

Лекарственные формы препаратов, применяемых в психиатрии

Мария Валерьевна Анохина, Андрей Юрьевич Гончаренко, Владимир Леонидович Козловский
Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Владимир Леонидович Козловский, kvl1958@mail.ru

Резюме

Несмотря на богатство лекарственных форм в современной фармацевтике, у пациентов с психической патологией используют преимущественно оральные формы препаратов. **Цель:** представить состояние вопроса назначения в практике различных форм лекарственных средств. **Обсуждение:** наиболее популярны в психиатрии таблетированные формы, но и они также весьма разнообразны — от таблеток диспергируемых в ротовой полости, до таблеток, покрытых пленочной оболочкой с модифицированным высвобождением действующего вещества. Однако производители специально не подчеркивают особенности применения той или иной лекарственной формы в психиатрии. Для пациентов с хроническими психическими расстройствами при проведении длительной базовой терапии применяются парентеральные препараты с длительным сроком действия, изготовленные по современным технологиям, позволяющим контролировать высвобождение вещества в действующей суточной дозе на протяжении недель и месяцев после однократного введения. **Заключение:** применение оральных форм препаратов может иметь значение для контроля комплаентности у пациентов в стационарных условиях, а пролонгированные формы актуальны для терапии пациентов в амбулаторной практике.

Ключевые слова: лекарственные формы, лекарственные препараты, психические расстройства, эффективная терапия

Для цитирования: Анохина М.В., Гончаренко А.Ю., Козловский В.Л. Лекарственные формы препаратов, применяемые в психиатрии. *Психиатрия*. 2024;22(5):117–124. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-117-124>

TO HELP A PRACTITIONER IN PSYCHIATRY

UDC 615.45, 615.032

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-117-124>

Dosage Forms of Drugs Used in Psychiatry

Maria V. Anokhina, Andrey Yu. Goncharenko, Vladimir L. Kozlovsky
V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Vladimir L. Kozlovsky, kvl1958@mail.ru

Resume

Background: despite the wealth of dosage forms in modern pharmaceuticals, patients with mental pathology mainly use oral forms of drugs. **The aim** of article is to present the state of the art on practical administration of different drug forms in clinical psychiatry. **Method:** assessment and discussion of registered drug forms of original substances significance capable to increase the treatment effectiveness. **Results:** tablet forms are the most relevant in psychiatry, but they are also very diverse: from oral dispersible tablets to film-coated tablets with modified release of the active substance. However, manufacturers do not specifically emphasize the specifics of using a particular dosage form in psychiatry. For patients with chronic disorders, when carrying out long-term basic therapy, long-acting parenteral drugs are used, manufactured using modern technologies that make it possible to control the release of the substance in the current daily dose for weeks and a month after a single consuming. **Conclusion:** the use of oral forms of drugs may be important for monitoring compliance in patients in hospital settings, and long-acting forms are relevant for treating patients in outpatient practice.

Keywords: mental disorders, psychotropic drugs, pharmaceutical forms, therapy effectiveness

For citation: Anokhina M.V., Goncharenko A.Yu., Kozlovsky V.L. Dosage Forms of Drugs Used in Psychiatry. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):117–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-117-124>

ВВЕДЕНИЕ

Технический прогресс не оставил без внимания разработку и производство новых лекарственных форм препаратов, используемых в практике лечения пациентов с психическими расстройствами [1–3]. Довольно продолжительное время пациенты, получающие лекарственное лечение психотропными препаратами, ограничивались только простыми твердыми лекарственными формами (таблетками и драже), а жидкие формы были представлены растворами для инъекций, энтерального и ректального применения. Не получили широкого распространения в психиатрии мягкие лекарственные формы препаратов. Небольшая часть растворов для инъекций была представлена формами пролонгированного действия, разработанными на масляной основе. Однако последнее коснулось только средств антипсихотической группы.

Как известно, основная терапевтическая стратегия лечения психических расстройств связана с назначением лекарственных препаратов, обладающих психотропной активностью. До последнего времени приоритетным направлением лечения психических расстройств была разработка «новых молекул» на основе сходства химической структуры и физиологического действия с эндогенными нейрометаболитами и эталонными препаратами. Поначалу фактором, ограничивающим разработку новых препаратов, был гематоэнцефалический барьер, но было установлено, что растворимые в липоидах вещества преодолевали его также легко, как и другие гистогематические барьеры. Впрочем, высокие плазменные концентрации веществ, нерастворимых в липоидах, также могут попадать в мозг через открытые области, лишенные естественного барьера, обеспечивая функционирование систем обратной регуляции метаболизма для корректировки обменных процессов [4].

Для веществ, обладающих психотропным действием, принципиальным свойством остается их растворимость в жирах, что обеспечивает благоприятный транспорт молекул препарата в мозговую ткань и их связь с нейрохимическими мишенями.

Сейчас борьба за улучшение качества жизни пациентов идет не только на уровне открытия и разработки новых молекул (субстанций), но и на уровне совершенствования лекарственных форм для внедрения в клиническую практику препаратов с известными активными субстанциями [5]. Это особенно справедливо и для психиатрической практики, поскольку возможности разработки новых субстанций в рамках моноаминергической парадигмы в основном исчерпаны [6].

Основными лекарственными формами «психиатрических препаратов» являются те, что назначаются *per os*. Несмотря на некоторые ограничения такого способа введения (субъективное восприятие «неудачных» органолептических свойств, медленное развитие действия до физиологического ответа в отличие от других известных лекарственных форм, возможное

раздражение желудочно-кишечного тракта, кратность суточного приема и т.п.), таблетки остаются одной из самых часто применяемых лекарственных форм в психиатрической практике. Лекарственная форма способна улучшить органолептические свойства препарата (субстанции) и, кроме того, новые лекарственные формы можно рассматривать как прогрессивное направление в области фармации и фармакотерапии [7], коснувшееся лечения пациентов с психической патологией.

Всего сейчас на российском фармацевтическом рынке представлено более 40 лекарственных форм (Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации (ГРЛС), grls.rosminzdrav.ru). Считается, что правильно выбранная лекарственная форма может обеспечить максимальную выраженность терапевтического ответа. Кроме того, она при определенных ситуациях минимизирует развитие нежелательных явлений и, в зависимости от свойств носителя, ускоряет или пролонгирует фармакогенное действие. При этом круг лекарственных форм психиатрических препаратов достаточно ограничен. Несмотря на то что исследования в области фармации в мировых базах данных представлены тысячами работ, по этой теме реальные прикладные исследования в психиатрии встречаются крайне редко (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>: dosage forms, medicaments forms, psychiatria).

Целью настоящей статьи стало исследование проблемы значимости зарегистрированных лекарственных форм оригинальной субстанции для повышения эффективности психотропной терапии.

Системы доставки и лекарственные формы препаратов

В настоящее время таблетированные лекарственные формы отличаются значительным разнообразием. На современном рынке психотропных препаратов наиболее обильно представлены оральные лекарственные формы таких препаратов как вальпроевая кислота, венлафаксин, кветиапин, рисперидон, палиперидон, оланзапин, ламотриджин. Они назначаются в виде: таблеток, капсул, таблеток пролонгированного действия, таблеток покрытых пленочной оболочкой или покрытых кишечнорастворимой оболочкой, капсул кишечнорастворимых, гранул с пролонгированным высвобождением, таблеток с контролируемым высвобождением и таблеток, диспергируемых в ротовой полости. Такое «богатство» лекарственных форм для части препаратов определяется, по всей видимости, как широкими показаниями к назначению, так и маркетинговой политикой производителя. К примеру, вальпроевая кислота или ее соли могут применяться в соматической медицине: в неврологии как базовое противоэпилептическое средство, в кардиологии как препарат, обладающий антиаритмическим действием. В психиатрической практике вальпроевая кислота используется как один из базовых препаратов для лечения биполярного аффективного расстройства, а также как средство адъювантной терапии при патологии

Таблица 1. Актуальные оральные лекарственные формы и их обозначение [8, 9]
Table 1 Topical oral dosage forms and their designation [8, 9]

Аббревиатура (англ.)	Английское название	Русское название
ER, XR	Extended release	Длительное высвобождение
SR	Sustained (slow) release	Пролонгированное (замедленное) высвобождение
CR	Controlled release	Контролируемое высвобождение
CD	Controlled delivery	Контролируемая доставка
CC**	Coat-core system	Система «оболочка — ядро»
LA	Long-acting	Длительное действие
PF	Prolonged action	Пролонгированное действие
SL	Short-long form	Двухфазное высвобождение
XL	Extra-long	Сверхдлительное высвобождение
ZOK*	Zero-order kinetics	Кинетика нулевого порядка
OROS	Oral osmotic system	Пероральная осмотическая система
L-OROS	Liquid oral osmotic system	Жидкостная пероральная осмотическая система
GITS	Gastrointestinal therapeutic system	Желудочно-кишечная терапевтическая система

Примечание: * — кинетикой элиминации нулевого порядка называют такой вид элиминации, при котором скорость удаления лекарственного вещества из организма постоянна и в единицу времени элиминируется постоянное количество лекарственного вещества; ** — объединенная лекарственная форма, содержащая несколько препаратов с различными физико-химическими свойствами [10].
Notes: * — zero-order kinetics with constant removal rate and constant amount of drug eliminated from organism; ** — composite drug form contains several drugs with different physico-chemical properties.

шизофренического спектра, тревожных пароксизмальных состояниях и др. К тому же хорошо известный препарат, облаченный в новую лекарственную форму, компании проще продвигать на новом для нее фармацевтическом рынке, чем увеличивать практическое применение стандартного дженерика.

Одна из самых исторически распространенных лекарственных форм — таблетка. Сейчас эта лекарственная форма отличается особенно большим количеством разновидностей. Как известно, обычные таблетки для внутреннего применения без оболочек должны распадаться в воде за 15 минут и быстрее, а покрытые оболочкой — за 30 минут и более. В настоящее время только таблеток с модифицированным высвобождением можно выделить несколько видов (табл. 1). Наиболее вероятные различия между ними касаются показателя биодоступности (доли препарата, достигающей системного кровотока за определенное время), зависящего от системы высвобождения (доставки) субстанции, включенной в лекарственную форму. Например, таблетки с модифицированным высвобождением активной субстанции, к которым относятся лекарственные формы с пролонгированным, отсроченным (отложенным), пульсирующим и ускоренным высвобождением.

В психиатрии распространение получили диспергируемые (распадающиеся в ротовой полости) лекарственные формы (ЛФ) и формы с условно замедленным высвобождением (пролонги), характеризующиеся более медленным высвобождением субстанции, чем у лекарственных форм со стандартным высвобождением или диспергируемых при том же пути введения. Пролонгированное высвобождение достигается путем разработки специального состава и/или специальной

технологии производства. Классификация ЛФ с модифицированным (контролируемым) высвобождением активного вещества отличаются технологиями создания и механизмами высвобождения активной субстанции в определенной среде. Свойства последней определяют зависимость от используемого носителя (основы, влияющей на некоторые показатели фармакокинетики) высвобождения активной субстанции. Основные технологические процессы, лежащие в основе разработки таких лекарственных форм с модифицированным высвобождением веществ, предполагают наличие монолитных (матриксных) систем, резервуарных или мембранных и насосных (осмотических).

Лекарственная форма с отсроченным высвобождением — это форма, высвобождение действующего вещества из которой является отложенным на определенный отрезок времени после принятой дозы. Последующие показатели всасывания и метаболизма аналогичны тем, что характерны для обычной таблетки. Таблетки с модифицированным высвобождением активной субстанции следует отличать от лекарственной формы драже — исторического прообраза современных таблеток, когда активное вещество наносилось на лекарственную основу послойно, обеспечивая «условно постоянную» концентрацию высвобождаемого лекарственного вещества на пути прохождения через ЖКТ (зарегистрированы в виде драже лоразепам, тioriдазин, хлорпромазин и имипрамин).

Лекарственные формы с двухфазным высвобождением — форма (см. выше), которая сразу после приема быстро высвобождает часть дозы, обеспечивающей терапевтическую концентрацию действующего вещества в течение короткого промежутка времени. На втором этапе всасывания происходит высвобождение

оставшейся части дозы, необходимой для поддержания эффективной терапевтической концентрации действующего вещества в течение продолжительного периода.

Лекарственные формы с пульсирующим высвобождением обеспечивают порционное выделение действующего вещества через определенные интервалы времени. Иногда их называют таблетками повторного действия, при этом одна доза лекарственного вещества от другой отделяется специальным барьерным слоем. В зависимости от его состава доза вещества может освобождаться или в определенное время, или в нужном отделе желудочно-кишечного тракта. Длительность действия таблетки зависит от числа доз вещества, т.е. от числа разграничительных слоев таблетки. Таблетки поддерживающего действия более эффективны, так как обеспечивают почти постоянную концентрацию лекарственного вещества в определенный период на терапевтическом уровне. Такие таблетки получают из микрокапсул путем прессования их с применением липидов, служащих каркасом таблетки. Каркас может быть нерастворимым, такие каркасные таблетки называют дурулами (durules). В порах дурулы находятся смеси лекарственных веществ, которые освобождаются в пищеварительном тракте путем вымывания. Скорость высвобождения зависит от соотношения лекарственного и образующего каркас вещества, растворимости лекарственных веществ, пористости таблетки и способа ее получения. При приеме таких таблеток лекарственное вещество быстро освобождается из наружного слоя и в крови создается необходимая концентрация действующих веществ, которая затем поддерживается до 24 ч веществами, постепенно освобождающимися из каркасной таблетки. Таблетки с пролонгированным действием поддерживают фиксированный уровень концентрации препарата в крови и позволяют избегать пиков и спадов концентрации, которые возникают при приеме обычной таблетки.

Для препаратов, применяемых в психиатрической практике, данные о сравнительной клинической эффективности или особенностях вариативности фармакокинетических показателей между твердыми лекарственными формами производителями специально не оговариваются. Этот факт позволяет предполагать, что значимые отличия по терапевтической эффективности между отдельными твердыми и жидкими оральными лекарственными формами, содержащими одну активную субстанцию, отсутствуют, а все оральные формы можно рассматривать как взаимозаменяемые в рамках проведения длительной терапии.

Современные технологии дают возможность разработчикам создавать лекарственные формы не только управляемого пролонгированного действия, но и последовательного высвобождения отдельных нескольких субстанций из таблеток сложного состава (многослойной таблетки) [11].

Оральные лекарственные формы с модифицированным высвобождением

Механизмы проникновения и метаболизма активных веществ при приеме *per os* хорошо известны, и липофильные вещества начинают попадать в системный кровоток преимущественно из двенадцатиперстной кишки [12]. При этом препараты подвергаются пресистемному метаболизму в печени, что снижает биодоступность активной субстанции. В то же время известно, что многие препараты уже способны всасываться из ротовой полости, причем при таком пути введения пресистемный метаболизм минимален, и фактически субстанция распределяется в организме в соответствии с установленными показателями классической фармакокинетики. Однако, говоря об оральных лекарственных формах, не следует забывать о том, что общее время пассажа по ЖКТ не превышает 24 ч, что ограничивает «окно всасывания» во времени (исключение составляют субстанции, медленно метаболизируемые в печени, формирующие феномен гепатоэнтеральной циркуляции, например хлорпромазин и, вероятно, некоторые производные барбитуровой кислоты).

Итак, лекарственные формы препаратов, разработанные для скорейшего всасывания из ротовой полости, представляют собой: защечные растворы, диспергируемые таблетки и таблетки для рассасывания. Среди зарегистрированных в РФ психотропных препаратов в таких формах выпускаются ламотриджин, мидазолам, миртазапин, оланзапин, рисперидон.

Введение лекарственных средств через полость рта имеет ряд предрасполагающих к быстрому всасыванию факторов, таких как: относительно легкая проницаемость слизистой оболочки, богатый кровоток, высокая устойчивость слизистой оболочки к различным повреждениям и регенераторная способность, образование слюны. Обычно формы для полости рта представлены сублингвальными и буккальными системами доставки, которые могут использоваться как для локального действия непосредственно в полости рта, так и для системного введения. Орофарингеальное всасывание зависит от физико-химических свойств лекарственных веществ (прежде всего растворимости) и может иметь важное значение для тех препаратов, которые чувствительны к pH или имеют активный пресистемный метаболизм. В результате орофарингеального всасывания биодоступность действующего вещества может повышаться, а эффекты усиливаться и развиваться быстрее. Однако площадь всасывающей поверхности оказывается существенно меньше, чем таковая кишечника, и, соответственно, количество попадающего вещества в системный кровоток пропорционально меньше, чем при использовании энтеральных форм. Поэтому для достижения равноэффективной концентрации в плазме содержание активной субстанции в лекарственной форме должно быть выше, чем в обычных формах. Сказанное означает, что при использовании таких лекарственных форм предполагается, что при равной концентрации активной субстанции в энтеральной

или быстрорастворимой оральной форме психотропный эффект может оказаться недостаточным. Однако подобные формы при лечении психической патологии позволяют в некоторых ситуациях подойти к решению проблемы терапии «некомплаентных пациентов» [13]. Примерно сходная «фармакокинетическая ситуация» развивается и при ректальном пути введения, однако в силу понятных причин точность назначения определенной дозы препарата не гарантирована (лишь в ситуации с очисткой кишечника, препарат, введенный per rectum, создает в плазме крови контролируемые условия фармакокинетики). В современной психиатрии только диазепам зарегистрирован в форме раствора для ректального введения, хотя в XX в. подобным образом вводился не один препарат с седативным действием.

В мире существует около десятка технологий создания быстрорастворимых лекарственных форм: лиофилизация, или сухое замораживание; сухая компрессия ЛВ в виде порошка или компрессия гранул, окруженных оболочкой; использование носителей и дополнительных веществ, способствующих быстрому распаду таблетки и ускоряющих всасывание. Эти формы различаются механической устойчивостью и стабильностью, вкусовыми качествами, скоростью растворения/распада в полости рта и повышением биодоступности действующего вещества. В то же время проблема низкой комплаентности в психиатрии рассматривается как один из важнейших факторов, снижающих эффективность проводимой фармакотерапии [14, 15], и особенно актуально это для препаратов антипсихотической группы [16].

Для быстрорастворимых форм важным является маскирование вкуса субстанции. Если препарат имеет нейтральный вкус, то проблем с приверженностью пациентов возникает меньше, но если вкус неприятный, то после растворения в полости рта негативная реакция у пациента почти гарантирована. Для таких «невкусных» субстанций необходимо использование технологий с маскировкой вкуса путем добавления различных подсластителей и веществ, придающих аромат (мятный, фруктовый и т.п.). Однако следует иметь в виду, что приятный вкус лекарства у детских форм может стать фактором риска развития острых отравлений.

Казалось бы, проблема лекарственной комплаентности и стабильной биодоступности в психиатрической практике могла бы быть решена лекарственными формами на основе пленочных носителей, апплицируемых на слизистую ротовой полости, однако в психиатрической практике они не получили широкого распространения. Представляется, что все эти формы имеют значение при надлежащем контроле приема препарата, но они не могут ничего привнести в лечение на этапе проведения поддерживающей терапии.

Важно, что различные лекарственные формы с ускоренным высвобождением и их применение клинически обоснованы лишь в самом начале терапии,

когда длительность назначения лекарства не превышает времени, необходимого для установления равновесной концентрации (из организма элиминирует ровно то же количество действующего вещества, что и поступает за сутки). Для большинства психотропных препаратов этот период равняется примерно 5–7 дням. Более точно его можно определить исходя из значения показателя периода полувыведения $T_{1/2}$ (часы, сутки). Значение $T_{1/2}$, умноженное на 5, показывает, с одной стороны время, необходимое для установления равновесной концентрации препарата в плазме крови, а с другой — время полной элиминации препарата в случае прекращения лечения [17].

Таким образом, до установления равновесной концентрации вещества лекарственная форма может определять скорость развития физиологического ответа на введение конкретной дозы препарата, которая в последующем может быть и останется, а может быть будет скорректирована для длительного приема.

Лекарственные формы пролонгированного действия

Поддерживающая терапия актуальна для психически больных, особенно в ее связи с комплаентностью пациента, зачастую отказывающегося от приема препарата или «регулирующего» режимы назначения (кратность получения дозы). Пока для антипсихотиков проблема повышения комплаентности у психически больных решается путем использования инъекционных форм препаратов пролонгированного действия (см. выше).

С этой же целью назначаются масляные растворы флуфеназина, галоперидола, флупентиксола и зуклопентиксола, а также современные лекарственные формы рисперидона Конста и препараты палиперидона (ксеплион, тревикта) [18]. Первые четыре препарата — ЛФ первого поколения, два вторых относятся к современным антипсихотикам. Первые лекарственные инъекционные формы (на кунжутном масле) ассоциированы с малоконтролируемым длительным высвобождением действующей субстанции.

Масляные растворы, в которых растворены активные субстанции, являются крайне ненадежными системами контроля стабильности концентрации препарата в плазме крови. После инъекции через сутки и чуть более создается концентрационный пик вслед за которым концентрация препарата начинает снижаться, но не по законам «нулевого порядка», что в ходе длительной терапии может создавать «пульсирующий эффект», вряд ли благоприятно отражающийся на течении психического расстройства.

Современные средства продленного действия благодаря применению современных технологий в фармацевтике позволяют создавать «лекарственные микроконтейнеры» (чем меньше размер частиц контейнера, из которых происходит высвобождение действующего вещества, тем стабильнее концентрация препарата в плазме крови в течение длительного периода времени). В настоящее время уже применяются

антипсихотики, которые можно вводить один раз в три месяца, и разрабатывается шестимесячная форма.

Необходимо заметить, что лечение такими препаратами требует особой подготовки и врача, и пациента к началу терапии (разработки способов премедикации, создающих эффективные дозы насыщения препаратом за короткий период времени), и структурирования длительного мониторинга состояния пациента в течение всего периода лечения препаратом. Ключевыми моментами при переходе на современный препарат пролонгированного действия считаются подтвержденная клиническая эффективность выбранной субстанции и готовность к проведению специфических мероприятий при низкой эффективности, развитии нежелательных явлений и незапланированной отмене с учетом периода длительной элиминации.

Приходится признать, что в психиатрической практике число лекарственных форм препаратов длительного действия крайне незначительно и ограничивается только группой антипсихотиков, хотя для формирования специфического терапевтического действия при эндогенной патологии необходимо развитие устойчивого лекарственного гомеостаза (антипсихотического, анксиолитического, антидепрессивного, нейропротективного и т.п.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует подчеркнуть, что развитие специфического терапевтического действия при проведении психотропной терапии связано с постоянством концентрации препарата в ЦНС и формированием специфического лекарственного гомеостаза, который формируется на протяжении нескольких недель, а иногда и месяцев от начала лечения. При этом изменение дозы может отразиться не просто на изменении интенсивности действия, а привести к формированию полярного ответа (экзацербация психозов, инверсия аффекта). Для синаптотропных средств, влияющих на полисинaptические структуры мозга, подобные реакции известны и связаны с концентрацией препарата в мозге.

Можно предполагать, что в будущем для существующих препаратов будут разработаны дополнительные лекарственные формы. Например, сегодня достаточно популярны аэрозольные лекарственные формы, которые обеспечивают хорошую биодоступность субстанций. Однако производить эту лекарственную форму непросто, поскольку сложно добиться однородности дозирования, и разработка каждого нового аэрозоля (в том числе и назальных спреев) требует значительных усилий и времени. Сегодня на рынке есть ощутимый дефицит специальных лекарственных форм для детей и пожилых людей. Можно надеяться, что в будущем таких форм станет больше. Не исключено также, что на фармацевтическом рынке могут появиться совсем новые, пока неизвестные лекарственные формы.

Несмотря на значительный набор лекарственных форм психотропных препаратов, следует отметить, что

лишь отдельные субстанции существуют в нескольких лекарственных формах (производные тиюоксанта, галоперидол, пиперазиновые фенотиазины, палиперидон), определяющих стабильность биодоступности действующего вещества, позволяя сохранить преемственность лечения на этапе купирования остроты заболевания, становления ремиссии и перехода на этап поддерживающей терапии без изменения первично сформированного лекарственного метаболизма (лекарственные формы антипсихотиков для инъекционного введения на этапе купирующей терапии, орального — на этапе устойчивой ремиссии и пролонгированной формы для проведения поддерживающей терапии).

Таким образом, разрабатываемые лекарственные формы препаратов определяют стабильность показателя биодоступности субстанции и могут менять скорость элиминации действующего вещества.

Повышение биодоступности особо значимо для разрешения urgentных ситуаций и не имеет особого значения при проведении поддерживающей терапии, тогда как средства пролонгированного действия позволяют сохранить и стабилизировать сформированный лекарственный гомеостаз.

Очевидно также и то, что известная лекарственная субстанция, облаченная в новую оригинальную лекарственную форму, имеет больше шансов на государственную регистрацию, чем появление еще одного дженерика.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Andrew J Cutler 1, Gregory W. Mattingly Beyond the pill: new medication delivery options for ADHD. *CNS Spectr.* 2017; Dec;22(6):463–474. doi: 10.1017/S1092852916000936. Epub 2017 Jul 7.
2. Krogmann A, Peters L, von Hardenberg L, Bödeker K, Nöhles VB, Correll CU. Keeping up with the therapeutic advances in schizophrenia: a review of novel and emerging pharmacological entities. *CNS Spectr.* 2019; Aug;24(S1):38–69. doi: 10.1017/S109285291900124X. PMID: 31482779
3. Оленева ЕВ, Рывкин ПВ, Ладыженский МЯ, Мосолов СН. Ородиспергируемые лекарственные формы: возможности применения в психиатрии. *Современная терапия психических расстройств.* 2018;4:31–39. doi: 10.21265/PSYPH.2018.47.21792 Oleneva E.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskij M.Ya., Mosolov S.N. Orally Disintegrating Tablets: Potentials in Psychiatry *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]*. 2018;4:31–39. doi: 10.21265/PSYPH.2018.47.21792
4. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера / М. Бредбери; пер. с англ. В. И. Кандрора. М.: Медицина, 1983. 480 с. Bredberi M. Konceptiya gematoencefalicheskogo bar'era / M. Bredberi; per. s angl. V.I. Kandror. M.: Medicina, 1983. 480 s.

5. Мирошниченко ИИ. Роль и место фармакокинетики при разработке новых лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014;2(7):152–156.
Miroshnichenko II. Rol' i mesto farmakokinetiki pri razrabotke novykh lekarstvennykh sredstv. *Razrabotka i registratsiia lekarstvennykh sredstv*. 2014;2(7):152–156.
6. Козловский ВЛ. Кризис психофармакологии или куда ведет нейрoхимическая парадигма XX столетия? *Обзор психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева*. 2011;3:4–7.
Kozlovskii VL. Crisis in psychopharmacology, or where does the neurochemical paradigm of the XX century lead to? *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2011;3:4–7.
7. Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, Balanzá-Martínez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014 Oct;4(5):198–219. doi: 10.1177/2045125314540297. PMID: 25360245; PMCID: PMC4212490.
8. Леонова МВ. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Ч. 2. *Лечебное дело*. 2009;3:18–26.
Leonova MV. Novye lekarstvennye formy i sistemy dostavki lekarstvennykh sredstv: osobennosti peroral'nykh lekarstvennykh form. Ch. 2. *Lechebnoe delo*. 2009;3:18–26.
9. Сысueв ББ, Плетнева ИВ. Современное состояние исследований разработок в области инновационных лекарственных форм и их модификаций. *Вестник ВолгГМУ*. 2014;4(52):7–12.
Sysuev BB, Pletneva IV. Sovremennoe sostoianie issledovaniy razrabotok v oblasti innovatsionnykh lekarstvennykh form i ikh modifikatsii. *Vestnik Volg-GMU*. 2014;4(52):7–12.
10. Mebert AM, Aimé C, Alvarez GS, Shi Y, Flor SA, Lucangioli SE, Desimone MF, Coradin T. Silica core-shell particles for the dual delivery of gentamicin and rifamycin antibiotics. *J Mater Chem B*. 2016 May 14;4(18):3135–3144. doi: 10.1039/c6tb00281a. Epub 2016 Apr 18. PMID: 32263051.
11. Ковалева ЕЛ. Стандартизация фармацевтических субстанций и препаратов в лекарственной форме «таблетки». Москва: ФГУ «НЦЭСМП». 2012;287 с. ISBN 978-5-8125-1812-7
- Kovaleva EL. Standartizatsiia farmatsevticheskikh substantsiy i preparatov v lekarstvennoi forme "tabletki". Moskva: FGU "NTsESMP". 2012;287 s. ISBN 978-5-8125-1812-7
12. Ших ЕВ. Биодоступность пероральных препаратов. *РМЖ*. 2007;2:95–99.
Shikh EV. Biodostupnost' peroral'nykh preparatov. *RMJ*. 2007;2:95–99.
13. Kinon B, Hill A, Liu H, Kollack M, Walker S. Диспергируемые (растворимые во рту) таблетки оланзапина в терапии острых психозов у больных шизофренией с неудовлетворительной комплаентностью (расширенный реферат). *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2006;4:83–84.
Kinon B, Hill A, Liu H, Kollack M, Walker S. Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill non-compliant patients with schizophrenia (extended referat). *P.B. Gannushkin Psychiatry and Psychopharmacotherapy Journal*. 2006;4:83–84.
14. Лутова НБ. Комплаенс и психопатологическая симптоматика. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2012;3:59–65.
Lutova NB. Komplaiens i psikhopatologicheskaya simptomatika. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2012;3:59–65.
15. Лутова НБ, Петровская ИН, Вид ВД. Сознание болезни и комплаенс больных психозами. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2014.1:10–15.
Lutova NB, Petrovskaya IN, Vid VD. Soznanie bolezni i komplaiens bol'nykh psikhozami. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2014.1:10–15.
16. Козловский ВЛ, Лепик ОВ, Попов МЮ, Костерин ДН. Роль фармакогенного фактора в модуляции терапевтической комплаентности. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2022;56(3):8–12.
Kozlovskii VL, Lepik OV, Popov MIu, Kosterin DN. Rol' farmakogenного фактора v moduliatsii terapevticheskoi komplaientnosti. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2022;56(3):8–12.
17. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г. Кукеса. 2-е изд., перераб. М., 2004;528 с. *Klinicheskaya farmakologiya: uchebnyk / pod red. V.G. Kukesa. 2-e izd., pererab. M., 2004; 528 s.*
18. De Risio A, Lang AP. History and therapeutic rationale of long acting antipsychotics. *Curr Clin Pharmacol*. 2014 Feb;9(1):39–52. doi: 10.2174/15748847113089990057

Сведения об авторах

Мария Валерьевна Анохина, младший научный сотрудник, научно-организационный отдел, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-8707-0940>
anokhinabekhterev@yandex.ru

Андрей Юрьевич Гончаренко, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук, научно-организационный отдел, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5208-4099>
goncharenko7@yandex.ru

Владимир Леонидович Козловский, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук, научно-организационный отдел, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2972-235X>
kvl1958@mail.ru

Information about the authors

Maria V. Anokhina, Junior Researcher, Scientific and Organizational Department, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-8707-0940>
anokhinabekhterev@yandex.ru

Andrey Yu. Goncharenko, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Scientific and Organizational Department, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5208-4099>
goncharenko7@yandex.ru

Vladimir L. Kozlovsky, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Scientific and Organizational Department, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2972-235X>
kvl1958@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare about no conflict of interests.

Дата поступления 12.04.2024 Received 12.04.2024	Дата рецензирования 06.08.2024 Revised 06.08.2024	Дата принятия 28.08.2024 Accepted for publication 28.08.2024
--	--	---