

# Оценка рациональности применения психофармакотерапии у больных параноидной шизофренией на этапе стационарного лечения

Д.И. Малин, Д.Р. Булатова, П.В. Рывкин

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Необходимость оценки рациональности применения психотропных средств при лечении больных шизофренией обусловлена широкой распространенностью полипрагмазии и расхождениями в назначении препаратов с существующими клиническими рекомендациями и стандартами терапии.

**Цель исследования.** Целью исследования явилась оценка рациональности применения психотропных средств у больных шизофренией на этапе стационарного лечения с помощью индекса шкалы рациональности применения лекарственных средств – Medication Appropriateness Index (MAI).

**Материал и методы.** Изучено 40 больных с диагнозом параноидной шизофрении по МКБ–10 (F20.0), находящихся на стационарном лечении, из которых 26 мужчин и 14 женщин в возрасте от 20 до 57 лет ( $34,9 \pm 1,72$ ), с длительностью заболевания от 2 до 29 лет ( $8,92 \pm 1,02$ ). Для оценки рациональности применения фармакологических средств и борьбы с полипрагмазией был использован индекс рациональности применения лекарственных средств – Medication Appropriateness Index (MAI). Побочные эффекты психофармакотерапии и их выраженность оценивали по шкале оценки побочного действия UKU (UKU Side-Effect Rating Scale)

**Результаты.** Значение MAI у обследованных больных варьировалось от 0 до 13 баллов и в среднем составило  $3,95 \pm 0,21$  баллов. У 28 из 40 больных (70 %) проводилась антипсихотическая полипрагмазия с одновременным назначением двух и более антипсихотиков, обычно второго и первого поколения. Наиболее частыми побочными эффектами были метаболические и нейроэндокринные нарушения. Анализ двух групп больных, которые получали терапию одним антипсихотиком и двумя препаратами, показал существенное увеличение числа побочных эффектов, в том числе и увеличение интервала QT во второй группе больных по сравнению с первой.

**Заключение.** Индекс MAI является эффективным инструментом, позволяющим дать оценку рациональности применения психофармакологических средств и оценить степень выраженности полипрагмазии у больных параноидной шизофренией.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** шизофрения, антипсихотики, антипсихотическая полипрагмазия, побочные эффекты

**КОНТАКТ:** Малин Дмитрий Иванович, doctormalin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5728-7511

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Малин Д.И., Булатова Д.Р., Рывкин П.В. Оценка рациональности применения психотропных средств у больных параноидной шизофренией на этапе стационарного лечения // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 2. – С. 27–32. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.68.83.003

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Evaluation of the Psychopharmacotherapy Rationality in Inpatients with Paranoid Schizophrenia

D.I. Malin, D.R. Bulatova, P.V. Ryvkin

Moscow Research Institute of Psychiatry, Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

## SUMMARY

**Relevance.** The high prevalence of polypharmacy in real treatment practice of patients with schizophrenia and discrepancies in prescribing drugs with existing clinical recommendations necessitate an assessment of the rationality of the psychopharmacological agents use.

**Objectives.** The aim of the study was to evaluate the rationality of the use of psychotropic drugs in patients with schizophrenia at the stage of inpatient treatment using the Medication Appropriateness Index (MAI).

**Material and methods.** We studied 40 hospitalized patients with paranoid schizophrenia according to ICD–10 (F 20.0), 26 men and 14 women aged from 20 to 57 years old (mean  $34.9 \pm 1.72$ ), illness duration varied from 2 to 29 years (mean  $8.92 \pm 1.02$ ). To assess the rationality of the psychopharmacotherapy and the frequency of polypharmacy the Medication Appropriateness Index (MAI) was used. Side effects of psychopharmacotherapy and their severity were assessed with UKU Side-Effect Rating Scale.

**Results.** The MAI score ranged from 0 to 13 points (mean  $3.95 \pm 0.21$ ). In 28 from 40 patients (70 %) the combined antipsychotic treatment was performed with use of two or more antipsychotics belonged to the first generation and second generations. The most frequent side effects were metabolic and neuroendocrine disorders. Comparative analysis of patients treated with one antipsychotic and patients with two or more antipsychotics showed more frequent side effects, including an increase in the QT interval, in the group of patients with combined antipsychotic therapy.

**Conclusion.** The MAI is an effective tool to evaluate the rationality of antipsychotic polypharmacy in patients with paranoid schizophrenia.

**KEY WORDS:** schizophrenia, antipsychotics, antipsychotic polypharmacy, side effects

**CONTACT:** Malin Dmitry Ivanovich, doctormalin@gmail.com, orcid: 0000-0002-5728-7511

**CITATION:** Malin D.I., Bulatova D.R. Ryvkin P.V. Evaluation of the Psychopharmacotherapy Rationality in Inpatients with Paranoid Schizophrenia // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 2. – Pp. 27–32. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.68.83.003 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** authors declare no conflict of interest.

Статья выполнена в рамках Госзадания 121041300177–9

## Введение

Несмотря на то что современные рекомендации по лечению больных шизофренией указывают на предпочтительность антипсихотической монотерапии, в клинической практике чаще назначается лечение с использованием нескольких антипсихотиков и их комбинации с другими психотропными средствами [1, 2]. В ряде работ показано, что большинство больных шизофренией как на стационарном, так и на амбулаторном этапах лечения получают комбинированную терапию несколькими антипсихотиками [3, 4]. В настоящее время не представлено четких доказательств преимущества антипсихотической полипрагмазии при лечении больных шизофренией. При этом, по мнению большинства авторов, при ее проведении возрастает риск развития побочных эффектов и осложнений [5, 6]. Как правило, второй антипсихотик назначают с целью аугментации при недостаточной эффективности монотерапии или для достижения более быстрого терапевтического эффекта [7, 8].

В отличие от психиатрии, где полипрагмазией считается одновременное назначение двух препаратов одного и того же класса, например, двух антипсихотиков, в клинической фармакологии о полипрагмазии говорят при одновременном назначении пяти и более лекарственных средств. Полипрагмазию подразделяют на малую (одновременное назначение 2–4 лекарств), большую (одновременное назначение 5–9 лекарств) и чрезмерную (одновременное назначение 10 и более лекарств). Разделяют также обоснованную и необоснованную полипрагмазию. При обоснованной полипрагмазии для достижения терапевтической цели назначают несколько лекарственных средств с постоянным мониторингом эффективности и безопасности [9]. Полипрагмазия опасна тем, что одновременное назначение большого числа препаратов может приводить к фармакокинетическим и фармакодинамическим лекарственным взаимодействиям, в результате чего способствовать развитию побочных эффектов и осложнений. В отношении антипсихотических средств это может касаться усиления кардиотоксического действия с удлинением интервала QT, усилением метаболических, нейроэндокринных и экстрапирамидных нарушений [7, 10, 11].

Для оценки рациональности применения фармакологических средств и борьбы с полипрагмазией предлагается использовать индекс рациональности применения лекарственных средств – Medication Appropriateness Index (MAI) [12, 13]. В соответствии с оригинальной методикой, для расчета MAI необходимо последовательно отвечать на вопросы по каждому препарату с выставлением баллов (табл. 1). Сумма баллов после ответа на все вопросы представляет собой MAI данного препарата, а сумма MAI всех применяемых больным лекарственных средств представляет собой суммарный MAI данного пациента. Предполагается, что чем эта сумма баллов меньше, тем адекватнее назначаемая терапия.

Цель исследования – оценка рациональности применения психотропных средств у больных шизофренией на этапе стационарного лечения с помощью индекса шкалы MAI.

## Материал и методы исследования

Было изучено 40 больных с диагнозом параноидной шизофрении по МКБ-10 (F20.0), находящихся на лечении в двух клинических отделениях Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России за период с января по март 2021 г., из них 26 мужчин и 14 женщин в возрасте от 20 до 57 лет ( $34,9 \pm 1,72$ ), с длительностью заболевания от 2 до 29 лет ( $8,92 \pm 1,02$ ). Параноидная шизофрения с непрерывным течением имела место у 36 больных, параноидная шизофрения с эпизодическим типом течения – у 4 больных. У 30 больных психический статус определялся подострым галлюцинаторно-параноидным синдромом, у 9 больных – депрессивно-параноидным синдромом и у 1 больного – парафренным синдромом. Выраженность психопатологической симптоматики по шкале позитивных и негативных синдромов PANSS в среднем составила  $62,0 \pm 7,1$  баллов. Клинико-демографические характеристики изучаемых больных представлены в табл. 2. Для оценки рациональности применения фармакологических средств и борьбы с полипрагмазией был использован индекс рациональности применения лекарственных средств – Medication Appropriateness Index (MAI) (см. табл. 1) [12, 13]. Побочные эффекты психофармакотерапии и их выраженность оценивали по шкале оценки побочного действия UKU (UKU Side-Effect Rating Scale) [14].

Данные были обработаны с помощью статистических методов с применением программы Microsoft Excel 2010, Statistica for Windows 6.0. Для оценки различий между средними величинами применяли критерий Стьюдента, для оценки частоты встречаемости различных признаков – критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для установления связи между случайными величинами использовали коэффициент корреляции Спирмена.

## Результаты

Индекс рациональности назначения фармакологических средств MAI у изучаемых групп больных варьировался от 0 до 13 баллов и в среднем составил  $3,95 \pm 0,21$  баллов. Пациентам назначали от 2 до 6 лекарственных препаратов различных групп и классов (в среднем  $4,05 \pm 0,17$  препарата). Восемью пациентам (20 % случаев) назначали соматотропные препараты (бисопролол, омепразол, каберголин). При этом отмечали умеренную корреляционную зависимость между числом назначаемых препаратов и значением индекса MAI ( $r = 0,47$ ). Сравнение двух групп больных, находящихся на лечении в разных клинических отделениях, выявило различия в среднем значении индекса MAI, которые, однако, не достигали статистически значимой разницы ( $4,70 \pm 0,81$  и  $3,05 \pm 0,69$  баллов;  $p > 0,05$ ).

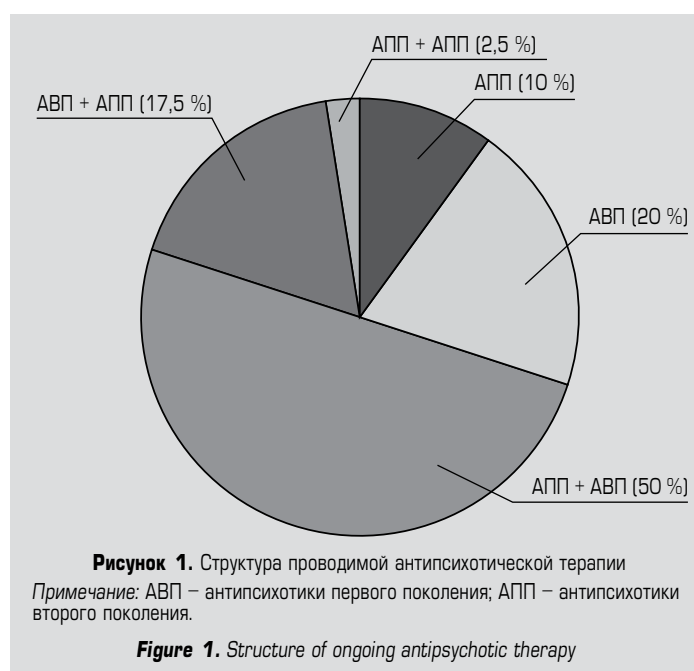
Монотерапию антипсихотическими препаратами получали 12 больных (30 %), из них антипсихотиками первого поколения (АПП) – 4 больных (10 %) и антипсихотиками второго поколения (АВП) – 8 больных (20 %). Комбинированную терапию, сочетающую

**Таблица 1.** Шкала оценки индекса рациональности применения лекарственного средства (ЛС)**Table 1.** The scale for assessing the rationality index of the use of the drug

| № п/п                     | Вопрос                                                                                                                   | Варианты ответа и комментарии                                                                                                                                                                | Баллы |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1                         | Есть ли показания для назначения ЛС в соответствии с инструкцией по его применению?                                      | Да – 0 баллов<br>Нет – 3 балла<br>Оценивается история болезни или амбулаторная карта и инструкция по применению препарата                                                                    |       |
| 2                         | Эффективно ли ЛС для лечения имеющегося заболевания в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению заболевания? | Да – 0 баллов<br>Нет – 3 балла<br>Оценивается история болезни или амбулаторная карта, международные и национальные рекомендации по лечению заболевания                                       |       |
| 3                         | Правильно ли подобрана доза ЛС?                                                                                          | Да – 0 баллов<br>Нет – 2 балла<br>Оценивается история болезни или амбулаторная карта, лист назначений и инструкция по применению препарата                                                   |       |
| 4                         | Соответствует ли официальной инструкции по применению препарата режим назначения ЛС?                                     | Да – 0 баллов<br>Нет – 2 балла<br>Оценивается история болезни или амбулаторная карта, лист назначений и инструкция по применению препарата                                                   |       |
| 5                         | Выполняется ли инструкция по режиму приему ЛС?                                                                           | Да – 0 баллов<br>Нет – 2 балла<br>Оценивается история болезни, лист назначений и инструкция по применению препарата                                                                          |       |
| 6                         | Имеются ли клинически значимые взаимодействия между ЛС, требующие отказа от терапии или снижения дозы?                   | Нет – 0 баллов<br>Да – 2 балла<br>Оценивается история болезни или амбулаторная карта, инструкция по применению препарата, справочные руководства по лекарственному взаимодействию препаратов |       |
| 7                         | Может ли ЛС оказывать негативное влияние на имеющееся заболевание?                                                       | Нет – 0 баллов<br>Да – 2 балла<br>Оценивается история болезни или амбулаторная карта, лист назначений и инструкция по применению препарата                                                   |       |
| 8                         | Имеются ли назначения препаратов одной фармакологической группы?                                                         | Нет – 0 баллов<br>Да – 1 балл<br>Оценивается история болезни или амбулаторная карта, лист назначения                                                                                         |       |
| 9                         | Адекватна ли длительность терапии ЛС?                                                                                    | Да – 0 баллов<br>Нет – 1 балл<br>Оценивается история болезни или амбулаторная карта, лист назначений и инструкция по применению препарата                                                    |       |
| 10                        | Является ли данное ЛС менее затратным по сравнению с другим ЛС с такой же эффективностью?                                | Да – 0 баллов<br>Нет – 1 балл<br>Оценивается история болезни или амбулаторная карта, лист назначений, формулярный перечень                                                                   |       |
| <b>Общее число баллов</b> |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                              |       |

**Таблица 2.** Клинико-демографические характеристики изучаемых больных**Table 2.** Clinical and demographic characteristics of the studied patients

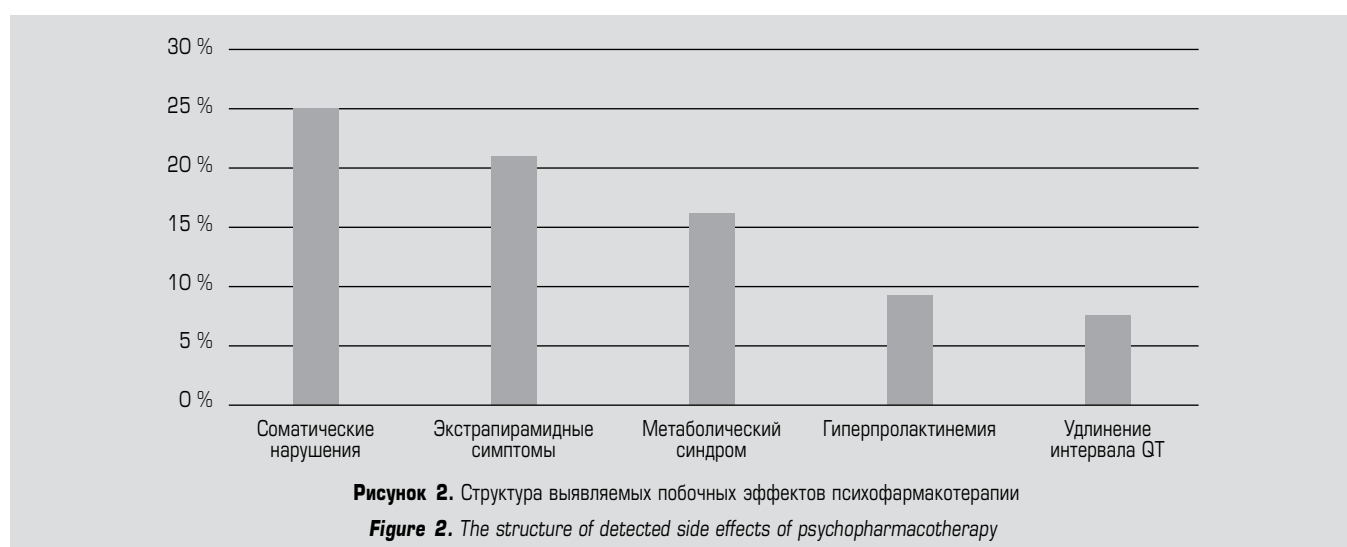
| Показатель                                                                                                                           | Значение                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Количество больных:<br>мужчин<br>женщин                                                                                              | 40<br>26 (65 %)<br>14 (35 %)                                 |
| Возраст ( $M \pm m$ )                                                                                                                | от 20 до 57 лет ( $34,9 \pm 1,72$ лет)                       |
| Диагноз:<br>шизофрения параноидная, непрерывный тип течения (F20.006)<br>шизофрения параноидная, эпизодический тип течения (F20.014) | 36 больных (90 %)<br>4 больных (10 %)                        |
| Длительность заболевания ( $M \pm m$ )                                                                                               | От 2 до 29 лет ( $8,92 \pm 1,02$ лет)                        |
| Выраженность симптоматики по шкале PANSS ( $M \pm m$ )                                                                               | $62,0 \pm 7,1$ баллов                                        |
| Ведущий синдром:<br>галлюцинаторно-параноидный<br>депрессивно-параноидный<br>парафренный                                             | 30 больных (75 %)<br>9 больных (22,5 %)<br>1 больной (2,5 %) |
| Количество назначаемых фармакологических средств ( $M \pm m$ )                                                                       | от 2 до 6 препаратов ( $4,05 \pm 0,17$ )                     |
| Индекс рациональности назначения фармакологических средств (MAI) ( $M \pm m$ )                                                       | от 0 до 18 баллов<br>( $3,95 \pm 0,21$ баллов)               |



назначение АВП с АПП, получали 20 больных (50 % случаев), двух АВП – 7 больных (17,5 %) и двух АПП – 1 больной (2,5 %) (рис. 1). Таким образом, наиболее частым вариантом антипсихотической терапии было сочетание АВП с АПП. Из АВП наиболее широко назначаемыми препаратами были оланзапин – 11 больных (27,5 %), клозапин – 7 больных (17,5 %) и рисперидон – 4 больных (10 %). Дозы назначаемых лекарственных средств, длительность и режим терапии полностью соответствовали официальной инструкции по применению препаратов при данном психическом заболевании и не превышали средние терапевтические значения. Использование лекарственных средств по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению (офф-лейбл), имело место у 8 больных (20 % случаев) и в большинстве случаев касалось назначения нормотимических препаратов (вальпроевой кислоты, ламотриджина и лития) [15].

Побочные эффекты психофармакотерапии наблюдались у 22 больных (55 %). Из них вегетативные нарушения, связанные с адрено- и холинолитическим действием препаратов, такие как синусовая тахикардия, ортостатическая гипотония, запоры, имели место у 10 больных (25 %), экстрапирамидная симптоматика в виде нейролептического паркинсонизма и акатизии – у 9 больных (22,5 %), метаболический синдром с увеличением массы тела и гиперхолестеринемией – у 7 больных (17,5 %), гиперпролактинемия – у 4 больных (10 %) и удлинение интервала QT – у 3 больных (7,5 %) (рис. 2). У 10 больных (25 %) имело место наличие сразу нескольких побочных эффектов со стороны различных систем организма, например, тахикардия и экстрапирамидная симптоматика или экстрапирамидная симптоматика и гиперпролактинемия. Зависимости числа побочных эффектов от индекса MAI не обнаружено ( $r = 0,14$ ). В то же время побочные эффекты выявлялись значительно реже в группе больных, получавших один антипсихотик, в отличие от больных, которым назначалось два антипсихотических препарата – соответственно 33 и 81,8 % случаев ( $p < 0,05$ ).

Специально проведенный анализ психофармакотерапии у трех больных параноидной шизофренией с увеличением интервала QT показал, что во всех случаях использовалась антипсихотическая полипрагмазия с одновременным назначением сразу нескольких антипсихотиков. Так, один пациент получал комбинацию клозапина и амисульприда, другой – клозапина и амисульприда, третий – комбинацию зипрасидона с тиапридом и омепразолом, соматотропным препаратом, увеличивающим интервал QT [16]. Клинически значимые лекарственные взаимодействия на фармакокинетическом и фармакодинамическом уровне, которые бы существенно влияли на эффективность антипсихотических препаратов и могли приводить к развитию побочных эффектов [17], выявлялись у четырех больных (10 %). Клинически это проявлялось наличием побочных эффектов у трех больных в виде гипотонии, экстрапирамидной симптоматики и удлинении интервала QT.



## Обсуждение

Проведенное исследование на выборке 40 стационарных больных параноидной формой шизофрении показало, что индекс MAI служит эффективным инструментом, позволяющим дать оценку рациональности применения психофармакологических средств и оценить степень выраженности полипрагмазии. Индекс MAI варьировался в широком диапазоне от 0 до 13 баллов и в среднем составлял  $3,95 \pm 0,21$  баллов. Пациентам назначали от 2 до 6 лекарственных средств различных групп и классов, в среднем  $4,05 \pm 0,17$  препаратов, что по оценкам современной клинической фармакологии можно оценить как малую полипрагмазию. В большинстве случаев у 28 из 40 больных осуществлялась антипсихотическая полипрагмазия с одновременным назначением двух антипсихотиков. В половине случаев наблюдалось комбинирование АВП с АПП.

Указанные особенности проводимой терапии нашли свое отражение в спектре побочных эффектов, среди которых значительную долю занимали метаболические (увеличение массы тела и гиперхолестеринемия) и нейроэндокринные (гиперпролактинемия), нарушения соответственно в 17,5 и 10 % случаев, уступая соматовегетативным и экстрапирамидным нарушениям, которые составили соответственно 25 и 22,5 % случаев. Анализ двух групп больных, которые получали монотерапию и антипсихотическую полипрагмазию или полинейролепсию по Г.Я. Авруцкому (1988), показал существенное увеличение числа побочных эффектов во второй группе больных по сравнению с первой, соответственно 33 и 81,8 % случаев.

Обращает на себя внимание большой процент больных с увеличением интервала QT более 450 мс

у мужчин и более 470 мс у женщин. Это осложнение, по данным литературы, является относительно редким и опасно тем, что может приводить к развитию желудочковой «пируэтной» тахикардии (torsade de pointes) с переходом к фибрилляции желудочков и внезапной смерти [19, 20]. Анализ протокола лечения этих больных показал, что во всех случаях проводилась терапия с использованием нескольких антипсихотиков. При этом известно, что все антипсихотики, обладая кардиотоксическими свойствами, способны в той или иной степени вызывать удлинение интервала QT. Таким образом, при сочетании нескольких антипсихотиков можно говорить о суммации их кардиотоксического эффекта, по-видимому, вследствие фармакодинамического взаимодействия.

## Заключение

Индекс MAI является эффективным инструментом, позволяющим дать оценку рациональности применения психофармакологических средств и оценить степень выраженности полипрагмазии у больных параноидной шизофренией на этапе амбулаторной терапии. В большинстве случаев проводилась антипсихотическая полипрагмазия с одновременным назначением как минимум двух антипсихотиков второго и первого поколений. В структуре побочных эффектов значительную долю занимают нейрометаболические и психоэндокринные нарушения. Анализ двух групп больных, которым проводилась терапия одним антипсихотиком либо двумя препаратами, показал существенное увеличение числа побочных эффектов, в том числе и увеличение интервала QT в случае комбинированной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям. Доказательная медицина – клинической практике // Биологические методы терапии психических расстройств / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–61.
2. Незнанов Н.Г., Мосолов С.Н., Иванов М.В. Психофармакотерапия // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 976 с. – С. 820–893.
3. Костюк Г.П., Шмуклер А.Б., Голубев С.А. и др. Эпидемиологические аспекты диагностики шизофрении в Москве // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – № 3. – С. 5–9.
4. Westaway K., Sluggett J., Alderman C. et al. Prevalence of multiple antipsychotic use and associated adverse effects in Australians with mental illness // Int J Evid-Based Healthc. – 2016. – Vol. 14 (3). – Pp. 104–112. – DOI: <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000082>
5. Correll C.U., Rummel C., Kluge C. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials // Schizophr Bull. – 2009. – Vol. 35 (2). – Pp. 443–457. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn018>
6. Fleischhacker W.W., Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia // Int J Neuropsychopharmacol. – 2014. – Vol. 17 (7). – Pp. 1083–1093. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1461145712000399D>
7. Ijaz S., Bolea B., Davies S. et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews // BMC Psychiatry. – 2018. – Vol. 18. – P. 275. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.focus.18307>
8. Paton C., Whittington C., Barnes T.R. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis // J Clin Psychopharmacol. – 2007. – Vol. 27 (2). – Pp. 198–204. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0b0>
1. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannyyh k klinicheskim rekomendatsiyam. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroystv / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 11–61.
2. Neznanov N.G., Mosolov S.N., Ivanov M.V. Psikhofarmakoterapiya // Psikhatriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – 976 s. – S. 820–893.
3. Kostyuk G.P., Shmukler A.B., Golubev S.A. i dr. Epidemiologicheskie aspekty diagnostiki shizofrenii v Moskve // Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya. – 2017. – № 3. – S. 5–9.
4. Westaway K., Sluggett J., Alderman C. et al. Prevalence of multiple antipsychotic use and associated adverse effects in Australians with mental illness // Int J Evid-Based Healthc. – 2016. – Vol. 14 (3). – Pp. 104–112. – DOI: <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000082>
5. Correll C.U., Rummel C., Kluge C. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials // Schizophr Bull. – 2009. – Vol. 35 (2). – Pp. 443–457. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn018>
6. Fleischhacker W.W., Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia // Int J Neuropsychopharmacol. – 2014. – Vol. 17 (7). – Pp. 1083–1093. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1461145712000399D>
7. Ijaz S., Bolea B., Davies S. et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews // BMC Psychiatry. – 2018. – Vol. 18. – P. 275. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.focus.18307>
8. Paton C., Whittington C., Barnes T.R. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis // J Clin Psychopharmacol. – 2007. – Vol. 27 (2). – Pp. 198–204. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0b0>

9. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблемы и решения. – М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. – 249 с.
10. Hiroyoshi T., Takefumi S., Gary R., Hiroyuki U. Antipsychotic Polypharmacy and Corrected QT Interval: A Systematic Review // *Can J Psychiatry*. – 2015. – Vol. 60 (5). – Pp. 215–220. – DOI: <https://doi.org/10.1177/07067437150600050>
11. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // *Современная терапия психических расстройств*. 2019. – № S1. – С. 2–35. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
12. Hanlon J.T., Schmadier K.E., Samsa G.P. et al. A method for assessing drug therapy appropriateness // *Clin Epidemiol.* – 1992. – Vol. 45 (10). – Pp. 1045–1051. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90144-c](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90144-c)
13. Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Отделенов В.А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2016. – № 3. – С. 78–82.
14. Lindstrom E., Lewander T. UKU-SERS-Pat: The UKU side effect self-rating scale. 2002. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/247241175\\_UKU-SERS-Pat\\_-\\_the\\_UKU\\_side\\_effect\\_self-rating\\_scale](https://www.researchgate.net/publication/247241175_UKU-SERS-Pat_-_the_UKU_side_effect_self-rating_scale) [accessed January 19, 2020].
15. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – 9-е изд., перераб. и доп. / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – М., 2009.
16. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. XIII / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – М., 2012.
17. Malin D.I., Ryykin P.V. Klinicheski znachimye lekarstvennye vzaimodeistviya pri lechenii antipsikhotikami vtorogo pokoleniya // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2021. – № 2. – С. 36–45. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.57.2.005>
18. Avrutskii G.Ya., Neduva A.A. Lechenie psikhicheskikh bol'nykh. – М.: Meditsina, 1988. – 528 с.
19. Glassman A., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // *Am. J. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – Pp. 1774–1782. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1774>
20. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). Vyp. IV / pod red. A.G. Chuchalina. – М., 2003.
9. Sychev D.A. Polipragmaziya v klinicheskoi praktike: problemy i resheniya. – М.: GBOU DPO RMAPO, 2016. – 249 s.
10. Hiroyoshi T., Takefumi S., Gary R., Hiroyuki U. Antipsychotic Polypharmacy and Corrected QT Interval: A Systematic Review // *Can J Psychiatry*. – 2015. – Vol. 60 (5). – Pp. 215–220. – DOI: <https://doi.org/10.1177/07067437150600050>
11. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryykin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennye vzaimodeistviya preparatov, primenyaemykh v psikhiatricheskoi praktike // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2019. – № S1. – С. 2–35. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
12. Hanlon J.T., Schmadier K.E., Samsa G.P. et al. A method for assessing drug therapy appropriateness // *Clin Epidemiol.* – 1992. – Vol. 45 (10). – Pp. 1045–1051. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90144-c](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90144-c)
13. Sychev D.A., Sosnovskii E.E., Otdelenov V.A. Indeks ratsional'nosti primeneniya lekarstvennogo sredstva kak metod bor'by s polipragmaziei // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. – 2016. – № 3. – С. 78–82.
14. Lindstrom E., Lewander T. UKU-SERS-Pat: The UKU side effect self-rating scale. 2002. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/247241175\\_UKU-SERS-Pat\\_-\\_the\\_UKU\\_side\\_effect\\_self-rating\\_scale](https://www.researchgate.net/publication/247241175_UKU-SERS-Pat_-_the_UKU_side_effect_self-rating_scale) [accessed January 19, 2020].
15. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). – 9-e izd., pererab. i dop. / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnetsova. – М., 2009.
16. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). – Vyp. XIII / pod red. A.G. Chuchalina, V.V. Yasnetsova. – М., 2012.
17. Malin D.I., Ryykin P.V. Klinicheski znachimye lekarstvennye vzaimodeistviya pri lechenii antipsikhotikami vtorogo pokoleniya // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2021. – № 2. – С. 36–45. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.57.2.005>
18. Avrutskii G.Ya., Neduva A.A. Lechenie psikhicheskikh bol'nykh. – М.: Meditsina, 1988. – 528 с.
19. Glassman A., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // *Am. J. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – Pp. 1774–1782. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1774>
20. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). Vyp. IV / pod red. A.G. Chuchalina. – М., 2003.