

Клинически значимые лекарственные взаимодействия при лечении антипсихотиками второго поколения

Д.И. Малин, П.В. Рывкин

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

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы по проблеме лекарственных взаимодействий современных антипсихотиков. Описаны клинически значимые фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия антипсихотиков второго поколения с психотропными и соматотропными средствами при проведении комбинированной фармакотерапии. Раскрыты механизмы, лежащие в основе возникновения лекарственных взаимодействий. Показано, что наиболее часто лекарственные взаимодействия возникают на метаболическом уровне при участии изоферментов CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4. Мощные ингибиторы CYP3A4 (флувоксамин и флуоксетин) и CYP2D6 (флуоксетин и пароксетин) способны замедлять метаболизм антипсихотиков и приводить к развитию побочных эффектов. Особое внимание уделено проблеме фармакодинамических взаимодействий, связанных с удлинением интервала QT. Представлен перечень соматотропных средств, назначения которых следует избегать совместно с антипсихотиками второго поколения с целью профилактики развития нарушений сердечного ритма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотики второго поколения, цитохром P450, лекарственные взаимодействия, побочные эффекты, интервал QT

КОНТАКТ: Малин Д.И., doctormalin@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Малин Д.И., Рывкин П.В. Клинически значимые лекарственные взаимодействия при лечении антипсихотиками второго поколения // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 2. – С. 36–45. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinically Relevant Drug Interactions in the Treatment of Second-Generation Antipsychotics

D.I. Malin, P.V. Rykin

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

The article provides a review of the literature on the problem of drug interactions among modern antipsychotics. Clinically significant pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of second-generation antipsychotics with psychotropic and somatotropic agents during combined pharmacotherapy are described. The mechanisms underlying the occurrence of drug interactions are disclosed. It has been shown that most often drug interactions occur at the metabolic level with the participation of isoenzymes CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4. Potent inhibitors of CYP3A4 (fluvoxamine and fluoxetine) and CYP2D6 (fluoxetine and paroxetine) can slow down the metabolism of antipsychotics and lead to the development of side effects. Particular attention is paid to the problem of pharmacodynamic interactions associated with prolongation of the QT interval. A list of somatotropic drugs is presented, the appointment of which should be avoided in conjunction with second-generation antipsychotics in order to prevent the development of cardiac arrhythmias.

KEY WORDS: second generation antipsychotics, cytochrome P450, drug interactions, side effects, interval QT

CONTACT: Malin D.I., doctormalin@gmail.com orchid

CITATION: Malin D.I., Rykin P.V. Clinically Relevant Drug Interactions in the Treatment of Second-Generation Antipsychotics // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 2. – Pp. 36–45. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.005

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

Введение

Антипсихотики составляют одну из главных групп современных психотропных средств и занимают центральное место в клинической психофармакологии. Антипсихотики являются препаратами первой линии при лечении шизофрении, органических психозов, включая делирий, и при биполярном расстройстве. Кроме того, антипсихотики применяются для коррекции психических нарушений при болезни Альцгеймера, нарушении поведения при задержке психического развития, генерализованном тревожном расстройстве, нарушении сна и в комплексной терапии алкоголизма и наркоманий [1–3]. Антипсихотики второго поколения (АВП), или атипичные антипсихотики, помимо блокады различных подтипов дофаминовых рецепторов обладают высоким антагонизмом к 5-HT₂-серотониновым рецепторам. Препараты этой группы в меньшей степени вызывают экстрапирамидные побочные эффекты, но могут приводить к развитию гиперпролактинемии и метаболического синдрома [4]. По клинической эффективности АВП не уступают антипсихотикам первого поколения (АПП) [5]. Кроме того, с точки зрения потенциала лекарственного взаимодействия АВП в меньшей степени влияют на метаболизм печеночных ферментов [6, 7].

Известно, что большинство психически больных получают комбинированную фармакотерапию. Одновременное использование психотропных средств различных групп и классов позволяет эффективно воздействовать на разные виды психических нарушений и добиваться клинического улучшения в случаях терапевтической резистентности [4]. Проведенное недавно эпидемиологическое исследование показало, что до 56 % больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, находящихся на амбулаторном лечении, получают комбинированную психофармакотерапию [8]. Кроме того, у большого числа психически больных с сопутствующей соматической патологией психотропные средства назначаются в комбинации с другими лекарственными препаратами, применяемыми при лечении этих заболеваний [2, 9]. Большинство таких комбинаций является терапевтически оправданным. Однако в ряде случаев из-за неблагоприятных лекарственных взаимодействий возможно снижение эффективности препаратов или развитие тяжелых побочных эффектов и осложнений в связи с замедлением скорости их метаболизма.

Лекарственные взаимодействия антипсихотиков второго поколения

О лекарственных взаимодействиях говорят тогда, когда эффективность или токсичность действия одного препарата меняется под влиянием другого. Механизм лекарственных взаимодействий делится на две категории – фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия [6, 10]. Фармакокинетические взаимодействия связаны с нарушением всасывания, распределения, связывания

с белками плазмы крови и биотрансформации (метаболизма) препаратов. Большая часть лекарственных взаимодействий психотропных средств возникает на метаболическом уровне на первой фазе оксидации и, как правило, связана с изменением активности фермента монооксигеназы цитохрома P450. Антипсихотики второго поколения метаболизируются в печени при участии трех изоферментов цитохрома P450, к ним относятся CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4 (табл. 1) [11–13].

Активность изоферментов CYP определяется генетически и может существенно варьироваться. Наиболее часто генный полиморфизм выявляется в отношении изофермента CYP2D6, который принимает участие в биотрансформации большинства психотропных средств. Пациенты с недостаточностью этого изофермента, так называемые медленные метаболизаторы (poor metabolizers), составляют до 10 % населения и уровни содержания лекарственных препаратов в плазме крови у них могут быть в 2–3 раза выше, чем у пациентов с нормальным метаболизмом [14, 15]. Отмечено, что у таких пациентов чаще развиваются тяжелые побочные эффекты и осложнения психофармакотерапии и, в частности, поздняя (тардивная) дискинезия [16]. С целью профилактики метаболических лекарственных взаимодействий следует избегать одновременного назначения препаратов, подвергающихся метаболизму с одним и тем же ферментом CYP, особенно с сильными ингибиторами или индукторами метаболизма, поскольку это приводит к повышению концентрации препарата в крови и развитию токсических эффектов или ослаблению действия лекарственного средства [6, 9].

Таблица 1. Изоферменты цитохрома P 450, участвующие в метаболизме АВП, зарегистрированных в РФ [4, 6, 9, 11, 13]

Наименование препарата	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A4
Амисульприд*	–	–	–
Арипипразол	–	+	+
Зипрасидон**	–	–	±
Карипразин	–	±	+
Кветиапин	–	–	+
Клозапин	+	+	+
Луразидон	–	–	+
Оланзапин	+	±	–
Палиперидон***	–	±	±
Рisperидон	–	+	±
Сертиндол	–	+	+

* Амисульприд не подвергается печеночному метаболизму и выводится с мочой практически в неизменном виде.

** Зипрасидон метаболизируется альдегид оксидазой и в меньшей степени изоферментом CYP3A4.

*** Палиперидон не подвергается интенсивному печеночному метаболизму и в большей части выделяется с мочой в неизменном виде, в биотрансформации препарата минимальное участие могут принимать изоферменты CYP2D6 и CYP3A4.

Фармакодинамическое взаимодействие обусловлено изменением фармакологического действия препаратов в результате их воздействия на одни и те же или взаимосвязанные рецепторы или медиаторы, приводящего к аддитивным, синергическим или антагонистическим эффектам. Антипсихотики второго поколения усиливают действие этанола и лекарственных средств, оказывающих угнетающе влияющих на ЦНС, а также снижают эффективность воздействия леводопы и других дофаминовых агонистов. Ряд препаратов, обладающих α_1 -адреноблокирующим действием, усиливает эффекты гипотензивных средств [17, 18]. Среди атипичных антипсихотиков наибольший гипотензивный эффект выражен у клозапина и в меньшей степени у рисперидона и оланзапина [19, 20]. Клозапин и рисперидон снижают порог судорожной активности и уменьшают эффективность противосудорожных средств, что может приводить к развитию судорожных припадков у больных эпилепсией [17, 21].

Антипсихотики второго поколения, как и традиционные антипсихотики, могут вызывать удлинение интервала QT. С удлинением интервала QT связывают развитие желудочковой «пируэтной» тахикардии (torsa depointes) с переходом к фибрилляции желудочков, приводящей к внезапной смерти [22–24]. Механизм развития этого побочного эффекта до конца не изучен. Он может быть обусловлен хинидиноподобным действием антипсихотиков и электролитными нарушениями гипокали- и гипомagneмией [25, 26]. В наибольшей степени этот побочный эффект выражен у сертиндола и зипрасидона [21, 27]. Сравнительные исследования показали, что при назначении зипрасидона интервал QT в среднем увеличивался на 20,3 мс, сертиндола – на 20 мс, а тиоридазина – на 35, 6 мс, в то время как на фоне лечения другими нейролептиками (галоперидол,

рисперидон, кветиапин) этот показатель составил в среднем 15 мс [28–30].

При комбинированном назначении нескольких антипсихотиков или их сочетании с ТАД (трициклическими антидепрессантами) побочный эффект, связанный с удлинением интервала QT в результате синергических взаимодействий, может усиливаться [31]. Кроме того, при проведении антипсихотической терапии целесообразно отказаться от назначения соматотропных лекарственных средств, серьезно удлиняющих интервал QT (табл. 2). В случае назначения антипсихотиков, способных в наибольшей степени вызывать удлинение интервала QT, или их комбинаций с другими препаратами, обладающими таким же эффектом, рекомендуется проводить повторные исследования по оценке концентрации калия и магния в плазме крови, а также регулярный мониторинг ЭКГ. При увеличении интервала QT до значения более 500 мс рекомендуется под контролем ЭКГ прекратить терапию или снизить дозу антипсихотика в связи с возрастающим риском возникновения «пируэтной тахикардии» [19]. Факторами риска удлинения интервала QT является возраст старше 65 лет, использование диуретиков и высоких доз антипсихотиков, особенно тиоридазина [32].

Амисульприд

Поскольку амисульприд не подвергается печеночному метаболизму с участием изоферментов CYP и выводится с мочой в неизменном виде, он не имеет фармакокинетических взаимодействий [13, 33]. Препарат может вызывать удлинение интервала QT на электрокардиограмме, поэтому его не рекомендуется сочетать с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT (см. табл. 2) [33].

Таблица 2. Основные группы фармакологических средств соматотропного действия, удлиняющие интервал QT*

Фармакологическая группа	Препараты
Антиаритмические средства	Класс IA: блокаторы Na ⁺ -каналов: хинидин, дизопирамид, прокаинамид; Класс III: блокаторы K ⁺ -каналов: N-ацетилпрокаинамид, амиодарон, соталол; Класс IV: блокаторы Ca ⁺ -каналов: бепридил, лидофлазин
Антигистаминные средства	I поколение: хлорфенамин, дифенилгидрамин, гидроксизин, прометазин II поколение: терфенадин, цетиризин, фексофенадин, лоратадин, мизоластин
Антибиотики	Макролиды: азитромицин, кларитромицин, эритромицин, спирамицин Фторхинолоны: ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин
Антиретровирусные средства	Атазановир, ритонавир и др.
Агонисты бета-2-адренорецепторов	Фенотерол, сальбутамол, тербуталин
Диуретики (за исключением калийсберегающих)**	Гидрохлортиазид, индапамид, фуросемид, торасемид
Противогрибковые средства	Кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол
Противомаларийные средства	Галопатрин, мефлохин, примахин, хинин, хлорохин, гидроксихлорохин
Противоопухолевые средства	Тамоксифен, октреотид, сунитиниб, циклофосфамид
Сульфаниламиды	Сульфаметоксазол

* Для составления таблицы использован портал сайта qtdrugs.org.

** Прием диуретиков, за исключением калийсберегающих, может приводить к развитию электролитных нарушений (гипокалиемии и гипомagneмией) и вызывать удлинение интервала QT при лечении.

Арипипразол

Арипипразол подвергается печеночному метаболизму под влиянием изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 [13, 34]. Мощные ингибиторы CYP2D6 (хинидин) и CYP3A4 (кетоконазол) уменьшают клиренс арипипразола при приеме внутрь на 52 и 38 % соответственно. Противовирусные препараты (лопинавир/ритонавир, азатановир) и противомалярийные средства (хлорохин, гидроксихлорохин) являются мощными ингибиторами CYP3A4 и могут повышать концентрацию арипипразола в плазме крови [35–37]. При совместном назначении арипипразола с антидепрессантами – ингибиторами изофермента CYP3A4 (флувоксамин, флуоксетин) или CYP2D6 (флуоксетин, пароксетин и дулоксетин) возможно повышение концентрации антипсихотика в плазме крови с необходимостью коррекции дозировки [36, 38]. Прием арипипразола в дозе 30 мг одновременно с карбамазепином, мощным индуктором CYP3A4, сопровождался значительным ускорением метаболизма арипипразола и снижением плазменной концентрации препарата и его активного метаболита. Такого же эффекта можно ожидать и при назначении других мощных индукторов CYP3A4 и CYP2D6 (рифампицина, барбитуратов) [36, 38]. При сочетании арипипразола с карбамазепином рекомендуется увеличить дозу антипсихотика в 2 раза [38].

Зипрасидон

Зипрасидон метаболизируется альдегидоксидазой и в меньшей степени изоферментом CYP3A4 [39]. Клинически значимые ингибиторы или индукторы альдегидоксидазы неизвестны. Лекарственные средства индукторы (карбамазепин) или ингибиторы (кетоконазол) CYP3A4 могут соответственно понижать или повышать концентрацию зипрасидона в плазме крови [40, 41]. Препарат вызывает удлинение интервала QT и может спровоцировать развитие пароксизмальной желудочковой аритмии с риском внезапной смерти. В связи с этим следует избегать одновременного назначения зипрасидона с лекарственными средствами, вызывающими удлинение интервала QT (см. табл. 2) [13, 42].

Карипразин

Метаболизм карипразина и его основных метаболитов дезметилкарипразина и дидезметрилкарипразина осуществляется преимущественно изоферментом CYP3A4 и частично CYP2D6 [43]. В связи с этим прием препарата противопоказан в сочетании с лекарственными средствами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоконазолом, флуконазолом, кларитромицином, эритромицином, ритонавиром и индинавиром, верапамилом и др.). Антидепрессанты флувоксамин и флуоксетин, которые являются ингибитором и субстратом изофермента CYP3A4 соответственно, могут повышать плазменную концентрацию карипразина, поэтому в случае их совместного назначения рекомендуется более тщательное наблюдение за дозировкой и концентрацией

антипсихотика в крови [38]. Одновременный прием карипразина с мощными и умеренными индукторами изофермента CYP3A4 (карбамазепином, феноталом, фенитоином, рифампицином, нивирапином, зверобоем и др.) может привести к резкому снижению концентрации препарата в плазме крови [43].

Кветиапин

Кветиапин в значительной степени метаболизируется в печени при участии изофермента CYP3A4 [44, 45]. Совместное применение кветиапина с кетоконазолом, мощным ингибитором изофермента CYP3A4, приводит к увеличению AUC кветиапина в 5–8 раз [46]. Снижение дозы препарата может потребоваться при одновременном применении с другими сильнодействующими ингибиторами CYP3A4, такими как азольные противогрибковые средства и макролидные антибиотики [7]. Флуоксетин, мощный ингибитор CYP2D6 и умеренный CYP3A4, вызывал незначительное увеличение плазменной концентрации кветиапина. Остальные антидепрессанты – избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина и ТАД – не влияют на метаболизм кветиапина [44]. Индукторы CYP3A4, такие как фенитоин, карбамазепин, барбитураты и рифампицин, могут ускорять метаболизм кветиапина и снижать его концентрацию в плазме крови [47]. Антиретровирусные препараты азатановир, лопинавир и ритонавир, являясь ингибиторами CYP3A4, могут существенно замедлять метаболизм кветиапина и увеличивать его концентрацию в плазме крови [35, 37]. Отмечено незначительное повышение концентрации солей лития при одновременном назначении с кветиапином [44].

Клозапин

Клозапин является производным дибензодиазепина и имеет сложный печеночный метаболизм. Основные метаболические пути включают *N*-деметилирование и *N*-оксидацию с образованием *N*-десметилклозапина. Исследования *in vivo* и *in vitro* предполагают, что несколько изоформ CYP450 участвуют в биотрансформации клозапина [48, 49]. Так, *N*-деметилирование опосредуется изоферментами CYP1A2 и, в меньшей степени, CYP3A4 и CYP2D6. *N*-оксидация преимущественно катализируется с использованием CYP3A4. При одновременном приеме с ингибиторами изоферментов CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4 циметидином, кофеином, антибиотиками макролидами и ципрофлоксацином, антидепрессантами (флувоксамином, флуоксетином, пароксетином, сертралином, дулоксетином) уровень клозапина в сыворотке крови может существенно возрасти, и наоборот, индукторы этих изоферментов (карбамазепин, фенотал, фенитоин, рифампицин, никотин) могут приводить к снижению концентрации клозапина в плазме крови [44, 50].

Противовирусные и противомалярийные средства (атазановир, лопинавир, ритонавир, рибавирин, бета-интерферон, хлорохин и гидроксихлорохин) могут замедлять метаболизм клозапина и приводить к повышению его концентрации в плазме крови [35,

37]. При одновременном применении с рисперидоном возможно повышение концентрации клозапина в плазме крови, обусловленное конкурентным влиянием на изофермент CYP2D6, что приводит к угнетению метаболизма клозапина [50, 51].

Имеются противоречивые данные о влиянии вальпроевой кислоты на метаболизм клозапина в сторону как незначительного увеличения, так и уменьшения его плазменной концентрации [52, 53]. Одним из недостатков клозапина является его потенциальная способность вызывать развитие гранулоцитопении вплоть до агранулоцитоза. В связи с этим не следует назначать клозапин вместе с лекарственными средствами, угнетающими лейкопоэз (карбамазепин, пропилтиурацил, сульфаниламиды, хлорамфеникол, пиразолоновые анальгетики, пеницилламин, противоопухолевые средства) [54, 55].

Риск агранулоцитоза возрастает при сочетании клозапина с калийсберегающими мочегонными диуретиками (спиронолактон) и тиазидными диуретиками (гидрохлортиазид, индапамид, гипотиазид), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), а также при одновременном приеме с препаратами, повышающими концентрацию клозапина в плазме крови. Как и все антипсихотики, клозапин усиливает центральные эффекты алкоголя, седативных, снотворных, наркотических и антигистаминных средств, ослабляет эффекты леводопы. Отмечены токсические явления при сочетании клозапина с бензодиазепинами и солями лития [56]. Описаны единичные случаи угнетения дыхания и тяжелой гипотензии с риском внезапной смерти при сочетании с лоразепамом [44].

При одновременном применении клозапина со средствами, оказывающими α_1 -адреноблокирующее или M_1 -холиноблокирующее действие (например, ТАД) возможны синергический гипотензивный и антихолинергический эффекты [13]. Поскольку клозапин снижает порог судорожной активности, у пациентов, принимающих противоэpileптические средства, может потребоваться коррекция дозы. Риск припадков повышается при сочетании клозапина с другими препаратами, снижающими порог судорожной активности, например ТАД и мапротилином [54, 55].

Луразидон

Луразидон метаболизируется главным образом в печени через систему цитохрома CYP3A4 [56, 57]. В связи с этим совместный прием луразидона противопоказан с препаратами, которые являются сильными ингибиторами или индукторами этого изофермента. Одновременное применение луразидона с кетоконазолом, мощным ингибитором изофермента CYP3A4, приводит к многократному увеличению плазменной концентрации луразидона и его активного метаболита. Прием луразидона с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиаземом, эритромицином, флуконазолом, верапамилом и др.) может увеличивать плазменную концентрацию луразидона. При приеме луразидона с дилтиаземом происходит увеличение экспозиции луразидона и его

активного метаболита в 2,2 и 2,4 раза соответственно [13, 58]. Противовирусные препараты (лопинавир/ритонавир, азатановир) и противомаларийные средства (хлорохин, гидроксихлорохин) являются мощными ингибиторами CYP3A4 и могут повышать концентрацию луразидона в плазме крови [37]. Антидепрессанты флуоксетин, флувоксамин, имипрамин являются умеренными ингибиторами CYP3A4 и способны замедлять метаболизм луразидона [38]. Противопоказано одновременное применение луразидона с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, рифампицином, зверобоем), так как они ускоряют метаболизм и существенно снижают концентрацию антипсихотика в плазме крови. Одновременное применение луразидона с сильным индуктором изофермента CYP3A4, рифампицином, приводит к шестикратному снижению плазменной концентрации луразидона. При совместном применении луразидона со слабыми и умеренными индукторами изофермента CYP3A4 необходимо тщательно контролировать эффективность луразидона с возможным увеличением дозы антипсихотика. Луразидон как слабый ингибитор изофермента CYP3A4 может замедлять метаболизм других лекарственных средств. Одновременный прием луразидона с мидазоламом, который является субстратом изофермента CYP3A4, приводит к повышению экспозиции мидазолама в 1,5 раза. Такого же эффекта можно ожидать при совместном назначении луразидона с другими препаратами, являющимися субстратами CYP3A4 [57, 58].

Оланзапин

Оланзапин метаболизируется в печени путем конъюгации и окисления при участии главным образом, изофермента CYP1A2 и в меньшей степени CYP2D6. В связи с этим метаболизм оланзапина может изменяться под действием ингибиторов или индукторов изофермента CYP1A2. При этом сам препарат не является ингибитором или индуктором изофермента CYP1A2 и не влияет на биотрансформацию других лекарственных средств, подвергающихся метаболизму с участием этого изофермента [59]. Исследования показали, что флувоксамин повышает примерно в 2 раза концентрацию оланзапина в плазме крови [60, 61]. Аналогичный эффект наблюдался при назначении ципрофлоксацина [62]. В то же время умеренный ингибитор изофермента CYP1A2 и CYP2D6 флуоксетин в дозе 60 мг/сут вызывал клинически незначимое повышение концентрации оланзапина [63.]. Индукторы CYP1A2, такие как никотин, карбамазепин и др. могут ускорять метаболизм оланзапина. Так, интенсивное курение может увеличить клиренс оланзапина и сократить период его полувыведения на 40 % [64]. Установлено, что прием карбамазепина приводит к снижению плазменной концентрации оланзапина примерно на 30–50 % [65, 66]. Антиретровирусный препарат ритонавир, индуктор изофермента CYP1A2, в дозе 600–1000 мг/сут приводил к увеличению скорости метаболизма на 115 % и к снижению плазменной концентрации оланзапина на 53 %, что значительно больше, чем при курении и приеме карбамазепина

[67]. Для предотвращения фармакодинамических взаимодействий не рекомендуется сочетать назначение оланзапина с гипотензивными средствами, этанолом, препаратами, угнетающими ЦНС и удлиняющими интервал QT (табл. 2) [13].

Палиперидон

В молекуле палиперидона в отличие от молекулы рисперидона имеется одна гидроксильная группа, поэтому изоферменты печени не участвуют в процессе гидроксилирования палиперидона. Палиперидон не вызывает угнетения или индукции изоферментов цитохрома P450 и в основном выводится с мочой в неизменном виде. В результате риск нежелательных фармакокинетических лекарственных взаимодействий при использовании палиперидона в комбинациях с препаратами, метаболизирующимися в печени с участием ферментов цитохрома P450, отсутствует. Как и другие антипсихотики, палиперидон усиливает действие гипотензивных препаратов, этанола и лекарственных средств, оказывающих угнетающее воздействие на ЦНС. Необходимо соблюдать осторожность при назначении палиперидона с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. табл. 2) [13, 68].

Рисперидон

Рисперидон отличается от молекулы палиперидона отсутствием гидроксильной группы. Препарат метаболизируется в печени путем гидроксилирования и окислительного деалкилирования, главным образом при участии изофермента CYP2D6 и в меньшей степени при участии изофермента CYP3A4 [69–71]. Фармакокинетика рисперидона может существенно различаться у различных пациентов в связи с полиморфизмом CYP2D6 [72]. Сопутствующее лечение препаратами, ингибиторами или индукторами изофермента CYP2D6 и CYP3A4 может изменять плазменные концентрации рисперидона [73]. Исследования, проведенные у больных шизофренией, показали, что сопутствующее назначение флуоксетина и пароксетина, потенциальных ингибиторов изофермента CYP2D6, может значительно повышать плазменную концентрацию рисперидона и его активных метаболитов, в связи с чем возрастает риск появления экстрапирамидных побочных эффектов [74–76].

В отличие от флуоксетина и пароксетина, другие антидепрессанты с более слабым ингибирующим эффектом на CYP2D6 мало влияют на метаболизм и плазменную концентрацию рисперидона [77, 78]. При одновременном применении клозапина с рисперидоном возможно повышение концентрации клозапина в плазме крови, обусловленное конкурентным влиянием на изофермент CYP2D6, что приводит к угнетению метаболизма клозапина [50, 51].

Кетоконазол и антибиотики макролиды, являющиеся мощными ингибиторами CYP2D6, могут потенциально приводить к выраженному повышению плазменной концентрации рисперидона [78].

Верапамил, являющийся ингибитором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, увеличивает кон-

центрацию рисперидона в плазме [44]. Такой же эффект потенциально могут оказывать антиретровирусные (азатановир, лопинавир, ритонавир и индинавир) и противомалярийные средства (хлорохин и гидроксихлорохин), которые также являются ингибиторами изофермента CYP2D6 и CYP 3A4 [35, 37]. Кроме того, эти препараты могут усиливать вызываемые антипсихотиками удлинение интервала QT. Карбамазепин, индуктор изоферментов цитохрома P450, приводит к снижению концентрации рисперидона и его активных метаболитов в плазме крови на 50 и 80 % соответственно по сравнению с пациентами, получавшими рисперидон в сочетании с солями вальпроевой кислоты [79, 80].

Можно предположить, что и другие индукторы изоферментов цитохрома P450 будут оказывать эффект, аналогичный эффекту карбамазепина [13, 44]. Как и многие антипсихотики, рисперидон усиливает действие гипотензивных средств и лекарственных препаратов, угнетающих функцию ЦНС (этанол, опиаты, антигистаминные средства, клонидин и др.). Также не рекомендуется сочетать рисперидон с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. табл. 2) [13].

Сертиндол

Метаболизм сертиндола осуществляется в печени изоферментами CYP2D6 и CYP3A4 [81]. Фармакокинетика сертиндола может существенно различаться у различных пациентов в связи с полиморфизмом CYP2D6. Ингибиторы и индукторы CYP2D6 и CYP3A4 могут менять метаболизм сертиндола и его концентрацию в плазме крови. Антидепрессанты, мощные ингибиторы изофермента CYP2D6, флуоксетин или пароксетин, значительно замедляют метаболизм сертиндола и в несколько раз повышают его плазменную концентрацию, что может потребовать снижения дозировки антипсихотика. Ингибиторы изофермента CYP3A4 (флувоксамин, флуоксетин, кетоконазол и др.) могут значительно увеличивать плазменную концентрацию сертиндола, поэтому совместного назначения этих лекарственных средств рекомендуется избегать [13].

Незначительное повышение концентрации сертиндола в плазме крови отмечалось при применении антибиотиков-макролидов (например, эритромицина) и блокаторов «медленных» кальциевых каналов (дилтиазема, верапамила). Влияние на метаболизм сертиндола могут оказать антиретровирусные препараты (азатановир, лопинавир/ритонавир) и противомалярийные средства (хинидин, хлорохин и гидроксихлорохин), которые являются ингибиторами изофермента CYP2D6 и CYP3A4 [9, 13, 37]. Метаболизм сертиндола может значительно ускоряться при сочетании с индукторами изоферментов CYP, особенно с рифампицином, карбамазепином, фенитоином и фенобарбиталом [13]. За счет α_1 -адреноблокирующей активности сертиндол увеличивает действие гипотензивных средств. Сертиндол может вызывать значительное удлинение интервала QT [30], в связи с чем не рекомендуется сочетать его прием с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. табл. 2) [82].

Заключение

Показанием для назначения АВП является широкий круг психопатологических расстройств. При лечении сложных психопатологических синдромов, коморбидных состояниях, явлениях терапевтической резистентности антипсихотические средства назначаются в комбинации с другими психотропными препаратами (антидепрессантами, транквилизаторами и нормотимиками). Кроме того, части пациентов, принимающих антипсихотики, могут назначаться лекарственные средства для лечения сопутствующих соматических или неврологических заболеваний. Большинство таких комбинаций является терапевтически оправданным. Однако в ряде случаев из-за неблагоприятных лекарственных взаимодействий возможно снижение эффективности препаратов или развитие тяжелых побочных эффектов и осложнений в связи с замедлением скорости их метаболизма.

Большинство АВП обладают более низким по сравнению с АПП потенциалом лекарственных взаимодействий как на фармакодинамическом, так и на фармакокинетическом уровне. Так, амисульприд и палиперидон практически не подвергаются печеночному метаболизму, а значит, не имеют фармакокинетических взаимодействий. Достаточно низким потенциалом с точки зрения фармакокинетических лекарственных взаимодействий обладают кветиапин, карипразин, лurasидон и оланзапин. Метаболизм этих

антипсихотиков осуществляется при участии только одного из семейства изоферментов CYP (CYP1A2 или CYP3A4). Наибольшая частота лекарственных взаимодействий наблюдается при применении клозапина, в метаболизме которого участвуют сразу три изофермента CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4.

С целью предотвращения нежелательных побочных эффектов или снижения эффективности действия антипсихотиков при комбинированной фармакотерапии необходимо учитывать возможные неблагоприятные лекарственные взаимодействия и избегать совместного назначения мощных ингибиторов или индукторов изоферментов CYP, принимающих участие в метаболизме препарата. Среди психотропных средств мощными ингибиторами CYP3A4 являются антидепрессанты флувоксамин и флуоксетин, а CYP2D6 – флуоксетин и пароксетин. Кроме того, фармакокинетика АВП, в биотрансформации которых участвует изофермент CYP2D6, может значительно меняться в связи с недостаточностью этого изофермента, обусловленного генным полиморфизмом.

Поскольку некоторые ААП и особенно ziprasidon и sertindol могут способствовать удлинению интервала QT, приводящего к аритмии и связанному с ней риску внезапной смерти, следует отказаться от совместного назначения психотропных и соматотропных лекарственных средств, вызывающих аналогичные изменения на ЭКГ из-за синергических фармакодинамических взаимодействий.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
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. – С. 820–893.
3. Психиатрия: справочник практического врача / под ред. А.Г. Гофмана. Изд. 2. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 592 с.
4. Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Цукерман Э.Э. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–60.
5. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (метаанализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола) // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2002. – С. 82–94.
6. Spina E., Scordo M., D'Arrigo C. Metabolic drug interaction with new psychotropic agents // Blackwell Publishing Fundamental and Clinical Pharmacology. – 2003. – Vol. 17. – Pp. 517–538.
7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 8-е изд., перераб. и доп. – М.: Эхо, 2007 (М.: Шербинская типография). – 1003 с.
8. 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.
9. Brett A., Dortch M., Ereshefsky L. et al. S.Clinically Significant Psychotropic Drug-Drug Interactions in the Primary Care Setting // Curr Psychiatry Rep. – 2012. – Vol. 14. – Pp. 376–390.
10. Балткис Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных средств. – М.: Медицина, 1991. – 304 с.
11. Сюняков Т.С. Взаимодействия лекарственных средств при антипсихотической терапии шизофрении: правильные и рискованные сочетания лекарственных средств // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 1. – С. 11–17.
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А. Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – Вып. XIII. – М.: Эхо, 2012. – 984 с.
1. Mosolov S.N. Osnovy psikhofarmakoterapii. – M.: Vostok, 1996. – 288 s.
2. Neznakov 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. – S. 820–893.
3. Psikhatriya: spravochnik prakticheskogo vracha / pod red. A.G. Gofmana. Izd. 2. – M.: MEDpress-inform, 2010. – 592 s.
4. Mosolov S.N., Kapiletti S.G., Tsukerzi E.E. Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiyam // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 11–60.
5. Mosolov S.N., Kalinin V.V., Eremin A.V. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' novogo pokoleniya antipsikhoticheskikh sredstv pri lechenii obostrenii shizofrenii (metaanaliz original'nykh issledovaniy olanzapina, risperidona, kvetiapina, klozapina i galoperidola) // Noveye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevaniy. – M.: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2002. – S. 82–94.
6. Spina E., Scordo M., D'Arrigo C. Metabolic drug interaction with new psychotropic agents // Blackwell Publishing Fundamental and Clinical Pharmacology. – 2003. – Vol. 17. – Pp. 517–538.
7. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnetsova. – 8-e izd., pererab. i dop. – M.: Ekho, 2007 (M.: Shcherbinskaya tipografiya). – 1003 s.
8. 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.
9. Brett A., Dortch M., Ereshefsky L. et al. S.Clinically Significant Psychotropic Drug-Drug Interactions in the Primary Care Setting // Curr Psychiatry Rep. – 2012. – Vol. 14. – Pp. 376–390.
10. Baltkai Ya.Ya., Fateev V.A. Vzaimodeistvie lekarstvennykh sredstv. – M.: Meditsina, 1991. – 304 s.
11. Syunyakov T.S. Vzaimodeistviya lekarstvennykh sredstv pri antipsikhoticheskoi terapii shizofrenii: pravil'nye i riskovannye sochetaniya lekarstvennykh sredstv // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2013. – № 1. – S. 11–17.
12. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A. G. Chuchalina, V.V. Yasnetsova. – Vyp. XIII. – M.: Ekho, 2012. – 984 s.

13. Spina E., Hiemke C., De Leon J. Assessing drug-drug interactions through therapeutic drug monitoring when administering oral second-generation antipsychotics // *Expert Opin Drug MetabToxicol.* – 2016. – Vol. 12 (4). – Pp. 407–422.
14. Fleeman N., Dundar Y., Dickson R. et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses // *Pharmacogenomics J.* – 2011. – Vol. 11. – Pp. 1–14.
15. Arranz M.J., Rivera M., Munro J.C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2011. – Vol. 25. – Pp. 933–969.
16. Kapitanov T., Meszaros K., Lenzinger E. et al. Genetic polymorphisms for drug metabolism (cyp2d6) and tardive dyskinesia in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 1998. – Vol. 32. – Pp. 101–106.
17. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. – М.: Вузовская книга, 2000. – 207 с.
18. Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С. Осложнения психофармакотерапии. – Л.: Медицина, 1988. – 168 с.
19. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – Изд. 7-е, перераб. и доп. – М.: Эко, 2006.
20. Naber D., Leppig M., Grohmann R., Hippus H. Efficacy and adverse effects of clozapine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia—a retrospective study of 387 patients // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 1989. – Vol. 99. (Suppl.). – Pp. 73–76.
21. Мосолов С.Н., Цукерман Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // *Психиатрия: Национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 578–633.
22. Song S. Cardiotoxicity of antipsychotic drugs: Abnormal ECG in 1266 cases // *Chung Hua Shen Ching Shen Ko Tsa Chih.* – 1989. – Vol. 22 (2). – Pp. 77–79.
23. Warner J., Barnes T., Henry J. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication // *Acta Psychiatr Scand.* – 1996. – Vol. 93 (4). – Pp. 311–313.
24. Glassman A., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // *Am J Psychiatr.* – 2001. – Vol. 158. – Pp. 1774–1782.
25. Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2010. – № 2. – С. 41–45.
26. Aunsholt N.A. Prolonged Q-T interval and Hypokalemia by haloperidol // *Acta Psychiatr Scand.* – 1989. – Vol. 79 (4). – Pp. 411–420.
27. Pfizer. Briefing document for ziprasidone HCl presented at the FDA. – Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. – July 19, 2000.
28. Gottschalk E., Dinovo E., Biener R., Nandi B. Plasma concentrations of thioridazine metabolites and ECG abnormalities // *J Pharm Sci.* – 1978. – Vol. 67 (2). – Pp. 155–157.
29. Metzger E., Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13 (2). – Pp. 128–132.
30. Nielsen J., Wang F., Graff C., Kanters J. QT dynamics during treatment with sertindole // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 5 (1). – Pp. 26–31.
31. Hiroyoshi T., Takefumi S., Gary R. and Hiroyuki U. Antipsychotic polypharmacy and corrected QT interval: A systematic review // *Can J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 60 (5). – Pp. 215–220.
32. Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier I.N. et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – Pp. 1048–1052.
33. Rosenzweig P., Canal M., Patat A. et al. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers // *Human Psychopharmacology.* – 2002. – Vol. 17, No. 1. – Pp. 1–13.
34. Daniel D.G., Saha A.R., Inenito G. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic: overview of a phase II study result // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 3 (Suppl. 1). – Pp. 157–174.
35. Liverpool Drug Interaction Group // Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. – April, 9, 2020.
36. Aung C.L., Brien J.C., Nien P.C. et al. Increased aripiprazole concentration in an HIV – positive male concurrently taking dolutegravir, darunavir and ritonavir // *Ann Pharmacother.* – 2010. – Vol. 44 (11). – Pp. 1850–1854.
37. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T. and Peckham A.M. Drug-drug interaction and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // *CNS Spectrums.* – 2018. – Pp. 1–26.
38. Leon J., Spina E. Possible Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions That Are Likely to Be Clinically Relevant and/or Frequent in Bipolar Disorder // *Current Psychiatry Reports.* – 2018. – Vol. 20. – Pp. 17.
39. Prakash C., Kamel A., Cui D. et al. Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions // *Br J Clin Pharmacol.* – 2000. – Vol. 49 (Suppl. 1). – Pp. 35–42.
40. Miceli J.J., Anziano R.J., Robarge L. et al. The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2000. – Vol. 49 (Suppl. 1). – Pp. 65–70.
41. Miceli J.J., Smith M., Robarge L. et al. The effects of ketoconazole on ziprasidone pharmacokinetics—a placebo-controlled crossover study in healthy volunteers // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2000. – Vol. 49 (Suppl. 1). – Pp. 71–76.
13. Spina E., Hiemke C., De Leon J. Assessing drug-drug interactions through therapeutic drug monitoring when administering oral second-generation antipsychotics // *Expert Opin Drug MetabToxicol.* – 2016. – Vol. 12 (4). – Pp. 407–422.
14. Fleeman N., Dundar Y., Dickson R. et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses // *Pharmacogenomics J.* – 2011. – Vol. 11. – Pp. 1–14.
15. Arranz M.J., Rivera M., Munro J.C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2011. – Vol. 25. – Pp. 933–969.
16. Kapitanov T., Meszaros K., Lenzinger E. et al. Genetic polymorphisms for drug metabolism (cyp2d6) and tardive dyskinesia in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 1998. – Vol. 32. – Pp. 101–106.
17. Malin D.I. Pobochnoe deistvie psikhotropnykh sredstv. – M.: Vuzovskaya kniga, 2000. – 207 s.
18. Spivak L.I., Raikii V.A., Vilenskii B.S. Oslozhneniya psikhofarmakoterapii. – L.: Meditsina, 1988. – 168 s.
19. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv [formulyarnaya sistema] / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnetsova. – Izd. 7-e, pererab. i dop. – M.: Ekho, 2006.
20. Naber D., Leppig M., Grohmann R., Hippus H. Efficacy and adverse effects of clozapine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia—a retrospective study of 387 patients // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 1989. – Vol. 99. (Suppl.). – Pp. 73–76.
21. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E. Psikhofarmakoterapiya shizofrenii // *Psikhiatriya: Natsional'noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – S. 578–633.
22. Song S. Cardiotoxicity of antipsychotic drugs: Abnormal ECG in 1266 cases // *Chung Hua Shen Ching Shen Ko Tsa Chih.* – 1989. – Vol. 22 (2). – Pp. 77–79.
23. Warner J., Barnes T., Henry J. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication // *Acta Psychiatr Scand.* – 1996. – Vol. 93 (4). – Pp. 311–313.
24. Glassman A., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // *Am J Psychiatr.* – 2001. – Vol. 158. – Pp. 1774–1782.
25. Volkov V.P. Kardiotoksichnost' fenotiazinovykh neuroleptikov (obzor literatury) // *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* – 2010. – № 2. – S. 41–45.
26. Aunsholt N.A. Prolonged Q-T interval and Hypokalemia by haloperidol // *Acta Psychiatr Scand.* – 1989. – Vol. 79 (4). – Pp. 411–420.
27. Pfizer. Briefing document for ziprasidone HCl presented at the FDA. – Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. – July 19, 2000.
28. Gottschalk E., Dinovo E., Biener R., Nandi B. Plasma concentrations of thioridazine metabolites and ECG abnormalities // *J Pharm Sci.* – 1978. – Vol. 67 (2). – Pp. 155–157.
29. Metzger E., Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13 (2). – Pp. 128–132.
30. Nielsen J., Wang F., Graff C., Kanters J. QT dynamics during treatment with sertindole // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 5 (1). – Pp. 26–31.
31. Hiroyoshi T., Takefumi S., Gary R. and Hiroyuki U. Antipsychotic polypharmacy and corrected QT interval: A systematic review // *Can J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 60 (5). – Pp. 215–220.
32. Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier I.N. et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – Pp. 1048–1052.
33. Rosenzweig P., Canal M., Patat A. et al. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers // *Human Psychopharmacology.* – 2002. – Vol. 17, No. 1. – Pp. 1–13.
34. Daniel D.G., Saha A.R., Inenito G. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic: overview of a phase II study result // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 3 (Suppl. 1). – Pp. 157–174.
35. Liverpool Drug Interaction Group // Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. – April, 9, 2020.
36. Aung C.L., Brien J.C., Nien P.C. et al. Increased aripiprazole concentration in an HIV – positive male concurrently taking dolutegravir, darunavir and ritonavir // *Ann Pharmacother.* – 2010. – Vol. 44 (11). – Pp. 1850–1854.
37. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T. and Peckham A.M. Drug-drug interaction and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // *CNS Spectrums.* – 2018. – Pp. 1–26.
38. Leon J., Spina E. Possible Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions That Are Likely to Be Clinically Relevant and/or Frequent in Bipolar Disorder // *Current Psychiatry Reports.* – 2018. – Vol. 20. – Pp. 17.
39. Prakash C., Kamel A., Cui D. et al. Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions // *Br J Clin Pharmacol.* – 2000. – Vol. 49 (Suppl. 1). – Pp. 35–42.
40. Miceli J.J., Anziano R.J., Robarge L. et al. The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2000. – Vol. 49 (Suppl. 1). – Pp. 65–70.
41. Miceli J.J., Smith M., Robarge L. et al. The effects of ketoconazole on ziprasidone pharmacokinetics—a placebo-controlled crossover study in healthy volunteers // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2000. – Vol. 49 (Suppl. 1). – Pp. 71–76.

42. Komossa K., Rummel-Kluge C., Hunger H. et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Vol. 7 (4). – Pp. 81–90.
43. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* – 2013. – Vol. 9, No. 2. – Pp. 193–206.
44. Bazire S. Drug interaction // *Psychotropic Drug Directory (The Professionals Pocket Handbook and Aide Memoire).* – Quay Books Division. – 2002. – Pp. 223–230.
45. Shen W.W. The metabolism of atypical antipsychotic drugs: an update // *Ann Clin Psychiatry.* – 1999. – Vol. 1. – Pp. 145–158.
46. Dev V., Raniwalla J. Quetiapine: a review of its safety in the management of schizophrenia // *Drug Saf.* – 2000. – Vol. 23. – Pp. 295–307.
47. Wong Y.W.J., Yeh C., Thyrum P.T. The effects of concomitant phenytoin administration on the steady-state pharmacokinetics of quetiapine // *J Clin Psychopharmacol.* – 2001. – Pp. 2189–2193.
48. Eierman B., Engel G., Johansson I. et al. The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine // *Br J Clin Pharmacol.* – 1997. – Vol. 44. – Pp. 439–446.
49. Linnet K., Olesen O.V. Metabolism of clozapine by c DNA expressed human cytochrome P450 enzymes // *Drug Metab Dispos.* – 1997. – Vol. 25. – Pp. 1379–1382.
50. Taylor D. Pharmacokinetic interactions involving clozapine // *Br J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 17. – Pp. 109–112.
51. Edge S.C., Markowitz J.S., DeVane C.L. Clozapine drug interactions: a review of the literature // *Hum. Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 12. – Pp. 5–20.
52. Facciola G., Avenoso A., Scordo G.M. et al. Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders // *Ther Drug Monit.* – 1999. – Vol. 21. – Pp. 341–345.
53. Longo L.P., Salzman C. Valproic acid effects on serum concentrations of clozapine and norclozapine // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152. – Pp. 650–654.
54. Iqbal M.M., Rahman A., Husain Z. et al. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management // *Ann Clin Psychiatry.* – 2003. – Vol. 15. – Pp. 33–48.
55. Lieberman J.A. Maximizing clozapine therapy: managing side effects // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59 (Suppl. 3). – Pp. 38–43.
56. Blake L.M., Marks R.C., Luchins D.J. Reversible neurologic symptoms with clozapine and lithium // *J Clin Psychopharmacol.* – 1992. – Vol. 12 (4). – Pp. 297–299.
57. Citrome L. Lurasidone for schizophrenia: a brief review of a new second-generation antipsychotic // *Clin Schizophr Relat Psychoses.* – 2011. – Vol. 4, No. 4. – Pp. 251–257.
58. Greenberg W.M., Citrome L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Lurasidone Hydrochloride, a Second-generation antipsychotic: A systematic review of the published literature // *Clin Pharmacokinet.* – 2017. – Vol. 56 (5). – Pp. 493–503.
59. Kassahun K., Mattiuz E., Nyhart E. et al. Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans // *Drug Metab Dispos.* – 1997. – Vol. 25. – Pp. 81–93.
60. De Jong J., Hoogenboom B., van Troostwijk L.D., De Hann L. Interaction of olanzapine with fluvoxamine // *Psychopharmacology.* – 2001. – Vol. 156. – Pp. 219–220.
61. Hiemke C., Avi P., Jabarin M. et al. Fluvoxamine augmentation of olanzapine in chronic schizophrenia: pharmacokinetic interactions and clinical effects // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22. – Pp. 502–506.
62. Markowitz J.S., DeVane C.L. Suspected ciprofloxacin inhibition of olanzapine resulting in increased plasma concentrations // *J Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19. – Pp. 289–291.
63. Gossen D., de Suray J.M., Vandenhende F., Onkelinx C., Gangji D. Influence of fluoxetine on olanzapine pharmacokinetics // *AAPS Pharm Sci.* – 2002. – Vol. 4. – Pp. 11–16.
64. Callaghan J.T., Bergstrom R.F., Ptak L.R., Beasley C.M. Olanzapine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile // *Clin Pharmacokinet.* – 1999. – Vol. 37. – Pp. 177–193.
65. Lucas R.A., Gilfillan D.J., Bergstrom R.F. A pharmacokinetic interaction between carbamazepine and olanzapine: observations on possible mechanisms // *Eur J Clin Pharmacol.* – 1998. – Vol. 54. – Pp. 639–643.
66. Olesen O.V., Linnet K. Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication // *Ther Drug Monit.* – 1999. – Vol. 21. – Pp. 87–90.
67. Penzak S.R., Hon Y.Y., Lawhorn W.D. et al. Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22. – Pp. 366–370.
68. Citrome L. Oral paliperidone extended-release: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism, clinical efficacy, safety and tolerability // *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology.* – 2012. – Vol. 8. – Pp. 873–888.
69. Fang J., Bourin M., Baker G.B. Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochrome P450 2D6 and 3A4 // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 359. – Pp. 147–151.
70. Yasui-Furukori N., Hidestrand M., Spina E. et al. Different nantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes // *Drug Metab Dispos.* – 2001. – Vol. 29. – Pp. 1263–1268.
42. Komossa K., Rummel-Kluge C., Hunger H. et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Vol. 7 (4). – Pp. 81–90.
43. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* – 2013. – Vol. 9, No. 2. – Pp. 193–206.
44. Bazire S. Drug interaction // *Psychotropic Drug Directory (The Professionals Pocket Handbook and Aide Memoire).* – Quay Books Division. – 2002. – Pp. 223–230.
45. Shen W.W. The metabolism of atypical antipsychotic drugs: an update // *Ann Clin Psychiatry.* – 1999. – Vol. 1. – Pp. 145–158.
46. Dev V., Raniwalla J. Quetiapine: a review of its safety in the management of schizophrenia // *Drug Saf.* – 2000. – Vol. 23. – Pp. 295–307.
47. Wong Y.W.J., Yeh C., Thyrum P.T. The effects of concomitant phenytoin administration on the steady-state pharmacokinetics of quetiapine // *J Clin Psychopharmacol.* – 2001. – Pp. 2189–2193.
48. Eierman B., Engel G., Johansson I. et al. The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine // *Br J Clin Pharmacol.* – 1997. – Vol. 44. – Pp. 439–446.
49. Linnet K., Olesen O.V. Metabolism of clozapine by c DNA expressed human cytochrome P450 enzymes // *Drug Metab Dispos.* – 1997. – Vol. 25. – Pp. 1379–1382.
50. Taylor D. Pharmacokinetic interactions involving clozapine // *Br J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 17. – Pp. 109–112.
51. Edge S.C., Markowitz J.S., DeVane C.L. Clozapine drug interactions: a review of the literature // *Hum. Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 12. – Pp. 5–20.
52. Facciola G., Avenoso A., Scordo G.M. et al. Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders // *Ther Drug Monit.* – 1999. – Vol. 21. – Pp. 341–345.
53. Longo L.P., Salzman C. Valproic acid effects on serum concentrations of clozapine and norclozapine // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152. – Pp. 650–654.
54. Iqbal M.M., Rahman A., Husain Z. et al. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management // *Ann Clin Psychiatry.* – 2003. – Vol. 15. – Pp. 33–48.
55. Lieberman J.A. Maximizing clozapine therapy: managing side effects // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59 (Suppl. 3). – Pp. 38–43.
56. Blake L.M., Marks R.C., Luchins D.J. Reversible neurologic symptoms with clozapine and lithium // *J Clin Psychopharmacol.* – 1992. – Vol. 12 (4). – Pp. 297–299.
57. Citrome L. Lurasidone for schizophrenia: a brief review of a new second-generation antipsychotic // *Clin Schizophr Relat Psychoses.* – 2011. – Vol. 4, No. 4. – Pp. 251–257.
58. Greenberg W.M., Citrome L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Lurasidone Hydrochloride, a Second-generation antipsychotic: A systematic review of the published literature // *Clin Pharmacokinet.* – 2017. – Vol. 56 (5). – Pp. 493–503.
59. Kassahun K., Mattiuz E., Nyhart E. et al. Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans // *Drug Metab Dispos.* – 1997. – Vol. 25. – Pp. 81–93.
60. De Jong J., Hoogenboom B., van Troostwijk L.D., De Hann L. Interaction of olanzapine with fluvoxamine // *Psychopharmacology.* – 2001. – Vol. 156. – Pp. 219–220.
61. Hiemke C., Avi P., Jabarin M. et al. Fluvoxamine augmentation of olanzapine in chronic schizophrenia: pharmacokinetic interactions and clinical effects // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22. – Pp. 502–506.
62. Markowitz J.S., DeVane C.L. Suspected ciprofloxacin inhibition of olanzapine resulting in increased plasma concentrations // *J Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19. – Pp. 289–291.
63. Gossen D., de Suray J.M., Vandenhende F., Onkelinx C., Gangji D. Influence of fluoxetine on olanzapine pharmacokinetics // *AAPS Pharm Sci.* – 2002. – Vol. 4. – Pp. 11–16.
64. Callaghan J.T., Bergstrom R.F., Ptak L.R., Beasley C.M. Olanzapine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile // *Clin Pharmacokinet.* – 1999. – Vol. 37. – Pp. 177–193.
65. Lucas R.A., Gilfillan D.J., Bergstrom R.F. A pharmacokinetic interaction between carbamazepine and olanzapine: observations on possible mechanisms // *Eur J Clin Pharmacol.* – 1998. – Vol. 54. – Pp. 639–643.
66. Olesen O.V., Linnet K. Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication // *Ther Drug Monit.* – 1999. – Vol. 21. – Pp. 87–90.
67. Penzak S.R., Hon Y.Y., Lawhorn W.D. et al. Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22. – Pp. 366–370.
68. Citrome L. Oral paliperidone extended-release: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism, clinical efficacy, safety and tolerability // *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology.* – 2012. – Vol. 8. – Pp. 873–888.
69. Fang J., Bourin M., Baker G.B. Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochrome P450 2D6 and 3A4 // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 359. – Pp. 147–151.
70. Yasui-Furukori N., Hidestrand M., Spina E. et al. Different nantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes // *Drug Metab Dispos.* – 2001. – Vol. 29. – Pp. 1263–1268.

71. Huang M.L., Van Peer A., Woestenborghs R. et al. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects // *Clin Pharmacol Ther.* – 1993. – Vol. 54. – Pp. 257–268.
72. Scordo M.G., Spina E., Facciola` G. et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady-state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone // *Psychopharmacology.* – 1999. – Vol. 147. – Pp. 300–305.
73. DeVane C.L., Nemeroff C.B. An evaluation of risperidone drug interactions // *J Clin Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 21. – Pp. 408–416.
74. Bondolfi G., Eap C.B., Bertschy G. et al. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and safety of risperidone in psychiatric patients // *Pharmacopsychiatry.* – 2002. – Vol. 35. – Pp. 50–56.
75. Spina E., Avenoso A., Facciola` G., et al. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone during combined treatment with paroxetine // *Ther Drug Monit.* – 2001. – Vol. 23. – Pp. 223–227.
76. Spina E., Avenoso A., Scordo M.G. et al. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22. – Pp. 419–423.
77. Amchin J., Zarycransky W., Taylor K.P. et al. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone // *J Clin Pharmacol.* – 1999. – Vol. 39. – Pp. 297–309.
78. Sommers D.K., Snyman J.R., van Wyk M. et al. Lack of effect of amitriptyline on risperidone pharmacokinetics in schizophrenic patients // *Int Clin Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 12. – Pp. 141–143.
79. De Leon J., Bork J. Risperidone and cytochrome P450 3A // *J Clin Psychiatry.* – 1997. – Vol. 58. – Pp. 450.
80. Spina E., Scordo M.G., Avenoso A., Perucca E. Adverse drug interaction between risperidone and carbamazepine in a patient with chronic schizophrenia and deficient CYP2D6 activity // *J Clin Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 21. – Pp. 108–109.
81. Spina E., Zoccali R. Sertindole: pharmacological and clinical profile and role in the treatment of schizophrenia // *Expert Opin Drug MetabToxico.* – 2008. – Vol. 4. – Pp. 629–638.
82. Lindstrom E., Farde L., Eberhard L., Haverkamp W. QTc interval prolongation and antipsychotic drug treatments: focus on sertindole // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8. – Pp. 615–629.
71. Huang M.L., Van Peer A., Woestenborghs R. et al. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects // *Clin Pharmacol Ther.* – 1993. – Vol. 54. – Pp. 257–268.
72. Scordo M.G., Spina E., Facciola` G. et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady-state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone // *Psychopharmacology.* – 1999. – Vol. 147. – Pp. 300–305.
73. DeVane C.L., Nemeroff C.B. An evaluation of risperidone drug interactions // *J Clin Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 21. – Pp. 408–416.
74. Bondolfi G., Eap C.B., Bertschy G. et al. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and safety of risperidone in psychiatric patients // *Pharmacopsychiatry.* – 2002. – Vol. 35. – Pp. 50–56.
75. Spina E., Avenoso A., Facciola` G., et al. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone during combined treatment with paroxetine // *Ther Drug Monit.* – 2001. – Vol. 23. – Pp. 223–227.
76. Spina E., Avenoso A., Scordo M.G. et al. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22. – Pp. 419–423.
77. Amchin J., Zarycransky W., Taylor K.P. et al. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone // *J Clin Pharmacol.* – 1999. – Vol. 39. – Pp. 297–309.
78. Sommers D.K., Snyman J.R., van Wyk M. et al. Lack of effect of amitriptyline on risperidone pharmacokinetics in schizophrenic patients // *Int Clin Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 12. – Pp. 141–143.
79. De Leon J., Bork J. Risperidone and cytochrome P450 3A // *J Clin Psychiatry.* – 1997. – Vol. 58. – Pp. 450.
80. Spina E., Scordo M.G., Avenoso A., Perucca E. Adverse drug interaction between risperidone and carbamazepine in a patient with chronic schizophrenia and deficient CYP2D6 activity // *J Clin Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 21. – Pp. 108–109.
81. Spina E., Zoccali R. Sertindole: pharmacological and clinical profile and role in the treatment of schizophrenia // *Expert Opin Drug MetabToxico.* – 2008. – Vol. 4. – Pp. 629–638.
82. Lindstrom E., Farde L., Eberhard L., Haverkamp W. QTc interval prolongation and antipsychotic drug treatments: focus on sertindole // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8. – Pp. 615–629.