную попытку суицида, может решить ряд проблем.

Во-первых, это поможет устранить страх постановки на учёт как психически больных тех пациентов, у которых ПР нет, а суицидальный фенотип есть.

Во-вторых, может стать юридическим основанием для проведения превентивной профилактики совершения при негласном или клиническом выявлении суицидального фенотипа.

В-третьих, сформировать целевой контингент для проведения профилактики кустовым способом.

Проведённый анализ литературы, посвящённый проблеме профилактики совершения суицидов, позволяет сделать *выводы*, что для активной эффективной профилактики суицидов необходимо:

1) потенциальных суицидентов квалифицировать в однородные группы;

2) создать контролирующие структуры, в том числе, с применением цифровых вычислительных средств с целью создания регистра лиц, потенциально способных совершить суицид. В частности, таким средством могут быть технологии искусственного интеллекта и анализа больших данных для оперативного отслеживания триггерных запросов в сети интернет и с помощью средств мобильной связи.

And only laboratory-controlled prophylactic intake of chole- or ergocalciferols and control of the content of lithium ions in drinking water at water intake stations can be attributed to population suicide prevention.

An analysis of the pharmacological spectrum of drugs that effectively prevent suicide, and the known rational information about their biological activity, lead to the conclusion that schizophrenic and depressive personality disorders are comorbid with SB, but there is no direct pathogenetic connection with suicidality.

Otherwise, for the prevention of suicide, it would be enough to stop the acute phase of psychosis, and suicides would be committed in its advanced stage, but not after delirium and hallucinosis were stopped, and the patient began to be critical of his condition. It follows from this that suicide prevention requires the creation of a control structure, including the use of digital computing tools in order to create a register of persons potentially capable of committing suicide. In particular, such a tool can be artificial intelligence technologies and big data analysis for prompt tracking of trigger requests on the Internet and using mobile communications. A register of potential suicides and individuals who have already had a non-fatal suicide attempt can allow a number of problems. Firstly, it will help eliminate the fear of registering as mentally ill those patients who do not have a MD, but have a suicidal phenotype. Secondly, it can become a legal basis for carrying out preventive prevention of commission in case of secret or clinical detection of a suicidal phenotype. Thirdly, to form a target contingent for carrying out prevention by the cluster method.

The analysis of the literature on the problem of suicide prevention allows us to conclude that for active effective suicide prevention it is necessary:

1) qualify potential suicide attempters into homogeneous groups;

2) create control structures, including with the use of digital computing tools in order to create a register of persons potentially capable of committing suicide. In particular, such a tool can be artificial intelligence technologies and big data analysis for prompt tracking of trigger requests on the Internet and using mobile communications.

Литература / References:

- Niculescu A.B., Le-Niculescu H., Levey D.F., Phalen P.L., Dainton H.L., Roseberry K., Niculescu E.M., Niezer J.O., Williams A., Graham D.L., Jones T.J., Venugopal V., Ballew A., Yard M., Gelbart T., Kurian S.M., Shekhar A., Schork N.J., Sandusky G.E., Salomon D.R. Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Mol. Psychiatry*. 2017; 22 (9): 1250-1273. DOI: 10.1038/mp.2017.128
- Bachmann S. Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018; 15(7): 1425. DOI: 10.3390/ijerph15071425
- De Berardis D., Vellante F., Pettorusso M., Lucidi L., Tambelli A., Di Muzio I., Gianfelice G., Ventriglio A., Fornaro M., Serafini G., Pompili M., Perna G., Fraticelli S., Martinotti G., di Giannantonio M. Suicide and genetic biomarkers: toward personalized tailored-treatment with lithium and clozapine. *Curr Pharm Des*. 2021; 27 (30): 3293-3304. DOI: 10.2174/1381612827666210603143353
- Козлов В.А., Голенков А.В., Сапожников С.П. Роль генома в суицидальном поведении (обзор литературы). *Суицидология*. 2021; 12 (1): 3-22. [Kozlov V.A., Golenkov A.V., Sapozhnikov S.P. The role of the genome in suicidal behavior (literature review). *Suicidologia / Suicidologiya*. 2021; 12 (1): 3-22.] (In Russ / Engl) DOI: 10.32878/suiciderus.21-12-01(42)-3-22
- Griffin L., Hosking W., Gill P.R., Shearson K., Ivey G., Sharples J. The gender paradox: understanding the role of masculinity in suicidal ideation. *Am J Mens Health*. 2022 Sep-Oct; 16 (5): 15579883221123853. DOI: 10.1177/15579883221123853
- van Heeringen K., Mann J.J. The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry*. 2014 Jun; 1 (1): 63-72. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)70220-2
- Ernst C., Mechawar N., Turecki G. Suicide neurobiology. *Prog Neurobiol*. 2009 Dec; 89 (4): 315-333. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.09.001
- Sobanski T., Peikert G., Kastner U.W., Wagner G. Suicidal behavior-advances in clinical and neurobiological research and improvement of prevention strategies. *World J Psychiatry*. 2022 Sep 19; 12 (9): 1115-1126. DOI: 10.5498/wjp.v12.i9.1115
- Zalsman G., Hawton K., Wasserman D., van Heeringen K., Arensman E., Sarchiapone M., Carli V., Höschl C., Barzilay R., Balazs J., Purebl G., Kahn J.P., Sáiz P.A., Lipsicas C.B., Bobes J., Cozman D., Hegerl U., Zohar J. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2016 Jul; 3 (7): 646-659. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30030-X
- Hawkins E.M., Coryell W., Leung S., Parikh S.V., Weston C., Nestadt P., Numberger J.I.Jr., Kaplin A., Kumar A., Farooqui A.A., El-Mallakh R.S. National network of depression centers suicide prevention task group. Effects of somatic treatments on suicidal ideation and completed suicides. *Brain Behav*. 2021; 11 (11): e2381. DOI: 10.1002/brb3.2381
- Girgis R.R. The neurobiology of suicide in psychosis: A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2020; 34 (8): 811-819. DOI: 10.1177/0269881120936919
- Limosin F., Loze J.Y., Philippe A., Casadebaig F., Rouillon F. Ten-year prospective follow-up study of the mortality by suicide in schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 2007; 94 (1-3): 23-28. DOI: 10.1016/j.schres.2007.04.031
- Pompili M., Orsolini L., Lamis D.A., Goldsmith D.R., Nardella A., Falcone G., Corigliano V., Luciano M., Fiorillo A. Suicide Prevention IN SCHIZOPHRENIA: DO Long-Acting Injectable Antipsychotics (LAIs) have a role? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017; 16 (4): 454-462. DOI: 10.2174/1871527316666170223163629
- Madsen T., Karstoft K.I., Secher R.G., Austin S.F., Nordentoft M. Trajectories of suicidal ideation in patients with first-episode psychosis: secondary analysis of data from the OPUS trial. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3 (5): 443-450. DOI: 10.1016/S2215-0366(15)00518-0
- Fuller-Thomson E., Hollister B. Schizophrenia and suicide attempts: findings from a representative community-based Canadian SAMPLE. *Schizophr Res Treatment*. 2016; 3165243. DOI: 10.1155/2016/3165243
- Huang C.Y., Fang S.C., Shao Y.J. Comparison of long-acting injectable antipsychotics with oral antipsychotics and suicide and all-cause mortality in patients with newly diagnosed schizophrenia. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (5): e218810. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8810. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2022; 5 (4): e2210829.
- Wasserman D., Rihmer Z., Rujescu D., Sarchiapone M., Sokolowski M., Titelman D., Zalsman G., Zemishlany Z., Carli V. Az Európai Pszichiátriai Szövetség (European Psychiatric Association, EPA) útmutatója az öngyilkosság kezelésére és megelőzésére [The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention]. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2012; 14 (2): 113-136. (In Hungarian)
- Mars B., Heron J., Klonsky E.D., Moran P., O'Connor R.C., Tilling K., Wilkinson P., Gunnell D. Predictors of future suicide attempt among adolescents with suicidal thoughts or non-suicidal self-harm: a population-based birth cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2019 Apr; 6 (4): 327-337. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30030-6
- Зотов П.Б., Уманский С.М., Уманский М.С. Необходимость и сложности суицидологического учета. *Академический журнал Западной Сибири*. 2010; 4: 48. [Zotov P.B., Umansky S.M., Umansky M.S. Necessity and difficulties of suicidal accounting. *Academic Journal of West Siberia / Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri*. 2010; 4: 48.] (In Russ)
- Суицидальные и несуйцидальные самоповреждения подростков / Коллективная монография. Под редакцией проф. П.Б. Зотова. Тюмень: Вектор Бук, 2021. 472 с. ISBN 978-5-91409-537-3 [Suicidal and non-suicidal self-harm of adolescents / Collective monograph. Edited by Prof. P.B. Zotov. Tyumen: Vector Book, 2021. 472 p. ISBN 978-5-91409-537-3] (In Russ)
- Miller J.N., Black D.W. Bipolar disorder and suicide: a review. *Curr Psychiatry Rep*. 2020; 22 (2): 6. DOI: 10.1007/s11920-020-1130-0
- Turecki G., Brent D.A., Gunnell D., O'Connor R.C., Oquendo M.A., Pirkis J., Stanley B.H. Suicide and suicide risk. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5 (1): 74. DOI: 10.1038/s41572-019-0121-0
- Mann J.J., Michel C.A., Auerbach R.P. Improving suicide prevention through evidence-based strategies: a systematic review. *Am J Psychiatry*. 2021; 178 (7): 611-624. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20060864
- Berman R.M., Cappiello A., Anand A., Oren D.A., Heninger G.R., Charney D.S., Krystal J.H. Antidepressant

- effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000; 47 (4): 351-354. DOI: 10.1016/s0006-3223(99)00230-9
25. McIntyre R.S., Carvalho I.P., Lui L.M.W., Majeed A., Masand P.S., Gill H., Rodrigues N.B., Lipsitz O., Coles A.C., Lee Y., Tamura J.K., Iacobucci M., Phan L., Nasri F., Singhal N., Wong E.R., Subramaniapillai M., Mansur R., Ho R., Lam R.W., Rosenblat J.D. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020; 276: 576-584. DOI: 10.1016/j.jad.2020.06.050
 26. Hochschild A., Grunebaum M.F., Mann J.J. The rapid anti-suicidal ideation effect of ketamine: A systematic review. *Prev Med*. 2021; 152 (Pt 1): 106524. DOI: 10.1016/j.ypmed.2021.106524
 27. Xiong J., Lipsitz O., Chen-Li D., Rosenblat J.D., Rodrigues N.B., Carvalho I., Lui L.M.W., Gill H., Narsi F., Mansur R.B., Lee Y., McIntyre R.S. The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2021; 134: 57-68. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.038
 28. Zanos P., Gould T.D. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry*. 2018; 23 (4): 801-811. DOI: 10.1038/mp.2017.255
 29. Bartoli F., Riboldi I., Crocamo C., Di Brita C., Clerici M., Carrà G. Ketamine as a rapid-acting agent for suicidal ideation: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 77: 232-236. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.03.010
 30. Lapidus K.A., Levitch C.F., Perez A.M., Brallier J.W., Parides M.K., Soleimani L., Feder A., Iosifescu D.V., Charney D.S., Murrough J.W. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014; 76 (12): 970-976. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.03.026
 31. Price R.B., Iosifescu D.V., Murrough J.W., Chang L.C., Al Jurdi R.K., Iqbal S.Z., Soleimani L., Charney D.S., Foulkes A.L., Mathew S.J. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2014; 31 (4): 335-343. DOI: 10.1002/da.22253
 32. Grunebaum M.F., Galfalvy H.C., Choo T.H., Keilp J.G., Moitra V.K., Parris M.S., Marver J.E., Burke A.K., Milak M.S., Sublette M.E., Oquendo M.A., Mann J.J. Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2018; 175 (4): 327-335. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17060647
 33. Wilkinson S.T., Ballard E.D., Bloch M.H., Mathew S.J., Murrough J.W., Feder A., Sos P., Wang G., Zarate C.A.Jr., Sanacora G. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2018; 175 (2): 150-158. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17040472
 34. Fava M., Freeman M.P., Flynn M., Judge H., Hoepfner B.B., Cusin C., Ionescu D.F., Mathew S.J., Chang L.C., Iosifescu D.V., Murrough J., Debattista C., Schatzberg A.F., Trivedi M.H., Jha M.K., Sanacora G., Wilkinson S.T., Papakostas G.I. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry*. 2020; 25 (7): 1592-1603. DOI: 10.1038/s41380-018-0256-5
 35. Murrough J.W., Iosifescu D.V., Chang L.C., Al Jurdi R.K., Green C.E., Perez A.M., Iqbal S., Pillemer S., Foulkes A., Shah A., Charney D.S., Mathew S.J. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013; 170 (10): 1134-1142. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13030392
 36. Murrough J.W., Perez A.M., Pillemer S., Stern J., Parides M.K., aan het Rot M., Collins K.A., Mathew S.J., Charney D.S., Iosifescu D.V. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2013; 74 (4): 250-256. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.06.022
 37. Lengvenyte A., Olié E., Courtet P. Suicide has many faces, so does ketamine: a narrative review on ketamine's antisuicidal actions. *Curr Psychiatry Rep*. 2019; 21 (12): 132. DOI: 10.1007/s11920-019-1108-y
 38. Singh J.B., Fedgchin M., Daly E., Xi L., Melman C., De Bruecker G., Tadic A., Sienaert P., Wiegand F., Manji H., Drevets W.C., Van Nueten L. Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: a double-blind, double-randomization, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2016; 80 (6): 424-431. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.10.018
 39. Zanos P., Gould T.D. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry*. 2018; 23 (4): 801-811. DOI: 10.1038/mp.2017.255
 40. Dean R.L., Marquardt T., Hurducas C., Spyridi S., Barnes A., Smith R., Cowen P.J., McShane R., Hawton K., Malhi G.S., Geddes J., Cipriani A. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 10 (10): CD011611. DOI: 10.1002/14651858.CD011611.pub3
 41. Stahl S.M. Mechanism of action of ketamine. *CNS Spectr*. 2013; 18 (4): 171-174. DOI: 10.1017/S109285291300045X
 42. Menon V., Varadharajan N., Faheem A., Andrade C. ketamine vs electroconvulsive therapy for major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2023; e230562. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2023.0562
 43. Rhee T.G., Shim S.R., Forester B.P., Nierenberg A.A., McIntyre R.S., Papakostas G.I., Krystal J.H., Sanacora G., Wilkinson S.T. efficacy and safety of ketamine vs electroconvulsive therapy among patients with major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022; 79 (12): 1162-1172. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.3352
 44. Meltzer H.Y., Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry*. 1995; 152 (2): 183-190. DOI: 10.1176/ajp.152.2.183
 45. Masdrakis V.G., Baldwin D.S. Prevention of suicide by clozapine in mental disorders: systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023; 69: 4-23. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2022.12.011
 46. Zalsman G., Hawton K., Wasserman D., van Heeringen K., Arensman E., Sarchiapone M., Carli V., Höschl C., Barzilay R., Balazs J., Purebl G., Kahn J.P., Sáiz P.A., Lipsicas C.B., Bobes J., Cozman D., Hegerl U., Zohar J. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic

- review. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3 (7): 646-659. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30030-X
47. Meltzer H.Y., Alphas L., Green A.I., Altamura A.C., Anand R., Bertoldi A., Bourgeois M., Chouinard G., Islam M.Z., Kane J., Krishnan R., Lindenmayer J.P., Potkin S. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). International Suicide Prevention Trial Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60 (1): 82-91. DOI: 10.1001/archpsyc.60.1.82
 48. Glick I.D., Zaninelli R., Hsu C., Young F.K., Weiss L., Gunay I., Kumar V. Patterns of concomitant psychotropic medication use during a 2-year study comparing clozapine and olanzapine for the prevention of suicidal behavior. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 (5): 679-685. DOI: 10.4088/jcp.v65n0513
 49. Bastiampillai T., Tonnu O., Tibrewal P., Dhillon R. Why not clozapine for the patient with schizophrenia at risk of suicide? *Asian J Psychiatr*. 2017; 26: 6-7. DOI: 10.1016/j.ajp.2016.12.008
 50. De Berardis D., Vellante F., Pettorusso M., Lucidi L., Tambelli A., Di Muzio I., Gianfelice G., Ventriglio A., Fornaro M., Serafini G., Pompili M., Perna G., Fraticelli S., Martinotti G., di Giannantonio M. Suicide and Genetic Biomarkers: Toward Personalized Tailored-treatment with Lithium and Clozapine. *Curr Pharm Des*. 2021; 27 (30): 3293-3304. DOI: 10.2174/1381612827666210603143353
 51. Taipale H., Mittendorfer-Rutz E., Alexanderson K., Majak M., Mehtälä J., Hoti F., Jedenius E., Enksson D., Leval A., Sermon J., Tanskanen A., Tiihonen J. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018; 197: 274-280. DOI: 10.1016/j.schres.2017.12.010
 52. Tariq M.M., Streeten E.A., Smith H.A., Sleemi A., Khabazghazvini B., Vaswani D., Postolache T.T. Vitamin D: a potential role in reducing suicide risk? *Int J Adolesc Med Health*. 2011; 23 (3): 157-165. DOI: 10.1515/ijamh.2011.038
 53. Fond G., Fagere M., Faget-Agius C., Cermolacce M., Richieri R., Boyer L., Lançon C. Hypovitaminosis D is associated with negative symptoms, suicide risk, agoraphobia, impaired functional remission, and antidepressant consumption in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019; 269 (8): 879-886. DOI: 10.1007/s00406-018-0932-0
 54. Menon V., Kar S.K., Suthar N., Nebhinani N. Vitamin D and Depression: A Critical Appraisal of the Evidence and Future Directions. *Indian J Psychol Med*. 2020; 42 (1): 11-21. DOI: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19
 55. Office of dietary supplements NIOH. *Vitamin D fact sheet for health professionals*. National Institutes of Health. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/?print=1>. Updated August 17, 2021. Accessed February 25, 2022.
 56. Gokalp G. The association between low vitamin D levels and suicide attempts in adolescents. *Ann Clin Psychiatry*. 2020; 32 (2): 106-113.
 57. Kim S.Y., Jeon S.W., Lim W.J., Oh K.S., Shin D.W., Cho S.J., Park J.H., Kim Y.H., Shin Y.C. Vitamin D deficiency and suicidal ideation: A cross-sectional study of 157,211 healthy adults. *J Psychosom Res*. 2020; 134: 110125. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2020.110125
 58. Lavigne J.E., Gibbons J.B. The association between vitamin D serum levels, supplementation, and suicide attempts and intentional self-harm. *PLoS One*. 2023; 18 (2): e0279166. DOI: 10.1371/journal.pone.0279166
 59. Wei Y.X., Liu B.P., Qiu H.M., Zhang J.Y., Wang X.T., Jia C.X. Effects of vitamin D-related gene polymorphisms on attempted suicide. *Psychiatr Genet*. 2021; 31 (6): 230-238. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000295
 60. Hawkins E.M., Coryell W., Leung S., Parikh S.V., Weston C., Nestadt P., Nurnberger J.I.Jr., Kaplin A., Kumar A., Farooqui A.A., El-Mallakh R.S. National network of depression centers suicide prevention task group. Effects of somatic treatments on suicidal ideation and completed suicides. *Brain Behav*. 2021; 11 (11): e2381. DOI: 10.1002/brb3.2381
 61. Benard V., Vaiva G., Masson M., Geoffroy P.A. Lithium and suicide prevention in bipolar disorder. *Encephale*. 2016; 42 (3): 234-241. DOI: 10.1016/j.encep.2016.02.006
 62. Young W. Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplant*. 2009; 18 (9): 951-975. DOI: 10.3727/096368909X471251
 63. Del Matto L., Muscas M., Murru A., Verdolini N., Anmella G., Fico G., Corponi F., Carvalho A.F., Samalin L., Carpiello B., Fagiolini A., Vieta E., Pacchiarotti I. Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020; 116: 142-153. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.06.017
 64. Cipriani A., Hawton K., Stockton S., Geddes J.R. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346: f3646. DOI: 10.1136/bmj.f3646
 65. Nabi Z., Stansfeld J., Plöderl M., Wood L., Moncrieff J. Effects of lithium on suicide and suicidal behaviour: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2022; 31: e65. DOI: 10.1017/S204579602200049X
 66. Abou-Saleh M.T., Müller-Oerlinghausen B., Coppen A.J. Lithium in the episode and suicide prophylaxis and in augmenting strategies in patients with unipolar depression. *Int J Bipolar Disord*. 2017; 5 (1): 11. DOI: 10.1186/s40345-017-0080-x
 67. Smith E.G., Austin K.L., Kim H.M., Miller D.R., Sauer B.C., Valenstein M. Suicide death over the first year of lithium versus valproate treatment in cohorts with and without bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2022; 147: 349-356. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.12.011
 68. Kanehisa M., Terao T., Shiotsuki I., Kurosawa K., Takenaka R., Sakamoto T., Shigemitsu O., Ishii N., Hatanoto K., Hirakawa H. Serum lithium levels and suicide attempts: a case-controlled comparison in lithium therapy-naïve individuals. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017; 234 (22): 3335-3342. DOI: 10.1007/s00213-017-4729-z
 69. Kugimiya T., Ishii N., Kohno K., Kanehisa M., Hatanoto K., Hirakawa H., Terao T. Lithium in drinking water and suicide prevention: The largest nationwide epidemiological study from Japan. *Bipolar Disord*. 2021; 23 (1): 33-40. DOI: 10.1111/bdi.12983
 70. Ando S., Suzuki H., Matsukawa T., Usami S., Muramatsu H., Fukunaga T., Yokoyama K., Okazaki Y., Nishida A. Comparison of lithium levels between suicide and non-suicide fatalities: Cross-sectional study. *Transl Psychiatry*. 2022; 12 (1): 466. DOI: 10.1038/s41398-022-02238-9. Erratum in: *Transl Psychiatry*. 2023 Feb 13; 13(1): 52

71. Benard V., Vaiva G., Masson M., Geoffroy P.A. Lithium and suicide prevention in bipolar disorder. *Encephale*. 2016; 42 (3): 234-241. (In French) DOI: 10.1016/j.encep.2016.02.006
72. Jope R.S. Glycogen synthase kinase-3 in the etiology and treatment of mood disorders. *Front Mol Neurosci*. 2011; 4: 16. DOI: 10.3389/fnmol.2011.00016
73. Ramli F.F., Cowen P.J., Godlewska B.R. The Potential Use of Ebselen in Treatment-Resistant Depression. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15 (4): 485. DOI: 10.3390/ph15040485
74. University of Oxford and sound pharmaceuticals complete phase 2 bipolar disorder study with SPI-1005 <https://soundpharma.com/university-of-oxford-and-sound-pharmaceuticals-complete-phase-2-bipolar-disorder-study-with-spi-1005>
75. Abuhammad A., Laurieri N., Rice A., Lowe E.D., Singh N., Naser S.M., Ratrouf S.S., Churchill G.C. Structural and biochemical analysis of human inositol monophosphatase-1 inhibition by ebselen. *J Biomol Struct Dyn*. 2023; 1-13. DOI: 10.1080/07391102.2023.2176925
76. Martini F., Bruning C.A., Soares S.M., Nogueira C.W., Zeni G. Inhibitory effect of ebselen on cerebral acetylcholinesterase activity in vitro: kinetics and reversibility of inhibition. *Curr Pharm Des*. 2015; 21 (7): 920-924. DOI: 10.2174/1381612820666141014124319
77. Xie Y., Tan Y., Zheng Y., Du X., Liu Q. Ebselen ameliorates β -amyloid pathology, tau pathology, and cognitive impairment in triple-transgenic Alzheimer's disease mice. *J Biol Inorg Chem*. 2017; 22 (6): 851-865. DOI: 10.1007/s00775-017-1463-2
78. Barkus C., Ferland J.N., Adams W.K., Churchill G.C., Cowen P.J., Bannerman D.M., Rogers R.D., Winstanley C.A., Sharp T. The putative lithium-mimetic ebselen reduces impulsivity in rodent models. *J Psychopharmacol*. 2018; 32 (9): 1018-1026. DOI: 10.1177/0269881118784876
79. Masaki C., Sharpley A.L., Cooper C.M., Godlewska B.R., Singh N., Vasudevan S.R., Harmer C.J., Churchill G.C., Sharp T., Rogers R.D., Cowen P.J. Effects of the potential lithium-mimetic, ebselen, on impulsivity and emotional processing. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016; 233 (14): 2655-2661. DOI: 10.1007/s00213-016-4319-5
80. Al-Daghri N.M., Al-Saleh Y., Aljohani N., Sulimani R., Al-Othman A.M., Alfawaz H., Fouda M., Al-Amri F., Shahrani A., Alharbi M., Alshahrani F., Tamimi W., Sabico S., Rizzoli R., Reginster J.Y. Vitamin D status correction in Saudi Arabia: an experts' consensus under the auspices of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Arch Osteoporos*. 2017; 12 (1): 1. DOI: 10.1007/s11657-016-0295-y
81. Harvey N.C., Biver E., Kaufman J.M., Bauer J., Branco J., Brandi M.L., Bruyère O., Coxam V., Cruz-Jentoft A., Czerwinski E., Dimai H., Fardellone P., Landi F., Reginster J.Y., Dawson-Hughes B., Kanis J.A., Rizzoli R., Cooper C. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing: An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int*. 2017; 28 (2): 447-462. DOI: 10.1007/s00198-016-3773-6
82. Chevalley T., Brandi M.L., Cashman K.D., Cavalier E., Harvey N.C., Maggi S., Cooper C., Al-Daghri N., Bock O., Bruyère O., Rosa M.M., Cortet B., Cruz-Jentoft A.J., Cherubini A., Dawson-Hughes B., Fielding R., Fuggle N., Halbout P., Kanis J.A., Kaufman J.M., Lamy O., Laslop A., Yerro M.C.P., Radermecker R., Thiyagarajan J.A., Thomas T., Veronese N., de Wit M., Reginster J.Y., Rizzoli R. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res*. 2022; 34 (11): 2603-2623. DOI: 10.1007/s40520-022-02279-6
83. Marcinkowska E., Wallace G.R., Brown G. The Use of $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ as an anticancer agent. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (5): 729. DOI: 10.3390/ijms17050729
84. Estébanez N., Gómez-Acebo I., Palazuelos C., Llorca J., Dierssen-Sotos T. Vitamin D exposure and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 9039. DOI: 10.1038/s41598-018-27297-1
85. Carlberg C., Muñoz A. An update on vitamin D signaling and cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022; 79: 217-230. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.05.018
86. Lawler T., Warren Andersen S. Serum 25-Hydroxyvitamin D and cancer risk: a systematic review of mendelian randomization studies. *Nutrients*. 2023; 15 (2): 422. DOI: 10.3390/nu15020422
87. Rosenberg A.R., Tabacchi M., Ngo K.H., Wallendorf M., Rosman I.S., Cornelius L.A., Demehri S. Skin cancer precursor immunotherapy for squamous cell carcinoma prevention. *JCI Insight*. 2019; 4 (6): e125476. DOI: 10.1172/jci.insight.125476
88. Holick M.F. Shedding new light on the role of the sunshine vitamin D for skin health: the lncRNA-skin cancer connection. *Exp Dermatol*. 2014; 23 (6): 391-392. DOI: 10.1111/exd.12386
89. Chen J., van der Duin D., Campos-Obando N., Ikram M.A., Nijsten T.E.C., Uitterlinden A.G., Zillikens M.C. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ is associated with advanced glycation end products (AGEs) measured as skin autofluorescence: The Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2019; 34 (1): 67-77. DOI: 10.1007/s10654-018-0444-2
90. Туйзарова И.А., Свеклина Т.С., Козлов В.А., Сардинов Р.Т. Роль кальция и витамина D в формировании артериальной гипертензии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64 (2): 117-123. [Tuizarova IA, Sveklina TS, Kozlov VA, Sardinov RT. The role of calcium and vitamin D in the formation of arterial hypertension. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2020; 64 (2): 117-123.] (In Russ)
91. Ceolin G., Matsuo L.H., Confortin S.C., D'Orsi E., Rieger D.K., Moreira J.D. Lower serum 25-hydroxycholecalciferol is associated with depressive symptoms in older adults in Southern Brazil. *Nutr J*. 2020; 19 (1): 123. DOI: 10.1186/s12937-020-00638-5
92. Łukawska E., Frankiewicz D., Izak M., Woźniak A., Dworacki G., Niemir Z.I. Lithium toxicity and the kidney with special focus on nephrotic syndrome associated with the acute kidney injury: A case-based systematic analysis. *J Appl Toxicol*. 2021; 41 (12): 1896-1909. DOI: 10.1002/jat.4167

METHODS AND MEANS OF MEDICAL PREVENTION OF SUICIDE

V.A. Kozlov, A.V. Golenkov, I.E. Bulygina

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;
pooh12@yandex.ru**Abstract:**

Despite the fact that suicides are potentially preventable, the prevention of suicides, the death rate from which is comparable to that from bacterial epidemics, remains an urgent global problem. The WHO describes suicide as "an act of deliberate killing" that is at the extreme end of a continuum of suicidal behavior. The purpose of the study is to systematize information about the methods and means of drug prevention of suicides. *Results.* The issues of suicide prevention are considered. The authors came to the conclusion that it is necessary to identify predictors of suicidal behavior and form homogeneous population groups: 1) mentally ill (subgroups – in the DSM-V definitions); 2) relatively healthy people (those who do not experience social and economic disadvantage, clinically pronounced health disorders and who cannot be qualified in the DSM-V definitions) – who have a high risk of committing suicide in the future, as having a constant pattern of predictors of suicidal behavior. Such a classification will make it possible to create a register of persons prone to suicide and to carry out planned population and clinical prevention of suicide in target groups. Methods of restricting access to lethal means and objects, programs to raise awareness about the problem of suicides in schools are considered as means of suicide prevention. The issues of using pharmacological agents with a proven anti-suicidal effect, such as cholecalciferols, ketamine, clozapine, lithium salts, long-acting intravenous antipsychotics, and electroconvulsive therapy, are analyzed in particular detail. Based on rational information about the biological activity of the listed pharmacology agents, it follows that schizophrenic and depressive personality disorders are comorbid with suicidality, but are not pathogenetically associated with suicidality. It is concluded that for active and effective suicide prevention it is necessary: 1) to classify potential suicides into homogeneous groups; 2) to create a controlling structure, including using digital computing tools in order to create a register of persons potentially capable of committing suicide. In particular, such a tool can be artificial intelligence technologies and big data analysis for prompt tracking of trigger requests on the Internet and using mobile communications.

Keywords: prevention, suicide, ketamine, lithium salts, clozapine, ebsele, cholecalciferol, long-acting intravenous antipsychotics

Вклад авторов:

V.A. Kozlov: разработка концепции статьи, сбор материала, дизайн иллюстративного материала, написание и редактирование текста рукописи;

A.V. Golenkov: уточнение концепции статьи, сбор материала и редактирование текста рукописи;

I.E. Bulygina: сбор материала, написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions:

V.A. Kozlov: the article concept development, collection of material, design of illustrative material, writing and editing of the text of the manuscript;

A.V. Golenkov: the article concept clarification, collection of material and editing of the text of the manuscript;

I.E. Bulygina: collecting material, writing and editing 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: 19.03.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 11.05.2023.

Для цитирования: Козлов В.А., Голенков А.В., Булыгина И.Е. Способы и средства медикаментозной профилактики суицидов. *Суицидология*. 2023; 14 (2): 36-58. doi.org/10.32878/suiciderus.23-14-02(51)-36-58

For citation: Kozlov V.A., Golenkov A.V., Bulygina I.E. Methods and means of medical prevention of suicide. *Suicidology*. 2023; 14 (2): 36-58. (In Russ / Engl) doi.org/10.32878/suiciderus.23-14-02(51)-36-58