Если сравнить монотерапию и комбинированное использование психотропных средств для лечения психических расстройств, то монотерапияпредставляется более простым и безопасным методом. Однако в повседневной клинической практике использование только одного препарата бывает в большинствеслучаев невозможно. Это связано со следующими обстоятельствами: 1) не все элементы психопатологического состояния бывают доступны воздействию одногопрепарата; 2) побочные эффекты, возникающие при применении одного препарата, требуют присоединения других средств для их купирования; 3) существуютпсихопатологические состояния, которые не реагируют на монотерапию и отвечают только на комбинацию препаратов. При этом комбинированная терапия требуетбольшего внимания как со стороны врача из-за возможного неблагоприятного взаимодействия препаратов между собой и как следствие усиления побочныхэффектов и снижения эффективности, так и со стороны больного из-за значительного усложнения режима приема препаратов и большей вероятностинеправильного применения лекарственных средств и даже отказа от терапии. Одним из частых методов комбинированной терапии является сочетанное применениеантидепрессантов (АД) и нейролептиков (НЛ) - двух важнейших классов психотропных препаратов/Согласно данным зарубежных исследований, эта комбинацияприменяется у 20% психически больных. Чаще всего эту комбинацию назначают при лечении шизофрении и аффективных расстройств. Клинические испытаниякомбинированного назначения АД и НЛ при аффективных расстройствах и шизофрении немногочисленны. Тем не менее обобщение имеющихся научных данных может помочь вответе на важный практический вопрос: в каких клинических ситуациях назначение комбинированной терапии оправдано и может дать положительный эффект, а в какихследует отдавать предпочтение монотерапии.

**Частота комбинированного назначения АД и НЛ при шизофрении и аффективных расстройствах**В отделе психофармакологии НЦПЗ РАМН был проведен анализ частоты комбинированного использования АД и НЛ при шизофрении и аффективныхрасстройствах. Материалом этого анализа послужили данные эпидемиологических карт проведенного в отделе геронтопсихиатрии НЦПЗ РАМНклинико-эпидемиологического исследования, методика которого и общая характеристика обследованных больных были подробно описаны ранее. Проведенный анализ показал,что АД и НЛ в комбинации друг с другом использовали в 41,5% всех курсов психофармакотерапии. Было установлено, что при приступообразной шизофрениикомбинированное лечение АД и НЛ назначали в 50,6% всех курсов, НЛ - в 41,4% и АД - в 2,3%- При монополярных депрессиях комбинированную терапию назначали в57,4% всех курсов, АД - в 30,9% и НЛ - в 7,3%.

**Механизмы и клинические последствия взаимодействия АД и НЛ**При комбинированном назначении АД и НЛ клиническиепроявления их активности могут отличаться от описанных при монотерапии каждого препарата в отдельности. Это связано, в частности, с их фармакокинетическим ифармакодинамическим взаимодействием. Термин "фармакокинетичес-кое взаимодействие" предполагает способность одного препарата влиять наабсорбцию, распределение, метаболизм или выведение другого. Фармакодинамическим называется такое взаимодействие лекарственных веществ, когда одно из нихизменяет процессы генерации и реализации фармакологического эффекта другого. Фармакокинетическое и фар-макодинамическое взаимодействие препаратов не всегдаимеет характерный спектр клинических проявлений: во-первых, могут включаться различные компенсаторные механизмы и, во-вторых, между двумя лекарствамиодновременно могут развиваться несколько типов взаимодействия. Кроме того, в реализации клинического эффекта важную роль играют и дополнительные факторы: 1)возраст; 2) наличие соматических заболеваний, например, сопровождающихся ги-пертермией; 3) наследственные особенности, например активность печеночныхферментов.
Один из наиболее важных механизмов фармакокинетиче-ского взаимодействия связан со способностью некоторых АД и НЛ блокировать активностьмикросомальных ферментов печени (система цитохрома Р-450). Результатом такой блокады может быть замедление биотрансформации других препаратов и повышение ихконцентрации в плазме крови. Это может приводить к повышению концентрации препаратов в крови до токсической и как следствие появлению токсическихреакций. Среди психотропных препаратов наибольшей способностью ингибировать эти ферменты обладают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, причемпрепараты существенно различаются по силе данного эффекта (табл. 1). Наиболее мощными ингибиторами являются пароксетин и флуоксетин, менее выраженный эффектоказывает флувоксамин, наименьшее влияние - сертра-лин и циталопрам. Активными ингибиторами микросомальных ферментов печени являются также некоторые НЛ, вчастности фенотиазины (аминазин, перфеназин).
На этапе распределения в организме АД и НЛ могутвзаимодействовать при связывании с белками. Сила связывания с белками у разных препаратов различна, и конкурентное взаимодействие за точки связывания можетприводить к повышению свободной фракции препарата, обладающего меньшим аффинитетом, и как следствие усилению побочных эффектов. Особенно важен этотэффект при использовании препаратов, интенсивно связывающихся с белками (трицик-лические АД, нефазодон, ребоксетин). Некоторые НЛ (флу-феназин,аминазин, галоперидол) способны вытеснять АД на белках.
В клинико-фармакокинетических исследованиях, результатыкоторых были обобщены в ряде зарубежных обзоров, было показано, что при комбинированном назначении три-циклических АД с НЛ из группы фенотиазинов можетнаблюдаться увеличение концентрации как АД, так и НЛ (табл. 2). Галоперидол существенно повышает концентрацию трицик-лических АД. В то время как назначениетрициклических АД в комбинации с тиоксантенами, а также с атипичными НЛ (оланзапин, зотепин, сертиндол, кветиапин) не приводит к значительному изменениюфармакокинетических показателей. При комбинированном назначении АД из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина наблюдается повышениеконцентрации и снижение клиренса как традиционных (тиоридазин, перфеназин, галоперидол), так и атипичных НЛ (см. табл. 2). Важно подчеркнуть, чтоповышение концентрации препаратов при их взаимодействии отнюдь не обеспечивает пропорционального увеличения терапевтического эффекта. Как уже упоминалось,наиболее важным и рискованным клиническим последствием сочетанной терапии является увеличение риска их побочных эффектов, особенно тех, для которыхдоказана их зависимость от дозы препарата (холинолитические, седативные). Кроме того, при превышении допустимых терапевтических концентраций возможно развитиетяжелых токсических реакций.

**Таблица 1.**

**Препараты - ингибиторы изоферментов цитохрома Р-450 и их влияние на метаболизм АД и НЛ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Изоферменты цитохрома Р-450** | **Ингибиторы**  | **Метаболизируемые АД и НЛ** |
| 1А2 | МоклобемидФлувоксаминНефазодон | Третичные амины трициклических АД,флувоксамин, миртазапин, галоперидол, клозапин, оланзапин, зотепин |
| 2С19 | ФлуоксетинФлувоксаминМоклобемид | Третичные амины трициклических АД, циталопрам, моклобемид |
| 2Д6 | ФлуоксетинПароксетинФлувоксаминСертралинЦиталопрамВенлафаксинПерфеназин | Третичные и вторичные амины трициклических АД, мапротилин, флуоксетин, пароксетин, тразодон, венлафаксин, миртазапин, фенотиазины,галоперидол, клозапин,оланзапин,сертиндол |
| 2С9/10 | Флуоксетин | Рисперидон,зуклопентиксол |
| 3А3/4 | ФлуоксетинНефазодонТразодонФлувоксаминВенлафаксинСертиндол | Третичные амины трициклических АД, сертралин, циталопрам, нефазодон, ребоксетин, кветиапин, сертиндол, зотепин |

Процессы фармакодинамического взаимодействия АД и НЛ изучены значительно хуже, чем фармакокинетического. Многие представления оклинических эффектах этого взаимодействия носят гипотетический характер. Первичные фармакологические эффекты НЛ и АД на катехоламинерги-ческую исеротонинергическую системы противоположны: НЛ понижают активность допамина за счет блокады пре- и постсинаптических допаминергических (D2) рецепторов илипостсинаптических серотонинергических (5-НТ2) рецепторов, а АД усиливают активность норадренергической, серотонинергической и в меньшей степенидопаминергиче-ской нейротрансмиттерных систем. С.Н.Мосолов, обобщая данные зарубежных исследований, делает вывод, что блокада обратного захвата допаминаАД может вести кснижению эффективности НЛ, усилению психотической симптоматики, но при этом к уменьшению проявлений лекарственного паркинсонизма.С другой стороны, НЛ могут вызывать или усугублять целый ряд симптомов, характерных для депрессивных состояний (моторная заторможенность, снижениеэнергии, ангедония). Фармакодинамическое взаимодействие может осуществляться и на уровне блокады периферических рецепторов, что определяет в некоторых случаяхпотенции-рование их побочных эффектов, например холинолитичес-ких или седативных.

**Эффективность и переносимость комбинированной терапии АД и НЛ при депрессивных расстройствах**
Наиболее изученным и обоснованным является использование комбинации АД и НЛ при лечении бредовых депрессий. Исследования,проведенные в 60-70-е годы, показали, что эффективность различных трициклических АД, используемых в обычных терапевтических дозах, при лечениибредовых депрессий составляет 20-40/6, тогда как эффективность комбинированной терапии АД и НЛ - около 70%. В обзоре C.Chan и соавт., обобщивших результаты 12исследований (общее число больных 1054), было показано, что эффективность трициклических АД при лечении бредовых депрессий существенно ниже, чем небредовых (35 и 67% соответственно). При использовании высоких доз амитриптилина, обеспечивающих его концентрацию в плазме крови не менее 250нг/мл, терапевтический эффект был выше и достигал 64, У/о. Однако эффект другого трициклического АД (имипра-мин) при бредовых депрессиях оказалсясущественно ниже (33%) даже при использовании высоких доз. Было установлено, что эффективность комбинированной терапии АД и НЛ при бредовых депрессиях выше,чем монотерапия не только АД, но и НЛ. Так, D.Spiker и соавт. обнаружили, что монотерапия перфеназином или амитриптилином эффективна лишь у 19 и 41% больныхс бредовыми депрессиями соответственно, тогда как их комбинация - у 78%. В последнее десятилетие была показана эффективность АД из группы ингибиторовобратного захвата серотонина в комбинации с НЛ при лечении бредовых депрессий. Так, эффективность сочетанной терапии флуоксетином и перфеназином при этихсостояниях составила 73%. Альтернативными методами лечения бредовых депрессий являются электрошоковая терапия и монотерапия амоксапином, АД, метаболиткоторого обнаруживает свойства НЛ. Эффективность обоих методов составляет 70-80%. Бредовые депрессии многие авторы рассматривают как особый типдепрессивных расстройств. Было высказано предположение, что в основе их развития лежит дефицит норадренергических систем и гиперактивностьдопаминергических нейронов. Эта гипотеза является основанием для более широкого использования при лечении бредовых депрессий селективных ингибиторов обратногозахвата серотонина, которые, как было обнаружено, обладают антидо-паминергической активностью через систему межсистемных взаимодействий.
Более сложным является вопрос об эффективности комбинированного назначения АД и НЛ при так называемых чистых депрессиях, т.е. не включающих всвою структуру бредовые симптомы. Сравнение эффективности трициклических АД (амитриптилин), НЛ (перфеназин) и их комбинации при лечении невротическихдепрессий не выявило четких различий между этими терапевтическими подходами. В аналогичных исследованиях, проведенных в группе больных с тревожнымидепрессиями, отмечено более быстрое развитие терапевтического эффекта при комбинированной терапии.
**Таблица 2.**
**Фармакокинетическое взаимодействие некоторых АД и НЛ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нейролептики**  | **АД**  | **Результат**  |
| Фенотиазины (хлорпромазин, тиоридазин, перфеназин) | Трициклические АД (имипрамин, дезипрамин, нортриптилин) | Повышение концентрации трициклических АД на 25-100% |
| Флуфеназин-деканоат | Имипрамин | Повышение концентрации имипрамина до токсического уровня |
| Тиоридазин | Тразодон | Повышение концентрации тразодона |
| Фенотиазины (хлорпромазин, бутаперазин) | Дезипрамин (высокие дозы) | Повышение концентрации фенотиазинов |
| Клозапин | Флувоксамин | Значительное (в 5-10 раз ) повышение уровня клозапина |
| Галоперидол, флуфеназин-деканоат, клозапин, сертиндол,зотепин | Флуоксетин | Повышение концентрации НЛ |

Сходные результаты были получены при изучении эндогенных (меланхолических) депрессий. Обнаружена более быстрая редукция депрессивныхсимптомов при лечении дез-ипрамином в сочетании с тиоридазином по сравнению с монотерапией. Однако комбинированное использование АД и анксиолитиков(оксазепам) имеет ряд преимуществ по сравнению с добавлением к АД НЛ (хлорпротиксен): более выраженное и быстрое воздействие на симптомы тревоги илучшую переносимость. В начале 80-х годов было высказано предположение, что использование НЛ в малых дозах может усиливать активность допаминергическойсистемы за счет преимущественной блокады пресинаптических, но не пост-синаптических допаминергических рецепторов. Однако эта гипотеза неполучила дальнейшего развития. Более быстрое развитие клинического улучшения при комбинированной терапии некоторых типов депрессий может объяснятьсянеспецифическим действием НЛ на отдельные депрессивные симптомы за счет их седативного эффекта. Имеются отдельные данные, указывающие на усилениеантидепрессивного эффекта при отмене НЛ после комбинированного его использования с АД при лечении депрессий. Так, M.Del Zompo и соавт. показали,что у больных, получавших хлоримипрамин с галоперидолом, при отмене последнего через 3 нед от начала терапии результаты лечения были лучше, чем в группебольных, лечившихся только хлоримипрамином. Авторы объясняют этот эффект развитием гиперчувствительности допаминергических рецепторов в результате ихдлительной блокады. Разумеется, этот результат требует дополнительной проверки и изучения.
В последние годы проведен ряд интересных исследований с использованием атипичных НЛ, блокирующих преимущественно серотонинергические5-НТ2 рецепторы и, как предполагается, повышающих активность серотонинергической системы. Изучалась возможность их использования вкомбинации с АД для лечения резистентных депрессий. В двойном слепом исследовании G.Tollefson и соавт., проведенном в группе 28 больных срезистентными депрессиями, эффективность комбинированной терапии оланзапином и флуок-сетином оказалась достоверно выше по сравнению с монотерапией этимипрепаратами. ROstroff и соавт. обнаружили быстрый терапевтический эффект комбинированного назначения сертралина и рисперидона в группе 8 больных срезистентными депрессиями.
Таким образом, при лечении депрессивных расстройств назначение АД в комбинации с НЛ может быть эффективно в следующих случаях: 1)при бредовых депрессиях большая эффективность комбинированной терапии АД и НЛ по сравнению с монотерапией может считаться доказанной; 2) при лечении небредовых депрессий предпочтительной является монотерапия АД. Однако при некоторых типах "чистых" депрессий (депрессии с тревогой,меланхолические) назначение комбинированной терапии может способствовать более быстрому развитию клинического улучшения за счет купирования элементоввозбуждения, т.е. использования симптоматического седативного действия НЛ; 3) одним из методов преодоления резистентности при депрессивных состояниях можетбыть комбинированное назначение АД из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина с атипичными НЛ, однако результаты этих исследований носятпредварительный характер и требуют дальнейшего изучения.

**Эффективность и переносимость комбинированной терапии АД и НЛ при шизофрении и шизоаф-фективных расстройствах**Депрессивные симптомы часто встречаются в клинической картине шизофрении и шизоаффективных расстройств. Они могут наблюдаться как вовремя острого психотического эпизода, так и в ремиссии в виде постпсихотических депрессий и в структуре негативных нарушений, а также являться результатомпобочного действия НЛ. Как показали клинические исследования, целесообразность присоединения АД к НЛ терапии при различных типах депрессий, развивающихся врамках шизофрении и шизоаффективных расстройств, остается спорной.
В ряде двойных слепых сравнительных с плацебо исследованияхбыло показано, что в период острого психотического эпизода комбинированное лечение АД и НЛ менее эффективно, чем изолированное назначение НЛ. Так, прилечении острого шизофренического эпизода стандартными дозами галоперидола и трициклическими АД не наблюдалось статистически значимого уменьшениядепрессивных симптомов. Более того, обнаружена экзацербация психотических симптомов, что подтверждается увеличением показателей пунктов краткойпсихиатрической шкалы, отражающих нарушения мышления и галлюцинаторную симптоматику, в группе больных, получавших трициклические АД в дополнение к НЛ,и уменьшением соответствующих показателей в группе больных, получавших плацебо. Клинические данные этих исследований хорошо согласуются с представлениями омеханизмах действия АД и НЛ. Таким образом, в свете клинических и фармакологических данных добавление АД к терапии НЛ в период лечения острого психотическогоэпизода является необоснованным.
При лечении постпсихотических депрессий у больных шизофренией, находящихся в стабильном состоянии, данные об эффективности АД вкомбинации с НЛ ограничены и противоречивы. Так, в двойном слепом исследовании больных с постпсихотической депрессией, развивающейся в рамках шизофрении илишизоаффективного расстройства, добавление имипрамина в высоких дозах (200 мг/сут) к флуфе-назин-деканоату оказалось достоверно эффективнее по сравнению сплацебо. У всех больных, получавших имипра-мин, редуцировались депрессивные симптомы и улучшалось состояние в целом. В другом двойном слепом исследованииэти же авторы изучали эффективность длительного (1 год) назначения имипрамина у больных шизофренией с постпсихотическими депрессиями, лечившихсяфлуфена-зин-деканоатом. Было найдено, что в группе больных, получавших плацебо, достоверно чаще вновь развивались психические нарушения, проявляющиеся какдепрессиями, так и психотическими состояниями, несмотря на продолжающееся лечение флуфеназин-деканоатом. Однако в других исследованиях были полученыпротиворечивые результаты. Так, в более раннем исследовании при добавлении АД к НЛ у больных шизофренией обнаружено уменьшение депрессивных, но усилениепсихотических симптомов. Возможно, расхождение результатов связано с недостаточной клинической дифференциацией постпсихотических депрессий.
В ряде двойных слепых и открытых исследований была проведена оценка эффективности АД из группы селективных ингибиторов обратного захватасеротонина, добавляемых к стандартной НЛ терапии, при лечении хронической шизофрении. Целью этих исследований была попытка повлиять на выраженностьнегативной симптоматики с помощью терапии АД. В двойном слепом исследовании при добавлении флувоксамина к терапии НЛ у больных шизофренией было обнаруженоуменьшение негативных симптомов без усиления позитивной симптоматики и побочных эффектов. В открытом исследовании добавление сертралина к стандартной НЛтерапии приводило к улучшению общего состояния, снижению выраженности позитивных и негативных симптомов, оцениваемых по стандартным шкалам. Однако вдвойном слепом исследовании эти данные не подтвердились. Авторы сравнивали эффективность добавления сертралина (50 мг/сут) или плацебо к стандартной дозегалоперидола. Не обнаружено значимых изменений в позитивной или негативной симптоматике. Частота побочных эффектов также не менялась после добавления АД.Аналогичные данные были получены и в двойном слепом исследовании циталопрама, добавляемого к стандартной терапии НЛ у больных хронической шизофренией снегативными симптомами. Улучшение состояния, оцениваемое по шкале позитивных и негативных симптомов шизофрении, было одинаковым в группе больных, получавшихциталопрам и плацебо. В группе больных, получавших циталопрам, были получены более высокие показатели по субъективной шкале общего самочувствия и лучшийрезультат по шкале общего клинического впечатления. Таким образом, четкие клинические доказательства эффективности комбинированной терапии АД и НЛ убольных хронической шизофренией с негативными симптомами без отчетливо выраженных депрессивных нарушений отсутствуют. Альтернативным подходом клечению депрессивных и негативных нарушений у больных шизофренией, привлекающим в настоящее время все большее внимание, является использование монотерапииатипичными НЛ. Было показано, что клозапин, оланзапин, рисперидон эффективнее традиционных НЛ при лечении этих нарушений. Сравнительных данных эффективностикомбинированной терапии типичных НЛ и АД с монотерапией атипичпыми антипсихотиками в доступной нам литературе не обнаружено.
Обобщая приведенные выше сведения, следует подчеркнуть, что результаты исследований эффективности комбинированной терапии АД и НЛ при шизофрениии шизоаф-фективных расстройствах оказались более противоречивыми, чем при аффективных расстройствах. Добавление АД к НЛ может быть эффективно при лечениипостпсихотических депрессий, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения в клинических и клинико-психофармакологических исследованиях. При лечении острогоэпизода у больных шизофренией или шизоаффективным расстройством данная комбинация противопоказана и может вести к ухудшению состояния, а при лечениинегативных симптомов шизофрении, по-видимому, является малоэффективной.

**Побочные эффекты и осложнения комбинированной терапии АД и НЛ**В большинстве исследований различий в частоте побочныхэффектов при поли- и монофармакотерапии не отмечено. Однако в некоторых из них были получены данные о большей частоте побочных эффектов при комбинированнойтерапии по сравнению с монотерапией. В исследовании G.Laux и соавт. была показана лучшая переносимость препаратов в группе больных, получавших АД иоксазепам по сравнению с добавлением к АД НЛ хлорпротиксена. По данным J.Nelson и соавт., у части больных, лечившихся комбинацией дезипрамипа с НЛ, развилисьтяжелые осложнения, которых не наблюдалось при монотерапии дезипрамином в аналогичной дозе: генерализованные эпиприпадки, делирий, задержка мочи. В исследованииS.Loga и соавт. при добавлении нортриптилина к хлорпромазину развивалась ажитация, требующая прекращения лечения. В литературе имеется много сообщений оразвитии серьезных осложнений при комбинированном назначении селективных ингибиторов обратного захвата серотопина и НЛ. Так, при добавлении флуоксетинак НЛ (флуфеназин, галоперидол и др.) описаны случаи тяжелых экстрапирамидных реакций (дистопия, дис-кинезия, паркинсонизм, акатизия), злокачественногонейро-лептического синдрома. При назначении флуоксетина с пи-мозидом описаны случаи острой спутанности сознания, бра-дикардии, дневной сонливости, а срисперидоном - поздней дискинезии и гинекомастии. Описан случай развития припадков при назначении флувоксамипа с левомепромазином.
В отделе психофармакологии был проведен ретроспективный анализ частоты побочных эффектов и осложнений в 3 группах больных, лечившихся:1) АД, 2) НЛ и 3) их комбинацией. Материалом для анализа послужили данные упомянутого выше клинико-эпидемиологического исследования. Поскольку в реальнойпрактике лечение одним психотроп-пым препаратом проводят крайне редко, в анализ были включены больные, получавшие наряду с АД и НЛ транквилизаторы. Частота ихназначения в 3 группах не различалась. Часть больных 2-й и 3-й групп получала антипаркипсониче-ские препараты. Большинство больных получали трицикли-ческиеАД, и небольшая группа больных, которую анализировали отдельно, - атипичпые АД (пиразидол, тетриндол, инказан). Средние дозы препаратов при моно- иполифармакоте-рапии достоверно не различались. Чтобы уменьшить влияние фактора старения, больных старше 65 лет в данный анализ не включали.
Побочные эффекты и осложнения терапии чаще всего наблюдали во 2-й группе больных, т.е. получавших НЛ (73,3%),и реже всего — в Т -и группебольных, т.е. получавших лечение АД (41%). В 3-й группе больных побочные эффекты и осложнения наблюдали в 53, Т 96. Наиболее четкие различия междугруппами были выявлены в отношении экстрапирамидных реакций (синдром паркинсонизма, обострение поздней дискинезии, акатизия, тремор). Во 2-й группебольных, получавших терапию НЛ, частота этих осложнений составила 50% и была достоверно (р < 0,0Т) выше по сравнению с 1-й (12,8%) и 3-й (22%) группами.Эти данные указывают, что при назначении НЛ в комбинации с АД вероятность развития экстрапирамидных осложнений снижается. В основе этого эффекта могут лежать покрайней мере два возможных механизма: 1) повышение содержания допамина в синаптической щели за счет действия АД и 2) центральное холинолитическоедействие трициклических АД. В пользу первого механизма свидетельствует тот факт, что при комбинированной терапии НЛ с атипичными АД, практически лишеннымихолинолити-ческого действия, частота экстрапирамидных осложнений составила 25%, т.е. не отличалась от таковой при комбинированной терапии НЛ и трициклическихАД. Кроме того, обнаружено, что частота обострения поздней дискинезии (хронического осложнения предшествующей НЛ терапии), патогенез которойсвязывают с гиперчувствительностью постси-наптических допаминергических рецепторов, была выше в 1-й и 3-й группах больных, т.е. получавших лечение АД,по сравнению с больными, лечившимися НЛ (2,6; 6,3 и 0%). Побочные эффекты и осложнения, патогенез которых связывают с периферическим холинолитическимдействием препаратов (сухость слизистых, запор, дизурия, нарушение аккомодации), достоверно чаще встречались в группе больных, лечившихся НЛ.Скорее всего, это связано с более частым назначением центральных холинолитиков для купирования экстрапирамидных симптомов и более высокой их дозой в этойгруппе больных. Кроме того, обнаружена тенденция (р = 0,07) к меньшей частоте гемодинамических осложнений (ортостатическая гипотензия, гипотония) у больных,лечившихся АД.

**Заключение**
Назначение комбинированной терапии АД и НЛ в большинствеслучаев отражает симптоматический подход: наличие в клинической картине депрессивных и психотических симптомов рассматривается как достаточноепоказание к ее использованию. Этот подход, как правило, является наиболее характерным в повседневной врачебной практике. Однако результатыцеленаправленных иссследований с контрольными группами показывают чрезмерную упрощенность такого подхода. Судя по данным исследований, наиболее важную рольиграет не собственно наличие депрессивных и психотических симптомов в клинической картине, а характер их взаимоотношений внутри синдрома. Так, приразвитии депрессивно-бредовых состояний в рамках аффективного расстройства комбинированное лечение АД и НЛ является высокоэффективным. Напротив, прилечении острых состояний, определяющихся психотическими расстройствами с элементами депрессивных нарушений, развивающихся в рамках шизофрении ишизоаффективного расстройства, эффективной является монотерапия НЛ, а добавление АД может вести к ухудшению состояния больных. Тем не менее и врамках шизофрении, возможно, существуют состояния, при которых АД показаны. На это указывают некоторые данные об эффективности добавления АД к НЛ припостпсихотических депрессиях. Уточнение показаний к комбинированному назначению АД и НЛ требует дальнейших клинических и клинико-фармакологическихисследований.

Литература

1. Linden M., Shussler G. 1985 цит. по Незнамов Г.Г. в сб. Нейропсихотропные препараты, 1995, М., 48- 55.
2. Концевой В.А., Андрусенко М.П., Звенигородская Ю.В. и др. Синапс 1993; 4: 69- 81
3. Балткайс Я.Я. Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ, 1991, М., Медицина, 20- 29.
4. Goff D.C., Baldessarini R.J. in Drug interactions in psychiatry eds. Ciraulo D.A., Shader R.I., Greenblatt D.J., Creelman W.L. 1995, 129- 174.
5. Bazire S. Psychotropic drug directory 1999, 193- 223.
6. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов, 1995, С-П, Медицинское информационное агенство, 21- 37.
7. Potter W.Z., Manji H.K., Rudorfer M.V. in Textbook of Psychopharmacology, eds. Schatzberg A.F., Nemeroff C.B., 1998, Washington, London, American Psychiatric Press, 199- 218.
8. Chan C.H., Janisak P.G., Davis J.M. et al. J Clin Psychiat 1987; 48(5): 197- 200.
9. Spiker D.G., Dealy R.S., Hamin I. et al. J Clin Psychiat 1986; 47: 243- 5.
10. Glassman A.H., Perel J.M., Shostak M. et al. Arch Gen Psychiat 1977; 34: 197- 204.
11. Spiker D.G, Weiss J.C., Dealy R.S et al. Amer J Psychiat 1985; 142: 430- 6.
12. Rothschild A.J., Samson J.A., Bessette M.P. et al. J Clin Psychiat 1993; 54: 338- 42.
13. Exstein I., Bowers M.B. Comprehensive Psychiat. 1975; 16: 427- 34.
14. Bennett J.A., Hirschowitz J., Zemlan F. et al. Psychopharmacology (Berlin), 1984; 82: 263- 5.
15. Laux G., Koenig W., Pfaff G. Pharmacopsychiat 1988; 21: 87- 92.
16. Ackenheil M., Hippius H. 1984 цит. по Вовин Р.Я. в кн. Фармакотерапевтические основы реабилитации психически больных ред. Вовин Р.Я., Кюне Г.-Е. 1989, М., 10- 35.
17. Del Zompo M., Boccheta A., Bernardi F. et al. in Dopamine and mental depression 1990, Oxford, Pergamon Press, 177- 184.
18. Tollefson G.D., Shelton R., Tohen M. et al. European Neuropsychopharmacology, 1998, 8, suppl. 2, Abstr. Xth Congress of ECNP, 178.
19. Ostroff R.B., Nelson J.C. J Clin Psychiat 1999; 60(4): 256- 9.
20. Dufresne R.L., Kass D.J., Becker R.E. Drug Dev Res 1988; 12: 259- 66.
21. Kramer M.S., Vogel W.H., Dijonson C. et al. Arch Gen Psychiat 1989; 46: 922- 8.
22. Siris S.G., Morgan V., Fagerstrom R. et al. Arch Gen Psychiat 1987; 44: 533- 9.
23. Siris S.G., bermanzohn P.c., Mason S.E. et al. Arch Gen Psychiat 1994; 51: 109- 15.
24. Prusoff B.A., Williams D.H., Weissman M.M. Arch Gen Psychiat 1979; 36: 569- 75.
25. Silver H., Nasser A. Biol Psychiat 1992; 31: 698.
26. Thakore J.H., Berti C., Dinan T.G. Acta psychiat Scand 1996; 94(3): 194- 7.
27. Lee M.S., Kim Y.K., Lee S.K. et al. J Clin Psychopharmacol 1998; 18(5): 399- 403.
28. Salokangas R.K., Saarijarvi S., Taiminen T. et al. Acta psyciat Scand 1996; 94(3): 175- 80.
29. Nelson J.C., Jatlow P.I. Amer J Psychiat 1980; 137: 1232. Loga S. Clin Pharmacokinet 1981; 6: 454.