

УДК 61

DOI 10.21661/r-555399

*Дубатова И.В., Анцыборов Л.А., Хейгетян А.Ф., Анцыборов А.В.***«ЗОЛОТОЙ ВЫСТРЕЛ» В ЛЕЧЕНИИ И ДИАГНОСТИКЕ
ШИЗОФРЕНИИ: ПСИХИАТРЫ ИЛИ НЕЙРОБИОЛОГИ?**

Аннотация: опубликованные в настоящее время данные о том, что антагонизм в отношении D2-рецепторов дофамина является «необходимым условием» в процессе эффективного лечения шизофрении, но при этом недостаточным для достижения состояния полной ремиссии, является мощным стимулом процесса поиска и синтеза новых лекарственных препаратов. Продолжающаяся разработка теории нейросетей демонстрирует профессиональному сообществу, что для эффективного изменения работы основных биологических систем требуется ряд тонких изменений в ЦНС, которые возможны при использовании определенных веществ. Влияние на процессы модуляции глутамата в настоящее время является очень «популярным» направлением как в нейробиологии, так в клинической психиатрии. При этом роль последнего в патогенезе ряда психических расстройств остается пока не доказанной. Параллельно с данным направлением изучаются механизмы серотонинергического и холинергического влияния на основные звенья патогенеза психических расстройств, что используется в разработке новых антипсихотических препаратов. Большинство антипсихотических препаратов «новой волны» демонстрируют сродство к различным типам рецепторов, что опосредует влияние на несколько терапевтических мишеней. На практике достаточно большая часть пациентов принимает определенные препараты не только в качестве монотерапии, а зачастую сочетает их с другими препаратами. При этом эффективность подобных режимов терапии остается на низком уровне. Поэтому в большинстве современных протоколов по-прежнему рекомендуется монотерапия. В последние годы растет объем научных исследований, посвященных стратегиям аугментации фармакотерапии. Результаты данных работ демонстрируют, что препараты аугментации,

принадлежащие к различным фармакологическим классам, могут быть в целом эффективны не только при определенных заболеваниях, но и у конкретных пациентов. В попытках создания модели «рациональной полифармации», очень важно точно типировать и нацелить терапию на «проблемные симптомы», а также необходимо разработать оптимальную стратегию выхода из режима активной терапии. На сегодняшний день единственным существующим «спасательным кругом» является Клозапин, который, несмотря на свои многочисленные недостатки, остается эффективным терапевтическим средством при резистентных формах расстройств шизофренического спектра. Новые методы синтеза лекарственных препаратов, включающие анализ «индивидуального сродства лекарственного вещества» и стратегии, основанные на изучении полиморфизма генов, выглядят многообещающе в аспектах разработки антипсихотических препаратов. Маловероятно, что для расстройств шизофренического спектра в ближайшие десятилетия, будет произведен «золотой выстрел» как в плане более точной диагностики, так и в плане лечения. Остается надеяться, что некоторые из разрабатываемых в настоящее время стратегий (полифармация, аугментация), наряду с выходом на фармацевтический рынок новых антипсихотических препаратов, в конечном итоге, станут тем самым «выстрелом», которого так ждет профессиональное сообщество, пациенты и члены их семей.

Ключевые слова: расстройства шизофренического спектра, полифармация, монотерапия, дофамин, глутамат, серотонин, антипсихотические препараты.

Dubatova I.V., Antsyborov L.A., Heygetyan A.F., Antsyborov A.V.

“GOLDEN SHOT” IN THE TREATMENT AND DIAGNOSIS OF SCHIZOPHRENIA: PSYCHIATRISTS OR NEUROSCIENTISTS?

Abstract: *the available published data indicate that antagonism towards D2 receptors of dopamine is a «necessary condition» in the process of effective treatment of schizophrenia, but at the same time, this antagonism is insufficient to achieve a state*

of complete remission. These data serve as a powerful stimulus for the process of searching new treatments and synthesizing new drugs. The current status of the theory of neural networks demonstrates to the professional community that in order to effectively change the functioning of basic biological systems, a number of subtle changes in the central nervous system are required, which are possible with the use of certain substances. The influence of modulation of glutamate on these processes is currently a very «popular» direction both in neurobiology and in clinical psychiatry. At the same time, the role of the latter in the pathogenesis of a number of mental disorders remains unproven. In parallel with this direction, the mechanisms of serotonergic and cholinergic effects on the main components of the pathogenesis of mental disorders are being studied and used in the development of new antipsychotic drugs. Most antipsychotic drugs which belong to «new wave» exhibit an affinity for different types of receptors, which mediate the effect on several therapeutic targets. In practice, a large number of patients take certain drugs not only as monotherapy, but often combine them with other drugs. At the same time, the effectiveness of such therapeutical regimens is low. Therefore, in most modern protocols, monotherapy is still recommended. In recent years, there has been a growing body of research on pharmacotherapy augmentation strategies. The results of these studies demonstrate that augmentation preparations belonging to different pharmacological classes can be generally effective, not only in certain diseases, but also in certain types of patients. In attempts to create a model of «rational polypharmacy», it is very important to accurately define and target the therapy to «problematic symptoms», and it is also necessary to develop an optimal withdrawal strategy from the active therapy regimen. To date, the only existing «lifeline» is Clozapine, which, despite its many disadvantages, remains an effective therapeutic agent for resistant forms of schizophrenic spectrum disorders. New methods of drug synthesis, including «individual drug affinity» analysis and strategies based on the study of gene polymorphism, look promising in the context of antipsychotic drug development. It is unlikely that there will be a «golden shot» for the schizophrenic spectrum disorders in the coming decades, both in terms of diagnostics and treatment. There is a hope that some of the strategies currently being developed (polypharmacy,

augmentation), along with new antipsychotic drugs entering the pharmaceutical market, will ultimately become the «shot» that the professional community, patients and their families are looking forward to.

Keywords: *schizophrenic spectrum disorders, polypharmacy, monotherapy, dopamine, glutamate, serotonin, antipsychotics.*

Введение

Патофизиологические механизмы развития расстройств шизофренического спектра до настоящего времени остаются неизвестной и малоизученной проблемой. Открытие механизмов антагонистского влияния на дофаминовые рецепторы, посредством чего возникают антипсихотические эффекты, привело к формированию и последующему развитию дофаминовой теории шизофрении, что вселило обоснованную надежду внутри профессионального сообщества на то, что фармакологические препараты, снижающие дофаминергическую нейротрансмиссию, окажутся «золотым выстрелом» при лечении расстройств шизофренического спектра. Вообще терминологические сочетания «золотой/волшебный выстрел» или «волшебная пуля», т.е. «единственный» или «уникальный» препарат для лечения какого-либо конкретного расстройства, насчитывает вековую историю в медицине. Термин «волшебная пуля» или «волшебный выстрел» впервые был введен в обиход немецким исследователем Паулем Эрлихом, который в 1910 году представил профессиональному сообществу препарат «Сальварсан» на основе мышьяка для лечения сифилиса. К сожалению, на практике все оказалось не так просто. Если проводить историческую параллель, то это подтверждается множеством проблем в отношении подходов к лечению и диагностике расстройств шизофренического спектра. Биологические системы человеческого организма являются достаточно сложными образованиями: согласно теории нейросетей, наиболее эффективным средством модуляции процессов входа/выхода нейросети (что обеспечивает переход на другой уровень), являются «корректирующие вмешательства» (малой, или средней степени), которые целесообразно применять к различным участкам нейросети, не добиваясь при

этом, разрыва соединения внутри сети [1; 2]. Подобная сложность наглядно проявляется в имеющихся «ограничениях» дофаминергической теории патогенеза расстройств шизофренического спектра: «парциальный», а не «полный» (достижение состояния полного здоровья) терапевтический ответ, зачастую выступает в роли «модульного» клинического результата. Примерно пятая часть пациентов с расстройствами шизофренического спектра, остается резистентной к фармако-терапии [3; 4; 5]. Единственным препаратом, демонстрирующим эффективность при лечении резистентных форм шизофрении, является Клозапин. Данный препарат демонстрирует сродство ко множеству типу рецепторов, при этом не являясь мощным антагонистом дофамина. Marques T. R., Howes и Kapur [6] в своей работе отмечают, что существующие в настоящее время методы функциональной нейровизуализации, позволяют говорить о том, что т.н. «дофаминовые аномалии» при ряде психических расстройств (в том числе при расстройствах шизофренического спектра) являются «первичным звеном» предшествующим патофизиологическим изменениям. Несмотря на множество официальных рекомендаций, большинство из которых (если не все) декларируют стратегию монотерапии антипсихотиками, как своеобразный «идеал» при лечении шизофрении. Huefner J. C [7] отмечает, что в реальной клинической практике, данный подход является редкостью. Turabian J. L [8] считает, что навязанная «психиатрическая мантра»: «монотерапия=хорошо, полифармация=плохо», в ближайшее время может быть подвергнута кардинальному пересмотру. На практике монотерапевтический подход зачастую не распространяется на другие распространенные хронические заболевания, многие из которых (например, кардиологические заболевания и диабет), редко лечатся «золотым выстрелом», а зачастую используется комбинирующая терапия, направленная на лечение нескольких звеньев патогенеза. В недавно опубликованных работах [9] авторы отмечают, что те пациенты, которым назначено более одного антипсихотического препарата, страдают более тяжелыми формами заболевания, но при этом, лучше соблюдают режим терапии, что является косвенным подтверждением необходимости, полифармацевтического подхода. По прошествии более 50 лет исследований и разработок

лекарственных препаратов, являющихся антагонистами дофаминовых рецепторов, главенствующим механизмом действия антипсихотиков, остается антагонизм в отношении рецепторов дофамина. Практически ни один препарат, не обладающий подобным механизмом действия, не подвергается обсуждению с точки зрения доказательной медицины при лечении шизофрении. Тем более является парадоксом тот факт, что единственная группа лекарственных препаратов, которая достоверно вызывает психотические нарушения у здоровых добровольцев, по своему механизму действия является дофаминергической, а классическим представителем данной группы является амфетамин. Препараты, демонстрирующие антагонизм в отношении глутаматергических (NMDA-рецепторов), также могут формировать антипсихотические эффекты. На практике терапевтический ответ при применении данных препаратов, менее значимый, чем принято считать в настоящее время [10]. Во многих работах последних десятилетий отмечается, что глутаматергические стратегии в аспекте антипсихотической терапии, в целом демонстрируют неутешительные результаты. Некоторые авторы считают, что подобные «бесперспективные реалии», в основном складываются из контекста слабой доказательной базы использования комбинированных и дополнительных стратегий в лечебной практике наряду с опасениями по поводу несоблюдения режима лечения, степени выраженности побочных эффектов, и лекарственного взаимодействия [11–14]. Постоянно возникающие подобные вопросы, продолжают служить основанием для многих врачей практического звена как для «полного», так и «частичного» неприятия монотерапевтической стратегии. В рамках настоящего обзора нами будут рассмотрены доказательства жизнеспособности подхода в виде «золотого выстрела» при лечении шизофрении, как с позиций нейробиологии, так и с позиций клинической психиатрии. Подход, основанный на принципах «больше, чем монотерапия» включает в себя несколько направлений [15; 16]:

- 1) поиск альтернативы дофаминергическим механизмам действия антипсихотиков;

- 2) стратегии влияния на «стержневые» симптомы расстройств шизофренического спектра;
- 3) разработки способов терапевтического воздействия на «тневые» аффективные нарушения при шизофрении;
- 4) коррекции когнитивных нарушений, наряду с процессами ресоциализации;
- 5) коррекции поведенческих нарушений, и профилактики злоупотребления психоактивными веществами.

К вопросу об аналогиях в психиатрии

Как всем известно, пули выпускаются из винтовки по одной, т.е. одиночными выстрелами. Любая цель, которая может быть одушевленной или неодушевленной, должна находиться в пределах видимости, при этом двигаться медленно или быть неподвижной. Оружие наводится на цель перед тем, как нажать на спусковой крючок. В тех случаях, когда используются дробовики, последние заряжаются специальным типом патронов, внутри которых содержатся множество крошечных металлических шариков (дробь). После выстрела дробь рассеивается по мере удаления от дула ружья. В контексте настоящего обзора, выбранная нами аналогия с расстройствами шизофренического спектра, состоит в том, что вместо того, чтобы полагаться на «эффект одной пули», многочисленные частицы дроби, т.е. различные потенциальные механизмы терапевтического действия лекарственных препаратов, дают пациентам больше шансов на то, что некоторые из них все-таки «попадут в цель». В последнем случае срабатывает «эффект рассеивания», на гораздо больших отделах ЦНС, чем в случае «одной пули».

Технические особенности дробовиков делают подобный тип оружия «идеальным средством» стрельбы по мелким мишеням, которые появляются из неоткуда, быстро перемещаясь в пространстве (голуби, и другая пернатая дичь). Долго целиться из дробового ружья нет времени, поэтому в обиходе часто говорят, что ружье «наведено». Курок нажимается тогда, когда оружие направлено туда, где, по мнению стрелка, будет находиться цель в конкретный отрезок

времени. В этом случае дробь пролетит от дула ружья до *предполагаемой позиции* цели. На наш взгляд эта аналогия полностью применима для расстройств шизофренического спектра: существующий терапевтический арсенал психотропных препаратов направляется туда, где, по мнению практикующего врача, произойдет воздействие на патофизиологические механизмы. К великому сожалению, «внешняя уверенность» клиницистов в настоящее время в основном базируется на недоказанных гипотезах. В отличие от «классической» винтовки, дробовое ружье должно «подходить» стрелку. Имеет огромное значение как оно закреплено на плече, и насколько точно направлено в сторону прогнозируемой траектории движения цели. Если дробовик слишком длинный или, наоборот, короткий, а его дуло узкое или слишком глубокое, а также если его положение на корпусе стрелка не отрегулировано с учетом положения глаз, ружье не будет направлено точно в то место, куда хочет стрелок. Данная аналогия как нельзя лучше применима в отношении препаратов для лечения шизофрении. Несмотря на то, что Клозапин демонстрирует множественное сродство к различным типам рецепторов, и способен оказывать антагонистическое действие в отношении дофамина, ни одно из данных свойств не объясняет его высокую клиническую эффективность. До настоящего времени точный механизм действия препарата не известен [17; 18].

Механизм действия антипсихотиков и «перспективные» антипсихотические препараты

Рецепторы дофамина

Большая часть современных дофаминергических антипсихотических препаратов обладают антагонизмом не только по отношению к D2 рецепторам. Практически все «атипичные» антипсихотики (кроме Амисульприда), демонстрируют антагонизм по отношению 5HT₂-рецепторам, что на практике означает меньшую степень выраженности экстрапирамидных побочных эффектов. Известно, что из пяти типов дофаминовых рецепторов, антагонизм в отношении D1 и D5, *не приводит к формированию антипсихотических эффектов*. Антагонистическое действие препаратов в отношении D3 рецепторов- вызывает

«очерченный» антипсихотический эффект, а антагонизм в отношении D4 рецепторов, может приводить к снижению глутаматергической активности. Парциальный агонизм по отношению к D2-рецепторам (как в случае с Арипипразолом), вызывает формирование нескольких клинических эффектов одновременно. В последние годы высказывается предположение о том, что Арипипразол сам по себе, может оказывать рецепторное влияние посредством «альтернативного» механизма- «функциональной избирательности». Согласно данной гипотезе несмотря на то, что Арипипразол действует посредством влияния на один тип рецепторов-D2, его сигнальные эффекты могут заметно различаться, в зависимости от нейронного пути, где локализованы рецепторы. Таким образом, данный препарат может действовать как антагонист в одном проводящем пути, и как агонист в другом [19–22]. Данная особенность придает препарату «обескураживающее» разнообразие клинического действия [23; 24]. В настоящее время существует целый ряд т.н. «перспективных» антипсихотических препаратов, сочетающих в себе механизмы антагонистического действия, или парциальный агонизм в отношении дофаминовых рецепторов, с полным, или частичным влиянием на различные типы серотониновых рецепторов [25; 26; 27]. По мнению Duric V [28], Карипразин, который является парциальным агонистом D3/D2, серотониновых и норадреналиновых рецепторов, является кандидатом в класс «перспективных» антипсихотиков. Препараты блокирующие кальциевые каналы, тем самым препятствуя «избыточной» глутаматергической активности, при психозах определенной структуры, могут оказать «основополагающее» клиническое действие [29; 30]. Подобным механизмом обладает би-ацетилированный 1-стефолидин (1-SPD-A), новый двойной лиганд дофаминовых и серотониновых рецепторов [31]. Другим перспективным направлением научного поиска, является изучение сочетанного применения «классических» антипсихотических препаратов, совместно с эфирным раствором ГАМК, что на практике уменьшает симптомы ЭПН (экстрапирамидных нарушений), компенсируя избыточную глутаматергическую активность. Kang T. et al [32] и Wang S. M. et al [33] в своих исследованиях демонстрируют, что соединение BL-1020, является перспективным кандидатом в

антипсихотики следующего поколения, способными вызывать усиление эффектов ГАМК. В настоящее время нет доказательств того, что именно данные препараты будут более эффективны, чем антипсихотики первой-третьей генерации. Ведь если говорить объективно, то Арипипразол, несмотря на свою «элегантность» и «привлекательность» механизмов действия, не более эффективен, чем любой другой антипсихотический препарат, хотя, несомненно, его переносимость гораздо лучше во многих аспектах.

Рецепторы глутамата

На современном этапе развития нейробиологии, и клинической психиатрии, практически «устоявшимся» является мнение о том, что дефицит глутамата является ключевым звеном в патофизиологических механизмах шизофренического процесса. Особую область интереса в данном контексте, для исследователей представляют NMDA-рецепторы, их ко-агонист глициновый сайт, глициновый транспортер, AMPA-рецепторы и метаботропные глутаматные рецепторы. Большинство из перечисленных структур (если не все), представлены в разнообразных вариантах внутри организма человека. Проводя аналогию с дофаминовыми рецепторами, можно говорить о том, что подобное разнообразие, представляет психофармакологам множество потенциальных терапевтических мишеней. Принято считать, что дефицит глутамата обусловлен механизмами «тормозного контроля» глутаматергической нейротрансмиссии, что, в свою очередь, вызывает патологическое возбуждение нейронов. NMDA рецепторы, если говорить в общем, ингибируют глутаматергическую нейротрансмиссию: антагонисты NMDA рецепторов способны вызывать симптомы, сходные с «шизофреническими», как у здоровых добровольцев, так и у больных, утяжеляя уже имеющиеся. При этом, Page C. E., et al [34] считают, что степень выраженности описанных выше процессов, и их значимость для психопатологии шизофрении, сильно преувеличены. Однако, повышение уровней глутамата и серотонина, возникающий в качестве ответа на введение антагонистов NMDA рецепторов, у животных моделей, снижается после применения Клозапина. При этом, введение Галоперидола снижает только уровень глутамата [35]. Приведенные выше данные позволяют говорить

о том, что оба нейробиологических механизма имеют важное значение в патогенезе шизофрении. К сожалению, множество исследований с применением глутаматергических агентов в процессе терапии шизофрении, демонстрируют не столь обнадеживающие результаты. Препараты, оказывающие влияние на глутаматергическую активность, чаще всего добавлялись к текущей антипсихотической терапии, что в целом, демонстрирует минимальные результаты, в зависимости от характера заболевания. Словно в противовес цитируемым исследованиям, Vinkers C. H., et al. и Morrison P. D., Murray R. M [36; 37], сообщают, что применение вещества LY2140023, входящего в состав пероральной формы препарата LY404039, являющегося агонистом метаботропных глутаматных рецепторов, демонстрирует отчетливое антипсихотическое действие при монотерапии. Дозы препарата были статистически эквивалентны средним дозам Оланзапина, в рамках 4-х недельного исследования. В другом исследовании Trabanco A. A., et al [38] демонстрирует, что клиническая эффективность LY2140023 по всем показателям значительно ниже, в сравнении с Оланзапином. Несмотря на противоречивые данные, препарат остается в разработке, наряду с другими препаратами, которые действуют как парциальные агонисты дофамина. В числе перспективных разработок новых глутаматергических агентов можно отметить метаботропные аллостерические модуляторы: предположительно их клинические эффекты могут быть более продолжительными, чем у метаботропных агонистов. Nicoletti F. et al [39] отмечают, что некоторые из данных экспериментальных агентов, демонстрируют активность в дофаминергических моделях психоза на животных моделях, наряду с моделями психоза «глутаматергического типа». Известно, что рецепторы глутамата AMPA, способны вызывать процессы активации NMDA-рецепторов, поэтому разработка и изучение агонистов AMPA рецепторов, является другим перспективным направлением научных поисков. Наличие глицина является ключевым звеном при активации NMDA-рецепторов глутаматом. При этом, добавление глицина в разрабатываемые препараты, демонстрирует очень «скромные» клинические эффекты, учитывая его слабую способность к прохождению через ГЭБ. *Именно по данной причине, применение глицина*

не несет в себе значимой клинической пользы [40]. Выходом из данной ситуации по мнению Hellyer S. D. et al [41] является воздействие на процессы функциональной модуляции сайта глицина. В настоящее время подобные утверждения остаются предметом теоретических дискуссий, не внушающих оптимизм клиницистов. Marchi M. et al [42] пришли к выводу, что ни глицин, ни D-циклосерин, сами по себе не демонстрируют значимой клинической эффективности при лечении негативных симптомов и когнитивных нарушений при расстройствах шизофренического спектра. Koola M. M. et al [43] высказывают гипотезу о том, что ингибирование глицинового транспортера в целях повышения синаптической доступности глицина, может являться еще одним способом усиления действия последнего. Саркозин является достаточно слабым селективным ингибитором глицинового транспортера, а его аналоги демонстрируют те же недостатки, что и сам глицин. Wu Q. et al [44] отмечают, что результаты немногочисленных исследований, посвященных изучению эффективности монотерапии саркозином расстройств шизофренического спектра, оказались весьма неутешительными. При этом мощные селективные ингибиторы транспортера глицина, отличающиеся по структуре от саркозина, представляются более перспективными кандидатами для применения в психиатрической практике. Помимо улучшения когнитивных функций и лучшей переносимости в сравнении с дофаминергическими антипсихотическими препаратами данные вещества демонстрируют влияние на аффективные нарушения [45]. Интересным является факт того, что Клозапин способен ингибировать до 30% активности глицинового транспортера [46]. К другим потенциальным клинически интересным подходам к лечению расстройств шизофренического спектра является применение веществ, ингибирующих оксидазу D-аминокислот (фермента, разрушающего D-серин). D-серин, в равной степени, как и глицин, действует как коагонист NMDA. Полиморфизм гена данного фермента, демонстрирует сродство с расстройствами шизофренического спектра, у целого ряда этнических групп. В настоящее время несколько ингибиторов оксидазы D-аминокислот, являются предметом патентной активности [47]. Специфические белки-транспортеры глутамата также могут оказаться в

роли субстратов для новых препаратов с антипсихотическим действием. Данные белки входят в группу транспортеров возбуждающих аминокислот (EAATs). Существует пять подгрупп данных транспортеров: по мнению некоторых авторов третья подгруппа (EAAT3), отличается от других наличием специализированной функции, в отношении поддержания уровней синаптического глутамата. Kumar A. et al., пришли к выводу, что ингибитор EAAT3, NBI-59159, способен демонстрировать антипсихотическую активность на лабораторных животных моделях [48].

Мускариновые рецепторы

По мнению Yohn S. E. и Conn P. J [49] в настоящее время существуют определенные доказательства дефицита плотности мускариновых рецепторов при расстройствах шизофренического спектра, что по мнению авторов может быть связано с «нижележащей» глутаматергической гипофункцией. К сожалению, большинство существующих на современном этапе агонистов мускариновых рецепторов, не обладают достаточной специфичностью в отношении рецепторов типа M1 и M4, которые как принято считать, вовлечены в патофизиологические процессы при расстройствах шизофренического спектра. Периферическое действие данных агонистов на рецепторы M2, 3 и 5, вызывает лишь токсические реакции, напрямую зависящие от дозы агониста. К моменту написания данного обзора, ни один агонист мускариновых рецепторов не запущен в серийное производство. При этом, преклинические исследования данных веществ продолжаются [50]. N-десметилклозапин основной метаболит Клозапина обладает мощными свойствами агониста мускариновых рецепторов, наряду с хорошей переносимостью [51]. Данное наблюдение привело к гипотезе, что агонизм в отношении мускариновых рецепторов, частично объясняет высокую эффективность Клозапина при резистентных формах расстройств шизофренического спектра [52]. При этом маловероятно, что N-десметилклозапин сам по себе может являться эффективным антипсихотическим препаратом [53]. С другой стороны, исследования Augustin M [54] и Edinoff A. N. et al [55] демонстрируют, что N-десметилклозапин может выступать в роли «вспомогательного препарата». По

мнению Smith R. L. et al [56], согласно результатам исследований in-vitro, риск нейтропении при использовании N-десметилклозапина, не будет значимо меньше, чем при назначении Клозапина. N-десметилклозапин также является парциальным агонистом D2 и D3 рецепторов, и по данной причине, отсутствие у него антипсихотической активности, на животных моделях-вызывает недоумение [57].

Рецепторы серотонина

Сочетание дофаминергического и серотонинергического действий препаратов продолжает оставаться важным направлением в процессах поиска и синтеза новых лекарственных веществ. Согласно данным Frampton J. E [58], вышедший на фармацевтический рынок Брекспипразол (обладающий сходством с Арипипразолом), сочетает в себе высокую клиническую эффективность, наряду с хорошей индивидуальной переносимостью. Брекспипразол действует одновременно как парциальный агонист серотониновых 5-HT_{1A} рецепторов, антагонист серотониновых 5-HT_{2A} рецепторов, и «оптимальный» парциальный агонист в отношении дофаминовых D₂ рецепторов [59]. Агонизм в отношении 5HT_{1A} рецепторов, усиливает действие антипсихотических препаратов в отношении позитивных, негативных и когнитивных нарушений, а также оказывает влияние на нарушения внимания, симптомы тревоги и депрессии [60]. Брекспипразол согласно данным Stummer L., Markovic M., Maroney M., в отличие от Арипипразола, обладает выраженной противотревожной активностью при лечении агитации у пациентов с болезнью Альцгеймера [61]. В настоящее время в разработке находится большое количество «потенциальных» антипсихотических препаратов, включающих разнообразие возможных комбинаций, потенциального влияния последних на различные подтипы дофаминовых и серотониновых рецепторов, выступающих в роли антагонистов, парциальных агонистов, или сочетания данных механизмов [62; 63]. На современном этапе, особый интерес для исследователей представляют три типа серотониновых рецепторов. Ballard C. et al [64] считают, что механизмы обратного агонизма в отношении 5-HT_{2A} рецепторов, при назначении Пимавансерина (который сам по себе лишен дофаминергической

активности), может быть эффективным методом лечения различных психотических расстройств [64]. Согласно другим авторам, сочетанное назначение Пимавансерина и атипичных антипсихотических препаратов в субтерапевтических дозах, повышает эффективность лечения «глутаматергических типов» психозов [65]. Агонизм в отношении 5-НТ2С-рецепторов, изучавшийся при расстройствах тревожного спектра, и депрессии, способен снижать дофаминергическую нейротрансмиссию, не затрагивая при этом стриатум, обеспечивая при меньший риск возникновения моторных побочных эффектов. Odland A. U., Kristensen J. L., Andreasen J. T [66], и Nebuka M. et al [67] в своих работах отмечают агонисты 5-НТ2С-рецепторов, являются перспективным направлением синтеза новых антипсихотических препаратов. Рецепторы типа 5-НТ7 локализованы в таламусе, который играет важную роль в сенсорной обработке поступающей извне информации. Многие «атипичные» антипсихотические препараты действуют как антагонисты на данный тип рецепторов. В частности, хорошо известный Клозапин является мощным обратным агонистом 5-НТ7 рецепторов. В настоящее время синтезируются новые потенциальные антипсихотические препараты, сочетающие в себе антагонизм в отношении 5-НТ7 рецепторов, и агонизмом по отношению к М4 рецепторам [68; 69].

Приближают ли нас современные исследования к «золотому выстрелу»?

В настоящее время опубликовано много различных рандомизированных, нередко плацебо-контролируемых и двойных слепых исследований (по дизайну), посвященных изучению полифармации в клинической психиатрической практике. Несмотря на то, что по своей доказательной базе данные исследования превосходят единичные публикации клинических случаев, или серии клинических случаев, количество пациентов в рамках данных работ, остается весьма небольшим – несколько десятков человек или меньше. Если говорить объективно, то данное количество пациентов гораздо меньше, чем требуется для масштабных клинических испытаний, перед выдачей разрешения о выходе того или иного препарата на фармацевтический рынок. Малое количество пациентов является отражением отсутствия коммерческого интереса к подобным исследованиям и,

как следствие, отсутствия финансирования. Другим, более «прозаическим» недостатком подобного рода исследований является то, что отчет о «превосходстве» того, или иного метода активной терапии, представляется в «статистических трактовках», а не с точки зрения клинической психиатрии. Зачастую данная ситуация затрудняет конечную интерпретацию результатов. Рассмотрение вопроса о том, почему конкретным пациентам не удается достичь улучшения при использовании полифармации, является неотъемлемой частью любого рационального подхода к фармакотерапии. Наличие в психическом статусе, стойких позитивных симптомов – это своего рода «лакмусовая бумажка», на которую ориентируются большинство клиницистов, в тех ситуациях, когда лечение не дает результатов. Грубые нарушения поведения, и нарушение социальной коммуникации, представляют собой *более высокий риск для самого пациента, чем негативные симптомы*, при которых наблюдается «вторичные» нарушения личностных характеристик, и социального коммуницирования, которые могут быть смягчены методами социально-психологической реабилитации. Аффективная симптоматика, чаще всего, представляет собой гораздо меньшую проблему, по сравнению с ростом распространенности злоупотребления различными ПАВ и несоблюдением режима приема лекарственных препаратов, что обуславливает отрицательную динамику заболевания. Использование полифармации не уменьшает процент неудач в процессе лечения. Не стоит приписывать шизофреническому процессу нарушения личностного и социального функционирования, наряду с когнитивными нарушениями, особенно в тех случаях, когда социальный и индивидуальный статус пациента задолго до болезни вызывал многочисленные вопросы. Поэтому каждый клиницист должен хорошо представлять, чего он собирается достичь в процессе лечения, и насколько данная задача выполнима.

Больше, чем один препарат. Насколько это верно?

По данным исследований различных авторов [76; 77] продемонстрировано, что использование Клозапина в сочетании с другими антипсихотическими препаратами, достаточно эффективный шаг при различных фармакорезистентных

формах расстройств шизофренического спектра. Как обычно бывает в подобных случаях, существуют исследования, доказывающие как эффективность подобных комбинаций (Клозапин + Рисперидон), так и те, по результатам которых делается вывод об отсутствии преимуществ [70–72]. Так по данным мета-аналитических обзоров, комбинации Клозапина с другими антипсихотическими препаратами, эффективны по данным только открытых исследований, а в рамках двойных слепых исследований, какие-либо преимущества от комбинации препаратов-отсутствуют [73; 74]. Bioque M. et al [75] и Lähtenvuo M., Tiihonen J [76] пришли к выводу, что в реалиях сегодняшних дней, доказательная база по использованию полифармации слишком «слаба», чтобы можно было выработать конкретные рекомендации. Что касается комбинации Оланзапина с другими антипсихотическими препаратами, то по данным различных исследований, подобный шаг в целом «благоприятен» демонстрируя положительный терапевтический ответ. При этом, следует отдельно отметить, что только в рамках одного исследования пациенты были рандомизированы [77–79]. Использование полифармации антипсихотическими препаратами, практически всегда изучается как стратегия «смягчения тяжелых побочных эффектов» антипсихотических препаратов, а также как «инструмент повышения эффективности монотерапии» [80; 81]. Так, например, в рамках открытого исследования, изучалось сочетанное применение Арипипразола и Клозапина. Согласно полученным результатам, отмечалось некоторое улучшение показателей массы тела пациентов, уровней холестерина и триглицеридов. При этом, значимой редукции психопатологической симптоматики не наблюдалось [82]. Применительно к вопросам безопасности, ряд авторов пришли к выводу, что полифармация антипсихотическими препаратами, в целом не приводила увеличению смертности от «естественных причин» в категории пожилых пациентов. При этом, назначение бензодиазепинов с длительным периодом полувыведения способствовало данной ситуации [83; 84].

Стратегия аугментации другими классами психотропных препаратов

Стабилизаторы настроения: соли лития и противосудорожные препараты

Результаты недавно опубликованного мета-анализа, демонстрируют «неутешительные» результаты: доказательства в пользу аугментации действия антипсихотических препаратов Ламотриджином носят противоречивый характер [85]. По мнению других авторов (со ссылкой на данные двух плацебо-контролируемых исследований), применение Ламотриджина как средства аугментации не внушает «больших надежд» [86; 87]. Согласно данным перекрестного рандомизированного двойного слепого исследования, при использовании Топирамата, в качестве средства аугментации антипсихотических препаратов, был достигнут довольно большой индекс эффективности $-0,7$ (в сравнении с плацебо) по степени редукции позитивных и негативных симптомов, и сравнении с другим противосудорожными препаратами [88]. По данным небольшого открытого исследования, продемонстрировано, что использование соли Вальпроевой кислоты с пролонгированным высвобождением, как средства аугментации антипсихотических препаратов, способно вызывать статистически значимое снижение психотических и депрессивных симптомов у пожилых пациентов, наряду с улучшением общего физического состояния [89]. При этом, другие авторы, подобного «оптимизма» не разделяют, говоря о том, что в настоящее время нет убедительных доказательств эффективности применения соли Вальпроевой кислоты, как средства аугментации антипсихотической терапии [90; 91]. Согласно данным обзора посвященного использованию солей лития и противосудорожных препаратов в качестве средств аугментации при лечении шизофрении, сделан вывод о том, что, несмотря на «многообещающие» результаты первых исследований, более поздние работы не подтверждают достоверных преимуществ подобных комбинаций препаратов. По мнению автора обзора, в настоящее время очень мало оснований для использования препаратов обоих классов у резистентных к терапии пациентов, или пациентов с выраженным агрессивным поведением [92]. При этом, особо отмечено, что соли лития, или противосудорожные препараты, могут применяться в отдельных случаях. Отсутствие клинической эффективности, и побочные эффекты, от данной комбинации, должны привести к прекращению лечения [93]. По данным исследований других авторов, лечение пациентов с

шизоаффективным расстройством, солями лития может оказаться весьма эффективным шагом, а использование Карбамазепина в рутинном порядке, крайне не рекомендуется [94]. Подобные выводы отчасти повторяют ранее опубликованные результаты: соли лития и Карбамазепин, стоит назначать пациентам с агрессивным поведением, а только соли лития (без дополнения Карбамазепином) - пациентам с большим удельным весом аффективных нарушений [95]. Существует точка зрения о том, что ни соли лития, ни Вальпроевая кислота, при сочтенном применении с Клозапином, у пациентов с рефрактерными формами расстройств шизофренического спектра, не демонстрируют значимой клинической эффективности [96].

Антидепрессанты

В случаях терапевтического вмешательства при депрессии в рамках расстройств шизофренического спектра, ряд авторов отмечают эффективность Венлафаксина. Данный препарат демонстрирует сопоставимую эффективность, у данной категории пациентов, сравнимой с таковой, при лечении пациентов с «чистой депрессией» (т.е. вне шизофренического процесса) [97; 98]. Циталопрам исследовался в качестве средства аугментации, при лечении «субсиндромальной» депрессии у пациентов среднего и пожилого возраста, страдающих расстройствами шизофренического спектра, в рамках рандомизированного контролируемого исследования. Активная терапия данным препаратом, оказывала значимое влияние не только на симптомы депрессии, но и на негативную симптоматику, повышая качество жизни пациентов в целом [99]. По мнению различных авторов, применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI), демонстрирует определенную эффективность у пациентов с негативной симптоматикой [100, 101]. При этом, многие исследователи считают, что применение препаратов данного класса, у пациентов с длительностью заболевания более 10 лет, носит весьма ограниченный характер в аспектах эффективности [102]. Сочетанное применение препаратов данного класса и Клозапина, приводит к эффекту повышения плазменного уровня препарата, компенсируя при этом его седативные побочные эффекты [103]. В настоящий момент описано множество

гипотетических молекулярных механизмов, объясняющих эффективность SSRI при расстройствах шизофренического спектра, что безусловно может помочь в разработке новых лекарственных препаратов, направленных для лечения негативных симптомов [104]. Обсуждая аспекты сочетанного применения антидепрессантов и антипсихотических препаратов, при лечении негативных симптомов, ряд авторов пришли к выводу, что данные мета-анализов демонстрируют определенные доказательства эффективности данного сочетания, которые при этом, не носят «характер очевидности», если судить по данным разрозненных исследований [105; 106]. При этом, следует особо отметить, что в рамках большинства исследований использовались антипсихотические препараты первого поколения, а не «атипичные» антипсихотики, что накладывает определенные ограничения на интерпретацию полученных результатов [107].

Бензодиазепины

Недавно опубликованный Кокрейновский обзор, посвященный изучению эффективности бензодиазепинов при расстройствах шизофренического спектра, не демонстрирует значимых доказательств эффективности применения препаратов данного класса. Единственным положительным эффектом, связанным с применением бензодиазепинов, является кратковременная седация пациентов, находящихся в состоянии острого психомоторного возбуждения [108]. Отсюда возникает вопрос о целесообразности повсеместного назначения препаратов данного класса, пациентам после купирования острой стадии.

Препараты для лечения деменции

Донепезил-ингибитор антихолинэстеразы, применяемый при лечении деменции, согласно данным Hsu W. Y et al [109], при использовании в качестве средства аугментации Рисперидона в отношении негативных симптомов и когнитивных нарушений, несмотря на значимое улучшение негативной симптоматики, не оказывал значимого влияния на когнитивные нарушения. Результаты других рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению аугментации Галоперидола Донепезилом, носят порой противоречивый характер: Czarna K. et al [110] описывают

значительное улучшение негативной симптоматики, при отсутствии влияния на когнитивные нарушения; Martínez A. L. et al, [111], Guercio G. D. et al [112], Sheerin Fathima A. S [113], сообщают, либо об отсутствии результатов, либо о минимальном эффекте в отношении негативных симптомов, и когнитивных нарушений. Исследование с использованием препарата того же класса, Ривастигмина, не смогло продемонстрировать клинически значимые улучшения состояния пациентов [114]. Все это лишь подчеркивает тот факт, что связь между нейрофизиологическими и функциональными эффектами, в клинической практике, не всегда является однозначной. Мемантин-неконкурентный антагонист NMDA, применяемый при «умеренной» и тяжелой степени болезни Альцгеймера, исследовался как средство аугментации различных антипсихотиков в отношении негативных симптомов, и когнитивных нарушений при расстройствах шизофренического спектра. По мнению некоторых авторов, данный препарат не эффективен при подобных ситуациях, и порой вызывает больше побочных эффектов, чем плацебо [115]. Другие авторы не разделяют подобного пессимизма, рекомендуя использовать Мемантин при шизоаффективных расстройствах, как средство аугментации, и в качестве противорезистентной терапии [116; 117].

Препараты для лечения зависимости от психоактивных веществ

Злоупотребление различными психоактивными веществами пациентами с расстройствами шизофренического спектра, является огромной, и с каждым годом все более актуальной клинической проблемой в процессе терапевтического вмешательства. В настоящее время накоплено очень мало данных о возможных фармакологических стратегиях при подобных состояниях. Парадоксальным, является тот факт, что злоупотребление психоактивными веществами и синдром зависимости, во многих случаях являются критериями исключения в рамках научных исследований, посвященных проблемам лечения расстройств шизофренического спектра [118]. Согласно современным представлениям, применение Налтрексона и антидепрессантов класса СИОЗС/СИОЗСН, может существенно уменьшать симптомы крейвинга, и улучшать «общую мотивацию» к отказу от употребления ПАВ [119]. При этом, низкий профиль безопасности

антидепрессантов, связанный с передозировкой, а также высокие риски завершённых суицидальных попыток, и самоповреждающего поведения как у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, наряду с пациентами злоупотребляющих психоактивными веществами, препятствуют широкому применению данного сочетания препаратов [120].

Атомоксетин

Несмотря на определенный интерес к Атомоксетину при лечении рефрактерных депрессий и дефицитарных нарушений при расстройствах шизофренического спектра, многие авторы не разделяют подобного оптимизма [121]. В частности, Robbins T. W., [122] считает, что применение Атомоксетина (ингибитор обратного захвата норадреналина), в основном использующегося в рамках лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности, не оказывает значимого влияния на когнитивные нарушения при расстройствах шизофренического спектра. Использование данного препарата как средства аугментации при лечении рефрактерных депрессий, требует дальнейшего изучения [123].

Теоретические основы аугментации и полифармации

Пуринергические препараты

В последние десятилетия многими авторами высказывается гипотеза о том, что повышение аденозинергической передачи в нервных окончаниях, приводит к снижению сродства агонистов дофамина к дофаминовым рецепторам, что является одним из ключевых звеньев в патогенезе расстройств шизофренического спектра [124–126]. Принято считать, что аденозин способен оказывать модулирующее влияние на глутаматергическую систему, играя при этом трофическую и нейропротективную роль, связанную с механизмами нейроразвития, что формирует восприимчивость к факторам окружающей среды. По мнению Cheffer A. et al., и Gadelha A. et al [127; 128], применение препаратов усиливающих аденозинергическую активность, может быть эффективным шагом при лечении расстройств шизофренического спектра. В настоящее время опубликованы результаты исследований, посвященные изучению аугментации Рисперидона, Пропентофиллином (увеличивает внеклеточный аденозин), в сравнении с плацебо [129;

130]. Согласно полученным результатам [131], этап «активной терапии» с применением данной комбинации, демонстрирует высокую эффективность в отношении позитивных симптомов у лабораторных моделей. В рамках других исследований проводилось изучение Аллопуринола, ингибитора ксантиноксидазы, который может увеличивать «запасы» аденозина. Согласно гипотезе, применение Аллопуринола должно оказывать модулирующее влияние на дофаминергическую нейротрансмиссию [132–134].

Противовоспалительные/иммунологические препараты

В исследовательских целях, для подавления провоспалительных цитокинов (которые, по мнению различных авторов, играют не последнюю роль при шизофрении), в качестве средства аугментации Рисперидона, пациентам хроническими формами расстройств шизофренического спектра, в рамках некоторых исследований, использовался препарат класса НПВС-Целекоксиб [135; 136]. Согласно полученным результатам, отмечается определенное преимущество от данной комбинации в сравнении с плацебо, в отношении позитивных симптомов, и общего состояния пациентов [137; 138]. В других работах показано, что достигнутое преимущество актуально лишь у пациентов с недавно диагностированной шизофренией [139; 140].

Половые гормоны

В настоящее время получены определенные косвенные доказательства эффективности применения эстрогенов, в качестве средств аугментации при расстройствах шизофренического спектра. Гипотеза базируется на том, что эстрогены обладают потенциальным нейропротекторным и антидофаминергическим потенциалом [141; 142]. При этом, многие авторы достаточно скептически относятся к подобным утверждениям. По мнению последних, результаты клинических испытаний в целом носят весьма неутешительный характер, даже с учетом минимальных рисков для соматического статуса пациентов [143; 144]. В других работах по данной проблеме, отмечается, что

ситуация с аугментацией психофармакотерапии мужскими половыми гормонами, абсолютно аналогична [145; 146]. В единичных исследованиях

сообщается об определенных преимуществах применения тестостерона в отношении негативных симптомов. Однако, небольшая выборка пациентов, и короткие сроки наблюдения за состоянием испытуемых не позволяют в полной мере делать определенные выводы по данному вопросу [147; 148].

Антагонисты кортизола

На современном этапе опубликовано очень мало исследований, посвященных изучению антагонистов глюкокортикоидных рецепторов, и их роли при лечении расстройств шизофренического спектра [149; 150]. Согласно гипотезе, препараты данного класса могут оказывать определенное влияние на продуктивную симптоматику, и когнитивные нарушения [151,152]. По мнению некоторых авторов, повышение уровня кортизола, может быть одним из звеньев патогенеза расстройств шизофренического спектра [153]. В работах последних лет, отмечается, что применение Мифепристона, в качестве средства аугментации антипсихотических препаратов, может эффективно снижать уровень кортизола [154; 155].

Пути интеграции механизмов действия препаратов

В историко-клиническом аспекте, Клозапин зарекомендовал себя как «уникальный» антипсихотический препарат, который действует на большое количество рецепторов различных типов. «Аналоги» (по механизмам действия) данного препарата, такие как Азенапин, Луразидон и Алстонин, которые также демонстрируют «уникальную психофармакологию», могут претендовать на роль безопасных и эффективных лекарственных средств, несмотря на отсутствие «специфичности» действия, и «теоретических сложностей» при объяснении механизмов их действия. Многие препараты подобного типа, «приближаются» по своей эффективности к Клозапину, при этом, *но ни один из них не превосходит Клозапин*, в аспекте эффективности при лечении рефрактерных форм расстройств шизофренического спектра. Если «разложить по полочкам» механизм рецепторного влияния Клозапина, то можно обнаружить, что ни один из типов рецепторов, на которые оказывает влияние Клозапин, не является «ключом» к «особой эффективности» данного препарата. По мнению некоторых авторов, Клозапин

обладает неспецифическим влиянием на модуляцию стробирования кальциевых каналов, что обуславливает его «глобальное терапевтическое действие» [156]. В последние годы рядом авторов, предлагается применять терминологическое сочетание «посредники терапевтического действия», в отношении «особой» группы лекарственных препаратов, действующих на соответствующую комбинацию рецепторов. Так, например, если в качестве «основного» препарата используется тот, для которого терапевтической мишенью являются D2 рецепторы, то «препарат-посредник», способен «селективно разделять» фармакологические эффекты в отношении «токсических мишеней» (например, гистаминовых рецепторов H1 и H3), в аспекте увеличения веса [157; 158]. Перспективным направлением в разработке новых антипсихотических препаратов, является «расширение терапевтических мишеней», наряду с «выводом» «токсических мишеней», за пределы «уравнения» [159–161]. Наглядным примером данного процесса, являются продолжающиеся попытки изменения химической структуры Зипрасидона таким образом, чтобы его аффинитет к определенным типам рецепторов, максимально соответствовал соотношению эффективности/безопасности (особенно в отношении удлинения интервала QT) [162; 163].

Заключение

Реальностью сегодняшних дней в отношении фармакотерапии расстройств шизофренического спектра, является наличие в арсенале врачей «золотой пули» для «золотого выстрела», а именно, Клозапина. При этом данную ситуацию практически никто не использует правильно. Согласно большинству актуальных клинических рекомендаций рекомендуется рассматривать Клозапин в качестве препарата «резерва», особенно в тех случаях, когда последовательная замена двух антипсихотиков первой линии оказалась неэффективной как в отношении продуктивной, так и в отношении негативной симптоматики [164; 165]. Многие представители профессионального сообщества считают, что применение Клозапина в клинической практике – это очень «обременительный вариант» как для пациента, так и для врача. Поэтому многие из практикующих врачей чаще применяют стратегии аугментации [166; 167]. Действительно, против данных

стратегий очень трудно возражать, а применение полифармации, на фоне роста числа осложнений и формирования «госпитализма» все труднее оправдывать. Несмотря на то, что в последние десятилетия обнаружены многочисленные генетические ассоциации с расстройствами шизофренического спектра, это не привело к открытию новых рецепторных/нейробиологических мишеней для терапевтического вмешательства [168]. В том случае, если фенотип расстройств шизофренического спектра в конечном итоге окажется результатом абберрантного, необратимого процесса нейроразвития в первые годы жизни, то лечение данной группы расстройств, будет только паллиативным [169]. Реальный «золотой выстрел» пока остается в стенах лабораторий. Кому достанется пальма первенства, психиатрам, или нейробиологам, может ответить только время.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки

Список литературы

- 1) Kondej M., Stepnicki P., Kaczor A. A. Multi-target approach for drug discovery against schizophrenia // International journal of molecular sciences. – 2018. -Vol. 19. – №. 10. -p. 3105
- 2) Alberca L. N., Talevi A. The Efficiency of Multi-target Drugs: A Network Approach // Approaching Complex Diseases. – 2020. -Vol. 3. -p. 63
- 3) Potkin S. G. et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research // NPJ schizophrenia. – 2020. -Vol. 6. – №. 1. -p. 1–10
- 4) Campana M. et al. Characteristics and definitions of ultra-treatment-resistant schizophrenia-A systematic review and meta-analysis // Schizophrenia Research. – 2021. -Vol. 228. -p. 218–226
- 5) Mørup M. F., Kymes S. M., Oudin Åström D. A modelling approach to estimate the prevalence of treatment-resistant schizophrenia in the United States // PloS one. – 2020. -Vol. 15. – №. 6. -p. e0234121
- 6) Marques T. R. et al. Adenosine A2A receptor in schizophrenia: an in vivo brain PET imaging study // Psychopharmacology. – 2021. -p. 1–7

7) Huefner J. C. et al. Patterns of psychotropic medication at admission for youth in residential care // *Journal of Child and Family Studies*. – 2017. – Vol. 26. – №. 1. – p. 317–328.

8) Turabian J. L. Polypharmacy is an indicator of bad practice and low quality in general medicine // *J Qual Healthcare Eco*. – 2019. – Vol. 2. – №. 4. –

9) Lähtenvuo M., Tiihonen J. Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: evidence and recommendations // *Drugs*. – 2021. – Vol. 81. – №. 11. – p. 1273–1284

10) Chávez-Castillo M. et al. Depression as a neuroendocrine disorder: emerging neuropsychopharmacological approaches beyond monoamines // *Advances in pharmacological sciences*. – 2019. – Vol. 2019

11) Mishra R. K., Mishra A., Gupta A. Magic Shotgun Nature with Scattergun Approach of Curcumin Repurposing in Obsessive-compulsive disorder: A Novel Metaphysician of Drug Discovery // *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. – 2021

12) Stepnicki P. et al. Multi-targeted drug design strategies for the treatment of schizophrenia // *Expert Opinion on Drug Discovery*. – 2021. – Vol. 16. – №. 1. – p. 101–114

13) Saenz-Méndez P., Eriksson L. A. Exploring polypharmacology in drug design // *Rational Drug Design*. – Humana Press, New York, NY, 2018. – p. 229–243

14) Meltzer H. Y., Gadaleta E. Contrasting Typical and Atypical Antipsychotic Drugs // *Focus*. – 2021. – Vol. 19. – №. 1. – p. 3–13

15) Tiihonen J. et al. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia // *JAMA psychiatry*. – 2019. – Vol. 76. – №. 5. – p. 499–507

16) Galling B. et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis // *World Psychiatry*. – 2017. – Vol. 16. – №. 1. – p. 77–89

17) Mentzel T. Q. et al. Clozapine monotherapy as a treatment for antipsychotic-induced tardive dyskinesia: a meta-analysis // The Journal of clinical psychiatry. – 2018. -Vol. 79. – №. 6. -p. 0–0

18) Luo C. et al. Characteristics of White Matter Structural Networks in Chronic Schizophrenia Treated with Clozapine or Risperidone and Those Never Treated // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2020. -Vol. 23. – №. 12. -p. 799–810.

19) Limandri B. J. Clinical use of dopamine modulators as third-generation antipsychotic agents // Journal of psychosocial nursing and mental health services. – 2019. – Vol. 57. – №. 2. -p. 7–11

20) Orsolini L., De Berardis D., Volpe U. Up-to-date expert opinion on the safety of recently developed antipsychotics // Expert Opinion on Drug Safety. – 2020. -Vol. 19. – №. 8. -p. 981–998

21) Stepnicki P. et al. Multi-targeted drug design strategies for the treatment of schizophrenia // Expert Opinion on Drug Discovery. – 2021. -Vol. 16. – №. 1. -p. 101–114

22) Preda A., Shapiro B. B. A safety evaluation of aripiprazole in the treatment of schizophrenia // Expert Opinion on Drug Safety. – 2020. -Vol. 19. – №. 12. -p. 1529–1538

23) Fornaro M. et al. Brexpiprazole for treatment-resistant major depressive disorder // Expert opinion on pharmacotherapy. – 2019. -Vol. 20. – №. 16. -p. 1925–1933

24) Kondej M., Stepnicki P., Kaczor A. A. Multi-target approach for drug discovery against schizophrenia // International journal of molecular sciences. – 2018. -Vol. 19. – №. 10. -p. 3105

25) Earley W. et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // American Journal of Psychiatry. – 2019. -Vol. 176. – №. 6. -p. 439–448

26) Corponi F. et al. Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone // European Neuropsychopharmacology. – 2019. -Vol. 29. – №. 9. -p. 971–985

- 27) Calabrese F. et al. The role of dopamine D3 receptors in the mechanism of action of cariprazine // *CNS spectrums*. – 2020. -Vol. 25. – №. 3. -p. 343–351
- 28) Duric V. et al. Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor-dependent antidepressant effects in the chronic stress model // *International Journal of neuropsychopharmacology*. – 2017. -Vol. 20. – №. 10. -p. 788–796.
- 29) Campbell R. H. et al. Review of cariprazine in management of psychiatric illness // *Mental Health Clinician*. – 2017. -Vol. 7. – №. 5. -p. 221–229
- 30) Garnock-Jones K. P. Cariprazine: a review in schizophrenia // *CNS drugs*. – 2017. -Vol. 31. – №. 6. -p. 513–525
- 31) Tarland E. et al. Effects of 2-bromoterguride, a dopamine D2 receptor partial agonist, on cognitive dysfunction and social aversion in rats // *Psychopharmacology*. – 2018. -Vol. 235. – №. 1. -p. 99–108
- 32) Kang T. et al. Prodrug Strategies in the CNS Drugs: Small Modification Makes Big Improvements // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2021.
- 33) Wang S. M. et al. Investigational dopamine antagonists for the treatment of schizophrenia // *Expert opinion on investigational drugs*. – 2017. -Vol. 26. – №. 6. -p. 687–698.
- 34) Page C. E., Coutellier L. Reducing inhibition: A promising new strategy for the treatment of schizophrenia // *EBioMedicine*. – 2018. -Vol. 35. -p. 25
- 35) Kantrowitz J. T. Targeting Serotonin 5-HT 2A Receptors to Better Treat Schizophrenia: Rationale and Current Approaches // *CNS drugs*. – 2020. – p. 1–13
- 36) Vinkers C. H. Antipsychotics with no dopamine receptor blockade; promise or hype? // *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. – 2020. -Vol. 164.
- 37) Morrison P. D., Murray R. M. The antipsychotic landscape: dopamine and beyond // *Therapeutic advances in psychopharmacology*. – 2018. -Vol. 8. – №. 4. -p. 127–135
- 38) Trabanco A. A., Bartolomé J. M., Cid J. M. mGluR2 positive allosteric modulators: an updated patent review (2013–2018) // *Expert opinion on therapeutic patents*. – 2019. -Vol. 29. – №. 7. -p. 497–507

39) Nicoletti F. et al. Targeting mGlu receptors for optimization of antipsychotic activity and disease-modifying effect in schizophrenia // *Frontiers in psychiatry*. – 2019. -Vol. 10. -p. 49

40) Stansley B. J., Conn P. J. The therapeutic potential of metabotropic glutamate receptor modulation for schizophrenia // *Current opinion in pharmacology*. – 2018. -Vol. 38. -p. 31–36

41) Hellyer S. D. et al. Development of clickable photoaffinity ligands for metabotropic glutamate receptor 2 based on two positive allosteric modulators chemotypes // *ACS chemical neuroscience*. – 2020. -Vol. 11. – №. 11. -p. 1597–1609.

42) Marchi M. et al. Sarcosine as an add-on treatment to antipsychotic medication for people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. – 2021. -Vol. 17. – №. 4. -p. 483–493

43) Koola M. M. Potential role of antipsychotic-galantamine-memantine combination in the treatment of positive, cognitive, and negative symptoms of schizophrenia // *Molecular neuropsychiatry*. – 2018. -Vol. 4. – №. 3. -p. 134–148

44) Wu Q., Huang J., Wu R. Drugs Based on NMDAR Hypofunction Hypothesis in Schizophrenia // *Frontiers in Neuroscience*. – 2021. -Vol. 15. -p. 362

45) Czobor P., Bitter I. Pharmacologic treatment of negative symptoms: focus on efficacy // *Managing Negative Symptoms of Schizophrenia*. – 2020. -p. 67

46) Aringhieri S. et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2018. -Vol. 192. -p. 20–41

47) MacKay M. A. B. et al. D-Serine: potential therapeutic agent and/or biomarker in schizophrenia and depression? // *Frontiers in psychiatry*. – 2019. -Vol. 10. -p. 25

48) Kumar A. et al. Potential drug targets and treatment of schizophrenia // *Inflammopharmacology*. – 2017. -Vol. 25. – №. 3. -p. 277–292

49) Yohn S. E., Conn P. J. Positive allosteric modulation of M1 and M4 muscarinic receptors as potential therapeutic treatments for schizophrenia // *Neuropharmacology*. – 2018. -Vol. 136. -p. 438–448

50) Dean B., Scarr E. Muscarinic M1 and M4 receptors: Hypothesis driven drug development for schizophrenia // *Psychiatry research*. – 2020. -Vol. 288. -p. 112989

51) Park R., Kim S., Kim E. Relationship of Change in Plasma Clozapine/N-desmethylclozapine Ratio with Cognitive Performance in Patients with Schizophrenia // *Psychiatry investigation*. – 2020. -Vol. 17. – №. 11. -p. 1158

52) Costa-Dookhan K. A. et al. The clozapine to norclozapine ratio: a narrative review of the clinical utility to minimize metabolic risk and enhance clozapine efficacy // *Expert opinion on drug safety*. – 2020. -Vol. 19. – №. 1. -p. 43–57

53) Molins C. et al. Plasma ratio of clozapine to N-desmethylclozapine can predict cognitive performance in treatment-resistant psychotic patients // *Psychiatry research*. – 2017. -Vol. 258. -p. 153–157

54) Augustin M. et al. Effect of fluvoxamine augmentation and smoking on clozapine serum concentrations // *Schizophrenia research*. – 2019. -Vol. 210. -p. 143–148

55) Edinoff A. N. et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Clozapine: Clinically Relevant Interactions and Considerations // *Neurology International*. – 2021. -Vol. 13. – №. 3. -p. 445–463

56) Smith R. L. et al. Correlation between serum concentrations of N-desmethylclozapine and granulocyte levels in patients with schizophrenia: a retrospective observational study // *CNS drugs*. – 2017. -Vol. 31. – №. 11. -p. 991–997

57) Nichols J. H. *Neuroleptics // Principles of Forensic Toxicology*. – Springer, Cham, 2020. -p. 511–522

58) Frampton J. E. Brexpiprazole: a review in schizophrenia // *Drugs*. – 2019. -Vol. 79. – №. 2. -p. 189–200

59) Fukuyama K., Okada M. Effects of Atypical Antipsychotics, Clozapine, Quetiapine and Brexpiprazole on Astroglial Transmission Associated with

Connexin43 // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. -Vol. 22. – №. 11. – p. 5623

60) Frankel J. S., Schwartz T. L. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole // Therapeutic advances in psychopharmacology. – 2017. -Vol. 7. – №. 1. -p. 29–41

61) Stummer L., Markovic M., Maroney M. Brexpiprazole in the treatment of schizophrenia and agitation in Alzheimer's disease // Neurodegenerative Disease Management. – 2020. -Vol. 10. – №. 4. -p. 205–217

62) Kaar S. J. et al. Antipsychotics: mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology // Neuropharmacology. – 2020. -Vol. 172. -p. 107704

63) Mobed A. et al. Bioassay: A novel approach in antipsychotic pharmacology // Clinica Chimica Acta. – 2020. -Vol. 509. -p. 30–35

64) Ballard C. et al. Evaluation of the safety, tolerability, and efficacy of pimavanserin versus placebo in patients with Alzheimer's disease psychosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind study // The Lancet Neurology. – 2018. -Vol. 17. – №. 3. -p. 213–222

65) Yunusa I., El Helou M. L., Alshali S. Pimavanserin: a novel antipsychotic with potentials to address an unmet need of older adults with dementia-related psychosis // Frontiers in pharmacology. – 2020. -Vol. 11. -p. 87

66) Odland A. U., Kristensen J. L., Andreasen J. T. Investigating the role of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor activation in the effects of psilocybin, DOI, and citalopram on marble burying in mice // Behavioural Brain Research. – 2021. -Vol. 401. -p. 113093

67) Nebuka M. et al. Behavioral characteristics of 5-HT_{2C} receptor knockout mice: Locomotor activity, anxiety-, and fear memory-related behaviors // Behavioural brain research. – 2020. -Vol. 379. -p. 112394

68) Hrnjadovic A. et al. Effect of a 5-HT₇ Receptor Antagonist on Reversal Learning in the Rat Attentional Set-Shifting Test // ACS Chemical Neuroscience. – 2020. -Vol. 12. – №. 1. -p. 42–48

69) Hopkins S. C. et al. Discovery of Non-racemic Amisulpride to Maximize Benefit/Risk of 5-HT₇ and D₂ Receptor Antagonism for the Treatment of Mood Disorders // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2021

70) Castberg I. et al. Effects of age and gender on the serum levels of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2017. - Vol. 136. – №. 5. -p. 455–464

71) Asenjo-Lobos C. et al. Clozapine versus risperidone for people with schizophrenia // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. -Vol. 2018. – №. 12

72) Olotu U. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. – 2017

73) Patrichi B. et al. Antipsychotic polypharmacy in adult patients diagnosed with schizophrenia: A retrospective study // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2021. -Vol. 22. – №. 5. -p. 1–6

74) Delgado A. et al. Clozapine in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Journal of psychiatric research*. – 2020. -Vol. 125. -p. 21–27

75) Bioque M. et al. Clozapine and paliperidone palmitate antipsychotic combination in treatment-resistant schizophrenia and other psychotic disorders: A retrospective 6-month mirror-image study // *European Psychiatry*. – 2020. – T. 63. – №. 1.

76) Lähteenvuori M., Tiihonen J. Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: evidence and recommendations // *Drugs*. – 2021. -Vol. 81. – №. 11. -p. 1273–1284

77) Meftah A. M. et al. New discoveries for an old drug: a review of recent olanzapine research // *Postgraduate medicine*. – 2020. -Vol. 132. – №. 1. – p. 80–90

78) Yang L., Qi X. Effect of olanzapine combined with risperidone in the treatment of schizophrenia and its influence on cognitive function // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2021. -Vol. 37. – №. 3. -p. 646

79) Wang N. et al. Paroxetine combined with olanzapine in the treatment of schizophrenia // *Pakistan journal of medical sciences*. – 2020. -Vol. 36. – №. 3. -p. 516

80) Smith R. L. et al. Impact of antipsychotic polypharmacy on nonadherence of oral antipsychotic drugs-A study based on blood sample analyses from 24,239 patients // *European Neuropsychopharmacology*. – 2020. -Vol. 37. -p. 64–69

81) Lin S. K. Antipsychotic Polypharmacy: A dirty little secret or a fashion? // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2020. -Vol. 23. – №. 2. -p. 125–131

82) Jovanović M., Vučićević K., Miljković B. Understanding variability in the pharmacokinetics of atypical antipsychotics-focus on clozapine, olanzapine and aripiprazole population models // *Drug metabolism reviews*. – 2020. -Vol. 52. – №. 1. -p. 1–18

83) Baandrup L. Polypharmacy in schizophrenia // *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. – 2020. -Vol. 126. – №. 3. -p. 183–192

84) Foster A., King J. Antipsychotic polypharmacy // *Focus*. – 2020. -Vol. 18. – №. 4. -p. 375–385

85) Naguy A., Al-Enezi N. Lamotrigine uses in psychiatric practice // *American journal of therapeutics*. – 2019. -Vol. 26. – №. 1. -p. e96-e102

86) Douglas-Hall P. et al. Variation in dose and plasma level of lamotrigine in patients discharged from a mental health trust // *Therapeutic advances in psychopharmacology*. – 2017. -Vol. 7. – №. 1. -p. 17–24

87) Crawford M. J. et al. Lamotrigine for people with borderline personality disorder: a RCT // *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. – 2018. -Vol. 22. – №. 17. -p. 1–68

88) Zheng W. et al. Clozapine augmentation with antiepileptic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2017. -Vol. 78. – №. 5. -p. 0–0.

89) Lee E. E. et al. Late-onset schizophrenia. – 2020

90) Talbot P. S. Anticonvulsants 12 Chapter for Mental Disorders: Valproate, Lamotrigine, Carbamazepine and Oxcarbazepine // *Seminars in Clinical Psychopharmacology*. – Cambridge University Press, 2020. -p. 362.

- 91) Khandelwal A., Mahajan C., Prabhakar H. Anti-epileptic Drugs (AEDs) // Pharmacology in Clinical Neurosciences. – Springer, Singapore, 2020. – p. 173–256
- 92) Goud Alladi C. et al. DNA methylation as a biomarker of treatment response variability in serious mental illnesses: a systematic review focused on bipolar disorder, schizophrenia, and major depressive disorder // International journal of molecular sciences. – 2018. -Vol. 19. – №. 10. -p. 3026.
- 93) Grover S., Sahoo S. Treatment of clozapine nonresponders // Current Treatment Options in Psychiatry. – 2019. -Vol. 6. – №. 1. -p. 32–63
- 94) Maan J. S., TvH D., Saadabadi A. Carbamazepine. – 2018
- 95) Okuma T. The discovery of the psychotropic effects of carbamazepine // The Psychopharmacologists III. – CRC Press, 2020. -p. 259–280
- 96) Chakrabarti S. Clozapine resistant schizophrenia: newer avenues of management // World Journal of Psychiatry. – 2021. -Vol. 11. – №. 8. -p. 429
- 97) Carboni L. et al. Biomarkers for response in major depression: comparing paroxetine and venlafaxine from two randomised placebo-controlled clinical studies // Translational psychiatry. – 2019. -Vol. 9. – №. 1. -p. 1–12
- 98) Kaur H. et al. Comparison of efficacy and tolerability of escitalopram and venlafaxine in treatment-naïve patients with unipolar nonpsychotic depression: Is there a need to revisit the prescription patterns? // Journal of Mental Health and Human Behaviour. – 2019. -Vol. 24. – №. 1. -p. 15
- 99) Gregory A., Mallikarjun P., Upthegrove R. Treatment of depression in schizophrenia: systematic review and meta-analysis // The British Journal of Psychiatry. – 2017. -Vol. 211. – №. 4. -p. 198–204
- 100) Bittner R. A. et al. Recent Developments in Treating Cognitive Impairment Associated with Schizophrenia. – 2021
- 101) Jones M. T., Strassnig M. T., Harvey P. D. Emerging 5-HT receptor antagonists for the treatment of Schizophrenia // Expert opinion on emerging drugs. – 2020. – Vol. 25. – №. 2. -p. 189–200

102) Căpățină O. O., Micluția I. V., Fadgyas-stănculete M. Current perspectives in treating negative symptoms of schizophrenia: A narrative review // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2021. -Vol. 21. – №. 3. – p. 1–1

103) Potkin S. G. et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research // *NPJ schizophrenia*. – 2020. -Vol. 6. – №. 1. -p. 1–10

104) Yang A. C., Tsai S. J. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis // *International journal of molecular sciences*. – 2017. -Vol. 18. – №. 8. -p. 1689

105) Ng Q. X., Chong J. W. X., Chee K. T. Add-on pharmacotherapy for patients with first-episode schizophrenia: a clinical perspective // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2021. -Vol. 77. – №. 6. -p. 931–932

106) Shafti S. S. Systematic Review of Local Studies Regarding Efficiency of Add-On Medications on Negative Symptoms of Schizophrenia: A Meta-Analysis // *Current Psychopharmacology*. – 2019. -Vol. 8. – №. 2. -p. 113–122.

107) Shafti S. S. Meta-analysis of Native Studies as Regards the Effectiveness of Antidepressants on Deficit Syndrome of Schizophrenia: A Systematic Review // *Current Psychopharmacology*. – 2017. -Vol. 6. – №. 2. – p. 148–157

108) Zaman H., Gibson R. C., Walcott G. Benzodiazepines for catatonia in people with schizophrenia or other serious mental illnesses // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – №. 8

109) Hsu W. Y., Lane H. Y., Lin C. H. Medications used for cognitive enhancement in patients with schizophrenia, bipolar disorder, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease // *Frontiers in psychiatry*. – 2018. -Vol. 9. -p. 91

110) Czarnecka K. et al. Memantine in neurological disorders-schizophrenia and depression // *Journal of Molecular Medicine*. – 2021. -p. 1–8

111) Martínez A. L. et al. Cognitive Deficit in Schizophrenia: From Etiology to Novel Treatments // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. -Vol. 22. – №. 18. -p. 9905

112) Guercio G. D. et al. Improving cognitive training for schizophrenia using neuroplasticity enhancers: lessons from decades of basic and clinical research // *Schizophrenia research*. – 2019. -Vol. 207. -p. 80–92

113) Sheerin Fathima A. S. Neurocognition and Disability in Patients with Schizophrenia compared with Healthy Controls: дис. – PSG Institute of Medical Science and Research, Coimbatore, 2019

114) Sinkeviciute I. et al. Efficacy of different types of cognitive enhancers for patients with schizophrenia: a meta-analysis // *NPJ schizophrenia*. – 2018. -Vol. 4. – №. 1. -p. 1–14

115) Junho B. T., de Oliveira V. F. The role of NMDA receptor antagonists, amantadine and memantine, in schizophrenia treatment: a systematic review // *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*. – 2019. -Vol. 46. -p. 165–168

116) Zheng W. et al. Adjunctive memantine for major mental disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized double-blind controlled trials // *Schizophrenia research*. – 2019. -Vol. 209. -p. 12–21

117) Koola M. M., Praharaj S. K., Pillai A. Galantamine-memantine combination as an antioxidant treatment for schizophrenia // *Current behavioral neuroscience reports*. – 2019. -Vol. 6. – №. 2. -p. 37–50

118) Iqbal M. N., Levin C. J., Levin F. R. Treatment for substance use disorder with co-occurring mental illness // *FOCUS, A Journal of the American Psychiatric Association*. – 2019. -Vol. 17. – №. 2. -p. 88–97

119) Li K. J., Chen A., DeLisi L. E. Opioid use and schizophrenia // *Current opinion in psychiatry*. – 2020. -Vol. 33. – №. 3. -p. 219–224

120) Bennett M. E., Bradshaw K. R., Catalano L. T. Treatment of substance use disorders in schizophrenia // *The American journal of drug and alcohol abuse*. – 2017. – Vol. 43. – №. 4. -p. 377–390

121) Pourshams M. et al. The Evaluation of Atypical Antipsychotic Augmentation with Atomoxetine in the Reduction of Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Clinical Trial // *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. – 2020. -Vol. 14. – №. 2. -p. 54–57

122) Robbins T. W. Pharmacological treatment of cognitive deficits in nondementing mental health disorders // Dialogues in clinical neuroscience. – 2019. - Vol. 21. – №. 3. -p. 301

123) Giakoumatos C. I., Osser D. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard south shore program: an update on unipolar nonpsychotic depression // Harvard review of psychiatry. – 2019. -Vol. 27. – №. 1. -p. 33–52

124) Ciruela F. et al. The adenosinergic system in the neurobiology of schizophrenia: Prospective adenosine receptor-based pharmacotherapy // Psychiatry and Neuroscience Update-Vol. II. – Springer, Cham, 2017. -p. 405–419.

125) Beggiato S. et al. Adenosine and Kynurenic Acid Interactions: Possible Relevance for Schizophrenia Treatment? // Frontiers in Pharmacology. – 2021. -Vol. 12

126) Marques T. R. et al. Adenosine A2A receptor in schizophrenia: an in vivo brain PET imaging study // Psychopharmacology. – 2021. -p. 1–7

127) Cheffer A. et al. Purinergic system in psychiatric diseases // Molecular psychiatry. – 2018. -Vol. 23. – №. 1. -p. 94–106

128) Gadelha A. et al. Is adenosine associated with sudden death in schizophrenia? A new framework linking the adenosine pathway to risk of sudden death // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2018. -Vol. 84. -p. 29–34

129) Behmanesh H. et al. Risperidone combination therapy with propentofylline for treatment of irritability in autism spectrum disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // Clinical neuropharmacology. – 2019. -Vol. 42. – №. 6. -p. 189–196

130) Lago S. G., Bahn S. Clinical trials and therapeutic rationale for drug repurposing in schizophrenia // ACS chemical neuroscience. – 2018. -Vol. 10. – №. 1. -p. 58–78

131) Deguil J., Bordet R. Contributions of animal models of cognitive disorders to neuropsychopharmacology // Therapies. – 2021. -Vol. 76. – №. 2. -p. 87–99

132) Lintunen J. et al. Adenosine modulators and calcium channel blockers as add-on treatment for schizophrenia // NPJ schizophrenia. – 2021. -Vol. 7. – №. 1. -p. 1–7

- 133) Chen A. T., Malmstrom T., Nasrallah H. A. Allopurinol augmentation in acute mania: a meta-analysis of placebo-controlled trials // *Journal of affective disorders*. – 2018. -Vol. 226. -p. 245–250
- 134) Berry T., Abohamza E., Moustafa A. A. Treatment-resistant schizophrenia: Focus on the transsulfuration pathway // *Reviews in the Neurosciences*. – 2020. -Vol. 31. – №. 2. -p. 219–232
- 135) Shalhafan M. et al. The role of celecoxib in treatment of psychiatric disorders: A review article // *J. Neurol. Psychol.* – 2018. -Vol. 6. – №. 4
- 136) Kotecha A., Upthegrove R. Celecoxib plus standard care for people with schizophrenia // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. -Vol. 2018. – №. 12.
- 137) Hong J., Bang M. Anti-inflammatory strategies for schizophrenia: a review of evidence for therapeutic applications and drug repurposing // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. – 2020. -Vol. 18. – №. 1. -p. 10
- 138) Cho M. et al. Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2019. -Vol. 53. – №. 8. -p. 742–759
- 139) Fond G. et al. The role of inflammation in the treatment of schizophrenia // *Frontiers in psychiatry*. – 2020. -Vol. 11. -p. 160
- 140) Faridhosseini F. et al. Celecoxib added to mood stabilizer for treating acute mania: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. – 2020
- 141) McGregor C., Riordan A., Thornton J. Estrogens and the cognitive symptoms of schizophrenia: Possible neuroprotective mechanisms // *Frontiers in neuroendocrinology*. – 2017. -Vol. 47. -p. 19–33
- 142) Brzezinski-Sinai N. A., Brzezinski A. Schizophrenia and sex hormones: what is the link? // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. -Vol. 11
- 143) Brand B. A., de Boer J. N., Sommer I. E. C. Estrogens in schizophrenia: progress, current challenges and opportunities // *Current opinion in psychiatry*. – 2021. -Vol. 34. – №. 3. -p. 228

144) de Boer J. et al. The effect of raloxifene augmentation in men and women with a schizophrenia spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis // *npj Schizophrenia*. – 2018. -Vol. 4. – №. 1. -p. 1–6

145) Fernando P., Sommer I. E. C., Hasan A. Do we need sex-oriented clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia? // *Current opinion in psychiatry*. – 2020. -Vol. 33. – №. 3. -p. 192–199

146) Riecher-Rössler A., Butler S., Kulkarni J. Sex and gender differences in schizophrenic psychoses-a critical review // *Archives of women's mental health*. – 2018. -Vol. 21. – №. 6. -p. 627–648

147) Searles S., Makarewicz J. A., Dumas J. A. The role of estradiol in schizophrenia diagnosis and symptoms in postmenopausal women // *Schizophrenia research*. – 2018. -Vol. 196. -p. 35–38

148) Lascurain M. B. et al. Improvement in depression with estrogen treatment in women with schizophrenia // *Archives of women's mental health*. – 2020. -Vol. 23. – №. 2. -p. 149–154

149) Lombardo G. et al. Baseline cortisol and the efficacy of antigluco-corticoid treatment in mood disorders: A meta-analysis // *Psychoneuroendocrinology*. – 2019. -Vol. 110. -p. 104420

150) Soria V. et al. Targeting hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones and sex steroids for improving cognition in major mood disorders and schizophrenia: a systematic review and narrative synthesis // *Psychoneuroendocrinology*. – 2018. -Vol. 93. -p. 8–19

151) Woldesenbet Y. M. et al. The status of serum cortisol before and after treatment of schizophrenia and its correlation to disease severity and improvement: A longitudinal study // *SAGE open medicine*. – 2021. -Vol. 9. -p. 20503121211056216

152) Fujii Y. et al. Cushing's syndrome and psychosis: a case report and literature review // *The primary care companion for CNS disorders*. – 2018. -Vol. 20. – №. 5. -p. 0–0

153) Mikulska J. et al. HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation // *Brain Sciences*. – 2021. -Vol. 11. – №. 10. -p. 1298

154) Labad J. The role of cortisol and prolactin in the pathogenesis and clinical expression of psychotic disorders // *Psychoneuroendocrinology*. – 2019. -Vol. 102. -p. 24–36

155) Yates C. et al. Modulating Neuroplasticity: Lessons Learned from Antidepressants and Emerging Novel Therapeutics // *Current Treatment Options in Psychiatry*. – 2021. -p. 1–29

156) Wagner E. et al. Clozapine augmentation strategies-a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance // *Journal of Psychopharmacology*. – 2019. – T. 33. – №. 4. – C. 423–435

157) Ceskova E., Silhan P. Novel treatment options in depression and psychosis // *Neuropsychiatric disease and treatment*. – 2018. -Vol. 14. -p. 741

158) Haddad P. M., Correll C. U. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses // *Therapeutic advances in psychopharmacology*. – 2018. -Vol. 8. – №. 11. -p. 303–318

159) Schwartz M. D. et al. Trace amine-associated receptor 1: a multimodal therapeutic target for neuropsychiatric diseases // *Expert opinion on therapeutic targets*. – 2018. -Vol. 22. – №. 6. -p. 513–526

160) Dodd S. et al. Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1): A new drug target for psychiatry? // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2021. -Vol. 120. -p. 537–541

161) Stansley B. J., Conn P. J. The therapeutic potential of metabotropic glutamate receptor modulation for schizophrenia // *Current opinion in pharmacology*. – 2018. -Vol. 38. -p. 31–36

162) Girgis R. R. et al. The past and future of novel, non-dopamine-2 receptor therapeutics for schizophrenia: a critical and comprehensive review // *Journal of psychiatric research*. – 2019. -Vol. 108. -p. 57–83

163) Kirkpatrick B., Kennedy B. K. Accelerated aging in schizophrenia and related disorders: Future research // Schizophrenia research. – 2018. -Vol. 196. -p. 4–8

164) Luykx J. J. et al. In the aftermath of clozapine discontinuation: comparative effectiveness and safety of antipsychotics in patients with schizophrenia who discontinue clozapine // The British Journal of Psychiatry. – 2020. -Vol. 217. – №. 3. -p. 498–505

165) Siskind D. J. et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. – 2018. -Vol. 52. – №. 8. -p. 751–767

166) Harvey P. D., Sand M. Pharmacological augmentation of psychosocial and remediation training efforts in schizophrenia // Frontiers in psychiatry. – 2017. -Vol. 8. -p. 177

167) Galling B. et al. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2018. -Vol. 137. – №. 3. -p. 187–205

168) Nimgaonkar V. L. et al. The complement system: a gateway to gene-environment interactions in schizophrenia pathogenesis // Molecular psychiatry. – 2017. -Vol. 22. – №. 11. -p. 1554–1561

169) Yu H. et al. Five novel loci associated with antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia: a genome-wide association study // The Lancet Psychiatry. – 2018. -Vol. 5. – №. 4. -p. 327–338

Дубатова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

Анцыборов Лема Андреевич – ординатор кафедры психиатрии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

Хейгетян Артур Федорович – ординатор кафедры психиатрии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

Анцыборов Андрей Викторович – главный врач клиники ментального здоровья «Психея», Клиника ментального здоровья «Психея», Ростов-на-Дону, Россия; врач-психиатр, психиатр-нарколог, психотерапевт, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

Irina Vladimirovna Dubatova – candidate of medical sciences, associate Professor at the Department of psychiatry, FSFEI of HE “Rostov State Medical University” of Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russia.

Antsyborov Lema Andreevich – resident, FSFEI of HE “Rostov State Medical University” of Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russia.

Heygetyan Arthur Fedorovich – resident, FSFEI of HE “Rostov State Medical University” of Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russia.

Antsyborov Andrei Vitorovich – chief physician Mental Health Clinic «Psyche», Rostov-on-Don, Russia; psychiatrist, addictive medicine specialist, psychotherapist, FSFEI of HE “Rostov State Medical University” of Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russia.
