

Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами (фармакологический подход)

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

Отделение психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентными состояниями ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести фармакологический анализ лекарственной терапии пациентов с расстройствами шизофренического спектра и разработать принципы комбинированного назначения АП и АД на основе фармакодинамики и фармакокинетики препаратов. **Материалы и методы.** В исследование было включено 311 пациентов с расстройствами шизофренического спектра, госпитализированных в Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева для преодоления лекарственной резистентности. Проводился комплексный фармакологический анализ, включавший ретроспективную оценку качества лекарственной терапии (по данным медицинской документации) с последующим сопоставлением нейрохимической активности препаратов для определения рациональности комбинированного применения антипсихотиков и антидепрессантов. При статистической обработке данных использовались методы описательной статистики и частотный анализ.

Результаты. Анализ фармакотерапии 311 пациентов показал, что при значительной частоте комбинированного назначения антипсихотиков и антидепрессантов (29,3%) выбор терапевтической схемы обосновывался исключительно с клинических позиций, без учета особенностей фармакологических эффектов комбинируемых препаратов. На основе сопоставления фармакодинамических показателей были составлены ранжированные списки антипсихотиков и антидепрессантов в соответствии со степенью их сродства к нейрохимическим мишеням. Обоснован методологический подход к оценке совместимости комбинируемых препаратов исходя из профиля их нейрохимической активности и аффинитета связывания со специфическими рецепторами. Разработаны принципы комбинированного назначения антипсихотиков и антидепрессантов.

Заключение. Комбинированное назначение антипсихотика и антидепрессанта без учета их «нейрохимической совместимости» в отношении постсинаптических мишеней может приводить к снижению терапевтической эффективности и потенцированию нежелательных эффектов. При проведении комбинированной терапии антипсихотиком и антидепрессантом препараты следует назначать последовательно, с учетом их фармакокинетических показателей, чтобы избежать варианта конкурентных отношений до установления специфического лекарственного гомеостаза. Оценка фармакодинамических и фармакокинетических свойств психотропных препаратов является основой разработки рациональных вариантов комбинированной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: комбинированная терапия, антипсихотики, антидепрессанты, фармакодинамика, фармакокинетика, аффинитет связывания с рецепторами, терапевтическая резистентность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combination therapy with antipsychotics and antidepressants (pharmacological approach)

V. L. Kozlovskii, M. Yu. Popov, D. N. Kosterin, O. V. Lepik

V. M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Objective. To perform a pharmacological analysis of treatment received by patients with schizophrenia spectrum disorders and to elaborate the principles of combination therapy with antipsychotics and antidepressants based on pharmacodynamics and pharmacokinetics.

Materials and methods. The study included 311 inpatients with schizophrenia spectrum disorders admitted to the V. M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology for the management of treatment resistance. A comprehensive pharmacological analysis was performed including a retrospective evaluation of the quality of patients' treatment (based on their medical records) and a comparison of the neurochemical activity of the drugs in order to determine the rationality of combined use of antipsychotics and antidepressants. Statistical analysis included descriptive statistics and frequency analysis.

Results. An analysis of treatment data for 311 patients has demonstrated that given the significant frequency of combined administration of antipsychotics and antidepressants (29.3%), the choice of drugs was based on clinical judgment, without considering the pharmacological effects of the drugs being used. A comparison of pharmacodynamics has allowed to arrange antipsychotics and antidepressants according to their binding affinities to neurochemical targets. A methodological approach to evaluating the compatibility of combined drugs based on their neurochemical activity and affinity to specific receptors has been argued. The principles of combination therapy with antipsychotics and antidepressants have been elaborated.

Conclusion. Combined use of an antipsychotic and an antidepressant without considering their 'neurochemical compatibility' regarding postsynaptic targets may decrease efficacy and potentiate adverse effects. In combination therapy with an antipsychotic and an antidepressant, drugs should be started one at a time taking into account their pharmacokinetics in order to avoid the possibility of competitive neurochemical effects prior to establishing a specific drug homeostasis. The development of rational strategies for combination therapy should be based on the assessment of pharmacodynamics and pharmacokinetics of the drugs.

KEY WORDS: combination therapy, antipsychotics, antidepressants, pharmacodynamics, pharmacokinetics, receptor-binding affinity, treatment resistance.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Несмотря на общепризнанную приоритетность принципа монотерапии, случаи комбинированного применения психотропных средств носят далеко не единичный характер. По разным оценкам (в зависимости от страны, региона, учреждения), комбинированную фармакотерапию получают от 7 до 70% пациентов [1, 2]. Во многом это связано с тем, что монотерапия, к сожалению, далеко не всегда оказывает ожидаемый эффект. Причем появление на фармацевтическом рынке все новых препаратов не приводит к значимому уменьшению числа больных, не отвечающих на лечение: около трети всех психиатрических пациентов остаются резистентными к фармакотерапии [3, 4, 5].

Одной из основных стратегий преодоления резистентности является комбинированная терапия, в рамках которой применяются как представители одного класса психотропных средств, так и препараты иных классов. К числу наиболее распространенных вариантов комбинированной терапии относятся различные комбинации антипсихотиков (АП) с антидепрессантами (АД). Чаще всего подобные комбинации назначаются, пожалуй, пациентам с расстройствами шизофренического спектра, чему способствует широкая представленность депрессивной, тревожной, обсессивно-компульсивной симптоматики в структуре этих расстройств. В отсутствие убедительной доказательной базы, свидетельствующей в пользу превосходящей эффективности и (или) безопасности определенных комбинаций, на практике используются самые разнообразные сочетания АП и АД. При этом выбор терапевтической схемы, как правило, обосновывается исключительно клинически (появилась депрессия – добавить АД, психотические симптомы – АП), без учета особенностей фармакологического действия лекарств. В результате назначение и отмена (смена) препаратов зачастую проводятся хаотично, во многом следуя случайной ротации.

В то же время применение нерациональных, малоэффективных схем фармакотерапевтической помощи вносит свой вклад в формирование резистентных состояний [4, 6]. Несмотря на очевидную актуальность проблемы, специальных исследований в этом направлении практически не проводится. При значительной распространенности комбинированного назначения АП и АД в повседневной практике, официальные стандарты проведения комбинированной терапии на сегодняшний день отсутствуют. В их отсутствие важное значение, на взгляд авторов, приобретает разработка принципов рационального сочетания препаратов, основанных на их «фармакологической совместимости».

Исходя из этого была сформулирована **цель настоящей работы:** провести фармакологический анализ лекарственной терапии пациентов с расстройствами шизофренического спектра и разработать принципы комбинированного назначения АП и АД на основе фармакодинамики и фармакокинетики препаратов.

Материалы и методы

Комплексный анализ фармакотерапии проводился на основании данных, полученных из медицинской документации пациентов, поступивших на лечение в стационарное отделение ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Минздрава России. В исследование методом сплошной выборки включались пациенты с расстройствами шизофренического спектра, госпитализированные за период 2015–2019 годов для коррекции психотропной терапии с целью преодоления лекарственной резистентности.

Критерии включения:

- диагноз шизофрении или другого расстройства шизофренического спектра в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 для рубрик F20, F21, F22, F23, F24, F26, F27, F28, F29;
- наличие лекарственной резистентности.

Критерии исключения:

- диагноз шизоаффективного расстройства в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 для рубрики F25;
- отсутствие верифицированного лекарственного анамнеза.

Наличие лекарственной резистентности определяли по отсутствию терапевтического ответа на два последовательно проведенных курса лечения АП различной химической структуры в адекватных суточных дозах на протяжении адекватного периода времени (не менее 6 недель).

Дизайн исследования включал ретроспективный анализ медицинской документации и не предполагал никаких терапевтических вмешательств. В соответствии с законодательством при проведении исследования соблюдалась полная конфиденциальность персональных данных пациентов.

В соответствии с приведенными выше критериями были отобраны истории болезни 311 пациентов. Большинство из них (254 пациента – 81,7%) имели диагноз «параноидная шизофрения» (F20.0). 32 (10,3%) пациента курировались с диагнозом «бредовое расстройство» (F22.0), 21 (6,7%) пациент – «острое шизофреноформное (шизофреноподобное) психотическое расстройство» (F23.2) и 4 (1,3%) пациента – «шизотипическое расстройство» (F21). Группы мужчин ($n = 135$) и женщин ($n = 176$) не различались по возрасту и основным демографическим и клиническим показателям (возраст, продолжительность заболевания, длительность терапии, число госпитализаций и т. п.).

На момент поступления в стационар у всех пациентов на первом плане в клинической картине наблюдалась продуктивная психотическая симптоматика в виде вербальных галлюцинаций, бредовых переживаний (преимущественно персекуторного характера), психических автоматизмов.

Качество лекарственного лечения оценивали, применяя комплексный фармакологический анализ, который включал:

– анализ фактических данных:

- анализ терапии при поступлении,

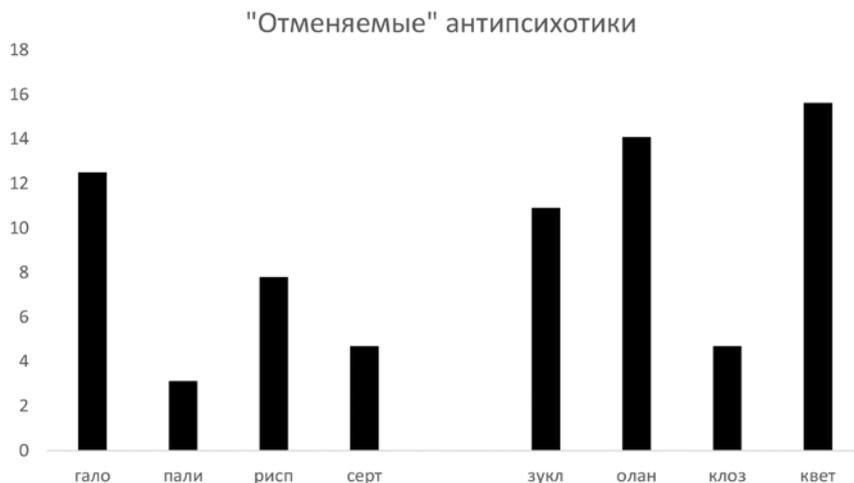


Рисунок 1. Коррекция терапии, исключенные АП. Примечание: частота отмен препаратов: гало – галоперидол, пали – палиперидон, рисп – рисперидон, серт – сертиндол, зукл – зуклопентиксол, клоз – клозапин, квет – кветиапин

- анализ смены лекарственного пособия в ходе лечения в стационаре,
- оценка продолжительности лечения в отделении,
- анализ лекарственной терапии при выписке;
- фармакологический анализ лекарственного пособия:
 - анализ спектра нейрхимического взаимодействия препаратов с медиаторными системами,
 - сравнение АП и АД по показателям взаимодействия с медиаторными системами, вовлеченными в развитие специфического и неспецифического действия.

Методологический подход разработанного фармакологического анализа включал следующие этапы:

- 1) поиск общих нейрхимических мишеней для АП и АД;
- 2) сопоставление показателей аффинитета связывания АП и АД с каждой из установленных мишеней для построения ранжированных списков препаратов в соответствии со степенью их связывания;
- 3) сопоставление нейрхимической активности между отдельными представителями классов АП и АД для определения рациональности их комбинированного назначения исходя из основных показателей фармакодинамического действия;
- 4) сопоставление фармакокинетических показателей для оценки целесообразности комбинаций препаратов с учетом их периодов достижения равновесной концентрации и элиминации из плазмы крови.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы SPSS-17. Использовались методы рутинного статистического анализа – описательная статистика, частотный анализ. Исследование выполнено в рамках обсервационного подхода.

Результаты исследования и их обсуждение

Из общей выборки пациентов, включенных в исследование ($n = 311$), АП в режиме монотерапии получали только 17 (5,5%) человек. Все (94,5%) остальные получали комбинированное лечение психотропными препаратами разных классов, включая комбинацию нескольких АП, при этом определить, какой из препаратов выступал в качестве базового, а какой – адъювантного, во многих случаях не представлялось возможным. Комбинацию АП и АД получал в общей сложности 91 (29,3%) пациент. Три (1,0%) пациента получали АД (тразодон, дулоксетин, амитриптилин) в отсутствие АП. 84 (27,0%) больных в дополнение к базовой терапии получали тимостабилизаторы: препараты

лития, препараты вальпроевой кислоты, карбамазепин, ламотриджин, прегабалин. 44 (14,1%) пациента при поступлении в стационар дополнительно получали антихолинергический корректор (тригексифенидил), бромфенил или препараты из группы ноотропов адъювантно к базовой терапии. 43 (13,8%) пациента в стадии обострения заболевания не получали психотропную терапию на момент госпитализации.

Продолжительность терапии к моменту госпитализации составляла от полутора до 36 месяцев. Из всей анализируемой выборки ($n = 311$) у 30 (9,6%) пациентов критерии резистентности были верифицированы на протяжении текущей госпитализации. У остальных (90,4%) пациентов резистентный статус был установлен на основании ретроспективного анализа медицинской документации (отсутствие ответа на два последовательных курса монотерапии АП).

При анализе историй болезни с позиций адекватного использования психотропных препаратов использовались два критерия: адекватность продолжительности терапии и адекватность дозы. Установлено, что на протяжении пребывания в стационаре практически во всех случаях (301 пациент – 96,8% всей выборки) не выдерживались необходимые периоды проведения терапии. Переход от одного препарата к другому не соответствовал 6–8-недельному периоду, необходимому для оценки эффективности. В подавляющем большинстве случаев (у 276 пациентов) продолжительность терапии была меньше рекомендуемой (причем, как правило, значительно – от нескольких дней), у 25 пациентов, напротив, наблюдалось превышение сроков терапии, несмотря на ее неэффективность (до нескольких недель).

На протяжении пребывания в стационаре в ходе подбора терапии АД были отменены у 17% пациентов, ранее получавших комбинированное лечение, а 10% больным эти препараты были назначены для поддержания ремиссии в качестве адъювантных средств. Только в 7% случаев коррекционные мероприятия по фар-

макотерапии касались группы АД, в основном коррекции подвергалась АП-терапия.

Смена АП была проведена у более чем 50% пациентов, при этом комбинированная терапия сохранялась у 57% пациентов (менялась лишь номенклатура, какой-либо закономерности в смене конкретных препаратов выявить не удалось).

У 11% пациентов проводилась замена АП второго поколения на препараты первого поколения. Любопытно, что в той же доле случаев установлена обратная замена: АП первого поколения – на средства второго поколения. В 23% случаев смена АП сводилась к назначению нового препарата того же поколения. При этом почти в 5% случаев в ходе госпитализации последовательная смена (подбор) АП проводилась не менее трех раз. В рамках проанализированных госпитализаций 12 пациентам АП были назначены впервые. Наиболее «мобильными препаратами» (заменяемыми) были кветиапин и оланзапин (рис. 1), однако если кветиапин в 50% случаев заменялся на препараты избирательного нейрохимического действия (рисперидон, палиперидон), арипипразол, то оланзапин – на препараты подобного широкого спектра действия (зуклопентиксоол, трифлуоперазин, клозапин). В 80% случаев галоперидол, также, как и сертиндол, заменяли на арипипразол или рисперидон. Наиболее популярными препаратами на замену были арипипразол и кветиапин. В составе комбинированной АП-терапии крайне редко применялся флуопентиксол (рис. 2).

В рамках комбинированного назначения антипсихотиков встречались сочетания галоперидол + кветиапин, зуклопентиксол + клозапин, зуклопентиксол + трифлуоперазин, флуопентиксол + хлорпротиксен, сульпирд + тиоридазин, сертиндол + тизерцин, клозапин + азенапин, кветиапин + трифлуоперазин, кветиапин + клозапин, которые ввиду практически полного совпадения спектров нейрохимического действия и (или) идентичной химической структуры производного нельзя признать адекватными.

Из общей популяции пациентов с заболеваниями шизофренического

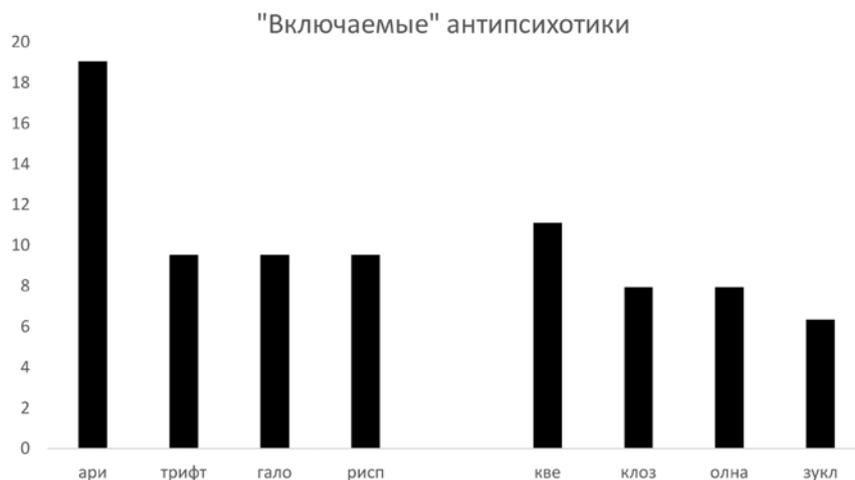


Рисунок 2. Коррекция терапии: АП на замену. Примечание: частота включаемых препаратов: ари – арипипразол, трифт – трифлуоперазин, гало – галоперидол, рисп – рисперидон, кве – кветиапин, клоз – клозапин, олна – оланзапин, зукл – зуклопентиксол

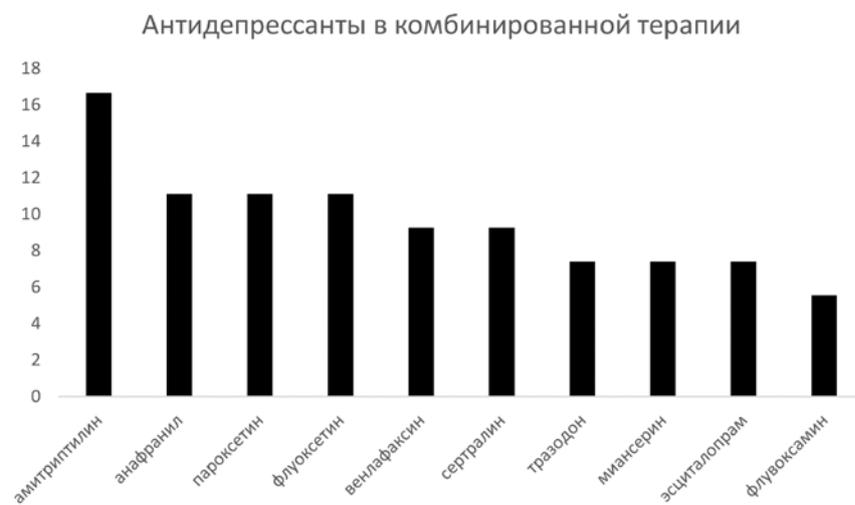


Рисунок 3. Частота назначения АД в составе комбинированной терапии

спектра, находившихся на стационарном лечении с целью преодоления лекарственной резистентности, комбинированную терапию в составе АП и АД получали 116 пациентов. Выбранная популяция состояла из 52 женщин и 64 мужчин, различий между мужчинами и женщинами по возрасту, семейному положению, длительности заболевания, числу госпитализаций и факторам отягощенной наследственности было не выявлено. Также не установлено различий в подходах к диагностике и назначению предшествующей и текущей терапии.

В составе комбинированной схемы (АП + АД) 31 пациент получал при поступлении АП первого поколения, 47 пациентов находились на базовой терапии АП атипичного ряда, 17 пациентов получали несколько АП (до трех) одновременно, включая представителей как типичных, так и атипичных препаратов (кветиапин, клозапин, зуклопентиксол, перфеназин, сульпирид, алимемазин). Остальным пациентам комбинированное лечение было назначено в ходе коррекционных мероприятий, проводимых в стационаре. В составе комбинированной терапии АП + АД самым популярным АД был амитриптилин, затем в равной степени в качестве адъювантных средств использовались анафранил, флуоксетин и пароксетин и крайне редко – агомелатин или дулоксетин (рис. 3).

В качестве базовых АП при этом в основном применялись трифлуоперазин, галоперидол, зуклопентиксол, реже клозапин или рисперидон, крайне редко – арипипразол и оланзапин. Выявляется отчетливая тенденция на применение высокопотентных АД в качестве адъювантных препаратов для базовой АП-терапии.

Таким образом, проведенный анализ медикаментозного лечения пациентов с расстройствами шизофренического спектра позволяет говорить о нарушении основных принципов рациональной фармакотерапии – адекватности дозы и продолжительности назначения препаратов. В рамках комбинированной терапии АП и АД выбор препаратов носит случайный характер и не зависит от фармакологических свойств комбинируемых лекарственных средств.

Фармакология антипсихотиков

Специфический эффект АП связывают с прямой блокадой дофаминергических систем мозга и наступлением последующих изменений нейрохимического гомеостаза в подкорковых и корковых областях ЦНС [7]. Конечным результатом нейрохимических перестроек является формирование специфического лекарственного метаболизма, лежащего в основе развития специфического антипсихотического эффекта, 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 [8, 9].

Вместе с тем очевидно, что АП существенно различаются между собой как по клиническим, так и по фармакологическим эффектам. Хотя все известные на сегодняшний день АП являются блокаторами D_2 -дофаминовых рецепторов, степень этой блокады при применении разных препаратов не «равноактивна». Выраженность блокирующего действия определяется тропностью молекулы препарата к рецептору, то есть аффинитетом связывания (который различается от препарата к препарату), а также внутренней активностью лиганд-рецепторного комплекса, что особенно актуально для таких АП, как арипипразол, лurasидон, карипразин. 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 [10]. Совокупность этих эффектов составляет индивидуальный профиль нейрохимической активности каждого АП.

При этом, 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 [11], что определяет возможное избирательное повышение функциональной активности других медиаторных систем мозга.

В соответствии с известными положениями клинической фармакологии [12], важная составляющая часть эффективного действия препаратов связана с фармакокинетическими показателями, которые обязательно отражаются в прилагаемой инструкции. Время достижения равновесной концентрации вещества в плазме крови рассчитывается по единой эмпирической формуле

$T_{1/2} \times 5$ (где $T_{1/2}$ – период полувыведения). Чем быстрее достигается равновесная концентрация АП в плазме, тем раньше будет сформирован лекарственный гомеостаз, необходимый для реализации специфического антипсихотического действия. Отсюда следует, что, во-первых, медленная, излишне «осторожная» титрация базового АП (если, конечно это не связано с соматической отягощенностью) не может рассматриваться в качестве рациональной фармакотерапевтической практики. Во-вторых, применение АП с длительным периодом полувыведения (арипипразол, карипразин) требует большего времени до принятия решения о смене препарата (присоединении адьювантного средства, начале противорезистентных мероприятий). Та же формула описывает и время элиминации (пять периодов полувыведения до полной элиминации препарата).

Итак, всю группу АП в целом можно рассматривать в качестве конкурентных антагонистов рецепторов к моноаминам (дофамину, норадреналину, серотонину, гистамину) и ацетилхолину. Блокада рецепторов не является физиологическим феноменом подавления эффективности синаптической передачи (*in vivo* это решается за счет изменения плотности рецепторов, снижения активности ферментов синтеза и усиления процессов деградации медиаторов), что, по-видимому, и объясняет значительную продолжительность (до 8 недель) реорганизации нейрохимических систем мозга, необходимую для формирования специфического лекарственного гомеостаза. При этом каждый АП имеет свой собственный, уникальный спектр нейрохимической активности. Различия в степени сродства препаратов к нейрохимическим мишеням позволяют ранжировать АП в зависимости от аффинитета связывания (см. табл.). Подобный рейтинг влияния препаратов на нейрохимические мишени – рецепторы может служить ориентиром при выборе рациональных схем комбинированной фармакотерапии (см. ниже).

Фармакология антидепрессантов

Как известно, ведущей гипотезой действия АД является серотонинергическая [13]. Причем лишь небольшое число АД обладают 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 [7]. Подавляющее же большинство АД оказывают не прямое серотонопозитивное действие, способствуя накоплению серотонина в синаптических образованиях. Соответственно, их инициальные эффекты связаны с усилением физиологических механизмов, ответственных за содержание серотонина в области эффекторных окончаний проекционных зон серотонинергических нейронов.

Помимо влияния на серотонинергическую передачу, большинство АД взаимодействуют и с другими нейромедиаторными системами. Одни из самых эффективных АД – препараты трициклической структуры, наряду с серотонопозитивным действием имеют в спектре нейрохимической активности позитивный катехоламинергический радикал

и холинолитическое действие [7]. 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 [14].

Фармакокинетические показатели, определяющие концентрацию АД в плазме крови, играют столь же значимую роль в развитии терапевтического ответа, по аналогии с тем, что было сказано в отношении АП. Ряд АД (имипрамин, мirtазалин, вортиоксетин, тразодон, флуоксетин) имеют период полувыведения (с учетом активных метаболитов) свыше 24 часов. Поэтому и время достижения равновесной концентрации, и период элиминации для постоянной дозы этих препаратов составляют не менее 5–7 дней (в случае флуоксетина – значительно больше).

Итак, все известные на сегодняшний день АД являются функциональными агонистами по отношению к моноаминергическим системам. Однако, наряду с непрямым агонистической активностью, многие препараты связываются и с постсинаптическими рецепторами [7], что при их совместном назначении с АП несет вероятность развития конкурентных отношений за общие места связывания (рецепторы к норадреналину, серотонину, гистамину, ацетилхолину). Тот факт, что спектр активности АД в отношении постсинаптических рецепторов различается так же, как различается и плотность мест связывания в регионах головного мозга, говорит о неоднаправленном действии препаратов на нейрональные системы и реструктуризацию нейрональных сетей. Вероятно, разные АД могут формировать лекарственный гомеостаз за счет различных механизмов. Все сказанное служит основой для рационального подхода к комбинированному назначению АД с препаратами, обладающими антипсихотической активностью.

Комбинированная терапия АП и АД

Результаты проведенного нами исследования показывают, что значительная часть пациентов с заболеваниями шизофренического спектра получают комбинированную терапию, включающую АП и АД, что согласуется с данными литературы [1, 5]. При этом препараты, как правило, комбинируются в произвольном порядке, без учета фармакодинамических механизмов и фармакокинетических параметров. В задачи данной работы не входила оценка клинических аспектов проведения комбинированной фармакотерапии, что позволяет не ограничивать предложенный подход нозологическими и синдромологическими рамками.

Как говорилось выше, действие АП нефизиологично, в то время как АД эксплуатируют механизмы естественной синаптической передачи. Первые – прямые антагонисты, вторые – не прямые агонисты. Соответственно, АП обладают моноаминонегативной активностью, а АД – моноаминопозитивной. Это означает, что на инициальном этапе действия между препаратами возникают конкурентные отношения, направленные на изменение регуляции моноаминергических систем. С другой стороны, при длительном применении АП и АД не исключен синергизм их действия,

что связано со сложными процессами адаптации нейронов и нейрональных сетей в ответ на хроническое введение препаратов [15].

Из этого следует, что одномоментное начало терапии АП и АД нерационально. Более обоснованным является присоединение второго препарата спустя временной интервал необходимый на формирование лекарственного метаболизма (для АП – 6–8, АД – 2–3 недели).

Состав комбинированной терапевтической схемы должен быть обоснован с позиций их фармакокинетической и фармакодинамической совместимости. Вопросы фармакокинетических взаимодействий психотропных средств широко освещены в литературе [16, 17], поэтому в настоящей работе акцент сделан на нейрхимической совместимости препаратов.

При полярной направленности основного нейрхимического действия (моноаминонегативное и моноаминопозитивное) многие АП и АД имеют общие нейрхимические мишени, в первую очередь – постсинаптические рецепторы. Выше уже шла речь о возможности ранжирования препаратов по выраженности их средства к различным классам рецепторов. Данные об аффинитете связывания психотропных средств с молекулярными мишенями доступны в литературе [18, 7]. На основании этих данных были составлены рейтинги АП и АД, которые затем были сведены в таблицу, наглядно отражающую совместимость препаратов по спектру их нейрхимической активности.

Совместное назначение препаратов, обладающих сходными нейрхимическими эффектами, 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 нейрхимической мишени, располагаются АП и АД (см. табл.), 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, так как при этом с высокой вероятностью проявятся эффекты потенцирования антивагусных реакций (выраженный антихолинергический синдром). Фармакодинамика трициклических АД (имеющих сходное химическое строение с рядом АП) не исключает варианта конкурентного взаимодействия с АП и на уровне других постсинаптических рецепторов. Столь же очевидна вероятность конкуренции за нейрхимические мишени при комбинировании АП с АД «рецепторного» типа действия. В подобных ситуациях эффекты комбинированной терапии малопресказуемы.

Таблица
Рейтинг антипсихотиков и антидепрессантов по выраженности аффинитета связывания с постсинаптическими рецепторами

Дофаминовый (D2)	Норадренергические		Серотониновый (5-HT2a)		Гистаминовый (H1)		Холинергический (M1)	
	(α1)	(α2)	Антипсихотик	Антидепрессант	Антипсихотик	Антидепрессант	Антипсихотик	Антидепрессант
Антипсихотик	Антипсихотик	Антипсихотик	Антипсихотик	Антидепрессант	Антипсихотик	Антидепрессант	Антипсихотик	Антидепрессант
Арипипразол	Зипрасидон	Минсерин	Амисульприд	Амиприптилин	Зипрасидон	Минсерин	Оланзапин	Амиприптилин
Амисульприд	Рisperидон	Тразодон	Рisperидон	Тразодон	Сертиндол	Тразодон	Клозапин	Перфеназин
Перфеназин	Сертиндол	Амиприптилин	Азеналин	Имипрамин	Ристеридон	Амиприптилин	Памиперидон	Минсерин
Зипрасидон	Клозапин	Имипрамин	Арипипразол	Кломипрамин	Памиперидон	Имипрамин	Зипрасидон	Азеналин
Галоперидол	Амисульприд	Сертралин	Памиперидон	Мапротилин	Оланзапин	Кломипрамин	Рisperидон	Кломипрамин
Сертиндол	Кветиапин	Кломипрамин	Кветиапин	Минсерин	Клозапин	Мапротилин	Перфеназин	Тразодон
Памиперидон	Азеналин	Мапротилин	Зипрасидон	Сертралин	Перфеназин	Флуоксетин	Азеналин	Циталопрам
Рisperидон	Памиперидон	Пароксетин	Клозапин	Циталопрам	Арипипразол	Пароксетин	Кветиапин	Эсциталопрам
Азеналин	Флувоксамин	Флувоксамин	Сертиндол	Эсциталопрам	Азеналин	Сертралин	Арипипразол	Флуоксетин
Оланзапин	Флуоксетин	Флуоксетин	Оланзапин	Пароксетин	Кветиапин	Флувоксамин	Галоперидол	Пароксетин
Клозапин	Циталопрам	Циталопрам	Перфеназин	Флувоксамин	Галоперидол	Циталопрам	Сертралин	Галоперидол
Кветиапин	Эсциталопрам	Эсциталопрам	Галоперидол	Флуоксетин	Амисульприд	Эсциталопрам	Амисульприд	Флувоксамин

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/pubmed/19000000>.

Говоря о ранжировании препаратов в соответствии с аффинитетом связывания, следует помнить, что плотность распределения рецепторов для любого медиатора не является величиной, постоянной во времени даже у одного индивида. Плотность распределения рецепторов на нейроне варьирует в зависимости от генетически детерминированной функциональной роли клетки и от получаемой ей афферентации [15]. Вместе с тем предложенный подход может, по мнению авторов, являться методологической основой для оценки сочетаемости препаратов в составе комбинированных терапевтических схем.

Заключение

Результаты проведенного фармакологического анализа свидетельствуют об отсутствии каких-либо закономерностей при выборе и смене АП и АД при проведении комбинированной терапии пациентам с расстройствами шизофренического спектра с лекарственной резистентностью. Назначение комбинированных схем проводится в рамках симптоматической коррекции, без учета фармакологических свойств препаратов. Критериев, определяющих выбор конкретной комбинации, не установлено.

В соответствии с фундаментальными положениями фармакологии авторами предложен подход к комбинированному назначению АП и АД, базирующийся на фармакодинамике и фармакокинетике препаратов, основные принципы которого сводятся к следующему.

- Агонистическое действие АД на системы моноаминергической передачи может сопровождаться антагонистическими эффектами, что следует учитывать при их совместном применении с АП (обладающими прямой моноаминонегативной активностью).
- Комбинированное назначение АП и АД с общей химической структурой исходным фармакологическим спектром действия может приводить к снижению терапевтической эффективности и потенцированию нежелатель-

ных периферических эффектов. При наличии у комбинированных препаратов общих постсинаптических мишеней аффинитет связывания с этими мишенями должен различаться.

- При проведении комбинированного лечения АП и АД препараты следует назначать последовательно, с учетом их фармакокинетических показателей, чтобы избежать варианта конкурентных отношений до установления специфического лекарственного гомеостаза, формируемого средством базовой терапии.
- Проведение комбинированной терапии пациентам с лекарственной резистентностью не должно сводиться к эмпирическому перебору препаратов без учета их фармакологических свойств. Смена терапии может быть оправдана после проведения периода «отмычки» до полной элиминации всех назначенных лекарственных средств и восстановления нейрохимического метаболизма.
- Оценка фармакодинамических и фармакокинетических свойств психотропных препаратов является основой разработки рациональных вариантов комбинированного лечения с целью оптимизации терапии и преодоления лекарственной резистентности.

Список литературы / References

1. 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.
Mazo G. E., Gorbachev S. E. Depression in schizophrenia: experience and approaches to diagnosis and treatment in psychiatric practice. *Social and Clinical Psychiatry*. 2009; 19 (4): 5–14. [in Russ.]
2. Попов М.Ю. Комбинированная терапия антипсихотиком и антидепрессантом: границы клинического применения. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2014; 4: 16–22.
Popov M. Yu. Combination treatment with antipsychotic and antidepressant: limits of clinical use. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2014; 4: 16–22. [in Russ.]
3. Данилов Д.С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2008; 108 (10): 81–86.
Danilov D.S. Therapeutic resistance in schizophrenia and biological methods of its overcoming. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008; 108 (10): 81–86. [in Russ.]
4. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2002; 4 (4): 132–136.
Mosolov S. N. Resistance to psychopharmacotherapy and methods of its management. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2002; 4 (4): 132–136. [in Russ.]
5. 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.
6. Козловский В.А. Нелекарственные методы преодоления резистентной психической патологии (нейрофизиологический подход). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118 (10): 128–132.
Kozlovskii V. A. Non-drug methods in the treatment of resistant mental pathology (a neurophysiological approach). *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118 (10): 128–132. [in Russ.] DOI: 10.17116/jnevro201811810128.
7. Stahl S. M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application*. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
8. Hui C. L. M., Lam B. S. T., Lee E. H. M., Chan S. K. W., Chang W. C., Suen Y. N., Chen E. Y. H. 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.
9. 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.
10. Попов М.Ю., Козловская П.В. Является ли («эквивалентная хлорпромазиновая») доза в психофармакотерапии отражением хорошей клинической практики? *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2016; 2: 15–20.
Popov M. Yu., Kozlovskaya P. V. Is the 'equivalent chlorpromazine' dose in psychopharmacotherapy consistent with Good Clinical Practice? *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2016; 2: 15–20. [in Russ.]
11. Ковалев Г.И. Пресинаптические рецепторы медиаторов ЦНС млекопитающих как объект фармакологического воздействия. В кн.: *Итоги науки и техники, Молекулярные механизмы действия психотропных препаратов*. 1987; 15: 5–61.
Kovalev G. I. Presynaptic receptors of mammalian CNS mediators as an object of pharmacological action. In: *Results of science and technology, Molecular mechanisms of action of psychotropic drugs*. 1987; 15: 5–61. [in Russ.]
12. Currie G. M. *Pharmacology, Part 2: Introduction to pharmacokinetics*. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2018; 46 (3): 221–230. DOI: 10.2967/jnmt.117.199638.
13. 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.
14. Щелкунов Е.Л. О значении центрального холинергического действия для антидепрессивного эффекта. В кн.: *Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний*. Л., 1966: 81–94.
Shchelkunov E. L. On the significance of the central anticholinergic action for antidepressant affect. In: *Antidepressants and treatment of depression*. L., 1966: 81–94. [in Russ.]
15. Козловский В.А., Незнанов Н.Г. Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами (рациональность, стратегия, тактика). Часть 2. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2008; 4: 4–7.
Kozlovskii V. L., Neznanov N. G. Combined therapy with antipsychotics and antidepressants (rationality, strategy, tactics). Part 2. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2008; 4: 4–7. [in Russ.]
16. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике. *Современная терапия психических расстройств*. 2019; 5: 1: 2–35.
Mosolov S. N., Malin D. I., Ryvkin P. V., Sychev D. A. Psychotropic drugs interactions. *Modern therapy of mental disorders*. 2019; 5: 1: 2–35. [in Russ.]
17. Spina E., de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2014; 10 (5): 721–746. DOI: 10.1517/17425255.2014.885504.
18. Olten B., Bloch M. H. Meta regression: Relationship between antipsychotic receptor binding profiles and side-effects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2018; 84 (Pt A): 272–281. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.023.

Статья поступила / Received 25.04.22

Получена после рецензирования / Revised 27.04.22

Принята к публикации / Accepted 29.04.22

Сведения об авторах

Козловский Владимир Леонидович, д.м.н., г.н.с., РУК, отделения.
ORCID: 0000-0003-2972-235X

Попов Михаил Юрьевич, д.м.н., в.н.с. отделения.
ORCID: 0000-0002-7905-4583

Костерин Дмитрий Николаевич, к.м.н., н.с. отделения.
ORCID: 0000-0003-3677-2144

Лепик Ольга Витальевна, м.н.с. отделения.
ORCID: 0000-0001-9516-4427

Отделение психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентными состояниями ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Козловский Владимир Леонидович, E-mail: kv1958@mail.ru

About authors

Kozlovskii Vladimir L., DM Sci (habil.), chief researcher, head of Dept of Psychopharmacology and Pharmacotherapy of Patients with Resistant Conditions. ORCID: 0000-0003-2972-235X

Popov Mikhail Yu., DM Sci (habil.), leading researcher of Dept of Psychopharmacology and Pharmacotherapy of Patients with Resistant Conditions. ORCID: 0000-0002-7905-4583

Kosterin Dmitry N., PhD Med, researcher of Dept of Psychopharmacology and Pharmacotherapy of Patients with Resistant Conditions. ORCID: 0000-0003-3677-2144

Lepik Olga V., junior researcher of Dept of Psychopharmacology and Pharmacotherapy of Patients with Resistant Conditions. ORCID: 0000-0001-9516-4427

V. M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Kozlovskii Vladimir L., E-mail: kv1958@mail.ru

Для цитирования: Козловский В.А., Попов М.Ю., Костерин Д.Н., Лепик О.В. Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами (фармакологический подход). *Медицинский алфавит*. 2022; (10): 28–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-28-35>.

For citation: Kozlovskii V. L., Popov M. Yu., Kosterin D. N., Lepik O. V. Combination therapy with antipsychotics and antidepressants (pharmacological approach). *Medical alphabet*. 2022; (10): 28–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-28-35>.

