

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и
наркологии им. В.П. Сербского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Лекарственная терапия пациентов с психическими расстройствами,
заболевших коронавирусной инфекцией (COVID-19)**

Информационное письмо

Москва 2020

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и
наркологии им. В.П. Сербского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
психиатр Минздрава России
член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
Кекелидзе В.И. Кекелидзе
«17» 04 2020 г.

**Лекарственная терапия пациентов с психическими расстройствами,
заболевших коронавирусной инфекцией (COVID-19)**

Информационное письмо

Москва 2020

Информационное письмо составлено в Московском научно-исследовательском институте психиатрии-филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Авторы составители:

Е.Г. Костюкова, кандидат медицинских наук; Д.И. Малин, доктор медицинских наук, профессор; С.Н. Мосолов, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор; Э.Э. Цукарзи, кандидат медицинских наук.

Информационное письмо касается проблемы лекарственной терапии пациентов с психическими расстройствами, заболевших коронавирусной инфекцией (COVID-19). Эти вопросы являются крайне актуальными для практикующих российских психиатров в настоящий момент, так как по опыту Китая и Италии в период эпидемии психиатрические пациенты оказались более уязвимыми к ее распространению, чем здоровая популяция, и имели более высокий риск тяжелого течения заболевания и развития осложнений; обсуждаются причины большей уязвимости этого контингента больных к распространению инфекции. На основании анализа литературы приводятся данные о возможных взаимодействиях психотропных препаратов и лекарственных средств, используемых для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией. Особое внимание уделяется нежелательным реакциям, которые могут возникать у пациентов с гипертермией, дыхательной и сердечной недостаточностью при использовании психотропных препаратов, а также тактике купирования психомоторного возбуждения. Даются рекомендации по лечению пациентов с психической патологией на фоне COVID-19, которые включают коррекцию дозировок психотропных средств, использование препаратов с минимально выраженными побочными эффектами, учет возможных неблагоприятных лекарственных взаимодействий препаратов, при тщательном контроле за соматическим состоянием больных.

Информационное письмо предназначено для врачей-психиатров, психиатров-наркологов, реаниматологов-анестезиологов, терапевтов, инфекционистов, а также врачей других специальностей, участвующих в оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с психическими расстройствами более уязвимы к развитию острых эпидемических инфекционных заболеваний, в частности, известно, что психические нарушения повышают риск развития пневмонии [1]. Анализ опыта распространения COVID-19 в психиатрических стационарах Китая [2] и Италии [3] показывает, что инфекция распространяется с большей скоростью, чем в здоровой популяции. В силу особенностей психического состояния и недостаточной критичности эти пациенты не всегда комплаентны, могут нарушать режим самоизоляции и не соблюдать санитарные правила, что повышает риск их заражения, а в случае заболевания COVID-19 риск его более тяжелого течения и развития осложнений у них представляется более высоким, поскольку они чаще страдают коморбидными соматическими заболеваниями, включая метаболический синдром, диабет, сердечно-сосудистую и легочную патологию [4, 5]. Кроме того, в условиях эпидемии люди с психическими расстройствами могут столкнуться с большим количеством препятствий в получении своевременной медицинской помощи из-за стигматизации, а сочетанная патология делает лечение более трудным и потенциально менее эффективным [6]. В связи с неизбежностью заражения COVID-19 части таких пациентов возникла необходимость суммировать имеющуюся в литературе информацию и указать на некоторые вероятные особенности терапии и ее сложности, с которыми могут столкнуться врачи при лечении психически больных.

Особенности лекарственной терапии пациентов с различными формами психической патологии, заболевших COVID-19

Большинство психофармакологических средств помимо основного психотропного действия могут вызывать развитие побочных эффектов и осложнений со стороны соматической сферы. Их развитие связано с соматотропной активностью препаратов, способностью оказывать влияние на нейромедиаторный обмен и блокаду синаптической передачи нервного импульса с нарушением нейротрансмиссии. С блокадой центральных альфа-адренорецепторов, вызываемой психотропными препаратами, связывают развитие ортостатической гипотонии, тахикардии, нарушений сердечного ритма, проводимости и сократительной способности миокарда. Блокада центральных M1-холинорецепторов может вызывать развитие синусовой тахикардии, атонии кишечника и мочевого пузыря, задержки мочеиспускания, спутанность и делириозное помрачение сознания, нарушения терморегуляции. Кроме того, ряд психотропных средств (антипсихотики, трициклические антидепрессанты), могут оказывать кардиотоксическое действие, вызывая нарушения сердечной проводимости,

обуславливая развитие аритмий, и повышают риск внезапной коронарной смерти [7,8]. Как правило, побочные эффекты психотропных средств являются дозозависимыми и устраняются после снижения дозировки препаратов.

При выборе психотропных средств у пациентов с соматической патологией, включая и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), к которым относится и COVID-19, необходимо учитывать соматическое состояние больных и соотносить его с соматотропным действием препаратов с учетом спектра вызываемых ими побочных эффектов.

Особую осторожность следует проявлять в отношении пациентов с наличием сердечной патологии, явлений дыхательной, почечной и печеночной недостаточности, поскольку может существенно меняться метаболизм препаратов и скорость их выведения из организма [9]. В целом все психотропные средства должны назначаться в строгом соответствии с имеющимися показаниями и противопоказаниями, соблюдением предписанного режима доз, а также с учетом возрастных особенностей [7,10]. Противопоказанием для большинства психотропных средств являются сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, острый инфаркт миокарда, тяжелые заболевания печени и почек с нарушением их функции, острый период тяжелой черепно-мозговой травмы, любые виды сопора и комы. С осторожностью следует назначать психофармакологические препараты, особенно антипсихотики, при гиповолемии и электролитных нарушениях. Бензодиазепины противопоказаны при миастении и легочной недостаточности, так как могут приводить к снижению мышечного тонуса и усиливать нарушения функции дыхания, повышая риск развития пневмонии [11]. Ряд препаратов с антихолинергическим действием (некоторые антипсихотики, трициклические антидепрессанты и седативные средства) противопоказаны при закрытоугольной глаукоме, гипертрофии предстательной железы, атонии мочевого пузыря и кишечной непроходимости [7,8].

В пожилом возрасте изменяется реакция организма на действие большинства лекарственных средств, что связано с физиологическим старением, замедлением процессов печеночного метаболизма и наличием разнообразных сопутствующих соматических заболеваний. У пожилых пациентов (обычно после 65 лет) в связи со значительным замедлением метаболизма и изменением рецепторной чувствительности, побочные эффекты со стороны соматической сферы могут развиваться даже при применении невысоких доз препаратов [8,9]. Прием лекарственных средств с выраженной антихолинергической активностью (некоторые антипсихотики или трициклические антидепрессанты) может спровоцировать развитие тяжелого холинолитического делирия [11]. Имеются указания на то, что центральные холиноблокаторы (тригексифенидил, бипериден и др.) у пожилых пациентов повышают в 1,6-2,5 раза риск развития пневмонии [12]. Как правило, пациенты пожилого возраста особенно чувствительны к

миорелаксирующему действию транквилизаторов бензодиазепинового ряда и гипнотиков, что может приводить к атаксии и падениям с получением травм и переломов, а также нарушению вентиляции легких и спровоцировать развитие гипостатической пневмонии [13]. Развитие ортостатической гипотонии у пожилых пациентов и больных ишемической болезнью сердца сопряжено с травматизмом (повреждением внутренних органов, переломами, в том числе и шейки бедра, вывихами и гематомами).

Гипотония, связанная с приемом психотропных средств у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, может способствовать развитию приступов стенокардии, инфаркта миокарда и внезапной смерти [9]. В связи с этим назначение психотропных средств у пожилых пациентов имеет ряд особенностей. Лечение начинается с минимальных доз, а средняя терапевтическая доза препарата должна составлять 1/2-1/3 от обычной рекомендуемой терапевтической дозы. При этом у пожилых пациентов и пациентов с сердечной патологией следует избегать назначения препаратов с кардиотоксическими свойствами, высокой адренолитической, холинолитической и экстрапирамидной активностью [9].

Удлинение интервала QT свыше 500 мс при приеме антипсихотиков, особенно перициазина, тиоридазина, сертиндола и зипрасидона сопряжено с риском развития пируэтной тахикардии, которая может приводить к обморочным состояниям, фибрилляции желудочков и смерти [6,10]. При лечении этими препаратами необходимо своевременно выявлять факторы риска пируэтной тахикардии. К ним относятся врожденное удлинение интервала QT, брадикардия, гипокалиемия, гипомагниемия, сердечная недостаточность. Назначение антипсихотиков, особенно с высоким кардиотоксическим индексом, и трициклических антидепрессантов следует ограничить у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT и пациентов с нарушениями сердечного ритма в анамнезе. Следует избегать применения психотропных средств на фоне выраженных электролитных нарушений с гипокалиемией и гипомагниемией [9,10]. У таких пациентов желательно начинать антипсихотическую терапию с наиболее кардиобезопасных препаратов (оланзапина, кветиапина, арипипразола) с регистрацией ЭКГ в 12 стандартных отведениях. При лечении антипсихотиками, удлиняющими QT-интервал, желательно проводить повторные исследования концентрации калия и магния, а также регулярное мониторирование ЭКГ [14]. В случае увеличения QT-интервала более чем на 25% от нормальных показателей рекомендуется прекратить терапию или снизить дозу антипсихотика.

У психически больных с COVID-19, состояние которых осложнилось пневмонией и явлениями дыхательной недостаточности, дозу применяемых препаратов рекомендуется по возможности уменьшить в 2 раза или, если позволяет психическое состояние больного, на время отменить прием психотропных средств, так как большинство препаратов может усилить соматовегетативные нарушения, такие как тахикардия, нарушения

сердечного ритма и дыхания, гипертермия. При купировании стрессовых реакций, расстройств адаптации, тревожных и панических расстройств необходимо отказаться от применения бензодиазепинов длительного действия (феназепам, диазепам, клоназепам) с выраженным миорелаксирующим эффектом, так как это может привести к нарушению функции дыхания и усилить явления дыхательной недостаточности [15]. В этих случаях препаратами выбора являются лоразепам и алпразолам в низких дозах. При использовании габапентина и прегабалина для лечения генерализованного тревожного расстройства увеличивается риск развития пневмонии и тяжелой дыхательной недостаточности, особенно при сочетании с анальгетиками, снотворными и антигистаминными средствами [16].

У больных с психотическими состояниями клозапин следует назначать с осторожностью и при необходимости в более низких дозировках. Препарат может усиливать гипертермию и снижать иммунобиологическую реактивность. Клозапин противопоказан при гранулоцитопении или агранулоцитозе. Хлорпромазин обладает гипотермическим действием и входит в состав так называемых литических смесей. Он обладает умеренными противовоспалительными свойствами, уменьшает проницаемость сосудов, подавляет активность кининов и гиалуронидазы, оказывает слабое антигистаминное действие. Однако хлорпромазин обладает сильным адренолитическим действием и может вызывать артериальную гипотонию, тахикардию и изменения на ЭКГ. Кроме того, имеются указания, что хлорпромазин вызывает угнетение дыхательного центра и противопоказан при наличии явлений дыхательной недостаточности [17].

У пациентов с аффективными расстройствами, находящихся на терапии, в легких случаях течения COVID-19 препараты не должны отменяться. При гипертермии дозы препаратов должны быть снижены. Прежде всего это касается солей лития, назначение которых на фоне гипертермии повышает его центральное токсическое действие и может вызывать развитие необратимых мозжечковых синдромов. Повышенное потоотделение вследствие гипертермии может также приводить к нарушению водно-электролитного баланса и замедлению выведения лития из организма с увеличением его концентрации в плазме крови и потенциальным риском развития литиевой интоксикации. Применения солей лития следует избегать при почечной недостаточности и электролитных нарушениях с гипонатриемией [6,9]. В случае тяжелого течения инфекции и проведения интенсивной терапии психотропные препараты могут быть временно отменены с последующим, как можно более ранним возобновлением терапии.

Тактика ведения пациентов с проявлениями возбуждения и агрессии, осложненных COVID-19, должна базироваться на первоочередных принципах соблюдения безопасности лечения. При нетяжелых формах возбуждения выбор средств для коррекции состояния по возможности

осуществляется в пользу нефармакогенных методов контроля и прежде всего методик деэскалации [18,19]. В первую очередь деэскалация предполагает непрерывную оценку риска и контроль за ситуацией с моделированием безопасной обстановки вокруг пациента. Непременным условием является соблюдение безопасной для пациента и персонала дистанции, избегание провокаций и принуждения, уважительное к нему отношение, проявление сочувствия, определение потребностей пациента, установление вербального контакта, переговоры и убеждение [20]. При тяжелых формах возбуждения, в том числе осложненных клиническими проявлениями COVID-19, целесообразно более активное использование фиксации или изоляции с соблюдением всех правил их применения [21]. При применении психофармакотерапии необходимо использование минимально эффективных дозировок, с соблюдением принципов, описанных выше [19,22]. При купировании возбуждения желательно, чтобы терапевтический эффект был достигнут на уровне успокоения или легкой седации. Достижение глубокой седации антипсихотиками крайне нежелательно ввиду риска развития угнетения дыхания и пневмонии, аспирации пищевых масс, а также падения артериального давления [17,18]. Необходимы постоянное наблюдение персонала у постели больного, мониторинг ЭКГ, артериального давления и сатурации. При выборе лекарственного средства предпочтение следует отдавать монотерапии. Известны ограничения по применению бензодиазепинов в связи с риском угнетения дыхания. При необходимости могут использоваться бензодиазепины с коротким периодом полувыведения (лоразепам, алпразолам). В случае их назначения требуется обеспечение техническими средствами, необходимыми для ургентной помощи при развитии побочных эффектов, в том числе возможность назначения антагониста бензодиазепиновых рецепторов - флумазенила [13,23]. В связи с риском развития дыхательной недостаточности не рекомендуется также комбинированное применение бензодиазепинов с клозапином [11,19]. Определенные риски угнетения дыхания имеются и при применении прометазина [11,24]. В качестве терапевтической опции в условиях отделения интенсивной терапии следует рассматривать возможность применения дексмететомидина [25]. В целом решение о выборе терапии в неотложных ситуациях острого психомоторного возбуждения или агрессии должно приниматься коллегиально с врачом-инфекционистом и при необходимости – врачом-реаниматологом.

Лекарственные взаимодействия

Поскольку пациентам с психической патологией, страдающим COVID-19, помимо психотропных средств для лечения острого респираторного синдрома и сопутствующих соматических расстройств, назначают различные лекарственные средства, в том числе жаропонижающие, обезболивающие и противовирусные, необходимо учитывать лекарственные взаимодействия этих препаратов [26,27]. Известно, что действие одного лекарственного средства

может существенно усиливаться или ослабевать под влиянием другого с появлением побочных эффектов и осложнений. Угнетение биотрансформации одного лекарственного вещества под влиянием другого происходит в результате конкурентного ингибирования изоферментов микросомального окисления цитохрома Р-450. Некоторые противовирусные препараты являются мощными ингибиторами изофермента 3А4 и могут существенно замедлять метаболизм ряда психотропных средств [28]. В частности, ритонавир и лопенавир повышают плазменную концентрацию арипипразола, рисперидона, кветиапина, дезипрамина, карбамазепина и буспирона, а ритонавир, лопенавир и делавирдин увеличивают плазменную концентрацию флуоксетина на 19-50% [28-32], что может приводить к развитию серотонинового синдрома [33]. Для других антидепрессантов нового поколения клинически значимых эффектов взаимодействия с антиретровирусными препаратами не установлено. Однако, учитывая их фармакокинетические взаимодействия, при одновременном использовании препаратов этих групп рекомендуется начинать терапию с низких доз антидепрессантов с медленным их наращиванием до терапевтического уровня при тщательном контроле переносимости. Фенобарбитал и карбамазепин, индуцируя изоферменты СYP3А и могут вызвать снижение концентрации лопинавира, ослабляя его клиническое действие [28].

Многие антиретровирусные препараты обладают гепатотоксичностью [34], а такие агенты, как диданозин, ставудин и лопинавир/ритонавир, могут вызывать панкреатит [35]. Применение этих препаратов вместе с вальпроевой кислотой может привести к увеличению риска развития этих осложнений. Вальпроевая кислота может вызывать тромбоцитопению и алопецию [36], которые имеют дозозависимый характер. Эти же побочные эффекты может вызывать индинавир [32]. Также и при лечении вальпроевой кислотой, и при назначении многих антиретровирусных препаратов могут появляться кожные высыпания, поэтому при комбинированной терапии риск их развития увеличивается [37].

Имеются случаи снижения концентрации вальпроевой кислоты, вероятно, связанного с индукцией метаболизма ритонавиром, что приводило к клиническим симптомам мании/гипомании [38]. Вальпроат натрия может повышать концентрацию лопинавира в крови. Несмотря на то, что клинически значимых проявлений такого повышения концентрации лопинавира не описано, рекомендуют проводить мониторинг токсичности лопинавира при сочетанном назначении с вальпроевой кислотой [38].

Период полувыведения и общей экспозиции ламотриджина в крови снижается при совместном применении с лопинавиром/ритонавиром [39] и атазанавиром/ритонавиром [40], вероятно из-за опосредованной ритонавиром индукции глюкуронидации. Снижение концентрации в крови ламотриджина у пациентов с биполярным расстройством увеличивает риск рецидива.

Некоторые антиретровирусные препараты, главным образом нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, могут вызывать

синдром Стивенса-Джонсона, потенциально смертельную дерматологическую реакцию, которая также может быть вызвана и карбамазепином [41]. Нельзя исключить увеличения риска развития синдрома Стивенса-Джонсона у пациентов, получающих комбинацию карбамазепина и антиретровирусных препаратов, в связи с чем рекомендуется соблюдать осторожность. Карбамазепин может вызывать апластическую анемию и агранулоцитоз [41]. Антиретровирусные препараты также могут нарушать гематологические показатели, поэтому при их совместном применении с карбамазепином следует усилить гематологический мониторинг.

Новые противовирусные препараты ремдесивир и фавипиравир в настоящее время проходят этап клинических исследований, однако их вывод на рынок потенциально возможен в ближайшее время. К сожалению, данных по их фармакокинетике пока нет. Также малоизученными являются показатели безопасности этих препаратов, известно лишь о гепатотоксическом действии, что необходимо учитывать при назначении адьювантной психотропной терапии [42].

Антибиотики макролиды, применяемые для лечения пневмонии, азитромицин, эритромицин, кларитромицин являются мощными ингибиторами микросомального окисления. Они замедляют метаболизм кветиапина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, буспирона, некоторых транквилизаторов и снотворных препаратов (алпразолама, мидазолама, зопиклона и залеплона), что приводит к усилению их седативных и побочных эффектов [36,27,29,31,32]. Кроме того, при применении азитромицина может наблюдаться увеличение интервала QT, что необходимо учитывать при одновременном назначении психотропных препаратов, способных вызывать аналогичные эффекты [32]. Противомаларийное средство хинидин угнетает метаболизм арипипразола и диазепама и повышает их концентрацию в плазме крови [30]. Другой препарат мефлохин, наоборот, снижает сывороточную концентрацию вальпроевой кислоты, ослабляет ее действие и повышает плазменную концентрацию карбамазепина [27]. Кроме того, препарат самостоятельно может вызывать неврологические симптомы, депрессию, тревогу и психотическую симптоматику, включая бред, галлюцинации и спутанность сознания [24]. Хлорохин и возможно гидроксихлорохин при сочетании с антидепрессантами ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) увеличивают риск нейротоксичности [43,44].

Интерфероны ингибируют окислительный метаболизм в печени, при их применении возможно замедление биотрансформации психотропных препаратов, метаболизирующихся этим путем [26]. Помимо этого, при одновременном применении интерферонов и клозапина, а также солей вальпроевой кислоты возможен синергизм в отношении токсического действия на формулу крови [27].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые широко используются при лечении ОРВИ, также могут менять метаболизм психотропных препаратов. Парацетамол угнетает метаболизм фенотиазинов и трициклических антидепрессантов, а ацетилсалициловая кислота угнетает метаболизм трициклических антидепрессантов и вальпроевой кислоты [26,44]. Другие НПВС (бутадион, ибупрофен, индометацин и диклофенак) угнетают почечную экскрецию солей лития и повышают его концентрацию в плазме крови [24,26,29]. Ингибиторы АПФ, НПВС и ацикловир также увеличивают концентрацию лития в крови [26]. С целью профилактики нежелательных лекарственных взаимодействий следует избегать одновременного назначения лекарственных средств, подвергающихся метаболизму одним и тем же семейством изофермента цитохрома P-450. Информация, которая содержится в официальной инструкции по применению препарата о том, какие изоферменты цитохрома P-450 участвуют в его метаболизме, может помочь врачам предвидеть возможные неблагоприятные лекарственные взаимодействия, предупредить нежелательные побочные эффекты и осложнения и выбрать оптимальную терапевтическую тактику.

Заключение

Лечение пациентов с психической патологией на фоне COVID-19 имеет ряд особенностей, которые включают коррекцию дозировок психотропных средств, использование препаратов с минимально выраженными побочными эффектами, учет возможных неблагоприятных лекарственных взаимодействий препаратов при тщательном контроле за соматическим состоянием больных, анализ данных ЭКГ и лабораторных показателей. Во всех случаях при назначении психотропных средств рекомендуется оценить пользу и потенциальный вред при применении препарата. Возобновление психофармакотерапии рекомендуется в полном объеме после устранения острых симптомов COVID-19 с нормализацией температуры тела, функции дыхания и лабораторных показателей.

Литература

1. Seminog O.O., Goldacre M.J. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people with severe mental illness: English record linkage studies // *Thorax*. – 2013.–№ 68.–P. 171–176.
2. China Newsweek. Collective infections of coronavirus among 50 patients and 30 health workers in one psychiatric hospital in Wuhan // *Shanghai Obs.*– 2020. <https://www.jfdaily.com/news/detail?id=208584> (accessed Feb. 17, 2020; in Chinese).
3. Fagiolini A., Cuomo A., Frank E. COVID-19 diary from a psychiatry department in Italy// *J. Clin. Psychiatry*. – 2020.– №81; doi:10.4088/JCP.20com13357.

4. Sartorius N. Comorbidity of mental and physical diseases: a main challenge for medicine of the 21st century // Shanghai Arch Psychiatry. – 2013.–№25. P. 68–69.
5. Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Дмитриевой Т.Б., Краснова В.Н., Незнанова Н.Г., Семке В.Я., Тиганова А.С./ - М., 2012.
6. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: «Социально-политическая мысль», 2012. -1073 с.
7. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. -М.: Восток, 1996. -286 с.
8. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. Медицинское информационное агентство. -С.-Пб., 1995. - 568с.
9. Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней.//М.: Медицина, 1988. – 265 с.
10. Незнанов Н.Г., Мосолов С.Н., Иванов М.В. Психофармакотерапия. // Психиатрия. Национальное руководство. -М., 2018. -с.1627-1736.
11. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. -М.: Вузовская книга, 2000. -207 с.
12. Paul K., Walker R. Anticholinergic medications and risk of community-acquired pneumonia in elderly adults: a population-based older adults: a populations- based case-control study // J. Am. Geriatr. Soc. – 2015.–Vol. 63. – P. 476-485.
13. Dublin S., Walker R.L., Jackson M.L. et al. Use of opioids or benzodiazepines and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study // J. Am. Geriatr. Soc. -2011.– Vol. 59.-P. 1899-1907.
14. Психиатрия. Справочник практического врача / Под редакцией А.Г. Гофмана -2-е издание. -М., 2010.
15. Stein D.J. Pharmacotherapy of adjustment disorder: a review// World J. Biol. Psychiatry. –2018.–№19.–suppl 1.– P.46-52.
16. U.S. Food and Drug Administration. 19 décembre 2019. <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-requires-new-warnings-gabapentinoids-about-risk-respiratory-depression>
17. Chan H.Y., Lai C.L., Lin Y.C. et al. Is Antipsychotic Treatment Associated With Risk of Pneumonia in People With Serious Mental Illness?: The Roles of Severity of Psychiatric Symptoms and Global Functioning // J. Clin. Psychopharmacol. –2019. – Sep/Oct.– №39(5).– P. 434-440.
18. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // Психиатрия: Национальное руководство / Под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. -М.: Гэотар-медиа, 2018. -С. 299-333.
19. Цукарзи Э.Э. Неотложная помощь при агрессивном поведении. Часть II. Ведение пациентов // Современная терапия психических расстройств.– 2013.– №2. – С.31-34.

20. Gaynes B.N., Brown C., Lux L.J. et al. Strategies to De-escalate Aggressive Behavior in Psychiatric Patients. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Report no. 16-EHC032-EF. 2016, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
21. Putkonen A., Kuivalainen S., Louheranta O. et al. Cluster-randomized controlled trial of reducing seclusion and restraint in secured care of men with schizophrenia // *Psychiatr Serv.* -2013, 64: 850–855.
22. Mantovani C., Labate C.M., Sponholze A.J. et al. Are low doses of antipsychotics effective in the management of psychomotor agitation? A randomized, rated-blind trial of 4 intramuscular interventions // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013, 33: 306–312.
23. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Яснецова. 7-е издание. -М., -2006.
24. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина. -Вып. IV. -М., 2003.
25. Pasin L., Landoni G., Nardelli P. et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: A meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014, 28: 1459–1466.
26. 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 (дополнительный тематический выпуск) – С.1-35
27. Wynn G.H., Oesterheld I.R., Cozza K.L., Armstrong S.C. *Clinical Manual of Drug Interaction // Principles for medical practice, APP.* -Washington DC, 2009. -594 pp.
28. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T., Peckham A. Drug–drug interactions and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // *CNS Spectrums*, 2018, P. 1-26.
doi:10.1017/S109285291800113X
29. Психофармакологические и противозепилептические средства, разрешенные к применению в России. // Под ред. С.Н. Мосолова. -М., 2004. -301 с.
30. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). -Вып. XIII. -М., 2012.
31. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина. -Вып. XII. -12-е изд. -2011.
32. Информационный портал www.vidal.ru. Официальные инструкции по применению препаратов.
33. DeSilva K.E., Le Flore D.B., Marston B.J. et al. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine// *AIDS.* – 2001.–15(10).– P. 281–1285.

34. Surgers L., Lacombe K. Hepatotoxicity of new antiretrovirals: a systematic review // Clin Res Hepatol Gastroenterol. -2013; 37(2): 126–133.
35. Badalov N., Baradarian R., Iswara K. et al. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review//Clin Gastroenterol Hepatol. – 2007. – №5(6).– P. 648–661.
36. Depakote® [package insert]. North Chicago, IL: AbbVie Inc.; October 2017.
37. DiCenzo R., Peterson D., Cruttenden K. et al. Effects of valproic acid coadministration on plasma efavirenz and lopinavir concentrations in human immunodeficiency virus-infected adults// Antimicrob Agents Chemother. – 2004.–№48(11).– P. 4328–4331. □
38. Sheehan N.L., Brouillette M.J., Delisle M.S. et al. Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic acid exacerbates bipolar disorder// Ann Pharmacother. –2006.– № 40(1).– P. 147–150.
39. Van der Lee M.J., Dawood L., ter Hofstede H.J. et al. Lopinavir/ ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects// Clin. Pharmacol. Ther. -2006.–№ 80(2).–P. 159–168.
40. Burger D.M., Huisman A., Van Ewijk N. et al. The effect of atazanavir and atazanavir/ritonavir on UDP-glucuronosyltransferase using lamotrigine as a phenotypic probe// Clin Pharmacol Ther. – 2008.– № 84 (6).– P. 698–703.
41. Tegretol® [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; April 2017.
42. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761>
43. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Яснецова. -8-е изд. -М., 2007.
44. Сарториус Н., Барретт Б., Бауман П. и др. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств / Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных: Пер. с англ. // Российское общество психиатров. -М., 2008.