

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ ИМЕНИ В.М. БЕХТЕРЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Утверждено
к печати решением
Ученого Совета
НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева
Протокол № 5 от 24.09.2020

**Рациональная комбинированная терапия в психиатрической практике
(аспекты фармакологической совместимости)**

Методические рекомендации

Санкт-Петербург
2020

УДК: [616.89:615.214]-08(075.4)

Рациональная комбинированная терапия в психиатрической практике (аспекты фармакологической совместимости): методические рекомендации / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; авторы-сост.: В.Л. Козловский, М.Ю. Попов, Д.Н. Костерин, О.В. Лепик. – СПб.: / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2020. – 21 с.

Организация-разработчик: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы-составители: Козловский В.Л., Попов М.Ю., Костерин Д.Н., Лепик О.В.

Рецензент: Егоров А.Ю. – заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук, д.м.н., профессор.

Аннотация

Актуальность рационального применения комбинированной терапии в психиатрической практике не вызывает сомнений. Традиционно выбор комбинированных терапевтических схем обосновывается с позиций преимущественно клинического подхода. Вместе с тем, наряду с клиническими показателями, при выборе комбинируемых препаратов необходимо учитывать и их фармакологическую совместимость. Авторы рассматривают аспекты фармакодинамической совместимости психотропных средств, основываясь на оценке степени их конкуренции за связь с нейрохимическими мишенями.

Методические рекомендации предназначены для врачей-психиатров, клинических фармакологов, а также специалистов, в сфере деятельности которых в качестве лекарственной терапии применяются психотропные препараты.

ISBN 978-5-94651-066-0

© НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2020.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	6
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	19
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	20
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	21

Рациональная комбинированная терапия в психиатрической практике (аспекты фармакологической совместимости)

В. Л. Козловский, М. Ю. Попов, Д. Н. Костерин, О. В. Лепик

ВВЕДЕНИЕ

Рациональное комбинирование психотропных средств представляет одну из наиболее сложных и недостаточно разработанных проблем клинической психиатрии и психофармакологии. На сегодняшний день препараты психотропного действия составляют почти третью часть от всех существующих лекарств, являясь самыми назначаемыми в мире после антибиотиков. Подобное изобилие препаратов вкупе с многообразием оказываемых ими психотропных эффектов неизбежно придает высокую актуальность теоретическим и практическим вопросам, связанным с их комбинированным применением.

Предпосылки комбинированной терапии (КТ) в психиатрии очевидны. При безусловной приоритетности принципа монотерапии, случаи комбинированного назначения психотропных препаратов носят далеко не единичный характер. По разным оценкам (в зависимости от страны, региона, отдельного психиатрического учреждения), комбинированную терапию (КТ) получают от 7 до 70% пациентов (Мазо Г.Э., Горбачев С.Е., 2009; Попов М.Ю., 2014). Во многом это связано с тем, что монотерапия, к сожалению, далеко не всегда оправдывает ожидания пациента и лечащего врача. Причиной этого является целый комплекс факторов как субъективного, так и объективного характера, в том числе клинические особенности патологического состояния, сопряженные с неоднозначностью его нозологической/синдромологической квалификации. Если «классические», ярко выраженные варианты психической патологии («из учебника») обычно не вызывают сложностей в проведении фармакотерапии, то «пограничные» и «стертые» формы заболеваний, как правило, становятся «клиническими случаями», вызывающими затруднения при выборе препарата и нередко приводящими к назначению КТ. Часто встречающаяся в психиатрии коморбидность также существенно ограничивает потенциальную результативность монотерапии, подталкивая врача к назначению комбинированных схем.

Несмотря на то, что арсенал психотропных средств, имеющих в распоряжении врача-психиатра, постоянно обновляется, число резистентных к фармакотерапии пациентов существенно не снижается. Принято считать, что каждый третий пациент может быть отнесен к категории терапевтически резистентных (Мосолов С.Н., 2002; Данилов Д.С., 2008; Elkis H., Buckley P.F., 2016). Одной из основных стратегий преодоления резистентности является КТ, в рамках которой могут применяться препараты из одного класса психотропных средств, представители разных классов, а также лекарственные средства, не относимые к числу

психотропных. На практике используются самые разнообразные сочетания препаратов, чему не мешает практически полное отсутствие доказательной базы, указывающей на превосходящую эффективность и/или безопасность определенных комбинаций. Поскольку эмпирически создается впечатление о более высокой эффективности КТ, выбор терапевтической схемы обосновывается, как правило, с позиций «семантического» подхода, когда препараты назначаются «по названию» (появилась депрессия — добавить антидепрессант, тревога — противотревожное средство), что делается без учета нозологической принадлежности, структуры синдрома и механизмов действия лекарств. В лучшем случае при выборе комбинированной схемы врачи придерживаются известного принципа «не навреди». В результате назначение и отмена/смена препаратов при проведении КТ зачастую проводятся хаотично, во многом методом «случайной ротации».

В то же время применение нерациональных, малоэффективных фармакотерапевтических схем вносит свой вклад в формирование резистентных состояний (Мосолов С. Н., 2002; Козловский В. Л., 2018). Несмотря на очевидную актуальность проблемы, специальных исследований в этом направлении практически не проводится. При значительной распространенности комбинированного назначения психотропных средств в повседневной практике, на сегодняшний день в психиатрии отсутствуют официальные стандарты проведения КТ. В их отсутствии важное значение приобретает разработка принципов рационального сочетания препаратов, основанных на их **фармакологической совместимости** с учетом фармакодинамики и фармакокинетики комбинируемых лекарственных средств.

Данные психофармакологии свидетельствуют о том, что подавляющее большинство существующих психотропных препаратов разработаны в рамках единой нейрохимической парадигмы, сформировавшейся в 50–60 гг. прошлого века, поэтому даже самые современные соединения не могут рассматриваться в качестве принципиально новых средств. Тем самым оптимизация фармакотерапии пациентов с психическими расстройствами может быть реализована путем рационализации применения существующих препаратов — на основе базовых положений фундаментальной психофармакологии, которые, к сожалению, далеко не всегда находят свое отражение в клинической практике.

Одно из возможных объяснений этому может быть связано с несовершенством существующей классификации психотропных средств, основные принципы которой также закладывались в середине прошлого столетия. До настоящего времени неизменным остается распределение всех препаратов в одну из трех больших групп по «сковывающему» эффекту (lepis): психолептики, психоаналептики и психодизлептики. Несмотря на очевидную справедливость подобного деления с клинических позиций, даже часть «старых» препаратов не вполне точно попадает в отведенные группы. Согласно этому делению антипсихотик (АП) хлорпромазин и антидепрессант (АД) amitриптилин вполне могут находиться в рамках одной группы препаратов, поскольку и тот, и другой вызывают гипноседативные эффекты, ассоциирующиеся со «сковывающим» действием. Аналогичным образом, основываясь на принятом делении, в альтернативную группу

можно было бы отнести как «активирующие» АП (бензамиды и тиоксантены), учитывая характер их клинической активности при применении в малых дозах, так и психостимуляторы, и «активирующие» АД (имипрамин, флуоксетин).

Таким образом, общепринятая классификация психотропных средств не вполне отражает направленность клинической активности отдельных препаратов, разграничивая их по группам без учета соотношения длительно формирующегося **специфического** действия (антипсихотического, антидепрессивного) и не связанных с ним быстро развивающихся **неспецифических** эффектов (седативного, стимулирующего). При проведении КТ препаратами одного класса между ними могут возникать конкурентные отношения за нейрохимические мишени (места связывания), определяющие формирование специфического действия, тогда как нейрохимические мишени, опосредующие развитие неспецифических реакций, могут при этом отличаться. При комбинировании препаратов, представляющих разные классы психотропных средств, вполне вероятно развитие обратной ситуации. Это связано с тем, что практически все применяемые психотропные препараты в той или иной степени лишены избирательности действия на нейрохимические системы головного мозга, а формирующиеся при их назначении перекрестные эффекты способны «смазывать» клинические эффекты фармакотерапии. Игнорирование этих положений может накладывать негативный отпечаток на адекватность использования препаратов в составе комбинированных схем, что диктует необходимость оценки проводимой КТ с позиций фармакологической совместимости назначаемых лекарственных средств.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Специфические и неспецифические эффекты психотропных препаратов.

В соответствии с принадлежностью препаратов к тем или иным классам психотропных средств (в рамках действующей классификации) **специфические** клинические эффекты, вызываемые их назначением, по сути, сводятся к развитию антипсихотического, антидепрессивного, анксиолитического, тимостабилизирующего, ноотропного и пр. действия. Хорошо известно, что реализация специфического действия (достижение терапевтического ответа) у пациентов с психическими расстройствами требует достаточно длительного времени. Это время необходимо для развития нейрохимических изменений в головном мозге, результатом которых является формирование специфического лекарственного гомеостаза. Формирование последнего при использовании разных классов психотропных препаратов происходит по-разному, поскольку инициальный компонент нейрохимического действия даже у отдельных представителей одного класса может различаться (например, АД могут повышать концентрацию моноаминов в синаптических образованиях за счет разных нейрохимических механизмов, см. ниже).

С другой стороны, для многих препаратов, обладающих специфической психотропной активностью, известны **неспецифические** эффекты, которые могут

проявляться практически сразу же после начала лечения. Часть неспецифических эффектов сохраняется на протяжении всего периода терапии, отдельные эффекты способны со временем постепенно редуцироваться и в конечном счете пропасть вовсе (например, седативные эффекты производных бензодиазепина). Все формирующиеся неспецифические эффекты условно могут быть разделены на желательные и нежелательные, причем желательные могут оказаться нежелательными в зависимости от текущего этапа терапии (купирование, долечивание, поддерживающее лечение). Наиболее часто сказанное имеет отношение к развитию тормозящих или активирующих эффектов. Психотропные препараты, вызывающие развитие гипноседативного действия, весьма желательны на раннем этапе лечения острой психической патологии (способствуя снижению уровня тревоги, двигательного возбуждения, нормализации сна и т. д.). Однако по мере выхода из острого состояния то же самое гипноседативное действие переходит в разряд нежелательного, вызывая тягостные ощущения у пациентов. Способность АП первого поколения вызывать снижение нейрокогнитивного функционирования (вплоть до развития психоэмоциональной индифферентности) крайне желательна на этапе купирования острого психотического эпизода, определяя быструю дезактуализацию психотических переживаний, но весьма нежелательна на этапах долечивания и поддерживающей терапии.

Следует подчеркнуть, что сведение неспецифического действия психотропных средств только к седативным или стимулирующим эффектам и отождествление их соответственно с затормаживающими и активирующими эффектами является заведомым упрощением. К примеру, у пациентов, переносящих депрессивное состояние, использование средств с гипноседативным действием ослабит выраженность депрессивного аффекта, не изменяя его знака, в то время как препараты стимулирующего действия (ряд АД, психостимуляторы) могут вызвать инверсию аффекта, приводя к развитию гипоманиакального состояния. В то же время применение при депрессии препаратов с активирующим типом действия может, напротив, усугубить проявления депрессивного аффекта, вплоть до развития «меланхолического раптуса».

Таким образом, при психической патологии действие психотропных средств на клинические симптомы проявится в соответствии с характером специфической активности препарата, с одной стороны, и направленностью/выраженностью неспецифического действия — с другой, что следует учитывать при проведении КТ. Вместе с тем для некоторых групп психотропных средств разграничение между специфическим и неспецифическим действием является достаточно условным, поскольку эффекты специфического и неспецифического действия практически совпадают. Определяющее значение для развития специфического действия подобных препаратов (анксиолитики бензодиазепиновой структуры, снотворные, психостимуляторы) имеют клинически неспецифические эффекты.

Антипсихотики. Специфический психотропный эффект этой группы препаратов связан с антипсихотической активностью, соответственно главным показанием к использованию этих средств являются психотические расстройства. В от-

сутствии психоза психотропное действие АП проявляется неспецифическими эффектами (гиперседацией, снотворным действием, снижением когнитивных функций, вегетативными нарушениями). Применение АП в подобных ситуациях обычно носит характер адьювантной терапии, когда препараты применяются в качестве корректоров поведения, гипноседативных, противорвотных, гипотермических, антиаллергических и т. п.

Развитие специфического эффекта АП связывают с прямой блокадой дофаминергических систем мозга и наступлением последующих изменений нейрохимического гомеостаза в подкорковых и корковых областях ЦНС (Stahl S. M., 2013). Конечным результатом нейрохимических перестроек является формирование специфического лекарственного метаболизма, ассоциированного с реализацией специфической антипсихотической активности, что требует, как известно, около 6–8 недель терапии. Именно этот этап действия АП соотносится с известным тезисом об их «равноэффективности», следствием которого является распространенная практика назначения препаратов исходя исключительно из параметров безопасности (Remington G. et al., 2017; Hui C. L. M. et al., 2019).

Вместе с тем, более справедливым представляется принятый в рамках отечественной психиатрической школы подход, подразумевающий дифференцированный выбор препаратов в соответствии со «спектром психотропной активности». Положение о «равноэффективности» АП, применимое к заключительному этапу формирования специфического лекарственного метаболизма, по сути, игнорирует этапы реорганизации нейрохимических систем на начальных стадиях терапии. Хотя все известные на сегодняшний день АП являются блокаторами D_2 -дофаминовых рецепторов, уровень блокады при применении разных препаратов не одинаков. Выраженность блокирующего действия определяется тропностью молекулы препарата к рецептору, т. е. аффинитетом связывания (который различается от препарата к препарату), а также внутренней активностью лиганд-рецепторного комплекса. К тому же, помимо влияния на дофаминовые рецепторы, АП взаимодействуют и с другими нейрохимическими мишенями (в первую очередь моноаминовыми и ацетилхолиновыми рецепторами) в большей или меньшей степени, на основании чего АП можно условно разделить на препараты избирательного и широкого спектра действия (Попов М. Ю., Козловская П. В., 2016). Тем самым при одностороннем антагонистическом влиянии на большинство рецепторов класс АП оказывается весьма разнородным в силу перечисленных выше особенностей нейрохимических эффектов. Помимо этого, в зависимости от применяемых доз, часть эффектов АП может формироваться за счет блокады постсинаптических структур, а другая часть — за счет блокады рецепторов в пресинаптических окончаниях гомо- и гетеросинапсов (Ковалев Г. И., 1987), что определяет возможное избирательное повышение функциональной активности других медиаторных систем мозга. Известный в экспериментальной психофармакологии феномен «торможение торможения» (блок «запирающих» пресинаптических ауторецепторов приводит к усилению выброса медиатора) может привносить дополнительное разнообразие в спектр психотропного действия препарата в зависимости от

дозы. В большей степени это характерно для АП избирательного нейрохимического действия, которые в малых дозах способны вызывать инверсию целевого эффекта, достигая последнего к средним и высоким дозам.

Итак, всю группу АП в целом можно рассматривать в качестве конкурентных антагонистов рецепторов к моноаминам (дофамину, норадреналину, серотонину, гистамину) и ацетилхолину. Блокада этих рецепторов сказывается на изменениях возбудимости и компараторной способности нейронов (способности нейронов сравнивать эффективность тормозящего и возбуждающего синаптического давления и в случае преобладания последнего — генерировать потенциал действия). Изменение компараторной функции нейронов в нейрональных сетях определяет модуляцию синаптической передачи и формирование специфического нейрохимического гомеостаза, составляющего основу антипсихотического эффекта и позволяющего говорить об «эквипотенциальном» действии АП. При этом каждый АП имеет свой собственный, уникальный спектр нейрохимической активности, который определяется различиями в степени сродства препаратов к нейрохимическим мишеням (в первую очередь постсинаптическим рецепторам), что должно учитываться при выборе рациональных схем КТ (см. ниже).

Антидепрессанты. По влиянию на нейрохимические системы головного мозга АД являются функциональными агонистами моноаминергической передачи, повышая концентрацию моноаминов (серотонина, норадреналина, дофамина) в синапсах (Blier P., 2016). Однако при единой направленности основного нейрохимического действия, класс АД фармакодинамически гетерогенен, поскольку общий для всех препаратов моноаминопозитивный эффект реализуется посредством разных молекулярных механизмов (избирательная или неизбирательная блокада нейронального захвата моноаминов, ингибирование ферментов деградации передатчиков, блокада пресинаптических гомо- и гетерорецепторов, участвующих в высвобождении моноаминов). Ряд АД имеет полимодальную нейрохимическую активность. Вместе с тем увеличение уровня моноаминовых медиаторов в ЦНС является лишь «пусковым» фактором в инициации специфического действия АД, а последующее улучшение клинического состояния (начинающееся не ранее, чем через 2 недели терапии), вероятно, связано с изменениями плотности постсинаптических рецепторов к нейромедиаторам, увеличением синтеза различных нейротрофических факторов (Stahl S. M., 2013), а также реструктуризацией нейрональных сетей.

Как известно, ведущей гипотезой действия АД является серотонинергическая (Lapin I. P., Oxenkrug G. F., 1969). Причем лишь небольшое число АД обладает прямым агонистическим влиянием на серотониновые рецепторы, в частности, ряд препаратов (тразодон, вортиоксетин) способны стимулировать один из подтипов серотониновых рецепторов (5-HT_{1a}), что, как полагают, может вносить свой вклад в терапевтическое действие (Stahl S. M., 2013). Подавляющее же большинство АД оказывают не прямое серотонинопозитивное действие, способствуя накоплению серотонина в синаптических образованиях посредством перечисленных выше молекулярных механизмов. Соответственно их инициальные эффекты обусловлены

усилением физиологических механизмов, ответственных за содержание серотонина в области эффекторных окончаний проекционных зон серотонинергических нейронов. Выделяют большое число подтипов серотониновых рецепторов, причем только один из них (5-HT₃) связан непосредственно с ионными каналами (постсинаптические нейроны располагаются в хеморецепторной зоне продолговатого мозга). Данный подтип играет ключевую роль в иницировании акта рвоты, и, возможно, имеет определенное значение в развитии депрессии (Kondo M., et al., 2018). Остальные подтипы серотониновых рецепторов являются метаботропными, их стимуляция связана с запуском биохимических процессов на уровне вторичных внутриклеточных посредников. Последние участвуют в регуляции активности генома, иницируют синтез одних и блокаду других нейроактивных веществ, причем действие разных подтипов рецепторных систем отвечает за физиологические реакции в разных регионах ЦНС. Поэтому в целом можно говорить об интегративном действии серотонина, усиление процессов активности которого вызывает изменение не только настроения, но и сказывается на пищевом, половом, социальном поведении, контроле импульсивных и компульсивных действий и пр.

Помимо влияния на серотонинергическую передачу, большинство АД взаимодействует и с другими нейромедиаторными системами. Одни из самых эффективных АД — препараты трициклической структуры, наряду с серотонопозитивным эффектом имеют в спектре нейрохимической активности позитивный катехоламинергический радикал и холинолитическое действие. Непрямая стимуляция адрено- и дофаминергических систем вносит свой вклад в развитие антидепрессивного действия, а функциональный антагонизм с центральной холинергической системой способствует большему повышению тонуса эндогенных активирующих систем мозга (Щелкунов Е. Л., 1966).

Итак, все известные на сегодняшний день АД являются функциональными агонистами по отношению к моноаминергическим системам. Однако наряду с агонистической активностью многие препараты оказывают антагонистические эффекты, блокируя определенные подтипы постсинаптических рецепторов, что при их совместном назначении с АП определяет вероятность развития конкурентных отношений за общие места связывания (рецепторы к норадреналину, серотонину, гистамину, ацетилхолину). В то же время инициальные нейрохимические эффекты препаратов не определяют напрямую их специфическое терапевтическое действие, которое является результатом множества малоисследованных механизмов изменения нейрохимических процессов и реструктуризации нейрональных сетей. Фармакодинамические различия между отдельными АД в основном определяются силой аффинитета к белкам-транспортерам, ответственным за обратный захват медиаторов, и спектром взаимодействия с разными подтипами рецепторов. Эти положения служат основой рационального подхода к назначению АД в составе комбинированных терапевтических схем.

Тимостабилизаторы. Как известно, к средствам, обладающим тимостабилизирующей активностью, относятся антиконвульсанты (АК) и препараты лития.

Препараты лития можно назвать «классическими» тимостабилизаторами, поскольку именно они стали первыми использоваться в этом качестве. Изначально показания к назначению лития включали лечение маниакальных состояний и профилактику маниакально-депрессивного психоза (биполярного аффективного расстройства в современной терминологии), в дальнейшем литий стали использовать в качестве адъювантного средства при лечении резистентной депрессии (Baumann P. et al., 1996). С включением в группу тимостабилизаторов производных вальпроевой кислоты и других АК (карбамазепин, ламотриджин), стали проводиться исследования, целью которых было расширение показаний для этих препаратов в психиатрии. АК адъювантно применяются для купирования алкогольного абстинентного синдрома, болевого синдрома, агрессивного поведения, потенцирования эффектов АП и АД, при этом по большинству «психиатрических» показаний данные по эффективности АК либо отсутствуют, либо противоречивы (Stahl S. M., 2013). Несмотря на это на сегодняшний день АК чрезвычайно широко используются в психиатрии и назначаются практически при любых психических нарушениях.

Механизм психотропного действия лития и АК во многом остается неясным. Как известно, в развитии антиконвульсивного эффекта основная роль принадлежит способности препаратов изменять трансмембранный перенос анионов и катионов, что приводит к снижению электрической активности популяций нейронов. Кроме того, определенное значение имеет медиаторотропное действие, проявляющееся в разной степени у отдельных АК: усиление ГАМК-ергических систем и/или анти-ВАК-ергические эффекты. Учитывая способность АК подавлять электрическую активность нервных клеток и ограничивать проведение нервных импульсов, можно полагать, что их действие будет проявляться лишь там, где возбуждение нейронов наиболее значимо в данный момент времени, при минимальном влиянии на нормальные механизмы генетически детерминированной физиологической активности (Козловский В. Л., 2015).

С одной стороны, подобный характер действия АК объясняет широту их использования в психиатрии по самым разнообразным показаниям. Но с другой стороны, следует учитывать, что, подавляя электрическую активность гиперактивных нейронов в составе патологически функционирующих нейрональных сетей, действие АК может затронуть и нейрональные системы, активированные компенсаторно. В данном контексте можно полагать, что активность препаратов будет максимально выражена в той ситуации, когда процесс функционального формирования патологической системы заболевания находится в самой ранней фазе развития, т. е. в мозге происходят активные пластические процессы реструктуризации нейрональных сетей. В противном случае, в фазе сформированного болезненного состояния, АК могут способствовать его стабилизации, когда в большей степени подавляться будут уже системы компенсации.

Аналогичным образом, при наличии генетической «поломки» нейрональная сеть, несущая патологическую составляющую, включается в системную физиологическую активность мозга (т. е. выступает в составе нормально функционирующей

щих сетей мозга). И тогда действие АК существенно не затронет ее функций, в большей степени проявляясь в отношении тех нейрональных систем, которые сложились в ходе патогенеза *de novo*. В соответствии с этим предположением отчетливая генетическая предрасположенность должна являться фактором низкой предиктивной активности АК.

В отличие от АК препараты лития не оказывают прямого воздействия на ионные каналы и не влияют на ГАМК- и/или ВАК-ергическую передачу. Механизм действия лития рассматривают с позиций его влияния на систему вторичных посредников — инозитолфосфатного обмена и вторичного вовлечения кальциевого гомеостаза, а также других внутриклеточных посредников (Stahl S. M., 2013). Так или иначе бесспорно, что литий не обладает антиконвульсивным эффектом, а это в совокупности с известными данными о механизме действия препарата позволяет говорить о том, что спектр фармакологической активности лития отличен от такового тимостабилизаторов из группы АК. Поэтому ответ на вопрос, какие звенья нейрохимических механизмов действия лития и АК определяют их антиманиакальные и тимостабилизирующие свойства, остается во многом открытым. Принципиальным для ответа на этот вопрос является установление механизма действия, определяющего не столько антиманиакальный, сколько тимостабилизирующий эффект, поскольку антиманиакальной активностью обладает большое количество препаратов как психотропного, так и не психотропного ряда (АП, блокаторы кальциевых каналов, адrenoблокаторы).

В любом случае различия в фармакодинамике лития и АК указывают на то, что их применение в составе КТ может иметь значение для потенцирования психотропного эффекта при помощи разных механизмов. Действие этих препаратов — стабилизация клеточной мембраны посредством влияния на электрогенез (АК) или посредством модуляции системы внутриклеточных посредников (литий), не «пересекается» с фармакодинамикой других классов психотропных средств, что, по сути, исключает развитие конкурентных отношений при их совместном применении. С этих позиций вполне оправданной выглядит распространенная практика применения комбинированных лекарственных схем, включающих различные сочетания препаратов лития, АК и АП в качестве терапии первой линии при биполярном аффективном расстройстве (Stalh S. M., 2013; Goodwin G. M. et al., 2016).

Анксиолитики. Действие этой группы препаратов направлено на коррекцию тревоги — самого, пожалуй, частого симптома, наблюдаемого в психиатрии. Кроме психических расстройств (практически любых), тревога различной степени выраженности может встречаться при соматических и неврологических заболеваниях, а также в «норме» при ситуативных эмоциональных реакциях. Реакция тревоги сама по себе является неспецифической и может рассматриваться как эквивалент психической реакции на стресс (Нуллер Ю. Л., 1993). Поскольку реакция организма на стрессор связана с напряжением/возбуждением всех физиологических функций, в том числе и высших функций мозга, можно утверждать, что в формировании тревоги ведущее значение принадлежит нейрохимическим

механизмам, отвечающим за развитие возбуждающих эффектов. Соответственно, использование любых седативных средств в подобной ситуации может в той или иной степени редуцировать симптомы, связанные с тревожным возбуждением. Однако лишь препараты, оказывающие диффузное влияние через универсальную ГАМК-опосредованную систему торможения (производные бензодиазепаина и ряд других соединений), будут эффективны при любой тревожной реакции. К сожалению, практически в равной мере все эти препараты подавляют и нормальные физиологические реакции.

Как известно, в патогенез тревоги вовлечены различные нейрохимические нарушения. Помимо процессов, связанных с ГАМК-ергической передачей, важная роль в инициации и поддержании тревожного аффекта принадлежит моноаминергическим системам (Stahl S. M., 2013). При этом изменения активности серотонин- и катехоламинергической передачи при тревожных расстройствах, по всей вероятности, не носят однонаправленный характер. В целом принято считать, что при тревоге отмечается гиперфункция катехоламинергических процессов и снижение серотонинергической передачи. В то же время определенные этапы патогенеза тревожных расстройств могут сопровождаться и противоположно направленными изменениями нейромедиаторной активности, что подтверждается усилением тревоги в начале терапии АД, обладающими серотонопозитивным действием.

В соответствии с изложенным выше, в качестве противотревожных средств применяются в основном препараты, модулирующие активность ГАМК-ергических, серотонинергических и катехоламинергических процессов. Известно, что в патогенезе тревожных нарушений задействованы и другие нейрохимические звенья, такие как система ВАК, нейропептиды, холецистокинин и пр. (Лапин И. П., 1998), однако поиск соответствующих анксиолитиков — дело будущего.

К «классическим» анксиолитикам (АЛ) относятся производные бензодиазепаина. Механизм их действия связан с аллостерической модификацией ГАМК_A-рецептора (ГАМК-бензодиазепин-хлорионофорного рецепторного комплекса), что приводит к потенцированию эффектов эндогенной ГАМК. В результате увеличивается поступление ионов хлора внутрь клетки, что вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны, снижая возбудимость нейронов (Haefely W., 1984). Как известно, длительный прием бензодиазепинов оказывает негативное влияние на когнитивные функции, а также сопряжен с риском привыкания и формирования зависимости. В связи с этим рекомендовано назначать эти препараты короткими курсами (не более 2 недель, в исключительных ситуациях до месяца).

В группу АЛ, обладающих ГАМК-позитивной активностью, входит и ряд препаратов небензодиазепиновой структуры, таких как фабомотизол (афобазол), адамантилфениламин (ладастен) и этифоксин (стрезам), которые, не обладая аддиктивным потенциалом, подходят для длительной терапии тревожных нарушений. Кроме того, к АЛ относятся препараты с иными механизмами действия: буспирон (частичный агонист 5-НТ_{1A}-серотониновых рецепторов) а также ги-

дроксизин и доксиламин (обладающие антигистаминной и холинонегативной активностью).

Помимо АД, для терапии тревоги успешно применяются и препараты других классов: АД (кломипрамин, СИОЗС), АП (сульпирид), АК (прегабалин), ноотропы (фенибут, пантогам), адренергические средства (клонидин, пропранолол). При необходимости длительной терапии тревожных расстройств препаратами выбора уже давно являются АД. Их противотревожное действие, вероятно, связано со способностью препаратов с серотонопозитивной активностью постепенно, с течением времени понижать гиперактивность центральных адренергических структур (нейронов голубого пятна), что приводит к снижению функциональной активности катехоламинергической передачи.

Таким образом, анксиолитические свойства способны проявлять препараты различных групп с разными механизмами действия, что полностью согласуется с концепцией гетерохимической организации тревожных расстройств на разных этапах их формирования. При этом наиболее универсальное анксиолитическое действие будут оказывать производные бензодиазепина, потенцирующие ГАМК-опосредованную медиацию, в то время как эффективность препаратов, не действующих на ГАМК-ергические звенья, вероятно, будет зависеть от клинического варианта и/или этапа течения тревожных нарушений. Поскольку производные бензодиазепина усиливают активность неспецифической тормозящей системы, не конкурируя с препаратами других классов за связь с нейрхимическими мишенями, их включение в схемы КТ практически не имеет ограничений.

Принципы проведения рациональной комбинированной терапии. Залогом успешности любого терапевтического процесса является, с одной стороны, правильный выбор лекарственного средства, с другой — адекватность его назначения, определяемая в соответствии с основными принципами фармакологии на основании зависимостей «время-эффект» и «доза-эффект». Особенно важное значение это приобретает при проведении КТ, требующей от врача взвешенной оценки совместимости комбинируемых препаратов с учетом параметров фармакодинамики и фармакокинетики. Вопросы фармакокинетических взаимодействий психотропных средств (в особенности влияние препаратов на систему цитохромов печени) широко освещены в литературе, поэтому далее акцент будет сделан на аспектах «фармакодинамической совместимости».

В основе клинического действия подавляющего большинства психотропных средств лежит их способность блокировать или стимулировать различные нейрхимические системы мозга. Причем антагонистическое или агонистическое влияние препарата на систему химических передатчиков не отражает однозначным образом характер его клинических эффектов. Как правило, эффекты большинства средств реализуются через полимедиаторные влияния. Поэтому при комбинированном назначении препараты могут конкурировать друг с другом за общие нейрхимические мишени (места связывания).

Как отмечалось выше, медленная реализация специфического терапевтического действия препаратов у пациентов с психическими расстройствами объясняется

длительностью развития определенных нейрохимических перестроек в головном мозге, необходимых для формирования специфического лекарственного гомеостаза. Если на этом этапе между препаратами возникают конкурентные отношения, направленные на изменение регуляции нейрохимических систем, то это может существенно затруднять формирование лекарственного гомеостаза, приводя к снижению/искажению ожидаемых терапевтических эффектов. Чтобы избежать этого, следует воздерживаться от одномоментного начала терапии сразу несколькими психотропными препаратами. Более предпочтительной выглядит терапевтическая стратегия, предполагающая выбор базовой терапии (в рамках которой соблюдается преемственность использования препаратов одного класса) с последующим присоединением адъювантного средства спустя определенный временной интервал — на фоне уже сформированного лекарственного гомеостаза. Поскольку для разных классов препаратов и для разных вариантов психической патологии процесс формирования специфического лекарственного метаболизма протекает по-разному, оптимальный временной интервал между назначением базового и адъювантного препарата также будет различаться.

В качестве примера можно рассмотреть один из самых частых вариантов КТ в психиатрии — сочетанное назначение АП и АД (Козловский В. Л., Незнанов Н. Г., 2008). Как говорилось выше, АП обладают моноаминонегативной активностью, а АД — моноаминопозитивной. Первые — прямые антагонисты, вторые — функциональные агонисты. Тем самым при одновременном назначении АП и АД на инициальном этапе их действия возникают конкурентные отношения между препаратами, которые могут препятствовать адекватному формированию лекарственного гомеостаза. Поэтому одномоментное начало терапии АП и АД не рационально. С другой стороны, при длительном применении АП и АД не исключен синергизм их действия, что связано со сложными процессами адаптации нейронов и реструктуризации нейрональных сетей в ответ на хроническое введение препаратов. Известно, что специфический эффект при назначении АД развивается в самом быстром случае через 2 недели, а для АП — через 6–8 недель. Соответственно, если в качестве базового препарата выступает АП (при расстройствах шизофренического спектра), добавлять АД в идеале следует через 1,5–2 месяца после начала терапии. Если базовым препаратом является АД (при депрессивных расстройствах), присоединять АП стоит не ранее чем через 2 недели, что соответствует времени формирования специфического «антидепрессивного» гомеостаза. В тех ситуациях, когда базовая терапия АД проводится с целью достижения анксиолитического эффекта (при тревожных нарушениях), адъювантный препарат (за исключением производных бензодиазепина) целесообразно добавлять спустя более длительный временной интервал, т. к. формирование «противотревожного» нейрохимического гомеостаза под влиянием АД происходит значительно медленнее, чем «антидепрессивного», занимая приблизительно 2 месяца.

Таким образом, стратегия проведения КТ должна строиться на принципе «дополнения» к базовому лечению, что позволяет избежать конкурентных

отношений между препаратами, препятствующих формированию специфического лекарственного метаболизма. Примером редкого исключения является КТ биполярного аффективного расстройства, когда сама комбинированная схема может рассматриваться в качестве базовой терапии, а комбинируемые препараты (например, литий, АК, АП) не вступают между собой в конкурентные отношения, поскольку их действие не имеет, как отмечалось выше, общих «точек приложения».

При выборе конкретных препаратов в составе комбинированной терапевтической схемы следует опираться на их «нейрохимическую совместимость». Основные классы психотропных средств (АП и АД) при полярной направленности основного нейрохимического действия (соответственно моноаминонегативное и моноаминопозитивное) имеют общие нейрохимические мишени, в первую очередь постсинаптические рецепторы. При этом каждый препарат имеет свой собственный, уникальный спектр нейрохимической активности. Различия в степени сродства препаратов к классам и подтипам рецепторов позволяет ранжировать их в зависимости от аффинитета связывания. На основании имеющихся данных об аффинитете связывания психотропных средств с молекулярными мишенями были составлены рейтинги АП и АД, которые затем были сведены в таблицу, наглядно отражающую совместимость препаратов по спектру их нейрохимической активности (см. табл. 1).

Совместное назначение препаратов, обладающих сходными нейрохимическими эффектами (как внутри каждого из классов АП и АД, так и в схеме АП+АД), приводит к конкуренции действующих молекул за связь с одними и теми же мишенями. Усиление терапевтического действия при этом маловероятно, зато возрастает риск развития нежелательных эффектов. Поэтому комбинирование препаратов с сопоставимым аффинитетом связывания с рецепторами нецелесообразно. Чем дальше друг от друга в пределах каждой колонки, соответствующей определенной нейрохимической мишени, располагаются препараты (см. табл. 1), тем ниже риск потенцирования нежелательных эффектов и возникновения парадоксальных реакций (как центрального, так и периферического генеза) в результате блокады однотипных постсинаптических рецепторов.

К примеру, рассматривая влияние препаратов на М-холинорецепторы, следует предостеречь от комбинирования АП, занимающих верхние позиции в соответствующем рейтинге, с АД трициклической структуры, т. к. при этом с высокой вероятностью проявятся эффекты потенцирования вагусных реакций (выраженный антихолинергический синдром). Фармакодинамика трициклических АД не исключает варианта конкурентного взаимодействия с АП и на уровне других постсинаптических рецепторов (известно, что трициклические АД имеют с рядом АП сходное химическое строение).

Именно у средств, являющихся производными одной химической структуры, влияние интерференции эффектов наиболее вероятно. В подобном случае можно говорить о перекрестных реакциях, развивающихся на уровне формирования терапевтического действия и/или побочных эффектов. Например, если к одному из

Рейтинг антипсихотиков и антидепрессантов по выраженности аффинитета связывания с постсинаптическими рецепторами

Дофаминовый (D2)	Норадренергические				Серотониновый (5-HT2a)		Гистаминовый (H1)		Холинергический (M1)
	(α1)	Антипсихотик	Антидепрессант	(α2)	Антипсихотик	Антидепрессант	Антипсихотик	Антидепрессант	
Антипсихотик	Антидепрессант	Антипсихотик	Антидепрессант	Антипсихотик	Антидепрессант	Антипсихотик	Антидепрессант	Антипсихотик	Антидепрессант
Арипипразол	Кломипрамин	Зипрасидон	Миансерин	Амисульприд	Амитриптилин	Зипрасидон	Миансерин	Клозапин	Амитриптилин
Амисульприд	Амитриптилин	Рisperидон	Тразодон	Рisperидон	Тразодон	Сертиндол	Тразодон	Клозапин	Мапротилин
Перфеназин	Имипрамин	Сертиндол	Амириптилин	Имипрамин	Имипрамин	Рisperидон	Тразодон	Клозапин	Перфеназин
Зипрасидон	Мапротилин	Клозапин	Арипипразол	Кломипрамин	Имипрамин	Палиперидон	Имипрамин	Азенапин	Пароксетин
Галоперидол	Миансерин	Амисульприд	Сертралин	Палиперидон	Мапротилин	Оланзапин	Кломипрамин	Арипипразол	Мапротилин
Сертиндол	Пароксетин	Кветиапин	Кломипрамин	Кветиапин	Мапротилин	Клозапин	Мапротилин	Кветиапин	Миансерин
Палиперидон	Тразодон	Азенапин	Мапротилин	Зипрасидон	Сертралин	Перфеназин	Флуоксетин	Азенапин	Зипрасидон
Рisperидон	Сертралин	Палиперидон	Пароксетин	Клозапин	Циталопрам	Арипипразол	Пароксетин	Кветиапин	Сертиндол
Азенапин	Флуоксамин	Перфеназин	Флуоксамин	Сертиндол	Эсцитопрам	Азенапин	Сертралин	Арипипразол	Флуоксетин
Оланзапин	Флуоксетин	Галоперидол	Флуоксетин	Оланзапин	Пароксетин	Кветиапин	Флуоксамин	Галоперидол	Пароксетин
Клозапин	Циталопрам	Арипипразол	Циталопрам	Перфеназин	Флуоксамин	Галоперидол	Циталопрам	Сертралин	Галоперидол
Кветиапин	Эсцитопрам	Оланзапин	Эсцитопрам	Галоперидол	Флуоксетин	Амисульприд	Эсцитопрам	Амисульприд	Флуоксамин

Примечание. В каждом столбце таблицы препараты расположены в порядке выраженности аффинитета связывания с рецепторами соответствующих нейромедиаторных систем (в верхних строках — препараты с наибольшим средством к рецепторам). Чем дальше размещены препараты по строкам в каждой из «медиаторных» колонок, тем ниже риск появления парадоксальных реакций. Подробные объяснения — в тексте. Данные взяты из базы данных NIH: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccsround>.

АД трициклической структуры выявлена высокая чувствительность пациента в отношении какого-либо из клинических эффектов, то имеется весьма высокая вероятность подобного действия и у любого другого препарата той же химической структуры. Средства, относящиеся к одной химической группе, взаимодействуют с одними и теми же нейрохимическими мишенями, но с разными кинетическими характеристиками (аффинитетом связывания), что, с одной стороны, обеспечивает преимущество в развитии как терапевтических, так и нежелательных эффектов при замене одного препарата на другой в рамках базовой терапии, а с другой — определяет высокую вероятность потенцирования неблагоприятных реакций при их комбинировании.

Если для трициклических АД характерно формирование перекрестных реакций, то в рамках группы СИОЗС возможен последовательный перебор АД, поскольку препараты имеют разную химическую структуру и блокада захвата серотонина осуществляется за счет разных механизмов связывания с белком-транспортером. Однако комбинирование СИОЗС между собой исключено ввиду риска развития серотонинового синдрома.

Внутри группы АД «рецепторного» типа действия (миансерин, мirtазапин, тразодон) комбинирование препаратов также нецелесообразно в связи с очевидной вероятностью конкуренции за нейрохимические мишени. По той же причине нецелесообразно и сочетанное назначение АД «рецепторного» действия с АП. В подобных ситуациях эффекты КТ малопредсказуемы.

Кроме того, «рецепторные» АД могут вызывать парадоксальные эффекты при сочетаниях с неизбирательными блокаторами захвата моноаминов (трициклическими АД) и препаратами «двойного действия» (венлафаксин, дулоксетин, милнаципран), особенно в диапазоне высоких доз, чрезмерно потенцируя выброс либо норадреналина, либо серотонина, что привносит неоправданные риски при назначении подобных комбинаций.

Как отмечалось, механизм действия АК определяется влиянием на электрогенез с отсутствием специфического изменения нейромедиаторной активности, что не предполагает формирования специфических психотропных эффектов, а также симптомов «отмены» или «рикошета» (исключая применение препаратов в условиях снижения судорожного порога). Отсутствие специфической нейромедиаторной «привязки» определяет возможность комбинирования АК с любыми классами психотропных средств, являясь поводом к крайне широкому назначению АК в психиатрии. Однако, как отмечалось выше, необоснованное включение АК в схему КТ при резистентных состояниях может нести риск «замораживания» патологического нейрохимического гомеостаза (и соответственно снижения эффективности противорезистентных мероприятий) посредством стабилизации активности нейронов в нейрональных сетях.

АЛ (особенно производные бензодиазепина) редко используются в качестве базовой терапии из-за риска формирования пристрастия (при необходимости длительной терапии тревожных расстройств применяются АД). Вместе с тем бензодиазепины ввиду своего неспецифического и быстрого действия в отношении

симптомов тревоги и возбуждения могут рассматриваться в качестве универсальных адъювантных средств при любой базовой терапии.

В заключение следует подчеркнуть, что обоснованных показаний к проведению КТ в психиатрии не так уж много: это биполярное аффективное расстройство, а также состояния терапевтической резистентности. В остальных случаях альтернативой КТ является применение препаратов с широким спектром нейрoхимического действия. Чаще всего вместо предполагаемого комбинированного лечения можно подобрать монотерапию, используя имеющийся арсенал лекарственных препаратов и ориентируясь на спектр их нейрoхимической активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на безусловную приоритетность принципа монотерапии, превалирующей терапевтической стратегией, в реальной психиатрической практике зачастую является КТ: практически каждый пациент на определенном этапе своего заболевания получает несколько психотропных препаратов одновременно. При этом назначение комбинированных терапевтических схем обычно проводится в рамках симптоматической коррекции, без учета фармакологических свойств препаратов. Вместе с тем рациональная КТ должна быть основана не только на клинике и психопатологии, но и на фармакодинамике и фармакокинетики конкретных препаратов. Игнорирование принципов фармакологии вносит хаос и во многом определяет нерациональное, а подчас и неадекватное применение средств лекарственной терапии.

В соответствии с фундаментальными положениями фармакологии может быть сформулирован ряд принципов, определяющих рациональность комбинирования психотропных препаратов исходя из их фармакологической совместимости.

Рациональная тактика проведения КТ предполагает, что спектры нейрoхимического действия препаратов, входящих в состав комбинации, не должны совпадать. При наличии у препаратов общих нейрoхимических мишеней, аффинитет связывания препаратов с этими мишенями должен различаться.

Комбинированное назначение препаратов со сходным фармакологическим спектром действия, общей химической структурой и сходной клинической активностью может скорее потенцировать нежелательные эффекты, нежели усиливать психотропное действие, характерное для этих лекарственных средств.

При проведении комбинированного лечения АП и АД следует назначать последовательно, чтобы избежать развития конкурентных отношений до установления специфического лекарственного гомеостаза, формируемого средством базовой терапии.

АК и АЛ могут применяться в комбинации с препаратами других классов ввиду отсутствия общих «точек приложения» их действия. Вместе с тем необоснованное включение этих препаратов в схему лечения не может рассматриваться как рациональный подход. Применение АК при резистентных состояниях может сопровождаться снижением эффективности противорезистентных мероприятий.

Список литературы

1. Данилов Д. С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008; 108(10): 81–86.
2. Ковалев Г. И. Пресинаптические рецепторы медиаторов ЦНС млекопитающих как объект фармакологического воздействия. Молекулярные механизмы действия психотропных препаратов. Серия «Итоги науки и техники». М., 1987; 15: 5–61.
3. Козловский В. Л. Почему противоэпилептические препараты являются тимостабилизаторами (психофармакология противоэпилептических средств). Социальная и клиническая психиатрия. 2015; 25(4): 72–78.
4. Козловский В. Л. Нелекарственные методы преодоления резистентной психической патологии (нейрофизиологический подход). Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018; 118(10): 128–132.
5. Козловский В. Л., Незнанов Н. Г. Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами (рациональность, стратегия, тактика). Часть 2. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2008; 4: 4–7.
6. Лапин И. П. Нейрохимическая мозаика тревоги и индивидуализация психофармакотерапии. Тревога и обсессии. Под ред. А. Б. Смулевича. М., 1998: 12–20.
7. Мазо Г. Э., Горбачев С. Е. Депрессия при шизофрении: опыт и подходы практических врачей к диагностике и терапии. Социальная и клиническая психиатрия. 2009; 19(4): 5–14.
8. Мосолов С. Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления. Психиатрия и психофармакотерапия. 2002; 4(4): 132–136.
9. Нуллер Ю. Л. Парадигмы в психиатрии. Киев: Видання Асоціації психіатрів України, 1993.
10. Попов М. Ю. Комбинированная терапия антипсихотиком и антидепрессантом: границы клинического применения. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2014; 4: 16–22.
11. Попов М. Ю., Козловская П. В. Является ли «эквивалентная хлорпромазиновая» доза в психофармакотерапии отражением хорошей клинической практики? Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2016; 2: 15–20.
12. Щелкунов Е. Л. О значении центрального холинолитического действия для антидепрессивного аффекта. Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л., 1966: 81–94.
13. Baumann P., Nil R., Souche A. et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: A clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. Journal of Clinical Psychopharmacology. 1996; 16(4): 307–314. doi: 10.1097/00004714-199608000-00006.
14. Blier P. Neurobiology of depression and mechanism of action of depression treatments. Journal of Clinical Psychiatry. 2016; 77(3): e319. doi: 10.4088/JCP.13097tx3c.
15. Elkis H., Buckley P. F. Treatment-resistant schizophrenia. Psychiatric Clinics of North America. 2016; 39(2): 239–265. doi: 10.1016/j.psc.2016.01.006.
16. Goodwin G. M., Haddad P. M., Ferrier I. N. et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Psychopharmacology. 2016; 30(6): 495–553. doi: 10.1177/0269881116636545.
17. Haefely W. Benzodiazepine interactions with GABA receptors. Neurosci. Lett. 1984; 47(3): 201–206.
18. Hui C. L. M., Lam B. S. T., Lee E. H. M. et al. A systematic review of clinical guidelines on choice, dose, and duration of antipsychotics treatment in first- and multi-episode schizophrenia. International Review of Psychiatry. 2019; 31(5–6): 441–459. doi: 10.1080/09540261.2019.1613965.

19. *Kondo M., Koyama Y., Nakamura Y., Shimada S.* A novel 5HT₃ receptor-IGF1 mechanism distinct from SSRI-induced antidepressant effects. *Molecular Psychiatry*. 2018; 23(4): 833–842. doi: 10.1038/mp.2017.87.
20. *Lapin I. P., Oxenkrug G. F.* Intensification of the serotonergic processes as a possible determination of the thymoleptic effect. *Lancet*. 1969; 1(7586): 132–136. doi: 10.1016/s0140-6736(69)91140-4.
21. *Remington G., Addington D., Honer W., Ismail Z., Raedler T., Teehan M.* Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2017; 62(9): 604–616. doi: 10.1177/0706743717720448.
22. *Stahl S. M.* *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application.* Cambridge: Cambridge University Press, 2013.

Список сокращений

АД — антидепрессанты

АК — антиконвульсанты

АЛ — анксиолитики

АП — антипсихотики

ВАК — возбуждающие аминокислоты

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

КТ — комбинированная терапия

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ЦНС — центральная нервная система