

УДК 616.89; 615.03

Результаты проведения терапевтического лекарственного мониторинга галоперидола у пациентов с алкогольными психозами и шизофренией

Results of Therapeutic Drug Monitoring of Haloperidol in Patients with Alcoholic Psychosis and Schizophrenia

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-2-23-28>

Баймеева Н.В.¹, Застрожин М.С.^{2,3}, Сычев Д.А.², Каледа В.Г.¹, Мирошниченко И.И.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия

³ Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы, Россия

Baymееva N.V.¹, Zastrozhin M.S.^{2,3}, Sychev D.A.², Kaleda V.G.¹, Miroshnichenko I.I.¹

¹ FSBSI «Mental Health Research Centre» Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education Ministry of Health Russian Federation, Moscow, Russia

³ Moscow Research and Practical Centre for Narcology of the Department of Public Health, Moscow, Russia



Целью исследования являлось проведение терапевтического лекарственного мониторинга в двух группах пациентов с различной нозологией (шизофрения и алкогольный психоз), принимающих галоперидол (ГАЛ) в различных лекарственных формах, оценка распределения концентрации ГАЛ относительно терапевтического диапазона, сравнение данных отношений концентрации к дозе и выработка рекомендаций для осуществления персонализированной фармакотерапии пациентов этих групп.

Материал и методы: в ходе исследования применялись клинико-патологические и психометрические подходы. Концентрацию галоперидола определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с хромато-масс-спектрометрией. Группа А — больные с острым приступом шизофрении мужского пола (ср. возраст 30,02 ± 6,9 года), к группе В относились пациенты с алкогольным психозом мужского пола (ср. возраст 40,54 ± 9,34 года). Группу В разделили на подгруппы, часть пациентов принимала таблетированную форму ГАЛ, часть получала терапию в виде инфузий. Критерием невключения был лишний вес и наличие инфекционных заболеваний (ВИЧ, гепатит, заболевания печени). Критерием включения было подписанное добровольное информированное согласие и соответствующий диагноз. Сопутствующая терапия в группах А и В была различной.

Результаты: в группе А показатели измеренных концентраций находились в субтерапевтическом диапазоне — 18,2%, терапевтическом — 54,5%, условно-токсическом диапазоне — 27,3%.

В группе В — для инфузионной формы приема ГАЛ в субтерапевтической диапазоне находились 51,6% показателей измеренных концентраций, в терапевтическом диапазоне — 48,4%, в условно-токсическом — 0%; для таблетированной формы распределение было следующим — 69,2% в субтерапевтическом диапазоне, 30,8% — в терапевтическом диапазоне, в условно-токсическом диапазоне не было зарегистрировано показателей концентраций.

Заключение: достоверное различие в значении нормированных концентраций при сравнении показателей из группы больных шизофренией и больных группы В, принимавших таблетированную форму, позволяет сделать вывод, что существенное влияние на биотрансформацию ГАЛ может оказывать комедикация индуктором изофермента С3А4 цитохрома Р450 — карбамазепином, в то время как в группе А сопутствующая терапия включала в себя атипичные антипсихотики, не оказывающие влияние на этот фермент.

Ключевые слова: терапевтический лекарственный мониторинг; галоперидол; шизофрения; алкогольные психозы.

Для цитирования: Баймеева Н.В., Застрожин М.С., Сычев Д.А., Каледа В.Г., Мирошниченко И.И. Результаты проведения терапевтического лекарственного мониторинга галоперидола у пациентов с алкогольными психозами и шизофренией. *Психиатрия*. 2019;17(2):23–28.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16-15-00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований».

Конфликт интересов отсутствует

The purpose of the study: was to conduct therapeutic drug monitoring in two groups of patients with different nosology (schizophrenia and alcoholic psychosis) taking haloperidol (HAL) in different drug forms, evaluate the distribution of HAL concentrations relative to the therapeutic range, compare the concentration-dose ratio data and make recommendations for personalized pharmacotherapy patients of these groups.

Material and methods: During this study, clinical, pathological and psychometric approaches were used. The concentration of haloperidol was determined by high-performance liquid chromatography in combination with mass-spectrometry. Group A — male patients whose age were 30,02 ± 6,9 years; group B also included male patients whose age were 40,54 ± 9,34 years. Group B was divided into subgroups, where some patients took tablet form of GAL, whereas others received therapy in the form of infusions. The exclusion criterion was overweight and the presence of infectious diseases (HIV, hepatitis, liver disease). Inclusion criteria were a signed voluntary informed consent, clinical diagnosis and the absence of somatic diseases. Concomitant therapy in groups A and B was different.

Results: In group A, indicators of measured concentrations were in the subtherapeutic range — 18,2%, therapeutic — 54,5%, conditionally toxic range — 27,3%. In group B — for the infusion form of HAL in the subtherapeutic range were 51,6% of the measured concentrations, in the therapeutic range — 48,4%, in the conditionally toxic — 0,0%; for the tablet form, the distribution was as follows — 69,2% in the subtherapeutic range, 30,8% in the therapeutic range, in the conditionally toxic range no concentration indicators were recorded.

Conclusion: This study has shown a significant difference between normalized concentrations when comparing indicators from the group of patients with schizophrenia to the patients from the group B, who took the tablet form. That observation allows us to conclude that significant effect on the biotransformation of GAL can have a comedic effect from inducer of the C3A4 isoform of the cytochrome R450 — carbamazepine, while the concomitant therapy in the group A included atypical antipsychotics that did not affect this enzyme.

Keywords: therapeutic drug monitoring, haloperidol, schizophrenia, alcoholic psychoses.

For citation: Baymeeva N.V., Zastrozhin M.S., Sychev D.A., Kaleda V.G., Miroshnichenko I.I. Results of Therapeutic Drug Monitoring of Haloperidol in Patients with Alcoholic Psychosis and Schizophrenia. *Psychiatry*. 2019;17(2):23–28.

There is no conflict of interest

На сегодняшний день терапевтический лекарственный мониторинг является необходимым инструментом для проведения эффективной фармакотерапии. Это особенно актуально для лекарственных средств, имеющих дозозависимые нежелательные явления, нелинейную фармакокинетику, узкий терапевтический коридор, как в случае нейролептиков. Это важно также для установления самого факта приема ЛС больным, чтобы проверить комплаентность, соблюдение врачебных предписаний. К подобным лекарственным средствам относится типичный антипсихотический препарат галоперидол.

Галоперидол (ГАЛ) (4-[4-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-1-(4-фторфенил)-1-бутанон лактат или деканоат) — типичный антипсихотический препарат, назначаемый пациентам, страдающим шизофренией (F20 по МКБ-10) [1], и для купирования психозов, вызванных приемом алкоголя в течение длительного времени (F10.2 по МКБ-10) [2]. Биодоступность (F) таблетированной формы ГАЛ порядка 60%, хорошо связывается с белками крови — 92%. T_{max} при приеме таблетированной формы 3–6 ч, при внутримышечном введении — 10–20 мин. $T_{1/2}$ *per os* составляет 12–37 ч, при внутримышечном введении — 17–25 ч, при внутривенном введении — 10–19 ч [3].

ГАЛ метаболизируется в печени с характерным эффектом первого прохождения посредством ферментов системы цитохромов CYP450: CYP3A4 (с образованием 4-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1-пиперидина, 4-(4-хлорфенил)-1-[4-(4-фторфенил)-4-оксобутил]-пиридиния и других производных пиридиния), CYP1A2 (образуется фторбензоилпропионовая кислота), а также CYP2D6, также ГАЛ биотрансформируется посредством глюконозилтрансфераз. Образующиеся метаболиты фармакологической активностью не обладают [4].

В работе [5] отмечается, что ГАЛ подвергается окислительному расщеплению углеродной цепи, образуя неактивные фторфенильные и пиперидиновые метаболиты. Дополнительный метаболический путь включает восстановление кето-группы на боковой цепи до спирта, в результате чего образуется соединение (укороченный галоперидол), обладающее антипсихотической активностью (около 25% от исходного соединения). Другие идентифицированные метаболиты — 4-фтор-

бензолпропионовая кислота и 4-фторфенилацелуроновая кислота. Также авторами было выяснено на клеточной культуре человека, что CYP3A4 катализирует превращение ГАЛ до ГАЛ-1,2,3,6-тетрагидропиридина, уже это соединение далее метаболизируется до иона [ГАЛ-пиридиния]⁺ посредством CYP3A4 и CYP2D6 в равной степени. Система ферментов цитохромов CYP3A4 и CYP2D6 вызывает N-деалкилирование ГАЛ, а CYP3A4 еще и укороченного ГАЛ и этим же цитохромом вызывается обратное окисление укороченного ГАЛ до ГАЛ.

На уровень концентрации ГАЛ в крови могут влиять как индукторы (карбамазепин) так и ингибиторы (флувоксамин) цитохромов печени. Сочетанная терапия также должна учитываться при дозировании ГАЛ, например она потенцирует побочные эффекты агониста, увеличивает интервал QT при сочетании с зуклопентиксолом [4].

При фармакотерапии вышеописанных заболеваний (алкоголизм, шизофрения) могут возникать в том числе и дозозависимые побочные эффекты, поэтому целесообразным является контролирование концентрации ГАЛ в плазме/сыворотке крови пациента посредством процедуры терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

Целью проведенного исследования являлось сравнение данных, полученных при проведении процедуры ТЛМ в двух группах пациентов с разными диагнозами (соответственно алкогольным психозом и шизофренией), принимающих ГАЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Терапевтический лекарственный мониторинг проводился больным ($n = 41$) шизофренией (F.20 по МКБ-10), госпитализированным в остром психотическом состоянии в клинику ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Из них 17 больных были с первым приступом шизофрении, 24 пациента — с повторными. Группу В ($n = 70$) составили больные, страдающие алкогольной зависимостью и психозами (острый алкогольный психоз) и находившиеся на стационарном лечении в Московском научно-практическом центре наркологии Департамента здравоохранения города Москвы. Соответствующие разрешения локальных этических коми-

тетов были получены. Одной из основных составляющих фармакотерапии и в той и другой группе был ГАЛ.

На всех пациентов заводилась карта проведения ТЛМ, в которой отмечались шифр пациента, демографические данные, лабораторные анализы, сопутствующие заболевания, проводимая фармакотерапия, а также отмечалось время приема последней дозы препарата и время забора крови для процедуры ТЛМ.

Пробы для проведения ТЛМ отбирали венепункцией в вакуумные пробирки с K_3 ЭДТА после 5-дневной терапии ГАЛ (внутри в виде таблеток или путем инфузии) до введения очередной дозы препарата, натошак. Промежуток времени составлял более пяти периодов полувыведения ГАЛ, достаточный для установления стационарной концентрации препарата. Кровь центрифугировали на центрифуге с охлаждением, отбирали плазму в пластиковые одноразовые пробирки на 1,5 мл и замораживали при -20 °С, передавали в лабораторию для проведения анализа.

Все пациенты были мужского пола, средний возраст в группе А составил $30,02 \pm 6,9$ года, в группе В (подгруппы 1 и 2) — $40,54 \pm 9,34$ года. Пациенты группы А систематический прием алкоголя отрицали. Курящие пациенты выкуривали в среднем 10 сигарет в день. Серьезными соматическими заболеваниями, такими как СПИД, ВИЧ, сифилис, гепатиты, ожирение, пациенты обеих групп не страдали.

В группе А сопутствующую терапию составляли в основном антипсихотические препараты, в группе В прием ГАЛ сочетали с карбамзепином.

Методика определения ГАЛ для целей терапевтического лекарственного мониторинга методом ВЭЖХ-МС-МС в плазме крови.

Для приготовления калибровочных стандартов (St) и образцов контроля качества (QC) готовили стоковые растворы последовательным растворением навески

субстанции препарата в метаноле с последующим разбавлением до нужных концентраций.

Для построения калибровочной зависимости применяли калибровочные стандарты 0,5, 1, 1,25, 2,5, 5, 10, 25, 50 нг/мл, образцы контроля качества (QC) 1,5 нг/мл (Low QC), 7,5 нг/мл (Medium QC) и 12,5 нг/мл (High QC). В качестве внутреннего стандарта применяли анастрозол, концентрация в пробах которого составляла 10 нг/мл.

Образцы готовили методом жидкостной экстракции метил-третбутиловым эфиром с предварительным подщелачиванием пробы 1,5 М раствором гидроксида натрия. В пробирку на 5 мл вносили 500 мкл плазмы анализируемого образца, добавляли 50 мкл метанола (для компенсации объема) и 2 мл метил-третбутилового эфира. Экстрагировали на горизонтальном шейкере в течение 15 мин, затем образцы центрифугировали и помещали на -80 °С, сливали органический слой в пробирку для выпаривания, испаряли на концентраторе и перерастворяли в 250 мкл подвижной фазы.

Образцы анализировали на жидкостном хроматографе Agilent 1200 сопряженном с масс-детектором Agilent 6410-2A (США).

Условия хроматографического анализа — стационарная фаза колонка Zorbax SB-C18 (размер частиц 5 мкм, 150 мм × 4,6 мм, Agilent США). Подвижная фаза А — 0,2% муравьиная кислота в воде, В — ацетонитрил. Градиент начинался с 60% фазы А и до 98% В, скорость 0,6 мл/мин. Температура колонки 30 °С. Объем вводимого образца 5 мкл. Общее время разгонки 7 мин.

Условия масс-спектрометрического определения — детектор (электроспрей ESI) работал в режиме положительной ионизации MRM, напряжение на капилляре равно 4 кВ, температура осушающего газа — 300 °С, поток азота — 7 L/min (N_2), давление на небулай-

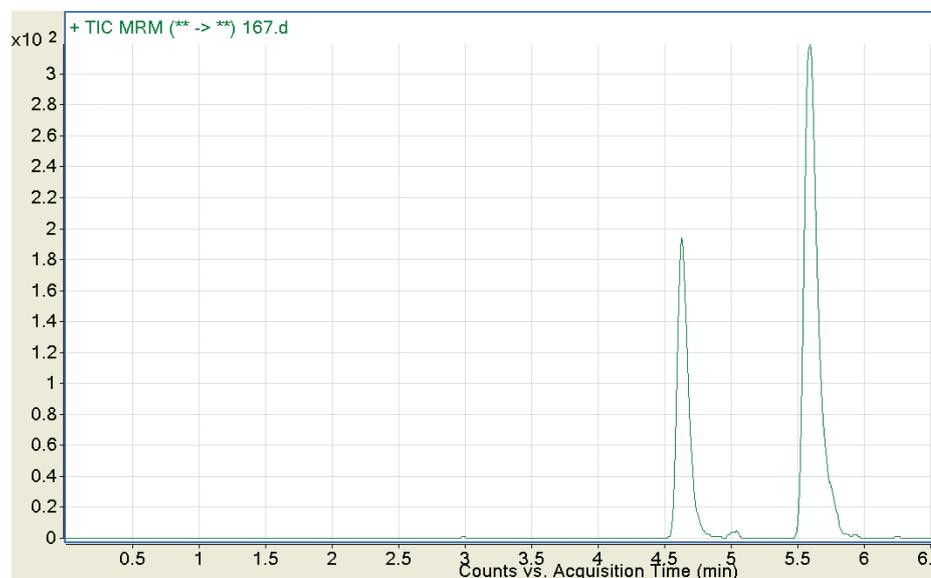


Рис. 1/Figure 1. Хроматограмма галоперидола (время выхода 4,6 мин) и ВС (время выхода 5,7 мин) в плазме крови пациента под шифром 167/Chromatogram of haloperidol (retention time 4,6 minutes) and IS (retention time 5,7 minutes) in the patient's blood plasma under the cipher 167

зере 30 psi. Детектор фиксировал следующие MRM-переходы 294,2 → 225,1 для анастозола и 376,2 → 165,0 для ГАЛ, напряжение на фрагменторе 130В для двух аналитов, энергия столкновения 30 и 25В.

Время выхода ГАЛ при данных условиях — 4,64 ± 0,2 мин, внутреннего стандарта — 5,75 ± 0,2 мин. Типичная хроматограмма представлена на рис. 1.

Методика соответствовала всем требованиям, предъявляемым к аналитическим методам FDA, калибровочная зависимость была линейна в диапазоне 0,5–50 нг/мл, точность (коэффициент вариации, CV, %) для образцов контроля качества не превышал 15% и правильность (*accuracy*) была в пределах 85–115% для всех QC внутри и между аналитическими сериями. Степень извлечения ГАЛ была порядка 80%, матричный эффект особого влияния не оказывал.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATA (version 12.1) и Excel.

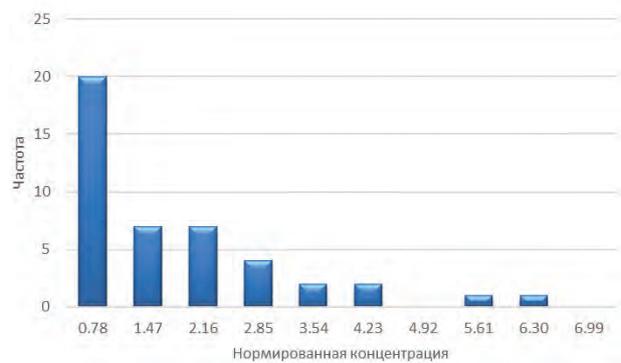


Рис. 2/Figure 2. Гистограмма распределения отношения концентрации галоперидола к дозе с поправкой на биодоступность в группе А/Histogram of the distribution of the ratio of the concentration of haloperidol to the dose, adjusted for bioavailability in group A

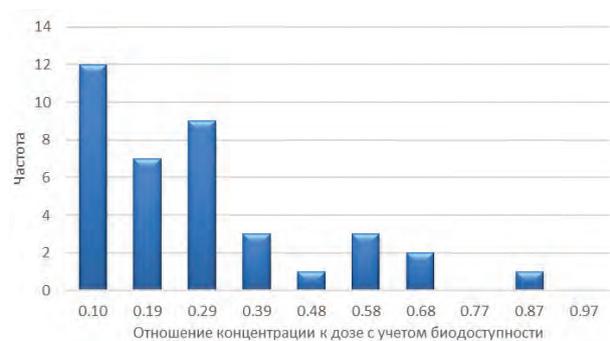


Рис. 3/Figure 3. Гистограмма распределения отношения концентрации галоперидола к дозе с поправкой на биодоступность в группе В, принимавших таблетированную форму галоперидола/Histogram of the distribution of the ratio of the concentration of haloperidol to the dose, adjusted for bioavailability in group B, taking the tablet form of haloperidol

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полная информация об изучаемых случайных величинах содержится в распределении вероятностей. Оценкой истинного распределения вероятностей является гистограмма распределения, построенная по выборочным данным. На рис. 2, 3 и 4 приведены гистограммы распределения для группы больных с шизофренией из группы А (см. рис. 2), группы больных алкоголизмом, принимавших ГАЛ в виде таблеток (см. рис. 3), и группы больных алкоголизмом, принимавших ГАЛ в виде инфузии (см. рис. 4).

В группе А медиана средней суточной дозы (D) составила 15 мг, 25-й и 75-й перцентили (здесь и далее) соответственно (7,14; 20), медиана стационарной концентрации (C_{ss}) составила 9,98 нг/мл (3;20), медиана отношения стационарной концентрации к дозе с поправкой на биодоступность (C_{ss}/(D*F)) составила 1,04 (0,6; 2,25).

В группе В медиана D равнялась 5 мг (3;6), медиана C_{ss}=1,45 нг/мл (0,6; 2,53), медиана отношения C/(D*F) составила 0,24 (0,08; 0,49).

Как можно видеть на рис. 2, 3 и 4, распределения имеют асимметричный характер. Проверка на нор-

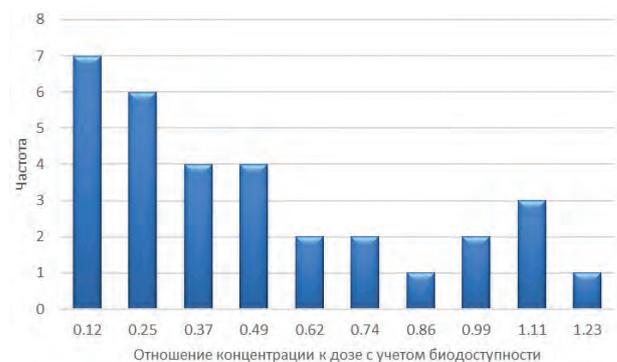


Рис. 4/Figure 4. Гистограмма распределения отношения концентрации к дозе с поправкой на биодоступность в группе В (инфузия)/Histogram of the concentration-dose ratio, adjusted for bioavailability in group B (infusion)



Рис. 5/Figure 5. Распределение концентраций ГАЛ в группах относительно терапевтического диапазона/Distribution of HAL concentrations in groups relative to the therapeutic range

Таблица 1/Table 1

Данные описательной статистики отношения C/D ГАЛ и результат проверки выборок на однородность для групп А и В, принимавших ГАЛ в виде таблеток/Data descriptive statistics of the C/D HAL and the result of checking the homogeneity of samples for groups A and B, who took HAL in the form of tablets

Статистика/Statistics*	Группа А/Group A	Группа В/Group B
	n = 44	n = 38
Среднее	1,46	0,232
Стандартная ошибка	0,213	0,034
Медиана	0,963	0,185
Стандартное отклонение	1,412	0,211
Дисперсия выборки	1,99	0,045
Экссесс	2,79	1,083
Асимметричность	1,65	1,22
Минимум	0	0
Максимум	6,3	0,87

* У-тест Уилкоксона–Манна–Уитни $p < 0,0001$.

мальности при помощи теста Шапиро–Уилка показала, что все эти три распределения отличаются от нормального.

В табл. 1 приведены данные описательной статистики по нормированной концентрации ГАЛ в группах А и В и результаты сравнения этих групп при помощи непараметрического критерия Уилкоксона–Манна–Уитни.

Из этой таблицы видно, что эти группы пациентов имеют статистически значимое различие (достигнутый уровень значимости для Уилкоксона–Манна–Уитни теста Р-значение $< 0,0001$)

Оценку относительно терапевтического диапазона (2–17 нг/мл) проводили, опираясь на литературные данные [6]. Субтерапевтическим диапазоном считали концентрации ниже 2 нг/мл, условно-токсическим — выше 17 нг/мл, подозрением на некомплаентность считали состояние при концентрации в сыворотке больного ГАЛ ниже предела количественного определения.

В группе А показатели измеренных концентраций находились в субтерапевтическом диапазоне — 18,2%, терапевтическом — 54,5%, условно-токсическом диапазоне — 27,3%.

В группе В — для инфузионной формы приема ГАЛ в субтерапевтическом диапазоне находились 51,6% показателей измеренных концентраций, в терапевтическом диапазоне — 48,4%, в условно-токсическом — 0%; для таблетированной формы распределение было

Таблица 2/Table 2

Данные описательной статистики отношения C/D ГАЛ и результат проверки выборок на однородность для группы В, принимавших ГАЛ в виде инфузии или в виде в виде таблеток/The data of descriptive statistics of the C/D HAL ratio and the result of checking the homogeneity of the samples for group B who took the HAL in the form of an infusion or in the form of tablets

Статистика/Statistics*	Группа В/Group B	
	Инфузия/Infusional	Таблетки/Per os
	n = 32	n = 38
Среднее	0,44	0,23
Стандартная ошибка	0,06	0,03
Медиана	0,35	0,19
Стандартное отклонение	0,36	0,21
Дисперсия выборки	0,13	0,04
Экссесс	-0,93	1,08
Асимметричность	0,57	1,22
Минимум	0	0
Максимум	1,11	0,87

* У-тест Уилкоксона–Манна–Уитни $p > 0,0001$.

следующим: 69,2% — в субтерапевтическом диапазоне, 30,8% — в терапевтическом диапазоне, в условно-токсическом диапазоне не было зарегистрировано показателей концентраций. Графически распределение концентраций относительно терапевтического диапазона для ГАЛ представлено на рис. 5.

Выводы

C_{ss} в группе В, в основном ниже терапевтического диапазона для ГАЛ, который составляет 2–17 нг/мл, в группе А значение C_{ss} в диапазоне терапевтической концентрации. Достоверное различие в значении нормированных концентраций при сравнении показателей из группы больных шизофренией и больных группы В, принимавших таблетированную форму, позволяет сделать вывод, что существенное влияние на биотрансформацию ГАЛ может оказывать комедикация индуктором изофермента С3А4 цитохрома Р450 — карбамазепином, в то время как в группе А сопутствующую терапию представляли атипичные антипсихотики, не оказывающие влияние на этот фермент. Также проверка выборки группы В на однородность говорит о том, что показатели нормированных концентраций больных, принимавших таблетированную форму ГАЛ и лекарство в виде инфузии, не принадлежат одной генеральной совокупности.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Andrade C. Antipsychotic drugs in schizophrenia: relative effects in patients with and without treatment resistance. *J. Clinical Psychiatry*. 2016;77(12):1656–1660. <https://DOI.org/10.4088/jcp.16f11328>
2. Junghanns K, Wetterling T. Alcohol withdrawal and its major complications. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2017;85(3):163. [https:// DOI.org/10.1055/s-0043-103052](https://DOI.org/10.1055/s-0043-103052).
3. Tyler MW, Zaldivar-Diez J, Haggarty SJ. Classics in chemical neuroscience: Haloperidol. *ACS chemical neuroscience*. 2017;8(3):444–453. [https:// DOI.org/10.1021/acscchemneuro.7b00018](https://DOI.org/10.1021/acscchemneuro.7b00018).
4. Van der Weide K, van der Weide J. The influence of the CYP3A4* 22 polymorphism and CYP2D6 polymorphisms on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, pimozide, and risperidone in psychiatric patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2015;35(3):228–236. <https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000000319>.
5. Мирошниченко ИИ. Рациональное дозирование и мониторинг лекарственных средств. М.: Издательство «Медицинское информационное агентство». 2011:416. [Miroshnichenko II. Rational dosing and monitoring of drugs. M.: Medical Information Agency. 2011:416. (In Russ.)].

Информация об авторах

Баймеева Наталья Викторовна, научный сотрудник, лаборатория фармакокинетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

E-mail: baymeeva_n@mail.ru

Застрожин Михаил Сергеевич, кандидат медицинских наук, кафедра наркологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

E-mail: rudnmed@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

E-mail: dimasychev@mail.ru

Каледа Василий Глебович, доктор медицинских наук, отдел по изучению эндогенных психозов и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

E-mail: kaleda-vg@yandex.ru

Мирошниченко Игорь Иванович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией фармакокинетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

E-mail: igormir@psychiatry.ru

Information about the authors

Natalia V. Baymeeva, researcher, pharmacokinetics laboratory, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

E-mail: baymeeva_n@mail.ru

Mikhail S. Zastrozhin, Cand. of Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health Russian Federation; Moscow Research and Practical Centre for Narcology of the Department of Public Health, Moscow, Russia

E-mail: rudnmed@yandex.ru

Dmitri A. Sychev, correspondent member RAS, professor, Dr. of Sci. (Med.), head of Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

E-mail: dimasychev@mail.ru

Vasilyi G. Kaleda, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of endogenous mental disorders and affective states, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

E-mail: kaleda-vg@yandex.ru

Igor I. Miroshnichenko, Dr. of Sci. (Med.), head of laboratory of pharmacokinetic, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

E-mail: igormir@psychiatry.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Баймеева Наталья Викторовна/Natalia V. Baymeeva

E-mail: baymeeva_n@mail.ru