

«Адекватная доза» при лекарственной терапии психических расстройств

Козловский В.Л.¹, Козловская Н.В.², Костерин Д.Н.¹, Лепик О.В.¹, Попов М.Ю.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Оригинальная статья

Резюме. В статье обсуждаются особенности применения разных доз психотропных препаратов при лечении психических нарушений. Как известно, число респондеров составляет около двух третей от популяции всех пациентов, что в рамках правила «трех сигм» для нормального распределения случаев патологии укладывается в диапазон одной сигмы. Приведен гипотетический расчет относительных долей пациентов, отвечающих на лечение в малых, средних и максимальных дозах. В соответствии с этим обосновывается применение средне-терапевтического диапазона дозировок, при котором число потенциальных респондеров возрастает почти в два раза по сравнению с использованием малых доз. С позиций фармакодинамики оценивается вероятность развития дозозависимых эффектов, включая формирование желательных и нежелательных последствий назначения психотропных препаратов разных фармакологических классов в разных дозах.

Ключевые слова: доза, психотропные препараты, терапевтические эффекты.

Информация об авторах

Козловский Владимир Леонидович* — e-mail: kvl1958@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2972-235X>
Козловская Надежда Владимировна — e-mail: n.kozlovskaya@spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6868-8601>

Костерин Дмитрий Николаевич — e-mail: dmitrykosterin@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3677-2144>
Лепик Ольга Витальевна — e-mail: ovlepik@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9516-4427>

Попов Михаил Юрьевич — e-mail: popovmikhail@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7905-4583>

Как цитировать: Козловский В.Л., Козловская Н.В., Костерин Д.Н., Лепик О.В., Попов М.Ю. «Адекватная доза» при лекарственной терапии психических расстройств. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:1:8-15. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-837>.

Конфликт интересов: Козловский В.Л. является членом редакционной коллегии.

«Adequate dose» in the drug treatment of mental disorders

Vladimir L. Kozlovskii¹, Nadezhda V. Kozlovskaya², Dmitry N. Kosterin¹, Olga V. Lepik¹, Mikhail Yu. Popov¹

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg State University, Russia

Research article

Summary. The article discusses the use of different doses of psychotropic drugs in the treatment of mental disorders. It is known that the number of responders is about two thirds of all patients, which according to the “three sigma” rule for the normal distribution of cases, fits into the range of one sigma. The hypothetical calculation of the relative proportions of patients responding to treatment in low, mid-range and high doses is given. In accordance with this, the use of a mid-range treatment doses is justified, thereby the number of potential responders increases almost twice as compared with the use of small doses. Within the framework of pharmacodynamics, the probability of the development of dose-dependent effects is assessed, including both desirable and untoward effects of various pharmacological classes of psychotropic drugs in different doses.

Keywords: dose, psychotropic drugs, therapeutic effects.

Автор, ответственный за переписку: Козловский Владимир Леонидович — e-mail: kvl1958@mail.ru

Corresponding author: Vladimir L. Kozlovskii — e-mail: kvl1958@mail.ru

Information about the authors

Vladimir L. Kozlovskii* — e-mail: kvl1958@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2972-235X>
Nadezhda V. Kozlovskaya — e-mail: n.kozlovskaya@spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6868-8601>
Dmitry N. Kosterin — e-mail: dmitrykosterin@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3677-2144>
Olga V. Lepik — e-mail: ovlepek@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9516-4427>
Mikhail Yu. Popov — e-mail: popovmikhail@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7905-4583>

To cite this article: Kozlovskii VL, Kozlovskaya NV, Kosterin DN, Lepik OV, Popov MYu. "Adequate dose" in the drug treatment of mental disorders. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:1:8-15. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-837>. (In Russ.)

Conflict of Interest: Vladimir L. Kozlovskii is a member of the editorial board.

Для эффективного оказания терапевтического пособия адекватность выбора доз имеет крайне важное значение. «Эффективная» и «адекватная» — основные признаки, которыми врачи-психиатры характеризуют используемую дозу препарата, достаточную для обеспечения результативности фармакотерапии. В любой медицинской специальности режим назначения препарата, прежде всего, связан с дозой лекарственного вещества, приводящей к коррекции нарушений и достижению терапевтического ответа. Однако, в психиатрии понятие «доза» часто носит формальный характер. Большинство руководств и клинических рекомендаций ограничиваются исключительно диапазоном доз препаратов и указаниями на приоритетность применения минимальных дозировок при проведении лекарственной терапии психических расстройств [14, 20, 27]. Вместе с тем с искомой дозой исторически связана тактика подбора или «титрации». Несмотря на то, что препараты базовой терапии (антипсихотики и антидепрессанты) последних поколений имеют фиксированные дозы, «историческая реальность» продолжает отражаться и в современных подходах к лечению психической патологии. И это, казалось бы, в полной мере соотносится с основным стратегическим принципом лекарственного лечения — согласно гиппократовскому «не навреди!».

В то же время данные экспериментальной психофармакологии показывают, что одни эффекты антипсихотиков и антидепрессантов подчиняются известному правилу «дозозависимого действия», когда с увеличением концентрации вещества в плазме крови прямо пропорционально растет выраженность регистрируемого эффекта [22]. Однако другая часть эффектов не имеет подобной зависимости, причем было принято считать, что развитие основного специфического эффекта антипсихотиков и антидепрессантов не зависит от назначаемой дозы [8, 24]. На сегодняшний день окончательная точка в данном вопросе не поставлена [25, 26, 30, 31, 34].

Как известно, фармакодинамика указанных классов препаратов связана с синаптотропным действием разнородных по своему химическому строению соединений. С учетом сказанного, если основные терапевтические эффекты антипсихотиков и антидепрессантов не зависят от применяемой дозы, а сами препараты относятся к разным химическим производным, то правомочность их

сопоставления в рамках оценки эквипотенциальности терапевтического действия [17, 29] сомнительна, если не невозможна вовсе. При этом очевидно, что имеющиеся «отабличенные» варианты замен для психотропных препаратов не предполагают их эквипотенциальности в рамках всех фармакоиндуцируемых эффектов (у отдельных препаратов одни эффекты отсутствуют, у других выражены в большей или в меньшей мере). Уже исходя из этого, неоднозначным представляется подход к «свободному» выбору и взаимозаменяемости препаратов [17, 25]. Ранее был предложен альтернативный подход к расчету дозировок на основе выраженности аффинитета связывания препаратов с разными рецепторными мишенями, при этом было рекомендовано следовать не пересчетам доз, основанным на малопонятных принципах оценки терапевтического действия, а исключительно пропорциональным изменениям доз препаратов, взяв за эталон те, что заявляются производителями и определяются в ходе клинических исследований [10]. Понятно, что при условно равном антипсихотическом действии галоперидола в максимальной суточной дозе 60 мг и хлорпромазина в дозе 1500 мг сопоставление мощности антипсихотического потенциала будет невозможно из-за выраженности гипно-седативных эффектов хлорпромазина. Можно полагать, что и в отношении других фармакодинамических эффектов при сопоставлении «эквипотенциальных доз» терапевтические ответы на терапию будут различаться столь же драматично [34].

Изменение дозы препарата скажется не столько на выраженности специфического эффекта антипсихотика или антидепрессанта, сколько на изменении интенсивности сопутствующих эффектов, индуцированных уникальным нейрохимическим профилем и формирующимися особенностями нейрометаболизма [4] в результате и за счет вторичных внутриклеточных посредников действия медиаторов вслед за образованным лиганд-рецепторным комплексом [12, 23]. При таком гетерогенном влиянии оценка изменений функциональной деятельности нейронов в нейрональных сетях малопредсказуема [3, 5]. Описанная ситуация осложняется еще и тем, что нейроны поличувствительны к действию биологически активных веществ, а их компараторные свойства меняются во времени [9]. Компараторная активность нейрона подразумевает его способность

сравнивать (сопоставлять) количество деполяризирующих и гиперполяризирующих афферентных сигналов. В случае преобладания возбуждающих (деполяризирующих) сигналов сам нейрон также деполяризуется и вносит вклад в работу нейрональной сети, в обратном случае — остается в состоянии покоя и не участвует в проведении сигнала по нейрональной сети [6].

В соответствии с этим, относительно константной величиной эффективности действия препаратов является лишь основной эффект, который для антипсихотиков связан с блокадой D_2/D_3 дофаминовых рецепторов [32] и изменением компараторной активности клеток в «патологических нейрональных сетях», подверженных нейромодуляции из-за межмедиаторных взаимодействий, на которые также распространяется действие молекул препарата. В итоге потенциальность антипсихотического действия разных препаратов связана с облитгатной блокадой дофаминергической передачи и сопутствующими изменениями синаптотропной активности в других нейрохимических системах [34].

В зависимости от величины дозы изменяется число молекул препарата, которые в соответствии с разным сродством к нейрохимическим мишеням распределяются с разной плотностью в регионах мозга. При этом моделирование процессов синаптической передачи в рамках кибернетического подхода, показывает, что пресинаптическое окончание можно рассматривать как приоритетную мишень действия активной молекулы, меняющей мощность выброса синаптического пула медиаторов [15, 29]. При блокаде ауторецепторов выброс передатчика увеличивается, и если те же рецепторы локализованы постсинаптически, то от числа молекул/дозы препарата с антагонистической активностью (антипсихотика) может принципиально меняться направленность эффекта. Заведомо высокие дозы определяют стабильную блокаду постсинаптических рецепторов, даже несмотря на усиленный выброс медиатора из пресинаптических окончаний как через ауто-, так и гетерохимические пресинаптические рецепторы. Эти процессы обеспечивают всю сложность фармакогенной нейромодуляции нейрональных сетей, вовлеченных в формирование патологических симптомов, способствуя уменьшению последних. При меньших дозах тех же препаратов превалируют эффекты, обеспечивающие усиленный пресинаптический выброс передатчика и усиление соответствующей медиации при недостаточной блокаде постсинаптических образований, что может повлечь экзацербацию симптомов психического расстройства.

Таким образом, меньшее число молекул антагониста формирует повышенный тонус соответствующей медиации (не обязательно дофаминергической) в случае недостаточного блока постсинаптических рецепторов. Экстраполируя сказанное на класс антипсихотиков, в особенности препаратов с относительно избирательным дофаминергическим действием, можно сделать за-

ключение, что в зависимости от выбранной дозы препарата можно наблюдать эффекты полярной направленности. В этой связи известное положение о минимизации дозы и ее постепенном повышении в процессе «титрации» лишено всякого смысла, если ориентироваться на эффективность лечения. Если ставить во главу угла исключительно безопасность и использовать минимальные дозы, в конце концов возникнет абсурдная ситуация, когда вся фармакотерапия может свестись к назначению плацебо. Особенно не понятны рекомендации по минимизации доз в отношении препаратов последнего поколения, исходно разработанных как безопасные. Достаточно абсурдным представляется и практика «титраций» (за исключением ряда случаев, рекомендованных производителем). Для антипсихотического препарата терапевтический ответ наступает только через 6-8 недель. При этом если титруется переносимость/безопасность препарата, то переносимость может проявиться в любом диапазоне доз. Если наращивание дозы происходит слишком медленно, с минимальных доз, а достижение терапевтического эффекта наступает только при более высоких дозировках, то расплачиваться за упущенные «терапевтические возможности» приходится потерянными временем. Так, на этапах еженедельного изменения доз у препаратов с периодом полувыведения около 24 часов через пятикратный период формируется равновесная концентрация, но для каждой конкретной дозы, что сильно затягивает процесс формирования специфического лекарственного гомеостаза. Если же режим назначения препарата выбирается после 1-2-дневной оценки переносимости при быстром достижении средних значений дозы, заявляемых производителем, то потеря времени на подбор дозировки минимальна. В режиме подбора дозы «сверху вниз» (от средней), поиск эффективной и безопасной дозировки займет существенно меньше времени.

Диапазон действия терапевтически эффективных доз препарата в соответствии с законом нормальности распределения патологического состояния при его верификации на основе диагностических критериев показывает, что приблизительно 99,7% всех случаев лежат в пределах трех сигм от математического ожидания, а из них 68% случаев патологии располагается в пределах всего одной сигмы. Оставшиеся за этой границей 32% приблизительно соответствуют доле пациентов с лекарственной резистентностью [1, 2, 7, 13, 18, 19, 33]. Тем самым, 68% — это та часть пациентов с конкретной нозологией, которая *a priori* способна ответить на проводимую терапию, и при терапии в максимальной дозе все пациенты этой популяции способны формировать терапевтический ответ.

Ниже представлена графическая иллюстрация сказанного (Рис.1), отражающая относительное количество пациентов, отвечающих на терапию в зависимости от величины дозы (минимальные, средние, максимальные дозы).

Вся популяция пациентов отражена в площади фигуры под графиком симметричного нормаль-

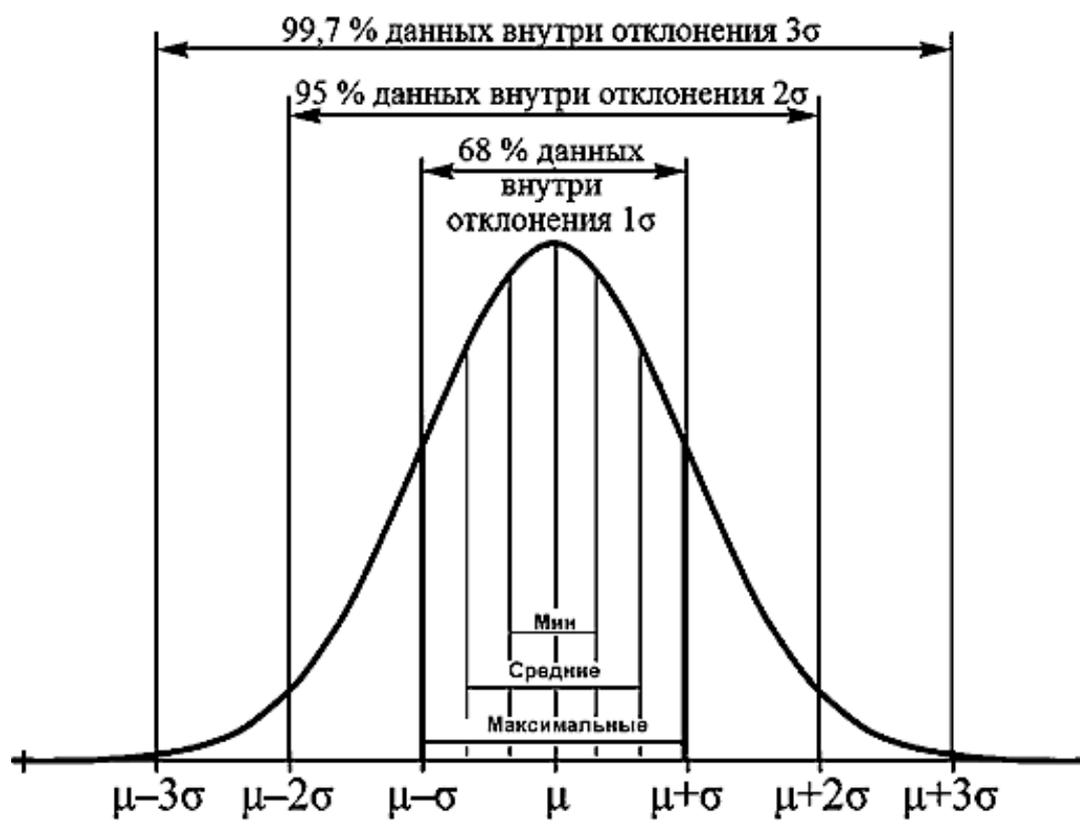


Рис. 1. Плотность распределения популяции пациентов, гипотетически чувствительных к различным дозам препарата, где μ — математическое ожидание (среднее); σ — среднеквадратическое отклонение; площадь фигуры под графиком отражает долю потенциальных респондеров, имеющих терапевтический ответ на минимальные (Мин), средние (Средние) и максимальные (Максимальные) дозы препарата

Fig. 1. Distribution of the patients' population, hypothetically responding to different drug doses, μ — expected value (mean); σ — standard deviation; the area under curve reflects the proportion of patients hypothetically responding to low (Мин), average (Средние) and high (Максимальные) doses

ного распределения в соответствии с правилом «трех сигм» (11). На оси «Y» — число пациентов, отвечающих диагностическим критериям в соответствии выраженностью симптомов (ось «X»). Площадь фигуры в пределах « $\pm 1\sigma$ » определяется по формуле:

$$P = (|x| < \sigma) = 2\Phi(1) = 0,680, \text{ где}$$

P — математическая вероятность события;

x — критерии диагностики/выраженности симптоматики;

μ — математическое ожидание (среднее);

σ — среднеквадратическое отклонение;

Φ — функция Лапласа.

Площадь фигуры под графиком (плотность распределения пациентов) в диапазоне « $\pm 1\sigma$ » отражает число потенциальных респондеров — 68%, что согласуется с популяцией пациентов, из которой исключены резистентные случаи. За пределами этой области, в диапазоне « $\pm 1\sigma$ – $\pm 3\sigma$ », располагаются пациенты, нечувствительные к действию лекарственных препаратов, число которых при различной психической патологии составляет не менее 30% [1, 2, 7, 13, 18, 19, 33].

Отрезок на оси абсцисс в пределах « $\pm 1\sigma$ » пропорционально поделен в соответствии с гипотетической чувствительностью пациентов в рамках диапазонов доз от минимальных до максимальных. Площади фигур, очерченные фрагментами графика, отражают плотность распределения пациентов, чувствительных только к минимальным, средним и максимальным терапевтическим дозам. Доля всей популяции пациентов, отвечающих на терапию в диапазоне средних доз составляет 49,5%: $P = (|x| < 2/3\sigma) = 2\Phi(2/3) = 0,495$. В малых дозах на терапию способны ответить только 26,1%: $P = (|x| < 1/3\sigma) = 2\Phi(1/3) = 0,261$. При этом из числа потенциальных респондеров часть пациентов, отвечающая на средне-терапевтические дозы, составляет 72,8%: $0,495/0,68=0,728$, а на малые дозы — лишь 38,4%: $0,261/0,68=0,384$.

Измерение площади фрагментов фигуры по дозам (на график в графическом редакторе накладывали сетку) показывает значения, близкие к расчетным. Доля потенциальных респондеров, отвечающих на минимальные дозы, составляет только 39,3%; в средних дозах на терапию отве-

чают еще 33,3%; на максимальные дозы дополнительно приходится 27,4% потенциальных респондеров.

Таким образом, применение минимальных суточных доз предоставляет возможность получить ответ на фармакотерапию у чуть более трети всех потенциальных респондеров (39,3%). Это означает, что помимо пациентов с первичной резистентностью, почти 2/3 из числа потенциальных респондеров не ответят на малые дозы, что нельзя признать ни рациональным, ни адекватным подходом к назначению лекарственного пособия. Безусловно, использование максимальных доз препаратов опасно в связи с высоким риском появления нежелательных явлений, в том числе серьезных. Поэтому оптимальным представляется выбор доз среднего диапазона, на которые реагируют более 70% потенциальных респондеров ($39,3+33,3=72,6\%$).

Следует подчеркнуть, что на минимальные дозы скорее всего могут ответить лишь те пациенты, клиническая симптоматика которых наиболее полно отвечает нозологическому диагнозу, а избранный для терапии препарат воздействует на «целевые» нейрохимические мишени, ответственные за развитие патологических симптомов. В ситуации «размыва» нозологических границ эффективность препарата будет снижаться, что в некоторой степени возможно преодолеть увеличением дозы.

Как известно, суточное дозирование препаратов определяется кратностью назначения и величиной разовой дозы. Для препаратов последнего поколения наиболее часто рекомендуется однократный прием, что в значительной мере способствует повышению лекарственной комплаентности. Препараты первого поколения рекомендовалось делить на 2-3 приема в сутки. Это в большинстве случаев может объясняться наличием у них неспецифических центральных эффектов, в определенных ситуациях желательных (снижение/повышение уровня когнитивного функционирования, седации или стимуляции), а также профилактикой развития периферических нежелательных явлений при однократном введении всей суточной дозы. В то же время понятно, что на наступлении базового терапевтического действия режим суточного дозирования не отражается, так же как не сказывается и на изменении равновесной концентрации препаратов в плазме крови, формирующей специфический лекарственный гомеостаз. В этой связи безопасна стратегия выхода на среднюю дозу путем быстрого наращивания (за двое-трое суток) при 2-3-кратном назначении, минимальных частей дозы препарата, до общей суммы средне-терапевтического диапазона.

К сожалению, в эпоху существования множества препаратов-дженериков дозы, заявляемые разными производителями, нередко различаются, и столь же нередко эти дозы отличны от рекомендованных ведомственными нормативными документами. Представляется, что в спорных си-

туациях приоритет следует отдавать показателям, приводимым в официальной инструкции к препарату, представленной разработчиком и утвержденной отраслевым ведомством к применению в клинической практике.

Безусловно, доза и эффекты, индуцированные препаратами, связаны с их специфической фармакодинамикой и развитием, помимо базового действия, неспецифических реакций, которые различны даже у представителей одной фармакологической группы. Зачастую именно эти различия определяют выбор конкретного препарата для лечения. Выше отмечалось, что антипсихотическое и антидепрессивное действие не связаны с уровнем плазменной концентрации препарата и назначаемой дозой [24]. При этом у разных пациентов специфическое действие формируется на различных дозах. Сам по себе этот факт указывает на то, что при известной фармакодинамике препаратов высокая или низкая терапевтическая активность определяется способностью молекул препарата взаимодействовать с биологическими мишенями, на которые направлено их действие в регионах мозга с высокой или низкой плотностью распределения. При этом неспецифические эффекты (влияние на когнитивные функции, седация, стимуляция), оказываются связаны в основном с абсолютной величиной дозы применяемого препарата и системной нейромодуляцией. Та же зависимость определяет и развитие прогнозируемых побочных эффектов со стороны ЦНС и вегетативной нервной системы [21].

В отличие от антипсихотиков и антидепрессантов, в фармакологических группах бензодиазепиновых транквилизаторов, противосудорожных и снотворных основное действие препаратов напрямую связано с применяемой дозой. Это обусловлено особенностями фармакодинамики в рамках рекомендованных значений доз, не вызывающих диссоциативных эффектов при взаимодействии нейронов в нейрональных сетях. Однако известно, что для препаратов с седативным типом действия, малые дозы могут вызвать появление диссоциативных эффектов и растормаживание пациентов, особенно в комбинациях с препаратами активирующего типа действия.

В завершение следует отметить, что представленная модель, отражающая процент гипотетических респондеров к различным дозам препаратов, основана на допущении о нормальном распределении в контексте преимущественного рассмотрения факторов фармакодинамики. Между тем в рамках рациональной фармакотерапии сопоставимо важное значение имеют фармакокинетические параметры. Поэтому в условиях клинической практики предложенная математическая модель должна быть скорректирована с учётом дополнительных фармакокинетических переменных. В частности, скорость метаболизма лекарственных средств в значительной степени может определяться генетическими predisпозициями, имеющими, как известно, ненормальное распределение [16, 31].

Итак, суммируя сказанное, следует подчеркнуть, что ориентация практикующих врачей со стороны большинства руководств и клинических рекомендаций на применение исходно минимального диапазона доз, в виду ложных представлений об опасности назначения препаратов, не оправдана. Ультрабыстрое наращивание (дробное введение малых доз за сутки) или назначение препарата сразу в среднем диапазоне доз с по-

следующим снижением при появлении побочных эффектов следует признать приоритетным, особенно для средств нового поколения. При переходе к поддерживающей фазе терапии коррекция дозы препаратов в сторону понижения при хорошей переносимости лечения не представляется целесообразной, так же, как и любые вариации дозы, способные нарушить стабильность равновесной концентрации препарата в плазме крови.

Литература / References

1. Балашов А.М. К вопросу о резистентности к фармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;109(1):90-91. Balashov AM. To the problem of pharmacological resistance. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2009;109(1):90-91. (In Russ.).
2. Бурчинский С.Г. Проблема фармакорезистентности при лечении антидепрессантами и возможности ее преодоления. Таврический журнал психиатрии. 2010;14(50):7-10. Burchinskii SG. The problem of pharmacoresistance in treatment with antidepressants and the possibility of overcoming it. Tavrisheskii zhurnal psikiatrii. 2010;14(50):7-10. (In Russ.).
3. Козловский В.Л. Нейроэволюционный подход в психофармакологии (к пониманию фармакодинамики психотропных препаратов). Психическое здоровье. 2016;14(10):56-60. Kozlovskii VL. Neuroevolutionary approach to psychopharmacology (towards the understanding of the pharmacodynamics of psychotropic drugs). Psikhicheskoe zdorov'e. 2016;14(10):56-60. (In Russ.).
4. Козловский В.Л. Рациональная фармакотерапия в психиатрии. Врач. 2012;12:21-26. Kozlovskii VL. Rational pharmacotherapy in psychiatry. Vrach. 2012;12:21-26. (In Russ.).
5. Козловский В.Л., Незнанов Н.Г. Эволюционные аспекты психопатологии и перспективы развития психофармакологии в свете представлений о модульной организации работы мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(2):116-123. Kozlovskii VL, Neznakov NG. Evolutionary aspects of psychopathology and perspectives of psychopharmacology. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201611621116-123>
6. Козловский В.Л., Попов М.Ю. Биологические предпосылки формирования лекарственной резистентности в психиатрии и фармакодинамические подходы к ее преодолению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(10):137-142. Kozlovskii VL, Popov MYu. Biological aspects of treatment resistance in psychiatry and pharmacodynamic approaches to its management. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2020;120(10):137-142. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101137>
7. Марута Н.А., Явдак И.А., Колядко С.П., Череднякова Е.С. Резистентные тревожно-фобические расстройства (факторы формирования и методы коррекции). Таврический журнал психиатрии. 2014;18(66):5-12. Maruta NA, Yavdak IA, Kolyadko SP, Cherednyakova ES. Resistant anxiety-phobic disorders (factors of development and methods of correction). Tavrisheskii zhurnal psikiatrii. 2014;18(66):5-12. (In Russ.).
8. Мюллер М., Регенбоген Б., Саче Ж., Эйк Ф., Харттер С., Хьёмке К. Гендерные аспекты в терапии стационарных пациентов с шизофренией амисульпридом: терапевтическое исследование с регистрацией побочных эффектов лекарственных средств. Социальная и клиническая психиатрия. 2007;17(3):66-71. Muller MJ, Regenbogen B, Sache J, Eich F, Hartter S, Hiemke C. Gender aspects in the clinical treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride: A therapeutic drug monitoring study. Social'naya i Klinicheskaya Psihiatriya. 2007;17(3):66-71. (In Russ.).
9. Николлс Дж.Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Дж., Фукс П. От нейрона к мозгу. Пер с англ. М.: Едиториал УРСС, 2003. Nikolls Dzh.G., Martin A.R., Vallas B.Dzh., Fuks P. Ot neirona k mozgu. Per s angl. M.: Editorial URSS, 2003. (In Russ.).
10. Попов М.Ю., Козловская П.В. Является ли «эквивалентная хлорпромазиновая» доза в психофармакотерапии отражением хорошей клинической практики? Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016;(2):15-20. Popov MYu, Kozlovskaya PV. Is the «equivalent chlorpromazine» dose in psychopharmacotherapy consistent with Good Clinical Practice? Obozrenie Psihiatrii i Medicinskoj Psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2016;(2):15-20. (In Russ.).
11. Смирнов А.В., Дунин-Барковский И.В. Курс теории вероятностей и математической статистики для технических приложений. М.: Наука, 1969. Smirnov A.V., Dunin-Barkovskii I.V. Kurs teorii veroyatnostei i matematicheskoi statistiki dlya tekhnicheskikh prilozhenii. M.: Nauka, 1969. (In Russ.).
12. Энтони П.К. Секреты фармакологии. Пер. с англ. под ред. Д.А. Харкевича. М.: Медицинское информационное агентство, 2004.

- Entoni P.K. Sekrety farmakologii. Per. s angl. pod red. D.A. Kharkevicha. M.: Meditsinskoe informativnoe agentstvo, 2004. (In Russ.).
13. Abudy A, Juven-Wetzler A, Zohar J. Pharmacological management of treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *CNS Drugs*. 2011;25(7):585-596.
<https://doi.org/10.2165/11587860-000000000-00000>
 14. Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2020;34(1):3-78.
<https://doi.org/10.1177/0269881119889296>
 15. Boehm S, Kubista H. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors. *Pharmacol Rev*. 2002;54(1):43-99.
<https://doi.org/10.1124/pr.54.1.43>
 16. Bonifaz-Peña V, Contreras AV, Struchiner CJ, Roela RA, Furuya-Mazzotti TK, Chammas R, et al. Exploring the distribution of genetic markers of pharmacogenomics relevance in Brazilian and Mexican populations. *PLoS One*. 2014;9(11):e112640.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112640>
 17. Davis JM. Dose equivalence of the antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res*. 1974;11:65-69.
[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(74\)90071-5](https://doi.org/10.1016/0022-3956(74)90071-5)
 18. Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017;21(1):13-23.
<https://doi.org/10.1080/13651501.2016.1248852>
 19. Hamani C., Holtzheimer P., Lozano A.M., Mayberg H. (editors). *Neuromodulation in Psychiatry, First Edition*. John Wiley & Sons, Ltd., 2016.
 20. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(5):318-378.
<https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>
 21. Iwamoto Y, Kawanishi C, Kishida I, Furuno T, Fujibayashi M, Ishii C, Ishii N, Moritani T, Taguri M, Hirayasu Y. Dose-dependent effect of antipsychotic drugs on autonomic nervous system activity in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012;12:199.
<https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-199>
 22. Kapur S, Wadenberg ML, Remington G. Are animal studies of antipsychotics appropriately dosed? Lessons from the bedside to the bench. *Can J Psychiatry*. 2000;45(3):241-6.
<https://doi.org/10.1177/070674370004500302>
 23. Krauss G. *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation*, 3rd, Completely Revised Edition. Weinheim: Wiley-VCH, 2003.
 24. Leonard B.E. *Fundamentals of psychopharmacology*. John Wiley & Sons, Chichester, 1992.
 25. Leucht S, Crippa A, Sifakis S, Patel MX, Orsini N, Davis JM. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(4):342-353.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>
 26. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A, Geddes J, Davis JM. Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: The classical mean dose method. *Schizophr Bull*. 2015;41(6):1397-1402.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv037>
 27. MacQueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M, Beyene J, Raina P. Systematic review of clinical practice guidelines for failed antidepressant treatment response in major depressive disorder, dysthymia, and sub-threshold depression in adults. *Can J Psychiatry*. 2017;62(1):11-23.
<https://doi.org/10.1177/0706743716664885>
 28. Nosè M, Tansella M, Thornicroft G, Schene A, Becker T, Veronese A, Leese M, Koeter M, Angermeyer M, Barbui C. Is the defined daily dose system a reliable tool for standardizing antipsychotic dosages? *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(5):287-290.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328303ac75>
 29. Pineyro G, Blier P. Autoregulation of serotonin neurons: Role in antidepressant drug action. *Pharmacol Rev*. 1999;51(3):533-591.
 30. Preskorn SH, Dorey RC, Jerkovich GS. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants. *Clin Chem*. 1988;34(5):822-828.
 31. Ramos E, Doumatey A, Elkahloun AG, Shriner D, Huang H, Chen G, Zhou J, McLeod H, Adeyemo A, Rotimi CN. Pharmacogenomics, ancestry and clinical decision making for global populations. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(3):217-222.
<https://doi.org/10.1038/tpj.2013.24>
 32. Sethi S, Sharma M, Malik A. Dose-dependent galactorrhea with quetiapine. *Indian J Psychiatry*. 2010;52(4):371-372.
<https://doi.org/10.4103/0019-5545.74315>
 33. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application*. Cambridge University Press, 2013.
 34. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Rajji TK, Uchida H, Graff-Guerrero A, Mamo DC. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review. *Schizophr Res*. 2011;133(1-3):54-62.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.016>
 35. Yoshida K, Takeuchi H. Dose-dependent effects of antipsychotics on efficacy and adverse effects in schizophrenia. *Behav Brain Res*. 2021;402:113098.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113098>

Сведения об авторах

Козловский Владимир Леонидович — д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-организационного отделения ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: kvl1958@mail.ru

Козловская Надежда Владимировна — к.ф.-м.н., доцент кафедры экономической кибернетики СПбГУ. E-mail: n.kozlovskaya@spbu.ru

Костерин Дмитрий Николаевич — к.м.н., научный сотрудник отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: dmitrykosterin@bk.ru

Лепик Ольга Витальевна — младший научный сотрудник отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: ovlepik@gmail.com

Попов Михаил Юрьевич — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: popovmikhail@mail.ru

Поступила 28.06.2023

Received 28.06.2023

Принята в печать 28.09.2023

Accepted 28.09.2023

Дата публикации 29.03.2024

Date of publication 29.03.2024