

Механизмы развития лекарственной резистентности в психиатрии (фармакодинамика психотропных препаратов)

Козловский В.Л.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ

Резюме. Лекарственная резистентность, стойкое нейрохимическое состояние, характеризующееся наличием «гибридного», сочетанного патологического и лекарственного метаболизма. Сложности преодоления и профилактики резистентности связаны с отсутствием понимания нейрохимических изменений в нейрональных сетях при развитии высших психических функций. В рамках концепции развития видосохраняющего поведения ассоциированного нейрохимически с активностью моноаминергических систем в детерминированных проекциях и локальных нейрональных сетях с ко-трансмисмиттерной модуляцией функций, рассматривается фармакодинамика психотропных препаратов. Способность психотропных препаратов изменять психическое состояние определяется быстрыми и медленными эффектами при изменении моноаминергических процессов на всех уровнях медиации (синапсы, активность нейронов, локальные нейрональные сети).

Подчеркивается, что разнонаправленные нейрохимические изменения и гетерогенность развития резистентных состояний при лечении агонистами (антидепрессантами, анксиолитиками и т.п.) и антагонистами (антипсихотиками) определяет множественность фармакогенных подходов к терапии пациентов. В соответствии с этим рассматриваются методологические аспекты преодоления резистентных состояний в зависимости от фармакодинамики препаратов, путем «полярной терапии», «сенситизации» и комбинированных стратегий.

Ключевые слова: психотропные препараты, лекарственная резистентность, нейрохимический метаболизм, купирование резистентности

The mechanisms of treatment resistance in psychiatry in the aspects of pharmacodynamics of psychotropic drugs

Kozlovskii V.L.

V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St.-Petersburg

Summary. Treatment resistance is a persistent neurochemical condition characterized by the presence of the «hybrid», combined pathological and drug metabolism. The difficulties in management and prevention of resistance relate to the lack of understanding of neurochemical changes occurring in the neuronal networks during development of the higher mental functions. Within the concept of the species-preserving behavior development neurochemically associated with the activity of monoaminergic systems in determined pathways and local neuronal networks with the co-transmitters' modulation of functions, pharmacodynamics of psychotropic drugs are discussed. The ability of psychotropic drugs to alter the mental state is determined by rapid and slow effects associated with the changes in monoaminergic processes at all levels of mediation (the synapses, the activity of neurons, local neuronal networks).

It is emphasized that divergent neurochemical changes and the heterogeneity of the resistance development after treatment with agonists (antidepressants, anxiolytics, etc.) and antagonists (antipsychotics) determine the multiplicity of pharmacological approaches to the patients' therapy. Accordingly, methodological aspects of resistance management by so-called «opposite therapy», «sensitization» and combination treatment strategies depending on the medications pharmacodynamics are considered.

Key words: psychotropic drugs, treatment resistance, neurochemical metabolism, resistance management

Проблема преодоления лекарственной резистентности в психиатрии требует комплексного подхода, включая сопряжение достижений нейропсихологии, нейрофизиологии, нейрохимии и психофармакологии. Понятие лекарственной резистентности с позиций фармакологии предполагает отграничение данного феномена от терапевтической резистентности — явления широко обсуждаемого в научной печати. В психиатрии терапевтическая резистентность значительно более широкое понятие, чем собственно резистентность к лекарственной терапии. В этот термин помимо толерантности к лекарственному

пособию, включены факторы психотерапии, комплаентности, стигматизации психически больного и мн. др., сказывающиеся на эффективности лечения в целом [9, 11].

Традиционное деление лекарственной резистентности на первичную и вторичную [13, 14], с позиций фармакологии может быть расширено на моно и полирезистентную. Причем две последних формы, могут встречаться в виде первичной (генуинной) и вторичной ятрогенной. В психиатрии известны состояния первичной резистентности, связанные прямо с психическими нарушениями, например, деперсонализационный, депрессивный

и обсессивный синдромы [12, 15, 18, 23], наличие которых в структуре заболевания ухудшает прогноз. С другой стороны, их появление в клинической картине в ходе лечения приводит к трансформации психической картины заболевания и позволяет предполагать генуинные причины, исходно сопряженные с нейрохимической патологией текущего психического расстройства. Вероятно, нейрохимические аспекты патогенеза психических заболеваний в соответствии с нозологическими формами патологии предполагают не статичное состояние, а активный симптомо/синдромокинез, сопряженный с нейрохимическими нарушениями преимущественно моноаминергических процессов.

Как известно, большинство симптомов психических нарушений может быть объяснимо с позиций моноаминергической парадигмы. Хорошо известны основные видосохраняющие функции мозга, регулируемые моноаминергическими процессами. И в экспериментальных и клинических исследованиях обсуждаются механизмы модуляции отдельных моноаминергических процессов в свете изменения пищевого, полового, тревожного поведения и ритм задающей активности [10].

Моноаминергические системы мозга (ядра мозга, содержащие однородные клетки на концах которых высвобождаются моноамины), располагаются в каудальных отделах, но их длинно-аксонные проекции уходят в лимбические структуры, базальные ганглии и кору мозга, где контроль нейрональной активности может определяться эффектами специфических модуляторов, тормозящих или усиливающих действие моноаминов в локальных нейрональных сетях [16]. К тому же, ассоциативные зоны коры, организованные в модули локальных нейрональных сетей, обладают крайне высоким пластическим потенциалом, необходимым для согласованной обработки любой поступающей информации.

Большинство психотропных препаратов (исключение — противосудорожные средства) оказывают непосредственно моноаминопозитивное, либо моноаминонегативное действие (антипсихотические препараты). Часть позитивных средств оказывает стимулирующий эффект прямым действием, тогда как антипсихотики, в большинстве своем являются прямыми антагонистами специфических рецепторов [25]. Изменение уровня синаптического давления на нейроны сказывается на компараторной активности отдельных клеток и функционировании всех нейрональных сетей.

Влияние нейротропных препаратов моноаминергического действия предсказуемо сказывается, на выраженности фундаментальных функций и менее предсказуемо на изменении качества психической деятельности. Последние морфофункциональные изменения, достигнутые в ходе эволюционного процесса более уязвимы к действию любых эндогенных нейрохимических нарушений и экзогенных нейротропных препаратов, чем системы детерминированные эволюцией. По

этой причине эффекты, развивающиеся при назначении психотропных препаратов предсказуемы в отношении тех функций, которые имеют меньший потенциал пластичности (видосохраняющее поведение).

При всем сказанном выше биоритмические функции мозга в известной мере контролируемые ультра-цирко- и инфранианые ритмы так же сопряжены с формами видосохраняющего поведения (в эволюционном аспекте развития они претерпевали определенные изменения). Роль ритмоводителей в ЦНС выполняют специальные осцилляторы, основу которых составляют нейроны-пейсмекеры [10, 21, 24], и, возможно локальные нейрональные сети способные длительно поддерживать в силу развитых реверберационных механизмов состояние периодического ритмического возбуждения. Причем нейроны-пейсмекеры определяют не только в каудальных, но и корковых образованиях мозга. Можно предположить, что наличие осцилляторов ритмов в надсегментарных областях мозга, может определять устойчивые индивидуальные формы врожденного/семейного поведения и личностные особенности поведения. Если подобные персонализированные формы психических процессов (личностные характеристики) являются детерминированными феноменами они способны индивидуально «разнообразить» видосохраняющие формы поведения. В рамках последних нейропсихологи определяют вложенные поведенческие подпрограммы (атавизмы и рудименты) в рамках которых можно описать компульсивность, настороженность, агрессию, тревогу, стереотипии, особенности пищевого, гипо-/гиперсексуального поведения и др. В той или иной степени, вмешиваясь в активность нейрональных систем, исполняющих эти функции препараты и реализуют свои подчас малопредсказуемые эффекты.

Активность и устойчивость детерминированных систем во многом предопределяет потенциальную курабельность пациентов. Как отмечалось, охранительное/защитное, половое и пищевое поведение можно рассматривать как феномены, состоящие из множества взаимодействующих подпрограмм, вариабельность которых связана с сенсорными, идеаторными, аналитическими процессами, обеспечивая на выходе формирование поведенческих ответов, с которыми по существу имеет дело врач-психиатр.

Вполне объяснимо, то что действие психотропных препаратов сравнительно редко сказывается на индивидуальных особенностях психического состояния. Свидетельством тому в практике психиатрии является отсутствие специфической фармакологической коррекции симптомов при расстройствах личности. Фактически возможности корригирующих мероприятий ограничиваются пластическими способностями мало исследованной модульной организации мозговой деятельности.

В этой связи очевидно, что для «нормализации» таких форм поведения применяют в основ-

ном антипсихотики широкого спектра фармакологической активности, (оказывающие множественное действие) и антиконвульсанты, позволяющие снизить мощность и иррадиацию распространения возбуждения из детерминированных очагов. Однако большое значение имеет тактика использования этих классов препаратов [8]

Таким образом, состояние психической патологии с нейрофизиологической точки зрения является устойчивой констелляцией, взаимодействующих детерминированных и локальных функциональных нейрональных сетей, где межнейрональные связи осуществляются классическими медиаторами и модулируются ко-трансмиттерами [19]. С позиций нейрохимических и нейрофизиологических это состояние можно рассматривать, как устойчивый гомеостаз. Очевидно и то, что резистентные к лекарствам состояния (если препараты были использованы в адекватных дозах и в необходимом для развития специфических эффектов временном периоде), даже при отсутствии каких-либо значимых изменений психического статуса так же можно рассматривать в рамках, стойких сложившихся изменении нейрохимического гомеостаза.

Препараты, обладающие психотропным действием, взаимодействуют с нейрохимическими мишенями, изменяя физиологическую эффективность медиаторных процессов в нейрональных сетях. Активность медиаторной передачи определяет выраженность синаптического давления на отдельные нейроны, что модулирует компараторную функцию клеток. Все эффекты психотропных препаратов описываются суммой быстрых и медленных эффектов [5]. Как правило, скорость развития быстрого эффекта, прямо связана с прямым синаптотропным действием, тогда как медленные специфические эффекты являются результатом перестройки межмедиаторных взаимодействий при продолжительном назначении лекарств. В последнем случае действие препаратов сказывается на активности эволюционно детерминированных звеньях моноаминовой передачи (в экспериментальных условиях у «психически здоровых животных»), тогда как на быстрые синаптотропные эффекты могут формироваться вторичные компенсаторные реакции. По всей видимости, специфический эффект иногда может отмечаться и в раннем периоде назначения препаратов причем в низком диапазоне терапевтических доз. По этой причине ранний отклик на препарат (изменение психического состояния, не затрагивающее фундаментальных форм поведения) предполагает развитие потенциального корректирующего действия, но не позволяет оценить его направленность в ходе долговременной перестройки нейрохимического гомеостаза. По той же причине психотропные препараты (в заведомо действующих высоких дозах) в рамках формирования лекарственного гомеостаза способны прогнозируемо изменять только активность видосохраняющего поведения и связанных с ними функций (аффективного реагирования).

Действие психотропных средств сопряжено и с патологическим нейрохимическим гомеостазом, развивающимся вследствие нейрохимических расстройств патопластического характера, обусловлено, как адаптацией, так и дезадаптацией уязвимых звеньев генетически детерминированных форм патологического поведения и известными в нейрохимии феноменами сенсбилизации/десенсбилизации специфических моноаминовых систем. Так, например, известны факты несоответствия в биологических эффектах, выявленных в экспериментах на животных и в клинике при стимуляции серотонинергических систем. Усиление серотонинергических процессов у интактных животных отчасти моделирует состояние сходное с синдромом депрессии (снижение двигательной активности, подавление полового и пищевого поведения), в клинических же условиях при лечении, напротив, проявляется редукция этих симптомов.

Эти результаты подчеркивают важнейшую роль патологического состояния и исходного нейрохимического процесса, когда в условиях «больного мозга», препараты могут вызывать иной эффект, чем тот, что ожидаем в соответствии с реакциями «здорового» мозга. Принципиальными являются исследования нейрохимического состояния и патофизиологических процессов именно на «больном» мозге, а не в условиях нормального функционирования ЦНС.

Таким образом, сформированный статус резистентности в ходе лечения *de novo* представляет собой гибридное состояние нейрохимических процессов, сочетающее в себе лекарственные изменения и нарушения первичного патологического процесса. При схожести, трансформации или отсутствии динамики в клинической картине заболевания, резистентность может отождествляться с патологическим расстройством нового типа. Способы преодоления такого состояния в известной мере должны быть направлены на ликвидацию одного из факторов, сформировавших такое расстройство. Прежде всего, к таким факторам относится лекарственное воздействие, поэтому исключение его, само по себе должно приводить к дестабилизации, сформированной *de novo* системы. Ранее в работах были описаны способы «обрывов/отмен» терапии [1, 4]. Вероятно, в ситуации, когда резистентное состояние развилось на фоне стабильной клинической картины заболевания приемлемым вариантом решения проблемы является длительный период отмены, который проводится на фоне терапии средними или высокими дозировками препарата.

Следует заметить, что механизмы формирования лекарственной резистентности при использовании агонистов и антагонистов синаптической передачи имеют разные механизмы развития резистентного состояния. Если фактором участия резистентности являются препараты миметического действия (агонисты), обрыв, должен приводить к «абстиненции», как в случае с гормонами и аддиктивными психоактивными препаратами [6,

7]. «Усилить» явления такой «абстиненции» можно кратковременной адьювантой терапией специфическим антагонистом (например, антипсихотиком). В обратной ситуации, когда резистентность формируется при лечении антагонистами применение избирательных средств полярного действия вероятно не оправдано поскольку активность медиаторных процессов в эффекторных зонах повышается компенсаторно „Up-regulation“ в условиях блокады рецепторов.

Разрушение рецепторного комплекса и освождение рецептора возможно прогнозировать при назначении лиганда, имеющего большее сродство к рецептору, чем сродство препарата, применяемого ранее для лечения (См. таблицу 1).

Если речь идет о взаимодействии антидепрессантов и антипсихотиков, то для преодоления антипсихотического гомеостаза должен быть использован препарат прямого действия, имеющий

сродство к дофаминовому рецептору выше, чем токовое антипсихотика. К сожалению, группа антидепрессантов не имеет в своем классе прямых агонистов дофаминовых рецепторов, а использование препаратов непрямого действия вряд ли способно облегчить ситуацию поскольку блокированная система и без того функционирует компенсаторно в режиме максимальной активности.

Резистентность, сформированную на фоне терапии антидепрессантами, казалось бы, проще деабстинизировать, путем провокации «эндогенной абстиненции» кратковременным назначением антипсихотиков близких по фармакологическому спектру, но с противоположным нейрхимическим действием. При этом, однако следует учитывать, что как-бы близки не были спектры препаратов (трициклические антидепрессанты и фенотиазины), антипсихотики препараты прямого действия, блокируют рецепторы на достаточно про-

Таблица 1. Выраженность аффинитета к основным типам рецепторов моноаминов и ацетилхолина (рейтинг основных антипсихотиков)*

Рецепторы	D ₂	5HT _{1a}	5HT _{2a}	5HT _{2c}	Альфа ₁	Альфа ₂	H ₁	M ₁
Препараты →	Арипипразол	Молиндон	Зипрасидон	Зипрасидон	Молиндон	Амисульпирид	Оланзапин	Клозапин
	Амисульпирид	Оланзапин	Сертиндол	Кветиапин	Зипрасидон	Рисперидон	Клозапин	Перфеназин
	Перфеназин	Азенапин	Рисперидон	Оланзапин	Рисперидон	Азенапин	Палиперидон	Оланзапин
	Зипрасидон	Клозапин	Палиперидон	Галоперидол	Сертиндол	Арипипразол	Зипрасидон	Азенапин
	Галоперидол	Амисульпирид	Оланзапин	Клозапин	Клозапин	Палиперидон	Рисперидон	Арипипразол
	Сертиндол	Перфеназин	Клозапин	Сертиндол	Амисульпирид	Кветиапин	Перфеназин	Кветиапин
	Палиперидон	Галоперидол	Перфеназин	Азенапин	Кветиапин	Зипрасидон	Азенапин	Зипрасидон
	Рисперидон	Палиперидон	Арипипразол	Арипипразол	Азенапин	Клозапин	Кветиапин	Сертиндол
	Азенапин	Рисперидон	Азенапин	Рисперидон	Палиперидон	Сертиндол	Арипипразол	Палиперидон
	Оланзапин	Кветиапин	Кветиапин	Палиперидон	Перфеназин	Оланзапин	Галоперидол	Рисперидон
	Молиндон	Сертиндол	Галоперидол	Перфеназин	Галоперидол	Перфеназин	Сертиндол	Галоперидол
	Клозапин	Зипрасидон	Амисульпирид	Амисульпирид	Арипипразол	Галоперидол	Амисульпирид	Молиндон
	Кветиапин	Арипипразол	Молиндон	Молиндон	Оланзапин	Молиндон	Молиндон	Амисульпирид

* Примечание — в таблице в порядке рейтинга антипсихотиков представлен аффинитет (сродство) связывания с подтипами рецепторов

- D₂ – дофаминовый рецептор
- 5HT_{1a} – серотониновый рецептор
- 5HT_{2a} – серотониновый рецептор
- 5HT_{2c} – серотониновый рецептор
- Альфа₁ – адрено рецептор
- Альфа₂ – адрено рецептор
- H₁ – гистаминовый рецептор
- M₁ – ацетилхолиновый рецептор

должительный период времени. Вероятно, в подобной ситуации их стоит применять кратковременно и в диапазоне малых доз, предпочитая препараты с быстрой элиминацией.

Описанные выше фармакодинамические феномены могут интерпретироваться в рамках проведения «полярной терапии» — с поочередным назначением агониста/антагониста в режиме, исключающем формирование равновесной концентрации. В подобной ситуации «эксплуатируются» исключительно быстрые синаптотропные ответы. Известны прямые стимуляторы ДА рецепторов из группы антипаркинсонических препаратов (апоморфин, лизурид, ропинирол, бромкриптин и т.д.) [20], которые могут рассматриваться не только как сенсibilизаторы действия антипсихотиков, но и как средства преодоления резистентности способом проведения полярной терапии (например, апоморфин, см. выше). Для группы антидепрессантов также известны антагонисты рецепторов, которые используют при лечении злокачественного серотонинового синдрома (например, ципрогетадин). По всей видимости методически для преодоления резистентности в режиме «полярной» терапии, адекватнее применять избирательные препараты (в диапазоне заведомо действующих доз), чем средства широкого спектра действия. Вариант преодоления резистентности методом «сенсibilизации» предполагает также назначение агониста/антагониста в зависимости от исходного базового лечения, но в рекомендуемом режиме достижения равновесной концентрации формирующую устойчивую нейрохимию.

Таким образом, в режиме «сенсibilизации» при этом целесообразно назначение препаратов в диапазоне минимальных терапевтических доз с учетом временной продолжительности диссоциации комплекса «лиганд-рецептор» (для дофаминового рецептора около 14 суток) [цит. По 2]. По определению, синтетический лиганд всегда имеет более высокий аффинитет к молекуле рецептора, чем эндогенный медиатор, но плотность рецепторов на мембране нейронов определяется множеством факторов, включая генетическую предрасположенность и внешние условия среды. В режиме «сенсibilизации» в отличие от «полярной терапии» препараты широкого спектра могут оказаться более предпочтительными, однако если происходит трансформация клинической картины болезни, то целесообразнее выбрать препараты в соответствии с гипотетическими нейрохимическими изменениями, лежащими в развитии психопатологического синдрома.

Реально в практике терапии психических больных фармакологическим способом преодоления терапевтической резистентности остается «комбинированное лечение». По-прежнему процент

пациентов, получающих такое лечение в качестве базовой терапии достаточно высок [3, 14]. Исходя из сказанного выше, с позиций понимания формирующегося нейрохимического гомеостаза такая тактика предрасполагает к формированию резистентного состояния и прогностически неблагоприятна (к препарату базовой терапии добавляются адьювантные средства). Кроме того, сочетанное назначение двух препаратов одного класса при схожем спектре действия (См. Таблицу1), предполагает развитие конкурентных отношений действующих молекул за один тип D_2 -рецептора. В то же время анализ таблицы весьма условно отражает клиническую потентность антипсихотического действия, что свидетельствует о более сложных механизмах взаимодействия препаратов с другими нейрохимическими мишенями. При прочих, различиях в спектре нейрохимической активности, комбинация двух антидепрессантов или особенно антипсихотиков вероятно формирует особенный специфический гомеостаз, хотя в отличие от антипсихотиков комбинированная терапия представителями группы антидепрессантов достаточно распространена в некоторых странах [25].

«Клиническая потребность» политерапии в психиатрической практике с формальных позиций может применяться при лечении биполярного расстройства [17, 22]. В остальных ситуациях, замену предполагаемого комбинированного лечения вполне можно компенсировать монотерапией из имеющегося арсенала лекарственных препаратов, ориентируясь на спектр нейрохимического действия. Смену же исходно назначенного на этапе проведения базовой терапии комбинированного лечения значительно сложнее перевести в монотерапию в силу уже сложившегося нейрохимического состояния.

Таким образом варианты преодоления резистентности к фармакотерапии при лечении психической патологии предполагают разрушение вновь сформированных нейрохимических изменений. Варианты разрушения такого состояния могут достигаться стратегиями, направленными преимущественно на изменение фармакодинамики применяемых препаратов (использование агонистов/антагонистов в зависимости от исходного лечения) и применением схем фармакотерапии, приводящих к изменениям концентрации препаратов в нейрохимических мишенях. Стандартизация стратегий, комбинированной терапии, основанная уже на принципах фармакологии (а, не данных эмпирической психиатрии), может позволить ввести этот метод в рамки стандартизованных методик, базирующихся на принципах доказательности.

Литература

1. Авруцкий Г.Я. Недува А.А. Лечение психических больных. — М: Медицина. — 1988. — 528 с.
2. Антипин И.И. Комментарий по поводу статьи В.Л. Козловского и И.В. Прахье "Стойкие нарушения поведения у мышей, вызванные поочередными введениями фенамина и галоперидола"? — *Нейронауки* / — 2006. — № 4. — С. 25-26.
3. Быков Ю.В. Резистентные к терапии депрессии. — Ставрополь. — 2009. — 77 с.
4. Данилов Д.С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы её преодоления. — *Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. — 2008. — № 10. — С. 81-86.
5. Козловский В.Л., Попов М.Ю. Перспективы патогенетического подхода к обоснованию фармакотерапии шизофрении. — *Ж. социальной и клинической психиатрии*. — 2004. — № 1. — С. 97-102.
6. Козловский В.Л., Прахье И.В. Влияние субхронического введения фенамина и галоперидола на развитие спонтанной катаlepsии у мышей. — *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2005. — № 4. — С. 22-25.
7. Козловский В.Л. Почему противоэпилептические препараты являются тимостабилизаторами (психофармакология противоэпилептических средств). — *Соц. и клин. Психиатрия*. — 2015. — Т. 25. — С. 72-78.
8. Лапин И.П. Личность пациента как система отношений и отказ от лекарств. — *Биомедицина*. — 2010. — Т. 1. — С. 84-86.
9. Лиманский Ю.П. Морфофункциональная организация аминергических систем и их роль в моторной деятельности мозга // *Успехи физиол. наук*. 1990. — № 2. — С. 3-7.
10. Лутова Н.Б., Сорокин М.Ю. Особенности мотивации к лечению пациентов психиатрического стационара. — *Вестник психотерапии*. — 2014. — № 51. — С. 68-79.
11. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. Санкт-Петербург. — 2012. — 448 с.
12. Малин Д.И. Современные подходы к проблеме интолерантности к психофармакотерапии у больных эндогенными психозами. — *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2003. — Т. 5. — С. 38-40.
13. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления. — *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2002. — Т. 4. — С. 132-136.
14. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. — Л: Медицина, 1981. — 207 с.
15. Оленев С.Н. Конструкция мозга. — Ленинград. — Медицина. — 1987. — 208 с.
16. Руководство по психиатрии. В 2 томах. Т.1. А.С. Тиганов, А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская и др.; Под ред. А.С. Тиганова. — М.: Медицина. — 1999. — 712 с.
17. Смулевич А.Б., Ротштейн В.Г., Козырев В.Н. и др. Эпидемиологическая характеристика больных с тревожно-фобическими расстройствами // *Тревога и обсессии*. — М.: НЦПЗ РАМН. — 1998. — С. 54-66.
18. Bohlen O. und Halbach and Rolf Dermietzel *Handbook of Receptors and Biological Effects Neurotransmitters and Neuromodulators*. — WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. — 2006. — 386 p.
19. Brichta L, Greengard P, Flajolet M *Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems*. — *Trends in Neurosciences*. — 2013. — Vol. 36. — P. 543-554.
20. Buzsáki, G. *Rhythms of the brain*. — Oxford university press. — 2006.
21. Grunze H, Kasper S., Goodwin G. et al *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part I: Treatment of Bipolar Depression*. — *World J Biol Psychiatry*. — 2002. — Vol. 3. — P. 115-124.
22. Katz R.J. et al. *Clomipramine in obsessive-compulsive disorder*. — *Biological Psychiatry*. — 1990. — Vol. 28. — P. 401-414.
23. Robinson R.B., Brink P.R., Cohen I.S., Rosen M.R. *I (f) and the biological pacemaker*. — *Pharmacol Res*. — 2006. — Vol. 53. — P. 407-415.
24. Stahl S.M. *Neuroscientific basis and practical application*. — Cambridge University Press. — 2013. — 608 p.

References

1. Avruckij G.Ja. Neduva A.A. *Lechenie psichicheskikh bol'nyh*. — М: Medicina. — 1988. — 528 s.
2. Antipin I.I. *Commentarij po povodu stat'i V.L. Kozlovskogo i I.V. Prah'e "Stojkie narushenija povedenija u myshej, vyzvannye poочередnymi vvedenijami fenamina i galoperidola"?* — *Nejronauki*. — 2006. — № 4. — S. 25-26.
3. Bykov Ju. V. *Rezistentnyje k terapii depressii*. — Stavropol. — 2009. — 77 s.
4. Danilov D.S. *Terapevticheskaja rezistentnost' pri shizofrenii i biologicheskie metody ejo preodolenija*. — *Nevrologii i psihiatrii im. S.S.Korsakova*. — 2008. — № 10. — S. 81-86.
5. Kozlovskij V.L., Popov M.Ju. *Perspektivy patogeneticheskogo podhoda k obosnovaniju farmakoterapii shizofrenii*. — *zh. Social'noj i klinicheskoy psihiatrii*. — 2004. — № 1. — S. 97-102.
6. Kozlovskij V.L., Prah'e I.V. *Vlijanie subhronicheskogo vvedenija fenamina i galoperidola na razvitie spontannoj katalepsii u myshej* *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija*. — 2005. — № 4. — S. 22-25.
7. Kozlovskij V.L. *Pochemu protivoepilepticheskie preparaty javljajutsja timostablizatorami (psihofarmakologija protivoepilepticheskikh sredstv)* — *Soc. i klin. Psihiatrija*. — 2015. Т. 25. — S. 72-78.

8. Lapin I.P. Lichnost' pacienta kak sistema otnoshenij i otkaz ot lekarstv. — *Biomedicina*. — 2010. — T.1. — S.84-86,
9. Limanskij Ju.P. Morfofunkcional'naja organizacija aminergicheskikh sistem i ih rol' v motornoj dejatel'nosti mozga // *Uspehi fiziol. nauk*. — 1990. — № 2. — S. 3-17.
10. Lutova N.B., Sorokin M.Ju Osobennosti motivacii k lecheniju pacientov psichiatricheskogo stacionara. — *Vestnik psichoterapii*. — 2014. — № 51. — S. 68-79.
11. Mazo G.Je., Neznarov N.G. Terapevticheski rezistentnye depressii. — *Sankt-Peterburg*. — 2012. — 448 s.
12. Malin D.I. Sovremennye podhody k probleme intolerantnosti k psichofarmakoterapii u bol'nyh jendogennymi psichozami. — *Psichiatrija i psichofarmakoterapija*. — 2003. — T. 5. — S. 38-40.
13. Mosolov S.N. Rezistentnost' k psichofarmakoterapii i metody ee preodolenija. — *Psichiatrija i psichofarmakoterapija*. — 2002. — T. 4. — S. 132-136.
14. Nuller Ju. L. Depressija i depersonalizacija. — *L: Medicina*. — 1981. — 207 s.
15. Olenev S.N. Konstrukcija mozga. — *Leningrad, Medicina*. — 1987. — 208 s.
16. Rukovodstvo po psichiatrii. V 2 tomah. T.1. A.S. Tiganov, A.V. Snezhnevskij, D.D. Orlovskaja i dr.; Pod red. A.S. Tiganova. — *M.: Medicina*. — 1999. — 712 s.
17. Smulevich A.B., Rotshtejn V.G., Kozyrev V.N. i dr. Jependiologicheskaja harakteristika bol'nyh s trevozhno-fobicheskimi rasstrojstvami // *Trevoga i obsessii*. — *M.: NCPZ RAMN*. — 1998. — S. 54-66.

Сведения об авторе

Козловский Владимир Леонидович — д.м.н., главный научный сотрудник, научный руководитель отделения психофармакологии и фармакотерапии резистентной психической патологии с группой эндокринологической психиатрии ФГБУ «Научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: kv11958@mail.ru