

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391215 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.16

(22) Дата подачи заявки
2021.10.21

(51) Int. Cl. *A61K 31/675* (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(54) ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПСИЛОЦИБИНУ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА СИОЗС

(31) 63/094,624

(32) 2020.10.21

(33) US

(86) PCT/EP2021/079287

(87) WO 2022/084480 2022.04.28

(71) Заявитель:

КОМПАСС ПАТФАЙНДЕР
ЛИМИТЕД (GB)

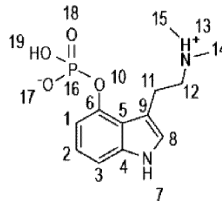
(72) Изобретатель:

Хики Молли Табита (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены способы лечения пациента, нуждающегося в этом, включающие совместное введение пациенту терапевтически эффективной дозы псилоцибина и одного или более бензодиазепинов. В настоящем изобретении также предложены способы сокращения периода вымывания СИОЗС у пациентов перед введением терапии псилоцибином.



Псилоцибин

$C_{12}H_{17}N_2O_4P$
Точная масса: 284,09
Мол. Масс. 284,25

202391215

A1

A1

202391215

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577601EA/055

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПСИЛОЦИБИНУ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА СИОЗС

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет согласно заявке на патент США No. 63/094,624, поданной 21 октября 2020, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Психоделики демонстрируют значительные перспективы в лечении ряда психиатрических заболеваний. Современные рекомендации по применению психоделиков рекомендуют пациентам, принимающим хронические селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), прекратить прием СИОЗС как минимум на 2 недели до начала терапии псилоцибином, в связи с наблюдаемым влиянием СИОЗС на чувствительность к псилоцибину. Это подвергает пациентов риску, поскольку они не имеют фармакологической поддержки в течение этого периода «вымывания» и подвержены симптомам отмены СИОЗС. Следовательно, необходимо сократить этот период вымывания, чтобы пациенты, которым требуется терапия псилоцибином, были лишены поддержки на более короткий срок, что снизит риск для пациента, улучшит его самочувствие и повысит соблюдение пациентом режима лечения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[3] В настоящем изобретении предложены способы сокращения периода вымывания СИОЗС у пациентов перед введением терапии псилоцибином.

[4] В данном документе предложен способ введения псилоцибина субъекту, нуждающемуся в этом, где до введения псилоцибина субъект находился на схеме терапии селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС), включающий: а) прекращение терапии СИОЗС за 1-35 дней до введения псилоцибина; б) введение субъекту одного или более бензодиазепинов по меньшей мере один раз в день, начиная по меньшей мере за 1-35 дней до введения псилоцибина; и введение субъекту псилоцибина.

[5] В некоторых вариантах осуществления терапию СИОЗС прекращают в течение периода титрования, при этом в течение периода титрования дозу СИОЗС уменьшают от поддерживающей дозы до прекращения приема.

[6] В некоторых вариантах осуществления один или более бензодиазепинов вводят в течение периода титрования СИОЗС.

[7] В некоторых вариантах осуществления один или более бензодиазепинов вводят после прекращения приема СИОЗС.

[8] В некоторых вариантах осуществления один или более бензодиазепинов вводят до периода титрования СИОЗС.

[9] В некоторых вариантах осуществления терапию СИОЗС прекращают

незамедлительно, при этом незамедлительное прекращение приема СИОЗС не включает период титрования.

[10] В некоторых вариантах осуществления один или более бензодиазепинов вводят после прекращения терапии СИОЗС.

[11] В некоторых вариантах осуществления один или более бензодиазепинов вводят перед прекращением терапии СИОЗС.

[12] В некоторых вариантах осуществления терапию СИОЗС прекращают за 29-35 дней до введения псилоцибина, а один или более бензодиазепинов вводят за 1-28 дней до введения псилоцибина.

[13] В некоторых вариантах осуществления терапию СИОЗС прекращают за 22-35 дней до введения псилоцибина, а один или более бензодиазепинов вводят за 1-21 день до введения псилоцибина.

[14] В некоторых вариантах осуществления терапию СИОЗС прекращают за 15-35 дней до введения псилоцибина, а один или более бензодиазепинов вводят за 1-14 дней до введения псилоцибина.

[15] В некоторых вариантах осуществления терапию СИОЗС прекращают за 8-35 дней до введения псилоцибина, а один или более бензодиазепинов вводят за 1-7 дней до введения псилоцибина.

[16] В некоторых вариантах осуществления терапию СИОЗС прекращают за 29-35 дней до введения псилоцибина, а один или более бензодиазепинов вводят по меньшей мере за 35 дней до введения псилоцибина.

[17] В некоторых вариантах осуществления терапию СИОЗС прекращают за 22-35 дней до введения псилоцибина, а один или более бензодиазепинов вводят по меньшей мере за 35 дней до введения псилоцибина.

[18] В некоторых вариантах осуществления терапию СИОЗС прекращают за 15-35 дней до введения псилоцибина, а один или более бензодиазепинов вводят по меньшей мере за 35 дней до введения псилоцибина.

[19] В некоторых вариантах осуществления терапию СИОЗС прекращают за 8-35 дней до введения псилоцибина, а один или более бензодиазепинов вводят по меньшей мере за 35 дней до введения псилоцибина.

[20] В некоторых вариантах осуществления терапию СИОЗС прекращают за 1-35 дней до введения псилоцибина, а один или более бензодиазепинов вводят за 1-28 дней до введения псилоцибина.

[21] В некоторых вариантах осуществления терапию СИОЗС прекращают за 1-35 дней до введения псилоцибина, а один или более бензодиазепинов вводят за 1-14 дней до введения псилоцибина.

[22] В некоторых вариантах осуществления терапию СИОЗС прекращают за 1-35 дней до введения псилоцибина, а один или более бензодиазепинов вводят за 1-7 дней до введения псилоцибина.

[23] В некоторых вариантах осуществления терапию СИОЗС прекращают за 1-28

введения псилоцибина.

[37] В некоторых вариантах осуществления поддерживающую суточную дозу СИОЗС снижают по меньшей мере на около 10% каждые три-четыре дня.

[38] В некоторых вариантах осуществления поддерживающую суточную дозу СИОЗС снижают по меньшей мере на около 25% каждые три-четыре дня.

[39] В некоторых вариантах осуществления поддерживающую суточную дозу СИОЗС снижают по меньшей мере на около 50% каждые три-четыре дня.

[40] В некоторых вариантах осуществления поддерживающую суточную дозу СИОЗС снижают по меньшей мере на около 10% каждую неделю.

[41] В некоторых вариантах осуществления поддерживающую суточную дозу СИОЗС снижают по меньшей мере на около 25% каждую неделю.

[42] В некоторых вариантах осуществления поддерживающую суточную дозу СИОЗС снижают по меньшей мере на около 50% каждую неделю.

[43] В некоторых вариантах осуществления поддерживающую суточную дозу СИОЗС снижают по меньшей мере на около 10% раз в две недели.

[44] В некоторых вариантах осуществления поддерживающую суточную дозу СИОЗС снижают по меньшей мере на около 25% раз в две недели.

[45] В некоторых вариантах осуществления поддерживающую суточную дозу СИОЗС снижают по меньшей мере на около 50% раз в две недели.

[46] В некоторых вариантах осуществления снижение поддерживающей суточной дозы СИОЗС начинают за 1-16 недель до введения псилоцибина.

[47] В некоторых вариантах осуществления снижение поддерживающей суточной дозы СИОЗС начинают за 1-12 недель до введения псилоцибина.

[48] В некоторых вариантах осуществления снижение поддерживающей суточной дозы СИОЗС начинают за 1-8 недель до введения псилоцибина.

[49] В некоторых вариантах осуществления снижение поддерживающей суточной дозы СИОЗС начинается за 1-4 недель до введения псилоцибина.

[50] В некоторых вариантах осуществления снижение поддерживающей суточной дозы СИОЗС начинают за 1-2 недель до введения псилоцибина.

[51] В некоторых вариантах осуществления прием СИОЗС прекращают за 14 дней до введения псилоцибина.

[52] В некоторых вариантах осуществления период титрования СИОЗС включает:

а) введение субъекту 60-90% от поддерживающей дозы субъекта одного или более СИОЗС в течение 21-35 дней до введения псилоцибина; б) введение субъекту 40-60% от поддерживающей дозы субъекта одного или более СИОЗС в течение 14-20 дней до введения псилоцибина; с) введение субъекту 25-40% от поддерживающей дозы субъекта одного или более СИОЗС в течение 7-13 дней до введения псилоцибина; и d) введение субъекту 5-25% от поддерживающей дозы субъекта одного или более СИОЗС в течение 1-6 дней до введения псилоцибина.

[53] В некоторых вариантах осуществления период титрования СИОЗС включает:

а) введение субъекту 60-90% от поддерживающей дозы субъекта одного или более СИОЗС в течение 21-35 дней до введения псилоцибина; б) введение субъекту 30-60% от поддерживающей дозы субъекта одного или более СИОЗС в течение 14-20 дней до введения псилоцибина; с) введение субъекту 5-30% от поддерживающей дозы субъекта одного или более СИОЗС в течение 7-13 дней до введения псилоцибина; и d) прекращение терапии СИОЗС за 6 дней до введения псилоцибина.

[54] В некоторых вариантах осуществления СИОЗС выбран из группы, состоящей из циталопрама, эсциталопрама, пароксетина, сертралина, флувоксамина, флуоксетина и их комбинаций.

[55] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин выбран из группы, состоящей из алпразолама, хлордиазепоксида, клоназепама, диазепама, лоразепама, оксазепама и их комбинаций.

[56] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один побочный эффект вымывания СИОЗС уменьшается после лечения в соответствии со способами по настоящему изобретению.

[57] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один побочный эффект вымывания СИОЗС выбран из группы, состоящей из головной боли, астении, синдрома гриппа, лихорадки, вазодилатации, тошноты, диареи, анорексии, сухости во рту, диспепсии, запора, метеоризма, рвоты, потери веса, бессонницы, нервозности, беспокойства, сонливости, головокружения, тремора, снижения либидо, нарушения мышления, потливости, сыпи, зуда, нарушения зрения, диспепсии, боли в животе, утомляемости, артралгии, миалгии, сонливости, возбуждения, дисменореи, снижения либидо, зевоты, инфекции верхних дыхательных путей, ринита, синусита, нарушения эякуляции, задержки эякуляции, импотенции, дисфорического настроения, раздражительности, возбуждения, головокружения, нарушения чувствительности (например, парестезии, такие как ощущение удара электрическим током) спутанности сознания, вялости, эмоциональной лабильности и гипомании.

[58] Эти и другие варианты осуществления рассматриваются более подробно в подробном описании, представленном ниже.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[59] ФИГ. 1 представляет собой пронумерованную структурную формулу псилоцибина.

[60] ФИГ. 2A представляет собой РПД-дифрактограмму полиморфа А (GM764B).

[61] ФИГ. 2B представляет собой РПД-дифрактограмму полиморфа А' (JCCA2160F).

[62] ФИГ. 2C представляет собой РПД-дифрактограмму полиморфа В (JCCA2160-F-TM2).

[63] ФИГ. 2D представляет собой РПД-дифрактограмму гидрата А (JCCA2157E).

[64] ФИГ. 2E представляет собой РПД-дифрактограмму сольвата этанола (JCCA2158D).

[65] ФИГ. 2F представляет собой РПД-дифрактограмму продукта, полученного в ходе разработки процесса (СВ646-Е) (вверху), в сравнении с дифрактограммами полиморфа А' (JССА2160F) (в центре) и полиморфа В (JССА2160-ТМ2) (внизу).

[66] ФИГ. 3А представляет собой термограмму ДСК и ТГА полиморфа А (GM764В).

[67] ФИГ. 3В представляет собой термограмму ДСК и ТГА полиморфа А' (JССА2160F).

[68] ФИГ. 3С представляет собой термограмму ДСК полиморфа В (GM748А).

[69] ФИГ. 3D представляет собой термограмму ДСК и ТГА гидрата А (JССА2157Е).

[70] ФИГ. 3Е представляет собой термограмму ДСК и ТГА сольвата этанола (JССА2158D).

[71] ФИГ. 4 представляет собой фазовую диаграмму формы, показывающую взаимосвязь формы в системах на водной основе.

[72] ФИГ. 5 представляет собой ¹H ЯМР спектр псилоцибина.

[73] На ФИГ. 6 представлено спектр ¹³C ЯМР псилоцибина.

[74] ФИГ. 7 представляет собой Фурье-ИК спектр псилоцибина.

[75] ФИГ. 8 представляет собой масс-спектр псилоцибина.

[76] На ФИГ. 9А показано влияние предварительного лечения бензодиазепином на этовизионную активность по отношению к псилоцибину с 5-минутными интервалами.

[77] На ФИГ. 9В показано влияние предварительного лечения бензодиазепином на этовизионную активность по отношению к псилоцибину с 15-минутными интервалами.

[78] На ФИГ. 9С показано влияние предварительного лечения бензодиазепином на общую этовизионную активность по отношению к псилоцибину.

[79] На ФИГ. 10А показано влияние предварительного лечения бензодиазепином на реакцию подергивания головы в ответ на псилоцибин с 5-минутными интервалами.

[80] На ФИГ. 10В показано влияние предварительного лечения бензодиазепином на реакцию подергивания головы в ответ на псилоцибин с 15-минутными интервалами.

[81] На ФИГ. 10С показано влияние предварительного лечения бензодиазепином на общую реакцию подергивания головы в ответ на псилоцибин.

[82] На ФИГ. 11А показано влияние хронического предварительного лечения бензодиазепином на реакцию подергивания головы в ответ на псилоцибин с 5-минутными интервалами.

[83] На ФИГ. 11В показано влияние хронического предварительного лечения бензодиазепином на общую реакцию подергивания головы.

[84] На ФИГ. 12 показано влияние хронического лечения диазепамом (1,25 мг/кг внутривенно, два раза в день в течение 14 дней) на плотность рецептора 5HT_{2A} (Вмакс), определяемую по ингибированию связывания 0,2 нМ [³H] MDL-100,907 в лобной коре мыши.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[85] Если не указано иное, все употребляемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. Терминология, используемая в данном подробном описании, предназначена только для целей описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена быть ограничивающей.

[86] В данном документе формы единственного числа включают в себя также формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное.

[87] Кроме того, в контексте данного документа термин «около», применительно к измеримому значению, такому как доза, время, температура и т.п., означает, что он включает вариации $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,5\%$ или даже $\pm 0,1\%$ от указанного количества.

[88] Фразу «и/или», в контексте данного описания и в вариантах осуществления, следует понимать как означающую «любой из двух или оба» из элементов, соединенных таким образом, т. е. элементы, которые совместно присутствуют в одних случаях и отдельно присутствуют в других случаях. Несколько элементов, перечисленных через "и/или", должны толковаться одинаково, т.е. "один или более" из соединенных таким образом элементов. Необязательно могут присутствовать другие элементы, отличные от элементов, конкретно обозначенных фразой «и/или», независимо от того, связаны они или не связаны с этими конкретно указанными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера ссылка на «А и/или В» при использовании в сочетании с неограничивающей формулировкой, такой как «содержащий», может относиться в одном варианте осуществления только к А (необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления только к В (необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления как к А, так и к В (необязательно включая другие элементы); и т. п.

[89] В контексте данного документа в описании и в вариантах осуществления «или» следует понимать как имеющий то же значение, как и «и/или», как определено выше. Например, при разделении элементов в списке «или» или «и/или» следует интерпретировать как включающее, т. е., включение по меньшей мере одного, но также и более одного, из количества или списка элементов, и, необязательно, дополнительных элементов, не внесенных в список. Только термины, явно указывающие на обратное, такие как «только один из» или «ровно один из» или, при использовании в вариантах осуществления, «состоящий из» будут относиться к включению ровно одного элемента из количества или списка элементов. Как правило, термин «или», в контексте данного документа, должен интерпретироваться только как указывающий на исключительные альтернативы (то есть, «один или другой, но не оба»), когда ему предшествуют условия исключительности, такие как «либо», «один из», «только один из» или «ровно один из». «Состоящий по существу из» в контексте вариантов осуществления изобретения имеет свое обычное значение, используемое в области патентного права.

[90] В контексте данного документа в описании и вариантах осуществления фразу

«по меньшей мере один» в отношении списка из одного или более элементов нужно понимать как означающая по меньшей мере один элемент, выбранный из любого одного или более элементов в списке элементов, но не обязательно включая по меньшей мере один из каждого элемента, конкретно перечисленного в списке элементов, и не исключая любые комбинации элементов в списке элементов. Это определение также допускает, что могут необязательно присутствовать другие элементы помимо элементов, специально указанных в списке элементов, к которым относится фраза «по меньшей мере один», независимо от того, связаны они или не связаны с этими конкретно указанными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера «по меньшей мере один из А и В» (или, эквивалентно, «по меньшей мере один из А или В» или, что эквивалентно, «по меньшей мере один из А и/или В») может относиться в одном варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включающему более одного, А, при отсутствии В (и необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включающему более одного, В, при отсутствии А (и необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включающему более одного, А, и по меньшей мере к одному, необязательно включающему более одного, В (и необязательно включающему другие элементы); и т.п.

[91] Если из контекста явно не следует иное, специально предполагается, что различные признаки, описанные в данном документе, могут применяться в любой комбинации.

[92] В контексте данного документа термины «уменьшить», «снизить», «ослабить» и аналогичные термины означают уменьшение по меньшей мере на около 10%, на около 15%, на около 20%, на около 25%, на около 35%, на около 50%, на около 75%, на около 80%, на около 85%, на около 90%, на около 95%, на около 97%, или более.

[93] В контексте данного документа термины «улучшить», «увеличить», «повысит» и аналогичные термины указывают на увеличение по меньшей мере на около 10%, на около 15%, на около 20%, на около 25%, на около 50%, на около 75%, на около 100%, на около 150%, на около 200%, на около 300%, на около 400%, на около 500%, или более.

[94] Ссылка на конкретное числовое значение включает, по меньшей мере, это конкретное значение, если из контекста явно не следует иное. При выражении диапазона значений другой вариант осуществления включает в себя от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Кроме того, ссылка на значения, указанные в диапазонах, включает каждое значение в пределах этого диапазона. Все диапазоны могут включаться и могут комбинироваться.

[95] В контексте данного документа «практически отсутствует» по отношению к пику дифрактограммы РПД означает, что пик имеет относительную интенсивность по сравнению с эталонным пиком, присутствующим на дифрактограмме, менее, чем около 5%, менее, чем около 4%, менее, чем около 3%, менее, чем около 2% или менее, чем около 1% от интенсивности эталонного пика, или что пик не поддается обнаружению.

[96] Дифрактограммы РПД и положения пиков РПД могут быть получены с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения.

[97] Термограммы ДСК и термограммы ТГА могут быть получены при скорости нагрева $20^\circ\text{C}/\text{мин}$.

[98] Все заболевания и расстройства, перечисленные в данном документе, определены в соответствии с описанием в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (DSM-5), опубликованном Американской психиатрической ассоциацией.

[99] В контексте данного документа термин «лечение» и подобные термины относятся к уменьшению тяжести и/или частоты одного или более симптомов, устранению одного или более симптомов и/или основной причины указанных симптомов, снижению частоты или вероятности появления одного или более симптомов и/или их первопричины, задержку, предотвращение и/или замедление прогрессирования заболеваний и/или нарушений и улучшение или устранение повреждения, прямо или косвенно вызванного заболеваниями и/или нарушениями.

[100] В контексте данного документа термин «терапевтически эффективная доза» означает дозу, достаточную для достижения намеченной терапевтической цели, например, для облегчения признака или симптома заболевания или расстройства у пациента.

[101] В контексте данного документа термин «психотерапевтическая поддержка» включает, но не ограничивается ими, любые подходящие способы психотерапии, используемые в клинической практике. (Duncan, Hubble & Miller, 2004). В общем, психотерапия относится к лечению психических или эмоциональных расстройств или связанных с ними симптомов психологическими средствами, а не медицинскими, физическими или фармацевтическими средствами.

[102] Термин «период титрования» относится к промежутку времени между введением поддерживающей дозы АД (например, СИОЗС) и/или бензодиазепаина и введением начальной дозы АД (например, СИОЗС) и/или бензодиазепаина или отменой АД. (например, СИОЗС) и/или бензодиазепаина. Термин «период титрования АД» относится к промежутку времени между введением пациенту поддерживающей дозы АД и самой низкой дозы АД или отменой АД. День 1 периода титрования АД (АДПТ) относится ко дню после последнего введения пациенту поддерживающей дозы АД. Термин «период титрования СИОЗС» относится к промежутку времени между введением пациенту поддерживающей дозы СИОЗС и самой низкой дозы СИОЗС или прекращением приема СИОЗС. День 1 периода титрования СИОЗС (СПТ) относится ко дню после последнего введения пациенту поддерживающей дозы СИОЗС. День 1 периода титрования бензодиазепинов (БПТ) относится к первому дню введения бензодиазепаина. В некоторых вариантах осуществления День 1 периода титрования АД (например, СИОЗС) (День 1 АДПТ) представляет собой первый день титрования (более низкой) дозы АД или отсутствия АД, а День 1 периода титрования бензо (День 1 БПТ) представляет собой первый день приема бензодиазепаина. В некоторых вариантах осуществления День 1 БПТ

и День 1 АДПТ являются одним и тем же днем. В некоторых вариантах осуществления День 1 БПТ предшествует Дню 1 АДПТ. В некоторых вариантах осуществления День 1 БП наступает после Дня 1 АДПТ.

[103] Термин «поддерживающий период» относится к периоду времени, в течение которого пациенту вводят поддерживающую дозу терапевтического средства, например, поддерживающую дозу бензодиазепа или АД (например, СИОЗС). Например, поддерживающий период АД (например, СИОЗС) относится к периоду времени, в течение которого пациенту вводят поддерживающую дозу АД (например, СИОЗС).

[104] Термин «начальная доза» относится к начальной дозе бензодиазепа или СИОЗС, вводимой пациенту.

[105] Термин «поддерживающая доза» относится к дозе бензодиазепа или АД (например, СИОЗС), которую вводят пациенту на постоянной основе (например, 2 недели или более).

[106] Термин «уменьшенная доза» относится к дозе АД (например, СИОЗС) или бензодиазепа, которая меньше поддерживающей дозы.

Псилоцибин

[107] Композиции и способы, предусмотренные в данном документе, содержат псилоцибин. Пронумерованная структурная формула псилоцибина представлена на ФИГ. 1. Новые полиморфы и гидраты псилоцибина, а также их получение и составы раскрыты в документе РСТ/IB2018/057811 (опубликованном как WO2019/073379), который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. РСТ/IB 2018/057811 раскрывает ряд составов и проблемы с приготовлением псилоцибина, *например*, из-за его гигроскопичности и неудовлетворительных характеристик сыпучести. РСТ/IB2018/057811 также раскрывает важность контролируемого процесса водной кристаллизации. Дополнительные сведения о синтезе, характеристике и составе псилоцибина представлены в РСТ/IB2018/057811.

[108] В некоторых вариантах осуществления псилоцибин содержит кристаллический псилоцибин в форме полиморфа А или полиморфа А', как описано в данном документе, причем кристаллический псилоцибин демонстрирует пики на дифрактограмме РПД при $11,5$, $12,0$ и $14,5^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. В некоторых вариантах осуществления кристаллический псилоцибин дополнительно демонстрирует по меньшей мере один пик на дифрактограмме РПД при $19,7$, $20,4$, $22,2$, $24,3$ или $25,7^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. Иллюстративные дифрактограммы РПД представлены на ФИГ. 2А и ФИГ. 2В. В некоторых вариантах осуществления кристаллический псилоцибин демонстрирует эндотермическое событие на термограмме ДСК, имеющее первую температуру начала в интервале от 145°C до 165°C и вторую температуру начала в интервале от 205°C до 220°C . Иллюстративные термограммы ДСК представлены на ФИГ. 3А и ФИГ. 3В.

Полиморф А

[109] В настоящем изобретении предложен кристаллический псилоцибин в форме Полиморфа А, характеризующийся одним или более из:

пиками на дифрактограмме РПД при 11,5, 12,0, 14,5 и 17,5, $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$;

пиками на дифрактограмме РПД при 11,5, 12,0, 14,5 и 17,5 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$, дополнительно характеризующийся по меньшей мере одним дополнительным пиком при 19,7, 20,4, 22,2, 24,3 или 25,7 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$;

дифрактограммой РПД, по существу проиллюстрированной на ФИГ. 2А; или эндотермическим событием на термограмме ДСК, имеющим эндотермическое событие на термограмме ДСК, имеющее первую температуру начала в интервале от 145 $^{\circ}$ С до 165 $^{\circ}$ С и вторую температуру начала в интервале от 205 $^{\circ}$ С до 220 $^{\circ}$ С, по существу, как проиллюстрировано на ФИГ. 3А.

[110] В некоторых вариантах осуществления пик при 17,5 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$ имеет относительную интенсивность по сравнению с пиком при 14,5 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$ по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9% или по меньшей мере 10%.

[111] В некоторых вариантах осуществления кристаллический псилоцибин в форме Полиморфа А демонстрирует дифрактограмму РПД, имеющую по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или 17 пиков, перечисленных в Таблице 1, или эквивалентные пики в пределах около $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ от пиков, перечисленных в Таблице 1. Полиморф А демонстрирует пик при 17,5 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$, который по существу отсутствует в Полиморфе А'.

Таблица 1 - Положения пиков РПД для Полиморфа А

Положение [$^{\circ}2\theta$]	Относительная интенсивность [%]
5,6	8,42
11,5	13,05
12,0	26,45
14,5	100
17,5	10,71
19,7	37,29
20,4	20,06
22,2	17,83
23,2	6,99
24,3	17,93
25,7	16,4
26,8	3,15
27,8	4,54
29,7	9,53
31,2	6,51
32,6	2,45

33,7	1,75
------	------

[112] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина демонстрирует пики на дифрактограмме РПД при 11,5, 12,0, 14,5 и $17,5^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина демонстрирует по меньшей мере один дополнительный пик, проявляющийся при 19,7, 20,4, 22,2, 24,3 или $25,7^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина демонстрирует по меньшей мере два дополнительных пика, проявляющихся при 19,7, 20,4, 22,2, 24,3 или $25,7^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина демонстрирует по меньшей мере три дополнительных пика, проявляющихся при 19,7, 20,4, 22,2, 24,3 или $25,7^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина демонстрирует дифрактограмму РПД, по существу, такую же, как дифрактограмма РПД, показанная на ФИГ. 2А.

[113] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина характеризуется пиками на дифрактограмме РПД при 14,5 и $17,5^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$, при этом пик при $17,5^{\circ}2\theta$ имеет интенсивность, которая составляет по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9% или по меньшей мере около 10% от интенсивности пика при $14,5^{\circ}2\theta$.

[114] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина не имеет пика при 10,1, то есть пик при 10,1 отсутствует или практически отсутствует. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина характеризуется дифрактограммой РПД, на которой практически отсутствуют пики при $8,9 \pm 0,1$, $12,6 \pm 0,1$ и $13,8 \pm 0,1^{\circ}2\theta$. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А характеризуется пиками на дифрактограмме РПД при $11,5 \pm 0,1$, $12,0 \pm 0,1$, $14,5 \pm 0,1$ и $17,5 \pm 0,1^{\circ}2\theta$, где пик при $17,5 \pm 0,1^{\circ}2\theta$ имеет относительную интенсивность по сравнению с пиком при $14,5 \pm 0,1^{\circ}2\theta$, по меньшей мере, 5%, и при этом на дифрактограмме РПД практически отсутствует пик при $10,1 \pm 0,1^{\circ}2\theta$.

[115] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина характеризуется эндотермическим событием на термограмме ДСК, имеющей первую температуру начала в интервале от 145°C до 165°C , например, в интервале от 145 до 160°C , или например, в интервале от 145 до 155°C и вторую температуру начала в интервале от 205 до 220°C , например, в интервале от 210 до 220°C , например, в интервале от 210 до 218°C или, например, в интервале от 210 до 216°C . В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина демонстрирует эндотермическое событие на термограмме ДСК с температурой начала в интервале от около 205 до около 220°C , в интервале от около 210 до около 220°C , в интервале от около 210 до около 218°C или в интервале от около 210 до около 216°C . В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина дополнительно демонстрирует эндотермическое событие на термограмме ДСК, имеющее

температуру начала в интервале от около 145 до около 165°C, интервале от около 145 до около 160°C или интервале от около 145 до около 155°C. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина демонстрирует эндотермическое событие на термограмме ДСК с температурой начала в интервале от около 205 до около 220°C, в интервале от около 210 до около 220°C, в интервале от около 210 до около 218°C или в интервале от около 210 до около 216°C; и эндотермическое событие, с температурой начала в интервале от около 145 до около 165°C, в интервале от около 145 до около 160°C, в интервале от около 145 до около 155°C. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина демонстрирует термограмму ДСК, по существу, такую же, как термограмма ДСК на ФИГ. 3А.

[116] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина демонстрирует термограмму ДСК, на которой по существу отсутствует эндотермическое событие, имеющее температуру начала в интервале от 85°C до 105°C.

[117] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина содержит воду в количестве <0,5% масс/масс, <0,4% масс/масс, <0,3% масс/масс, <0,2% масс/масс или <0,1% масс/масс. Содержание воды в кристаллическом соединении можно определить известными способами, например, титрованием по Карлу Фишеру. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина демонстрирует на термограмме ТГА потери <0,5% масс/масс, <0,4% масс/масс, <0,3% масс/масс, <0,2% масс/масс или <0,1% масс/масс в интервале от температуры окружающей среды, *например*, около 25°C до 200°C. В некоторых вариантах осуществления потеря Полиморфа А кристаллического псилоцибина составляет менее 2% по массе, менее 1% по массе или менее 0,5% по массе при испытании на потерю при сушке, *например*, при испытании на потерю при сушке, проводимом при 70°C.

[118] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина представляет собой высокочистую кристаллическую форму, например, потеря псилоцибина при сушке составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,5% по массе кристаллического псилоцибина Полиморфа А.

[119] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина представляет собой твердое вещество от белого до почти белого цвета.

[120] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина является химически чистым, например, псилоцибин имеет химическую чистоту более, чем 97%, 98% или 99% по данным ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина не содержит ни одной единичной примеси более, чем 1%, более, чем 0,5%, более, чем 0,4%, более, чем 0,3% или более, чем 0,2%, *например*, примеси фосфорной кислоты, согласно ³¹P ЯМР, или примеси псилоцина, согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина имеет химическую чистоту более, чем 97% по площади, более, чем 98% по площади или более, чем 99% по площади по данным ВЭЖХ. В

некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина не имеет ни одной единичной примеси в количестве более, чем 1% по площади, более, чем 0,5% по площади, более, чем 0,4%, более, чем 0,3% или более, чем 0,2% согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина не содержит псилоцина на уровне более, чем 1% по площади, более, чем 0,5% по площади, более, чем 0,4%, более, чем 0,3% или более, чем 0,2% согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина не содержит фосфорной кислоты на уровне более, чем 1% по массе, более, чем 0,5% по массе, более, чем 0,4% по массе, 0,3% по массе или более, чем 0,2% по массе, согласно ^{31}P ЯМР. . В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина имеет химический анализ по меньшей мере 95% по массе, по меньшей мере 96% по массе или по меньшей мере 98% по массе. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина характеризуется химической чистотой более, чем 97% по данным ВЭЖХ Полиморфа А кристаллического псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А кристаллического псилоцибина характеризуется химической чистотой более, чем 97% по данным ВЭЖХ Полиморфа А кристаллического псилоцибина и отсутствием единичной примеси в количестве более, чем 1%, включая фосфорную кислоту, согласно ^{31}P ЯМР, и псилоцин, согласно ВЭЖХ.

Полиморф А'

[121] В настоящем изобретении предложен кристаллический псилоцибин в форме Полиморфа А', характеризующийся одним или более из:

пиками на дифрактограмме РПД при $11,5$, $12,0$ и $14,5^\circ 2\theta \pm 0,1^\circ 2\theta$, но отсутствием или практически отсутствием пика при $17,5^\circ 2\theta \pm 0,1^\circ 2\theta$;

пиками на дифрактограмме РПД при $11,5$, $12,0$ и $14,5^\circ 2\theta \pm 0,1^\circ 2\theta$, но отсутствием или практически отсутствием пика при $17,5^\circ 2\theta \pm 0,1^\circ 2\theta$, дополнительно характеризующийся по меньшей мере одним дополнительным пиком при $19,7$, $20,4$, $22,2$, $24,3$ или $25,7^\circ 2\theta \pm 0,1^\circ 2\theta$;

дифрактограммой РПД, по существу проиллюстрированной на ФИГ. 2В; или эндотермическим событием на термограмме ДСК, имеющим первую температуру начала в интервале от 145°C до 165°C и вторую температуру начала в интервале от 205°C до 220°C , по существу, как проиллюстрировано на ФИГ. 3В.

[122] В некоторых вариантах осуществления кристаллический псилоцибин содержит Полиморф А' кристаллического псилоцибина. Полиморф А' кристаллического псилоцибина демонстрирует пики на дифрактограмме РПД при $11,5$, $12,0$ и $14,5^\circ 2\theta \pm 0,1^\circ 2\theta$, но отсутствие или практически отсутствие пика при $17,5^\circ 2\theta \pm 0,1^\circ 2\theta$. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина демонстрирует 1, 2, 3, 4 или 5 пиков, выбранных из $19,7$, $20,4$, $22,2$, $24,3$ или $25,7^\circ 2\theta \pm 0,1^\circ 2\theta$. Иллюстративная дифрактограмма РПД для Полиморфа А' представлена на ФИГ. 2В. Иллюстративная термограмма ДСК, имеющая температуру начала в интервале от 205 до 220°C для Полиморфа А', представлена на ФИГ. 3В.

[123] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' псилоцибина демонстрирует дифрактограмму РПД, сведенную в Таблице 2. В некоторых вариантах осуществления полиморф А' кристаллического псилоцибина демонстрирует по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 пиков, перечисленных в таблице 2, или эквивалентные пики в пределах около $\pm 0,1^\circ 2\theta$, и отсутствие или практически отсутствие пика при $17,5^\circ 2\theta \pm 0,1^\circ 2\theta$.

Таблица 2 - Положения пиков РПД для Полиморфа А'

Положение [$^\circ 2\theta$]	Относительная интенсивность [%]
5,5	4,89
10,1	4,09
11,5	22,05
12,0	22,77
14,5	100
14,9	11,29
17,5	1,08
18,7	2,44
19,4	23,02
19,6	33,7
20,3	17,01
21,1	12,08
21,6	8,51
22,2	15,54
22,6	8,78
23,1	10,11
24,3	21,83
25,1	4,36
25,8	15,4
26,3	4,28
26,8	2,86
27,8	5,96
28,6	1,91
29,7	10,56
31,1	7,35
32,6	3,72
33,8	1,54

[124] В некоторых вариантах осуществления, Полиморф А' кристаллического псилоцибина демонстрирует пики на дифрактограмме РПД при $11,5$, $12,0$ и $14,5$ $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$, но отсутствие или практически отсутствие пика при $17,5^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина дополнительно демонстрирует по меньшей мере один дополнительный пик, проявляющийся при $19,7$, $20,4$, $22,2$, $24,3$, или $25,7^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина демонстрирует по меньшей мере два дополнительных пика, проявляющихся при $19,7$, $20,4$, $22,2$, $24,3$, или $25,7^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина отличается от полиморфа А наличием пика, появляющегося при $10,1^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. В еще одном варианте осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина демонстрирует дифрактограмму РПД, по существу, такую же, как дифрактограмма РПД, показанная на ФИГ. 2В.

[125] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина демонстрирует пики на дифрактограмме РПД при $14,5$ и $17,5^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$, причем, интенсивность пика при $17,5^{\circ}2\theta$ составляет менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2% или менее 1% от интенсивности пика при $14,5^{\circ}2\theta$.

[126] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина демонстрирует пики на дифрактограмме РПД при $10,1$ и $14,5^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$, причем, интенсивность пика при $10,1^{\circ}2\theta$ составляет по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, или по меньшей мере 4% от интенсивности пика при $14,5^{\circ}2\theta$.

[127] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина характеризуется эндотермическим событием на термограмме ДСК, имеющей первую температуру начала в интервале от 145°C до 165°C , например, в интервале от 145 до 160°C , или например, в интервале от 145 до 155°C и вторую температуру начала в интервале от 205 до 220°C , например, в интервале от 210 до 220°C , например, в интервале от 210 до 218°C или, например, в интервале от 210 до 216°C . В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина характеризуется эндотермическим событием на термограмме ДСК с температурой начала в интервале от около 205 до около 220°C , в интервале от около 210 до около 220°C , в интервале от около 210 до около 218°C или в интервале от около 210 до около 216°C . В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина демонстрирует эндотермическое событие на термограмме ДСК, имеющее температуру начала в интервале от около 145 до около 165°C , в интервале от около 145 до около 160°C или в интервале от около 145 до около 155°C . В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина демонстрирует эндотермическое событие на термограмме ДСК с температурой начала в интервале от около 205 до около 220°C , в интервале от около 210 до около 220°C , в интервале от около 210 до около 218°C или в интервале от около 210 до около 216°C ; и эндотермическое событие с температурой

начала в интервале от около 145 до около 165°C, в интервале от около 145 до около 160°C, в интервале от около 145 до около 155°C на термограмме ДСК. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина демонстрирует термограмму ДСК, по существу, такую же, как термограмма ДСК на ФИГ. 3В.

[128] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина содержит воду в количестве <0,5% масс/масс, <0,4% масс/масс, <0,3% масс/масс, <0,2% масс/масс или <0,1% масс/масс. Способы определения содержания воды в кристаллическом соединении известны, например, титрование по Карлу Фишеру. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина демонстрирует на термограмме ТГА потери <0,5% масс/масс, <0,4% масс/масс, <0,3% масс/масс, <0,2% масс/масс, <0,1% масс/масс в интервале от температуры окружающей среды, *например*, 25°C до 200°C. В некоторых вариантах осуществления потеря Полиморфа А' кристаллического псилоцибина составляет менее 2% по массе, менее 1% по массе или менее 0,5% по массе при испытании на потерю при сушке. В некоторых вариантах осуществления испытание на потерю при сушке проводят при 70°C.

[129] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина представляет собой кристаллическую форму Полиморфа А' высокой чистоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллический псилоцибин содержит по меньшей мере 90%, 95%, 99% или 99,5% по массе Полиморфа А'.

[130] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина представляет собой твердое вещество от белого до почти белого цвета.

[131] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина является химически чистым, например, псилоцибин имеет химическую чистоту более, чем 97%, более, чем 98% или более, чем 99% по данным ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина не содержит ни одной единичной примеси более, чем 1%, более, чем 0,5%, *например*, примеси фосфорной кислоты, согласно ³¹P ЯМР, или примеси псилоцина, согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина имеет химическую чистоту более, чем 97% по площади, более, чем 98% по площади или более, чем 99% по площади по данным ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина не имеет ни одной единичной примеси в количестве более, чем 1% по площади или более, чем 0,5% по площади, *например*, согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина не содержит псилоцина на уровне более, чем 1% по площади или более, чем 0,5% по площади согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина не содержит фосфорной кислоты на уровне более, чем 1% по массе или более, чем 0,5% по массе, согласно ³¹P ЯМР. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина имеет химический анализ по меньшей мере 95% по массе, по меньшей мере 96% по массе или по меньшей мере 98% по массе.

[132] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина является химически чистым, например, псилоцибин имеет химическую чистоту более, чем 97%, 98% или 99% по данным ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина не содержит ни одной единичной примеси более, чем 1%, более, чем 0,5%, более, чем 0,4%, более, чем 0,3% или более, чем 0,2%, *например*, примеси фосфорной кислоты, согласно ^{31}P ЯМР, или примеси псилоцина, согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина имеет химическую чистоту более, чем 97% по площади, более, чем 98% по площади или более, чем 99% по площади по данным ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина не содержит ни одной единичной примеси в количестве более, чем 1% по площади, более, чем 0,5% по площади, более, чем 0,4%, более, чем 0,3% или более, чем 0,2% согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина не содержит псилоцина на уровне более, чем 1% по площади, более, чем 0,5% по площади, более, чем 0,4%, более, чем 0,3% или более, чем 0,2% согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина не содержит фосфорной кислоты на уровне более, чем 1% по массе, более, чем 0,5% по массе, более, чем 0,4% по массе, 0,3% по массе или более, чем 0,2% по массе, согласно ^{31}P ЯМР. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А' кристаллического псилоцибина имеет химический анализ по меньшей мере 95% по массе, по меньшей мере 96% по массе или по меньшей мере 98% по массе.

[133] Иллюстративные дифрактограммы РПД для Полиморфа А или Полиморфа А' кристаллического псилоцибина высокой чистоты представлены на ФИГ. 2А и ФИГ. 2В. Иллюстративные термограммы ДСК для Полиморфа А или Полиморфа А' кристаллического псилоцибина высокой чистоты представлены на ФИГ. 2А и ФИГ. 2В.

[134] Полиморф А (включая его изоструктурный вариант Полиморф А') (ФИГ. 2А и ФИГ. 2В) отличается от Полиморфа В (ФИГ. 2С), Гидрата А (ФИГ. 2D) и сольвата этанола (ФИГ. 2Е: Сольват А), и взаимосвязь между некоторыми из различных форм проиллюстрирована на ФИГ. 4.

[135] В некоторых вариантах осуществления Полиморф А или Полиморф А' кристаллического псилоцибина представляет собой твердое вещество от белого до почти белого цвета и/или имеет химическую чистоту более, чем 97%, 98% или 99% по данным ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А или Полиморф А' кристаллического псилоцибина не содержит ни одной единичной примеси более, чем 1%, более, чем 0,5%, более, чем 0,4%, более, чем 0,3% или более, чем 0,2%, *например*, примеси фосфорной кислоты, согласно ^{31}P ЯМР или примеси псилоцина, согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А или Полиморф А' кристаллического псилоцибина имеет химическую чистоту более, чем 97% по площади, более, чем 98% по площади или более, чем 99% по площади по данным ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А или Полиморф А' кристаллического псилоцибина не

содержит ни одной единичной примеси в количестве более, чем 1% по площади, более, чем 0,5% по площади, более, чем 0,4%, более, чем 0,3% или более, чем 0,2%, согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А или Полиморф А' кристаллического псилоцибина не содержит псилоцина на уровне более, чем 1% по площади, более, чем 0,5% по площади, более, чем 0,4%, более, чем 0,3% или более, чем 0,2% согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А или Полиморф А' кристаллического псилоцибина не содержит фосфорной кислоты на уровне более, чем 1% по массе, более, чем 0,5% по массе, более, чем 0,4% по массе, 0,3% по массе или более, чем 0,2% по массе, согласно ^{31}P ЯМР. В некоторых вариантах осуществления Полиморф А или Полиморф А' кристаллического псилоцибина имеет химический анализ по меньшей мере 95% по массе, по меньшей мере 96% по массе или по меньшей мере 98% по массе.

[136] Нагревание Полиморфа А или А' приводит к эндотермическому событию, имеющему температуру начала около 150°C , что соответствует твердофазному переходу Полиморфа А или Полиморфа А' в Полиморф В. Продолжающееся нагревание полученного твердого вещества, *т.е.*, Полиморфа В приводит ко второму эндотермическому событию, соответствующему плавлению, с температурой начала плавления от 205 до 220°C (см. ФИГ. 3А и ФИГ. 3В).

Гидрат А

[137] В некоторых вариантах осуществления в изобретении представлена кристаллическая форма псилоцибина Гидрат А. В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина демонстрирует пики на дифрактограмме РПД при $8,9$, $12,6$ и $13,8^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина дополнительно демонстрирует по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 дополнительных пиков при $6,5$, $12,2$, $19,4$, $20,4$ или $20,8^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. Иллюстративная дифрактограмма РПД представлена на ФИГ. 2D. В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина дополнительно демонстрирует эндотермическое событие на термограмме ДСК, имеющее первую температуру начала в интервале от 90°C до 100°C , вторую температуру начала в интервале от 100°C до 120°C и третью температуру начала в интервале от 210°C до 220°C . Иллюстративная термограмма ДСК представлена на ФИГ. 2D.

[138] В некоторых вариантах осуществления Гидрат А псилоцибина демонстрирует дифрактограмму РПД, содержащую по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 пиков, перечисленных в Таблице 3, или эквивалентные пики в пределах около $\pm 0,1^{\circ}2\theta$.

Таблица 3 Положения пиков РПД для гидрата А

Положение [$^{\circ}2\theta$]	Относительная интенсивность [%]
5,6	14,4
6,5	18,84

Положение [$^{\circ}2\theta$]	Относительная интенсивность [%]
8,9	100
12,2	11,51
12,6	18,65
13,8	44,22
16,2	21,22
18,9	6,62
19,4	38,68
20,4	21,32
20,8	19,73
21,5	20,75
22,3	12,8
22,5	19,38
23,1	47,53
23,5	25,79
24,3	5,62
24,8	14,62
25,4	5,27
26,9	6,53
27,9	7,82
28,4	5,78
29,0	5,09
29,7	4,83
32,1	8,27
32,8	4,81
33,4	3,74
34,2	5,96

[139] В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина демонстрирует пики на дифрактограмме РПД при 8,9, 12,6 и $13,8^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина демонстрирует по меньшей мере один пик, проявляющийся при 6,5, 12,2, 19,4, 20,4 или $20,8^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина демонстрирует по меньшей мере два пика, проявляющихся при 6,5, 12,2, 19,4, 20,4, или $20,8^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. В некоторых вариантах осуществления Гидрат А

кристаллического псилоцибина демонстрирует дифрактограмму РПД, по существу, такую же, как дифрактограмма РПД, показанная на ФИГ. 2D. В некоторых вариантах осуществления кристаллогидрат А характеризуется пиками РПД при $8,9 \pm 0,1$, $13,8 \pm 0,1$, $19,4 \pm 0,1$, $23,1 \pm 0,1$ и $23,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$. В некоторых вариантах осуществления кристаллогидрат А дополнительно характеризуется пиками РПД при $6,5 \pm 0,1$, $12,6 \pm 0,1$, $16,2 \pm 0,1$, $20,4 \pm 0,1$, $20,8 \pm 0,1$, $21,5 \pm 0,1$ и $22,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$. В некоторых вариантах осуществления кристаллогидрат А дополнительно характеризуется пиками РПД при $5,6 \pm 0,1$, $12,2 \pm 0,1$, $22,3 \pm 0,1$ и $24,8 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

[140] В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина характеризуется эндотермическим событием на термограмме ДСК, имеющим первую температуру начала в интервале от 85°C до 105°C , например, в интервале от 90°C до 100° , и наиболее предпочтительно при около 96°C , и вторую температуру начала в интервале от 100°C до 120°C , например, в интервале от 105°C до 115°C , и наиболее предпочтительно при около 109°C и третью температуру начала в интервале от 205 до 220°C , например, в интервале от 210 до 220°C , например, в интервале от 210 до 218°C , или, например, в интервале от 210 до 216°C или около 216°C . В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина демонстрирует эндотермическое событие на термограмме ДСК с температурой начала в интервале от около 205 до около 220°C , в интервале от около 210 до около 220°C , в интервале от около 210 до около 218°C или в интервале от около 210 до около 216°C . В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина демонстрирует эндотермическое событие на термограмме ДСК, имеющее температуру начала в интервале от около 85 до около 105°C или в интервале от около 90 до около 100°C . В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина демонстрирует эндотермическое событие на термограмме ДСК с температурой начала в интервале от около 205 до около 220°C , в интервале от около 210 до около 220°C , в интервале от около 210 до около 218°C или в интервале от около 210 до около 216°C , и эндотермическое событие с температурой начала в интервале от около 85 до около 105°C или в интервале от около 90 до около 100°C . В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина демонстрирует термограмму ДСК, по существу, такую же, как термограмма ДСК на ФИГ. 3D.

[141] В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина содержит воду в количестве от около 10 до около 18% , от около 12 до около 16% или около 13% . Способы определения содержания воды в кристаллическом соединении известны, например, титрование по Карлу Фишеру. В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина имеет потерю веса на термограмме ТГА от около 10 до около 18% , от около 12 до около 16% или около 13% , в интервале между температурой окружающей среды, около 25°C , и 120°C .

[142] В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина является химически чистым, например, псилоцибин имеет химическую

чистоту более, чем 97%, 98% или 99% по данным ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина не содержит ни одной единичной примеси более, чем 1%, более, чем 0,5%, более, чем 0,4%, более, чем 0,3% или более, чем 0,2%, *например*, примеси фосфорной кислоты, согласно ^{31}P ЯМР, или примеси псилоцина, согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина имеет химическую чистоту более, чем 97% по площади, более, чем 98% по площади или более, чем 99% по площади по данным ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина не содержит ни одной единичной примеси в количестве более, чем 1% по площади, более, чем 0,5% по площади, более, чем 0,4%, более, чем 0,3% или более, чем 0,2% согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина не содержит псилоцина на уровне более, чем 1% по площади, более, чем 0,5% по площади, более, чем 0,4%, более, чем 0,3% или более, чем 0,2% согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина не содержит фосфорной кислоты на уровне более, чем 1% по массе, более, чем 0,5% по массе, более, чем 0,4% по массе, 0,3% по массе или более, чем 0,2% по массе, согласно ^{31}P ЯМР. В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина имеет химический анализ по меньшей мере 95% по массе, по меньшей мере 96% по массе или по меньшей мере 98% по массе. В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина характеризуется химической чистотой более, чем 97% по данным ВЭЖХ Гидрата А кристаллического псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина характеризуется химической чистотой более, чем 97% по данным ВЭЖХ Гидрата А кристаллического псилоцибина и отсутствием единичной примеси в количестве более 1%, включая фосфорную кислоту, по данным ^{31}P ЯМР, и псилоцин, по данным ВЭЖХ.

[143] В некоторых вариантах осуществления Гидрат А кристаллического псилоцибина представляет собой кристаллическую форму Гидрата А высокой чистоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллический псилоцибин содержит по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,5% по массе Гидрата А.

Полиморф В

[144] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложена кристаллическая форма псилоцибина, Полиморф В. В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина демонстрирует пики на дифрактограмме РПД при 11,1, 11,8 и $14,3^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина имеет по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 пиков на дифрактограмме РПД при 14,9, 15,4, 19,3, 20,0 или $20,6^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. Иллюстративная дифрактограмма РПД Полиморфа В кристаллического псилоцибина представлена на ФИГ. 2С. В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина демонстрирует эндотермическое событие на термограмме

ДСК, имеющее температуру начала в интервале от около 205 до около 220°C. Иллюстративная термограмма ДСК Полиморфа В кристаллического псилоцибина представлена на ФИГ. 3С.

[145] В некоторых вариантах осуществления Полиморф В псилоцибина имеет дифрактограмму РПД, содержащую по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 пиков, перечисленных в Таблице 4, или эквивалентные пики в пределах около $\pm 0,1^\circ 2\theta$.

Таблица 4 Положения пиков РПД для Полиморфа В

Положение [$^\circ 2\theta$]	Относительная интенсивность [%]
5,5	21,33
11,1	36,91
11,8	100,00
12,5	12,73
14,3	70,23
14,9	50,01
15,4	23,67
17,1	51,58
17,4	91,25
18,0	12,61
19,3	39,33
20,0	76,61
20,6	50,26
21,5	20,77
22,3	40,19
23,9	13,32
24,3	16,03
25,3	32,94
28,3	7,60
28,9	17,89
29,3	8,96
31,3	6,57
32,2	6,90
33,8	2,37

[146] В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина демонстрирует пики на дифрактограмме РПД при 11,1, 11,8 и

14,3°2θ±0,1°2θ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина демонстрирует по меньшей мере один пик при 14,9, 15,4, 19,3, 20,0 или 20,6°2θ±0,1°2θ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина демонстрирует по меньшей мере два пика, проявляющихся при 14,9, 15,4, 19,3, 20,0, или 20,6°2θ±0,1°2θ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина имеет дифрактограмму РПД, по существу, такую же, как дифрактограмма РПД, представленная на ФИГ. 12С.

[147] В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина характеризуется эндотермическим событием на термограмме ДСК с температурой начала в интервале от около 205 до около 220°С, в интервале от около 210 до около 220°С, в интервале от около 210 до около 218°С или в интервале от около 210 до около 216°С. В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина имеет термограмму ДСК, по существу, такую же, как термограмма ДСК на ФИГ. 3С.

[148] В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина содержит воду в количестве <0,5% масс/масс, <0,4% масс/масс, <0,3% масс/масс, <0,2% масс/масс или <0,1% масс/масс. Способы определения содержания воды в кристаллическом соединении известны, например, титрование по Карлу Фишеру. В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина демонстрирует на термограмме ТГА потерю <0,5% масс/масс, <0,4% масс/масс, <0,3% масс/масс, <0,2% масс/масс, <0,1% масс/масс в интервале от температуры окружающей среды около 25°С до 200°С. В некоторых вариантах осуществления потеря Полиморфа В кристаллического псилоцибина составляет менее 2% по массе, менее 1% по массе или менее 0,5% по массе при испытании на потерю при сушке. В некоторых вариантах осуществления испытание на потерю при сушке проводят при 70°С.

[149] В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина представляет собой кристаллическую форму Полиморфа В высокой чистоты, например, псилоцибин содержит по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,5% по весу Полиморфа В.

[150] В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина является химически чистым, например, псилоцибин имеет химическую чистоту более, чем 97%, 98% или 99% по данным ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина не содержит ни одной единичной примеси более, чем 1%, более, чем 0,5%, более, чем 0,4%, более, чем 0,3% или более, чем 0,2%, *например*, примеси фосфорной кислоты, согласно ³¹Р ЯМР, или примеси псилоцина, согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина имеет химическую чистоту более, чем 97% по площади, более, чем 98% по площади или более, чем 99% по площади по данным ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина не имеет ни одной единичной примеси в количестве более, чем 1% по площади, более, чем

0,5% по площади, более, чем 0,4%, более, чем 0,3% или более, чем 0,2% согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина не содержит псилоцина на уровне более, чем 1% по площади, более, чем 0,5% по площади, более, чем 0,4%, более, чем 0,3% или более, чем 0,2% согласно ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина не содержит фосфорной кислоты на уровне более, чем 1% по массе, более, чем 0,5% по массе, более, чем 0,4% по массе, 0,3% по массе или более, чем 0,2% по массе, согласно ³¹P ЯМР. В некоторых вариантах осуществления Полиморф В кристаллического псилоцибина имеет химический анализ по меньшей мере 95% по массе, по меньшей мере 96% по массе или по меньшей мере 98% по массе.

[151] В некоторых вариантах осуществления псилоцибин по изобретению в форме полиморфа А или А' имеет общие свойства, представленные в таблице 5.

Таблица 5

Внешний вид:	Твердое вещество от белого до почти белого цвета
Основное эндотермическое событие на ДСК (температура начала) (соответствует плавлению):	210-215°C
Гигроскопичность:	Псилоцибин образует Гидрат А при высокой влажности и при добавлении в воду, но гидратационная вода быстро теряется при высушивании. В связи с этим разрабатывается безводная форма.
Кристаллическая форма:	Безводный полиморф А и/или А'
pKa (расчетное):	1,74, 6,71, 9,75
Растворимость	около 15 мг/мл в воде

[152] В некоторых вариантах осуществления псилоцибин соответствует спектрам, представленным в Таблице 6 и проиллюстрированным в спектрах на ФИГ. 5-8.

Таблица 6

Методика	Выводы
Протонный (¹ H) и углеродный (¹³ C) ЯМР	Отнесение протонного (ФИГ. 5) и углеродного спектров (ФИГ. 6) соответствует псилоцибину.
Инфракрасная спектроскопия с Фурье-преобразованием (Ф-ИК)	Отнесение Ф-ИК спектра (ФИГ. 7) соответствует псилоцибину.
Масс-спектроскопия (МС)	Отнесение масс-спектра (ФИГ. 8)

	соответствует псилоцибину.
--	----------------------------

[153] Альтернативно и независимо кристаллический псилоцибин может принимать форму Гидрата А или Полиморфа В.

[154] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен кристаллический псилоцибин в форме Полиморфа А или Полиморфа А' для применения в медицине. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен Полиморф А кристаллического псилоцибина для применения в медицине. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен Полиморф А' кристаллического псилоцибина для применения в медицине. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен Полиморф А кристаллического псилоцибина высокой чистоты для применения в медицине. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен Полиморф А' кристаллического псилоцибина высокой чистоты для использования в медицине. Альтернативно и независимо кристаллический псилоцибин может принимать форму Гидрата А или Полиморфа В.

[155] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен кристаллический псилоцибин в форме Полиморфа А или Полиморфа А' для применения при лечении пациента, нуждающегося в этом. Альтернативно и независимо кристаллический псилоцибин может принимать форму Гидрата А или Полиморфа В.

[156] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен кристаллический псилоцибин, Полиморф А или Полиморф А', для применения при лечении пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен кристаллический псилоцибин, Полиморф А или Полиморф А', для применения при лечении пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен Полиморф А кристаллического псилоцибина для применения при лечении пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен Полиморф А' кристаллического псилоцибина для применения при лечении пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен Полиморф А кристаллического псилоцибина высокой чистоты для применения при лечении пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен Полиморф А' кристаллического псилоцибина высокой чистоты для применения при лечении пациента, нуждающегося в этом.

Фармацевтические композиции и составы

[157] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический псилоцибин и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

[158] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен фармацевтический состав, содержащий псилоцибин высокой чистоты и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен фармацевтический состав,

содержащий Полиморф А кристаллического псилоцибина и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации в изобретении предложен фармацевтический состав, содержащий Полиморф А' кристаллического псилоцибина и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен фармацевтический состав, содержащий кристаллический псилоцибин, Полиморф А или Полиморф А' высокой чистоты и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен фармацевтический состав, содержащий Полиморф А кристаллического псилоцибина и высокой чистоты и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен фармацевтический состав, содержащий Полиморф А' кристаллического псилоцибина высокой чистоты и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

[159] Предпочтительные фармацевтические вспомогательные вещества для перорального состава включают: разбавители, такие как микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, маннит, безводный гидрофосфат кальция или смешанные смеси диоксида кремния, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу и тальк; разрыхлители, такие как натрия крахмалгликолят или кроскармеллоза натрия; связующие вещества, такие как повидон, коповидон или гидроксипропилцеллюлоза; смазывающие вещества, такие как стеарат магния или стеарилфумарат натрия; глиданты, такие как коллоидный диоксид кремния; и пленочные покрытия, такие как Opadry II белый или коричневый Opadry II на основе ПВА.

[160] В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав представляет собой парентеральную лекарственную форму. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав представляет собой пероральную лекарственную форму. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает таблетку. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает капсулу.

[161] В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма содержит функциональный наполнитель. Функциональный наполнитель может представлять собой силиконизированный наполнитель, такой как, но не ограничиваясь этим, силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза (СМКЦ). В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма содержит марки SMCC с высокой уплотняемостью и размером частиц в диапазоне от около 45 до 150 микрон. Можно использовать смесь двух функциональных наполнителей, имеющих различные диапазоны размеров частиц, при этом весовое процентное соотношение этих двух наполнителей должно быть в пользу частиц большего размера.

[162] В некоторых вариантах осуществления силиконизированный микрокристаллический наполнитель может содержать первый наполнитель с размером

частиц в диапазоне от около 45 до 80 микрон в количестве до 30%, до 20%, до 15% или меньше по массе наполнителя и второй наполнитель, имеющий размер частиц в диапазоне от около 90 до 150 микрон, в количестве до 70%, до 80%, до 85% или больше по массе наполнителя.

[163] В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма может содержать силиконизированную микрокристаллическую целлюлозу с размером частиц в диапазоне от около 45 до 80 микрон (СМКЦ 50), такую как Prosolv 50; силиконизированную микрокристаллическую целлюлозу с размером частиц в диапазоне от около 90 до 150 микрон (СМКЦ 90), такую как Prosolv 90; или их смеси. В других вариантах осуществления пероральная лекарственная форма может содержать СМКЦ 50 и СМКЦ 90. В других вариантах осуществления пероральная лекарственная форма может содержать СМКЦ 50 и СМКЦ 90, при этом соотношение СМКЦ 50 к СМКЦ 90 составляет от 1:5 до 1:8 мас%. В других вариантах осуществления соотношение СМКЦ 50 к СМКЦ 90 составляет 1:5-1:7; 1:6-1:7; 1:6-1:8; или 1,7-1,8. В других вариантах осуществления отношение СМКЦ 50 к СМКЦ 90 составляет 1:6; 1:6,1; 1:6,2; 1:6,3; 1:6,4; 1:6,5; 1:6,6; 1:6,7; 1:6,8; 1:6,9; или 1:7. Композиция может дополнительно содержать или состоять по существу из разрыхлителя, включая, без ограничения, натрия крахмалгликолят; глиданта, включая, без ограничения, коллоидный диоксид кремния; и смазывающего вещества, включая, без ограничения, стеарилфумарат натрия.

[164] В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма может содержать разрыхлитель, такой, как натрия крахмалгликолят, в количестве менее, чем 3% (по массе), менее, чем 2% или 1% или менее.

[165] В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма содержит 5 мг псилоцибина, СКМЦ 50 и СКМЦ 90, при этом соотношение СКМЦ 50 к СКМЦ 90 составляет 1:6,4, и натрий крахмалгликолят около 1%. В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма содержит 5 мг псилоцибина, СКМЦ 50 и СКМЦ 90, при этом соотношение СКМЦ 50 к СКМЦ 90 составляет 1:6,4, и натрий крахмалгликолят от около 0,5% до 1,0%. В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма содержит 5 мг псилоцибина, СКМЦ 50 и СКМЦ 90, при этом соотношение СКМЦ 50 к СКМЦ 90 составляет 1:6,4, и натрий крахмалгликолят около 0,5%.

[166] В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма содержит 10 мг псилоцибина, СКМЦ 50 и СКМЦ 90, при этом соотношение СКМЦ 50 к СКМЦ 90 составляет 1:6,4, и натрий крахмалгликолят около 1%. В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма содержит 10 мг псилоцибина, СКМЦ 50 и СКМЦ 90, при этом соотношение СКМЦ 50 к СКМЦ 90 составляет 1:6,4, и натрий крахмалгликолят от около 0,5% до 1,0%. В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма содержит 10 мг псилоцибина, СКМЦ 50 и СКМЦ 90, при этом соотношение СКМЦ 50 к СКМЦ 90 составляет 1:6,4, и натрий крахмалгликолят около 0,5%.

[167] В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма содержит 25 мг псилоцибина, СКМЦ 50 и СКМЦ 90, при этом соотношение СКМЦ 50 к СКМЦ 90 составляет 1:6,4, и натрий крахмалгликолят около 1%. В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма содержит 25 мг псилоцибина, СКМЦ 50 и СКМЦ 90, при этом соотношение СКМЦ 50 к СКМЦ 90 составляет 1:6,4, и натрий крахмалгликолят от около 0,5% до 1,0%. В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма содержит 25 мг псилоцибина, СКМЦ 50 и СКМЦ 90, при этом соотношение СКМЦ 50 к СКМЦ 90 составляет 1:6,4, и натрий крахмалгликолят около 0,5%.

[168] В некоторых вариантах осуществления таблетка или капсула содержит одно или более вспомогательных веществ. Неограничивающие иллюстративные эксципиенты включают микрокристаллическую целлюлозу и крахмал, включая без ограничения силиконизированную микрокристаллическую целлюлозу.

[169] Следует отметить, что составы могут содержать псилоцибин в любой форме, а не только в полиморфных формах, описанных в данном документе.

[170] В контексте данного документа пероральные дозы псилоцибина классифицируются следующим образом: «очень низкие дозы» (около 0,045 мг/кг или меньше); «низкие дозы» (от около 0,115 до около 0,125 мг/кг), «средние дозы» (от около 0,115 до около 0,260 мг/кг) и «высокие дозы» (около 0,315 мг/кг или более). См. Studerus et al (2011) J Psychopharmacol 25(11) 1434-1452.

[171] В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза псилоцибина составляет от около 0,01 мг/кг до около 1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления доза для человека (для взрослого весом 60-80 кг) составляет от около 0,60 мг до около 80 мг.

[172] В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза составляет от около 2 до около 50 мг кристаллического псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза составляет от 2 до 40 мг, от 2 до 10 мг, от 5 до 30 мг, от 5 до 15 мг или от 20 до 30 мг кристаллического псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза содержит около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг или около 25 мг кристаллического псилоцибина.

[173] В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза составляет от около 2 до около 50 мг Полиморфа А или Полиморфа А' кристаллического псилоцибина или их смеси. В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза составляет от 2 до 40 мг, от 2 до 10 мг, от 5 до 30 мг, от 5 до 15 мг или от 20 до 30 мг Полиморфа А или Полиморфа А' кристаллического псилоцибина или их смеси. В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза составляет около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг или около 25 мг Полиморфа А или Полиморфа А' кристаллического псилоцибина или их смеси.

[174] В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза составляет от около 2 до около 50 мг Полиморфа А кристаллического псилоцибина. В некоторых

вариантах осуществления лекарственная доза составляет от 2 до 40 мг, от 2 до 10 мг, от 5 до 30 мг, от 5 до 15 мг или от 20 до 30 мг Полиморфа А кристаллического псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза составляет около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг или около 25 мг Полиморфа А кристаллического псилоцибина.

[175] В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза составляет от около 2 до около 50 мг Полиморфа А' кристаллического псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза составляет от 2 до 40 мг, от 2 до 10 мг, от 5 до 30 мг, от 5 до 15 мг или от 20 до 30 мг Полиморфа А' кристаллического псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза составляет около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг или около 25 мг Полиморфа А' кристаллического псилоцибина

[176] В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза составляет от около 2 до около 50 мг Полиморфа В кристаллического псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза составляет от 2 до 40 мг, от 2 до 10 мг, от 5 до 30 мг, от 5 до 15 мг или от 20 до 30 мг Полиморфа В кристаллического псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза составляет около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг или около 25 мг Полиморфа В кристаллического псилоцибина.

[177] В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза составляет от около 2 до около 50 мг Гидрата А кристаллического псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза составляет от 2 до 40 мг, от 2 до 10 мг, от 5 до 30 мг, от 5 до 15 мг или от 20 до 30 мг Гидрата А кристаллического псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления лекарственная доза составляет около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг или около 25 мг Гидрата А кристаллического псилоцибина.

Дозировка псилоцибина

[178] В некоторых вариантах осуществления псилоцибин вводят пациенту в дозе от около 0,1 мг до около 100 мг, от около 1 мг до около 50 мг или от около 5 мг до около 30 мг. В некоторых вариантах осуществления псилоцибин вводят пациенту в дозе около 1 мг, около 10 мг или около 25 мг.

[179] В некоторых вариантах осуществления пероральная доза для взрослых составляет от около 1 мг до около 40 мг, от около 2 до около 30 мг или от около 15 до около 30 мг кристаллического псилоцибина, например, около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг или около 25 мг кристаллического псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят «микродозу» псилоцибина.

[180] Микродоза может составлять, например, от около 0,05 мг до около 2,5 мг кристаллического псилоцибина, например, около 1,0 мг. В случае микродозирования режим может включать регулярный, постоянный режим, например, ежедневное введение, введение раз в два дня или еженедельное введение. При таком дозировании может отсутствовать психотерапевтическая поддержка.

[181] Псилоцибин можно вводить пациенту 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз. В некоторых вариантах осуществления псилоцибин вводят пациенту по меньшей мере один раз. В некоторых вариантах осуществления псилоцибин вводят пациенту по меньшей мере

дважды. В некоторых вариантах осуществления псилоцибин вводят пациенту несколько раз.

[182] В некоторых вариантах осуществления псилоцибин вводят пациенту несколько раз (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз) с терапевтически эффективными интервалами. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективный интервал может составлять около 2 недель, около 3 недель, около 4 недель, около 5 недель, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 11 недель, или около 12 недель. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективный интервал может составлять около 1 месяца, около 3 месяцев, около 6 месяцев или около 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят одну и ту же дозу псилоцибина во время каждого приема. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят разные дозы псилоцибина во время каждого приема. В некоторых вариантах осуществления дозу псилоцибина, вводимую пациенту, со временем увеличивают. В некоторых вариантах осуществления дозу псилоцибина, вводимую пациенту, со временем снижают.

Антидепрессанты (например, СИОЗС)

[183] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят антидепрессант (АД) перед введением псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления АД выбран из СИОЗС, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклических антидепрессантов, ингибиторов моноаминоксидазы, мirtазапина, бупропиона, ламотриджина и атипичных антипсихотиков. В некоторых вариантах осуществления антидепрессант представляет собой СИОЗС. В некоторых вариантах осуществления СИОЗС представляет собой циталопрам, эсциталопрам, пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин, дапоксетин, индальпин, зимелидин, алапроклат, центрпропазин, церикламин, фемоксетин, ифоксетин, омиллоксетин, панурамин, пирандамин, сепроксетин или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления СИОЗС представляет собой циталопрам, эсциталопрам, пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления АД представляет собой трициклический АД. В некоторых вариантах осуществления трициклический АД выбран из группы, состоящей из амитриптилина, имипрамина и нортриптилина. В некоторых вариантах осуществления АД представляет собой ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина выбраны из группы, состоящей из венлафаксина и дулоксетина. В некоторых вариантах осуществления АД представляет собой ингибитор моноаминоксидазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор моноаминоксидазы выбран из группы, состоящей из фенелзина и транилципромина. В некоторых вариантах осуществления АД представляет собой атипичный антипсихотик. В некоторых вариантах осуществления атипичные антипсихотики выбраны из группы, состоящей из миансерина, луразидона, арипипразола, рисперидона, оланзапина, кветиапина, зипразидона, клозапина, илоперидона,

палиперидона, азенапина и оланзапина/флуоксетина.

[184] В некоторых вариантах осуществления АД выбран из следующей группы: амитриптилин, амоксапин, кломипрамин, дезипрамин, досулепин, доксефин, имипрамин, лофепрамин, нортриптилин, протриптилин, тианептин, тримипрамин, изокарбоксазид, фенелзин, транилципромин, моклобемид, селегилин, мапротилин, миансерин, миртазапин, нефазадон, тразодон, вилазодон, вортиоксетин, бупропион, агомелатин, флупентиксол, кетамин и их смеси.

[185] В вариантах осуществления, описанных в данном документе, делается ссылка на дозу и способы снижения дозы СИОЗС. Однако в настоящем изобретении рассматриваются раскрытые дозы и способы снижения дозы для любого из АД, описанных в настоящем документе.

[186] В некоторых вариантах осуществления перед введением псилоцибина длительно вводят АД. В некоторых вариантах осуществления длительное введение АД представляет собой введение АД в течение по меньшей мере 2 недель, например, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 9 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 11 недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или более. В некоторых вариантах осуществления длительное введение АД представляет собой введение АД в течение по меньшей мере 6 недель, например, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 9 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 11 недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или более.

[187] В некоторых вариантах осуществления перед введением псилоцибина назначается поддерживающая доза АД от около 10 мг/день до около 250 мг/день, включая все поддиапазоны и их значения, например, от около 10 мг/день до около 20 мг/день, от около 10 мг/день до около 30 мг/день, от около 10 мг/день до около 50 мг/день, от около 20 мг/день до около 100 мг/день, от около 20 мг/день до около 40 мг/день, от около 20 мг/день до около 80 мг/день, от около 20 мг/день до около 60 мг/день, от около 10 мг/день до около 60 мг/день, от около 30 мг/день до около 60 мг/день, от около 100 мг/день до около 200 мг/день, около 10 мг/день, около 15 мг/день, около 20 мг/день, около 25 мг/день, около 30 мг/день, около 35 мг/день, около 40 мг/день, около 45 мг/день, около 50 мг/день, около 55 мг/день, около 60 мг/день, около 65 мг/день, около 70 мг/день, около 75 мг/день, около 80 мг/день, около 85 мг/день, около 90 мг/день, около 95 мг/день, около

100 мг/день, около 105 мг/день, около 110 мг/день, около 115 мг/день, около 120 мг/день, около 125 мг/день, около 130 мг/день, около 135 мг/день, около 140 мг/день, около 145 мг/день, около 150 мг/день, около 155 мг/день, около 160 мг/день, около 165 мг/день, около 170 мг/день, около 175 мг/день, около 180 мг/день, около 185 мг/день, около 190 мг/день, около 195 мг/день или около 200 мг/день АД.

[188] В некоторых вариантах осуществления перед введением псилоцибина длительно вводят поддерживающую дозу одного или нескольких АД. В некоторых вариантах осуществления, длительно назначаемая поддерживающая доза представляет собой любую из описанных в настоящем документе поддерживающих доз, вводимых в течение любого из описанных в настоящем документе периодов длительного введения, таких как, но не ограничиваясь ими: около 4 недель, около 5 недель, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 11 недель, около 12 недель или более.

[189] В некоторых вариантах осуществления, за около 1-35 дней до начала лечения псилоцибином пациенту назначают уменьшенную дозу АД. В некоторых вариантах осуществления уменьшенную дозу АД вводят в течение около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29, около 30, около 31, около 32, около 33, около 34 или около 35 дней до введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления уменьшенная доза АД составляет около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% поддерживающей дозы АД.

[190] В некоторых вариантах осуществления за около 1-35 дней до лечения псилоцибином введение АД пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают. В некоторых вариантах осуществления за около 1-21 день до лечения псилоцибином введение АД пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают. В некоторых вариантах осуществления введение АД пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают за около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29, около 30, около 31, около 32, около 33, около 34 или за около 35 дней до введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления введение АД пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают за около 2 недели до введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления введение АД пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают по меньшей мере за около 2 недели до введения псилоцибина.

[191] В некоторых вариантах осуществления прекращение приема АД происходит незамедлительно. Например, пациент, прекративший прием АД, незамедлительно принимает поддерживающую дозу АД в один день, а в последующий день не принимает

никакого АД.

[192] В некоторых вариантах осуществления прекращения приема АД происходит в течение периода титрования. В некоторых вариантах осуществления периода титрования представляет собой промежуток времени между введением поддерживающей дозы АД и прекращением приема АД. В некоторых вариантах осуществления периода титрования составляет около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29, около 30, около 31, около 32, около 33, около 34 или около 35 дней или более. В некоторых вариантах осуществления периода титрования составляет от около 1 дня до около 3 месяцев, например, около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 день, около 22 дней, около 23 дней, около 24 дней, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней, около 28 дней, около 29 дней, около 30 дней, около 31 дней, около 32 дней, около 33 дней, около 34 дней, около 35 дней, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 11 недель, около 12 недель, около 13 недель, около 14 недель, около 15 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев или около 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления периода титрования составляет около 4 недель. В некоторых вариантах осуществления периода титрования составляет по меньшей мере около 4 недель.

[193] В некоторых вариантах осуществления перед введением псилоцибина длительно вводят СИОЗС. В некоторых вариантах осуществления длительное введение СИОЗС представляет собой введение СИОЗС в течение по меньшей мере 2 недель, например, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 9 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 11 недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или более. В некоторых вариантах осуществления длительное введение СИОЗС представляет собой введение СИОЗС в течение по меньшей мере 6 недель, например, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 9 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 11 недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или более.

[194] В некоторых вариантах осуществления перед введением псилоцибина

назначается поддерживающая доза СИОЗС от около 10 мг/день до около 250 мг/день, включая все поддиапазоны и их значения, например, от около 10 мг/день до около 20 мг/день, от около 10 мг/день до около 30 мг/день, от около 10 мг/день до около 50 мг/день, от около 20 мг/день до около 100 мг/день, от около 20 мг/день до около 40 мг/день, от около 20 мг/день до около 80 мг/день, от около 20 мг/день до около 60 мг/день, от около 10 мг/день до около 60 мг/день, от около 30 мг/день до около 60 мг/день, от около 100 мг/день до около 200 мг/день, около 10 мг/день, около 15 мг/день, около 20 мг/день, около 25 мг/день, около 30 мг/день, около 35 мг/день, около 40 мг/день, около 45 мг/день, около 50 мг/день, около 55 мг/день, около 60 мг/день, около 65 мг/день, около 70 мг/день, около 75 мг/день, около 80 мг/день, около 85 мг/день, около 90 мг/день, около 95 мг/день, около 100 мг/день, около 105 мг/день, около 110 мг/день, около 115 мг/день, около 120 мг/день, около 125 мг/день, около 130 мг/день, около 135 мг/день, около 140 мг/день, около 145 мг/день, около 150 мг/день, около 155 мг/день, около 160 мг/день, около 165 мг/день, около 170 мг/день, около 175 мг/день, около 180 мг/день, около 185 мг/день, около 190 мг/день, около 195 мг/день или около 200 мг/день СИОЗС.

[195] В некоторых вариантах осуществления перед введением псилоцибина длительно вводят поддерживающую дозу одного или нескольких СИОЗС. В некоторых вариантах осуществления, длительно назначаемая поддерживающая доза представляет собой любую из описанных в настоящем документе поддерживающих доз, вводимых в течение любого из описанных в настоящем документе периодов длительного введения, таких как, но не ограничиваясь ими: около 4 недель, около 5 недель, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 11 недель, около 12 недель или более.

[196] В некоторых вариантах осуществления, за около 1-35 дней до начала лечения псилоцибином пациенту назначают уменьшенную дозу СИОЗС. В некоторых вариантах осуществления уменьшенную дозу СИОЗС вводят в течение около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29, около 30, около 31, около 32, около 33, около 34 или около 35 дней до введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления уменьшенная доза СИОЗС составляет около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% поддерживающей дозы СИОЗС.

[197] В некоторых вариантах осуществления за около 1-35 дней, за около 1-21 день или за около 1-14 дней до лечения псилоцибином введение СИОЗС пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают. В некоторых вариантах осуществления за около 1-13, 2-13, 3-13, 4-13, 5-13, 6-13, 7-13, 8-13, 9-13, 10-13, 11-13, 12-13, 1-12, 2-12, 3-12, 4-12, 5-12, 6-12, 7-12, 8-12, 9-12, 10-12, 1-11, 2-11, 3-11, 4-11, 5-11, 6-11, 7-11, 8-11, 9-11, 10-11, 1-10, 2-10, 3-10, 4-10, 5-10, 6-10, 7-10, 8-10, 9-10, 1-9, 2-9, 3-9, 4-9, 5-9, 6-9, 7-9, 8-9, 1-8, 2-8, 3-8,

4-8, 5-8, 6-8, 7-8, 1-7, 2-7, 3-7, 4-7, 5-7, 6 -7, 1-6, 2-6, 3-6, 4-6, 5-6, 1-5, 2-5, 3-5, 4-5, 1-4, 2-4, 3-4, 1-3, 2-3 или 1-2 дня до лечения псилоцибином введение СИОЗС пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают. В некоторых вариантах осуществления за около 1-14 дней до лечения псилоцибином введение СИОЗС пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают. В некоторых вариантах осуществления за около 1-12 дней до лечения псилоцибином введение СИОЗС пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают. В некоторых вариантах осуществления введение СИОЗС пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают за около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28 , около 29, около 30, около 31, около 32, около 33, около 34 или за около 35 дней до введения псилоцибина.

[198] В некоторых вариантах осуществления прекращение приема СИОЗС происходит незамедлительно. Например, пациент, прекративший прием СИОЗС, незамедлительно принимает поддерживающую дозу СИОЗС в один день, а в последующий день не принимает никакого СИОЗС.

[199] В некоторых вариантах осуществления прекращение приема СИОЗС происходит в течение периода титрования. В некоторых вариантах осуществления период титрования представляет собой промежуток времени между введением поддерживающей дозы СИОЗС и прекращением приема СИОЗС. В некоторых вариантах осуществления период титрования составляет около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29, около 30, около 31, около 32, около 33, около 34 или около 35 дней или более. В некоторых вариантах осуществления период титрования составляет от около 1 дня до около 3 месяцев, например, около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 день, около 22 дней, около 23 дней, около 24 дней, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней, около 28 дней, около 29 дней, около 30 дней, около 31 дней, около 32 дней, около 33 дней , около 34 дней, около 35 дней, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 11 недель, около 12 недель, около 13 недель, около 14 недель, около 15 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев или около 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления период титрования составляет около 4 недель. В некоторых вариантах осуществления период титрования составляет по меньшей мере около 4 недель.

Флуоксетин

[200] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят поддерживающую дозу флуоксетина (PROZAC®) перед введением псилоцибина. В некоторых вариантах

осуществления поддерживающая доза флуоксетина составляет от около 20 мг в день до около 60 мг в день, например, около 20 мг/день, около 30 мг/день, около 40 мг/день, около 50 мг/день, около 60 мг/день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза флуоксетина составляет от около 20 мг в день до около 80 мг в день, например, около 20 мг/день, около 30 мг/день, около 40 мг/день, около 50 мг/день, около 60 мг/день, около 70 мг/день или около 80 мг/день. В некоторых вариантах осуществления введение флуоксетина нуждающемуся пациенту прекращают за около от 1 до около 35 дней до введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления введение флуоксетина пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают по меньшей мере за 2 недели до введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема флуоксетина происходит незамедлительно. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема флуоксетина происходит в течение периода титрования. В некоторых вариантах осуществления период титрования составляет от около 1 недели до около 3 месяцев, например, около 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 1 месяца, 2 месяцев или 3 месяцев.

[201] В некоторых вариантах осуществления дозу флуоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 10 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу флуоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 20 мг/день каждую неделю, каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу флуоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 30 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу флуоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 40 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц.

[202] В некоторых вариантах осуществления дозу флуоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около от 10% до около 75%, а также на все промежуточные поддиапазоны, например, от около 10% до около 20%, от около 10% до около 30%, от около 10% до около 40%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 70%, от около 20% до около 30%, от около 20% до около 40%, от около 20% до около 50%, от около 20% до около 60%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 75%, от около 30% до около 40%, от около 30% до около 50%, от около 30% до около 60%, от около 30% до около 70%, от около 30% до около 75%, от около 40% до около 50%, от около 40% до около 60%, от около 40% до около 70%, от около 40% до около 75%, от около 50% до около 60%, от около 50% до

около 70%, от около 50% до около 75%, от около 60% до около 70%, от около 60% до около 75%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70% или около 75% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу флуоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 10%, каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу флуоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 25% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу флуоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 50%, каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц.

Циталопрам

[203] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят поддерживающую дозу циталопрама (Celexa®) перед введением псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза циталопрама составляет от около 10 мг/день до около 80 мг/день, например, около 10 мг/день, около 15 мг/день, около 20 мг/день, около 25 мг/день, около 30 мг/день, около 35 мг/день, около 40 мг/день, около 45 мг/день, около 50 мг/день, около 55 мг/день, около 60 мг/день, около 65 мг/день, около 70 мг/день, около 75 мг/день или около 80 мг/день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза циталопрама составляет от около 20 мг/день до около 40 мг/день, например, около 20 мг/день, около 25 мг/день, около 30 мг/день, около 35 мг/день или около 40 мг/день.

[204] В некоторых вариантах осуществления введение циталопрама пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают за около от 1 до около 35 дней до введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема циталопрама происходит незамедлительно. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема циталопрама происходит в течение периода титрования. В некоторых вариантах осуществления период титрования составляет от около 1 недели до около 3 месяцев, например, около 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 1 месяца, 2 месяцев или 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления дозу циталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 10 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу циталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 20 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В

некоторых вариантах осуществления дозу циталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 30 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу циталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 40 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц.

[205] В некоторых вариантах осуществления дозу циталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около от 10% до около 75%, а также на все промежуточные поддиапазоны, например, от около 10% до около 20%, от около 10% до около 30%, от около 10% до около 40%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 70%, от около 20% до около 30%, от около 20% до около 40%, от около 20% до около 50%, от около 20% до около 60%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 75%, от около 30% до около 40%, от около 30% до около 50%, от около 30% до около 60%, от около 30% до около 70%, от около 30% до около 75%, от около 40% до около 50%, от около 40% до около 60%, от около 40% до около 70%, от около 40% до около 75%, от около 50% до около 60%, от около 50% до около 70%, от около 50% до около 75%, от около 60% до около 70%, от около 60% до около 75%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70% или около 75% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу циталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 10%, каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу циталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 25% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу циталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 50% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц.

Эсциталопрам

[206] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят поддерживающую дозу эсциталопрама перед введением псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления эсциталопрам представляет собой эсциталопрама оксалат. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза эсциталопрама составляет от около 10 мг/день до около 20 мг/день, например, около 10 мг/день, около 11 мг/день, около 12 мг/день, около 13 мг/день, около 14 мг/день, около 15 мг/день, около 16 мг/день, около 17 мг/день, около 18 мг/день, около 19 мг/день или около 20 мг/день. В некоторых вариантах

осуществления поддерживающая доза эсциталопрама составляет 10 мг/день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза эсциталопрама составляет 20 мг/день.

[207] В некоторых вариантах осуществления введение эсциталопрама нуждающемуся пациенту прекращают за от около 1 до около 35 дней до введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема эсциталопрама происходит незамедлительно. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема эсциталопрама происходит в течение периода титрования. В некоторых вариантах осуществления период титрования составляет от около 1 недели до около 3 месяцев, например, около 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 1 месяца, 2 месяцев или 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления дозу эсциталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 1 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу эсциталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 2 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу эсциталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 3 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу эсциталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 4 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу эсциталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 5 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу эсциталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 6 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу эсциталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 7 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу эсциталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 8 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу эсциталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 9 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю

или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу эсциталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 10 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц.

[208] В некоторых вариантах осуществления дозу эсциталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около от 10% до около 75%, а также на все промежуточные поддиапазоны, например, от около 10% до около 20%, от около 10% до около 30%, от около 10% до около 40%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 70%, от около 20% до около 30%, от около 20% до около 40%, от около 20% до около 50%, от около 20% до около 60%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 75%, от около 30% до около 40%, от около 30% до около 50%, от около 30% до около 60%, от около 30% до около 70%, от около 30% до около 75%, от около 40% до около 50%, от около 40% до около 60%, от около 40% до около 70%, от около 40% до около 75%, от около 50% до около 60%, от около 50% до около 70%, от около 50% до около 75%, от около 60% до около 70%, от около 60% до около 75%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70% или около 75% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу эсциталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 10%, каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу эсциталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 20% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу эсциталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 25% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу эсциталопрама уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 50%, каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц.

Пароксетин

[209] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят поддерживающую дозу пароксетина (ПАХИЛ®) перед введением псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза пароксетина составляет от около 20 мг/день до около 50 мг/день, например, около 20 мг/день, около 25 мг/день, около 30 мг/день, около 35 мг/день, около 40 мг/день, около 45 мг/день или около 50 мг/день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза пароксетина составляет около 20 мг/день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза пароксетина

составляет около 40 мг/день.

[210] В некоторых вариантах осуществления введение пароксетина нуждающемуся пациенту прекращают за от около 1 до около 35 дней до введения психотицина. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема пароксетина происходит незамедлительно. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема пароксетина происходит в течение периода титрования. В некоторых вариантах осуществления период титрования составляет от около 1 недели до около 3 месяцев, например, около 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 1 месяца, 2 месяцев или 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления дозу пароксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 5 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу пароксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 10 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу пароксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 15 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу пароксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 20 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу пароксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на 10 мг/день каждую неделю до тех пор, пока пациент не достигнет дозы 20 мг/день, после чего пациент продолжает принимать эту дозу в течение одной недели до прекращения лечения.

[211] В некоторых вариантах осуществления дозу пароксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой пациента на около от 10% до около 75%, а также на все промежуточные поддиапазоны, например, от около 10% до около 20%, от около 10% до около 30%, от около 10% до около 40%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 70%, от около 20% до около 30%, от около 20% до около 40%, от около 20% до около 50%, от около 20% до около 60%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 75%, от около 30% до около 40%, от около 30% до около 50%, от около 30% до около 60%, от около 30% до около 70%, от около 30% до около 75%, от около 40% до около 50%, от около 40% до около 60%, от около 40% до около 70%, от около 40% до около 75%, от около 50% до около 60%, от около 50% до около 70%, от около 50% до около 75%, от около 60% до около 70%, от около 60% до около 75%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70% или около 75%

каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу пароксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой пациента на около 10%, каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу пароксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 20% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу пароксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 25% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу пароксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 50% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц.

Сертралин

[212] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят поддерживающую дозу сертралина (ZOLOFT®) перед введением псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления сертралин представляет собой сертралина гидрохлорид. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза сертралина составляет от около 50 мг/день до около 200 мг/день, например, около 50 мг/день, около 62,5 мг/день, около 75 мг/день, около 87,5 мг/день, около 100 мг/день, около 112,5 мг/день, около 125 мг/день, около 137,5 мг/день, около 150 мг/день, около 162,5 мг/день, около 175 мг/день, около 187,5 мг/день или около 200 мг/день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза сертралина составляет от около 25 мг/день до около 200 мг/день, например, около 25 мг/день, около 37,5 мг/день, около 50 мг/день, около 62,5 мг/день, около 75 мг/день, около 87,5 мг/день, около 100 мг/день, около 112,5 мг/день, около 125 мг/день, около 137,5 мг/день, около 150 мг/день, около 162,5 мг/день, около 175 мг/день, около 187,5 мг/день или около 200 мг/день.

[213] В некоторых вариантах осуществления введение сертралина пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают за около от 1 до около 35 дней до введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема сертралина происходит незамедлительно. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема сертралина происходит в течение периода титрования. В некоторых вариантах осуществления период титрования составляет от около 1 недели до около 3 месяцев, например, около 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 1 месяца, 2 месяцев или 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления дозу сертралина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 12,5 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью

каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу сертралина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой пациента на около 10%, каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу сертралина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 20% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу сертралина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 25% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу сертралина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 50% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц.

Флувоксамин

[215] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят поддерживающую дозу флувоксамина (Luvox®) перед введением псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления флувоксамин представляет собой флувоксамина малеат. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза флувоксамина составляет от около 25 мг/день до около 300 мг/день, например, около 25 мг/день, около 50 мг/день, около 75 мг/день, около 100 мг/день, около 125 мг/день, около 150 мг/день, около 175 мг/день, около 200 мг/день, около 225 мг/день, около 250 мг/день, около 275 мг/день или около 300 мг/день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза флувоксамина составляет от около 50 мг/день до около 300 мг/день, например, около 50 мг, около 50 мг/день, около 75 мг/день, около 100 мг/день, около 125 мг/день, около 150 мг/день, около 175 мг/день, около 200 мг/день, около 225 мг/день, около 250 мг/день, около 275 мг/день или около 300 мг/день.

[216] В некоторых вариантах осуществления введение флувоксамина пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают за около от 1 до около 35 дней до введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема флувоксамина происходит незамедлительно. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема флувоксамина происходит в течение периода титрования. В некоторых вариантах осуществления период титрования составляет от около 1 недели до около 3 месяцев, например, около 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 1 месяца, 2 месяцев или 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления дозу флувоксамина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 12,5 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых

около 70%, от около 20% до около 75%, от около 30% до около 40%, от около 30% до около 50%, от около 30% до около 60%, от около 30% до около 70%, от около 30% до около 75%, от около 40% до около 50%, от около 40% до около 60%, от около 40% до около 70%, от около 40% до около 75%, от около 50% до около 60%, от около 50% до около 70%, от около 50% до около 75%, от около 60% до около 70%, от около 60% до около 75%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70% или около 75% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу флувоксамина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 10%, каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу флувоксамина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 20% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу флувоксамина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 25% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу флувоксамина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 50%, каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц.

Десвенлафаксин

[218] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят поддерживающую дозу десвенлафаксина (PRISTIQ®) перед введением псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза десвенлафаксина составляет от около 20 мг/день до около 60 мг/день, например, около 20 мг/день, около 25 мг/день, около 30 мг/день, около 35 мг/день, около 40 мг/день, около 45 мг/день или около 50 мг/день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза десвенлафаксина составляет около 20 мг/день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза десвенлафаксина составляет около 40 мг/день.

[219] В некоторых вариантах осуществления введение десвенлафаксина пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают за около от 1 до около 35 дней до введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема десвенлафаксина происходит незамедлительно. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема десвенлафаксина происходит в течение периода титрования. В некоторых вариантах осуществления период титрования составляет от около 1 недели до около 3 месяцев, например, около 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 1 месяца, 2 месяцев или 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления дозу

десвенлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 5 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу десвенлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 10 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу десвенлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 15 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу десвенлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 20 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу десвенлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на 10 мг/день каждую неделю до тех пор, пока пациент не достигнет дозы 20 мг/день, после чего пациент продолжает принимать эту дозу в течение одной недели до прекращения лечения.

[220] В некоторых вариантах осуществления дозу десвенлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около от 10% до около 75%, а также на все промежуточные поддиапазоны, например, от около 10% до около 20%, от около 10% до около 30%, от около 10% до около 40%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 70%, от около 20% до около 30%, от около 20% до около 40%, от около 20% до около 50%, от около 20% до около 60%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 75%, от около 30% до около 40%, от около 30% до около 50%, от около 30% до около 60%, от около 30% до около 70%, от около 30% до около 75%, от около 40% до около 50%, от около 40% до около 60%, от около 40% до около 70%, от около 40% до около 75%, от около 50% до около 60%, от около 50% до около 70%, от около 50% до около 75%, от около 60% до около 70%, от около 60% до около 75%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70% или около 75% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу десвенлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 10%, каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу десвенлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 20% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу десвенлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 25% каждые три дня,

каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу десвенлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 50% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц.

Дулоксетин

[221] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят поддерживающую дозу дулоксетина (СУМБАЛТА®) перед введением псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза дулоксетина составляет от около 20 мг/день до около 60 мг/день, например, около 20 мг/день, около 25 мг/день, около 30 мг/день, около 35 мг/день, около 40 мг/день, около 45 мг/день, около 50 мг/день, около 55 мг/день или около 60 мг/день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза дулоксетина составляет около 20 мг/день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза дулоксетина составляет около 40 мг/день.

[222] В некоторых вариантах осуществления введение дулоксетина пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают за около от 1 до около 35 дней до введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема дулоксетина происходит незамедлительно. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема дулоксетина происходит в течение периода титрования. В некоторых вариантах осуществления период титрования составляет от около 1 недели до около 3 месяцев, например, около 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 1 месяца, 2 месяцев или 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления дозу дулоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 5 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу дулоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 10 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу дулоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 15 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу дулоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 20 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу дулоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на 10 мг/день каждую неделю до тех пор, пока пациент не достигнет дозы 20 мг/день, после чего пациент продолжает принимать эту дозу в течение одной недели до прекращения лечения.

[223] В некоторых вариантах осуществления дозу дулоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около от 10% до около 75%, а также на все промежуточные поддиапазоны, например, от около 10% до около 20%, от около 10% до около 30%, от около 10% до около 40%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 70%, от около 20% до около 30%, от около 20% до около 40%, от около 20% до около 50%, от около 20% до около 60%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 75%, от около 30% до около 40%, от около 30% до около 50%, от около 30% до около 60%, от около 30% до около 70%, от около 30% до около 75%, от около 40% до около 50%, от около 40% до около 60%, от около 40% до около 70%, от около 40% до около 75%, от около 50% до около 60%, от около 50% до около 70%, от около 50% до около 75%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70% или около 75% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу дулоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 10%, каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу дулоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 20% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу дулоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 25% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу дулоксетина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 50% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц.

Левомилнаципран

[224] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят поддерживающую левомилнаципрана (FETZIMA®) перед введением псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза левомилнаципрана составляет от около 50 мг/день до около 120 мг/день, например, около 50 мг/день, около 62,5 мг/день, около 75 мг/день, около 87,5 мг/день, около 100 мг/день, около 112,5 мг/день или около 120 мг/день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза левомилнаципрана составляет от около 25 мг/день до около 120 мг/день, например, около 25 мг/день, около 37,5 мг/день, около 50 мг/день, около 62,5 мг/день, около 75 мг/день, около 87,5 мг/день, около 100 мг/день, около 112,5 мг/день или около 120 мг/день.

[225] В некоторых вариантах осуществления введение левомилнаципрана пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают за около от 1 до около 35 дней до введения

также на все промежуточные поддиапазоны, например, от около 10% до около 20%, от около 10% до около 30%, от около 10% до около 40%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 70%, от около 20% до около 30%, от около 20% до около 40%, от около 20% до около 50%, от около 20% до около 60%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 75%, от около 30% до около 40%, от около 30% до около 50%, от около 30% до около 60%, от около 30% до около 70%, от около 30% до около 75%, от около 40% до около 50%, от около 40% до около 60%, от около 40% до около 70%, от около 40% до около 75%, от около 50% до около 60%, от около 50% до около 70%, от около 50% до около 75%, от около 60% до около 70%, от около 60% до около 75%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70% или около 75% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу левомилнаципрана уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 10%, каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу левомилнаципрана уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 20% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу левомилнаципрана уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 25% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу левомилнаципрана уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 50% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц.

Венфлафаксин

[227] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят поддерживающую дозу венфлафаксина (EFFEXOR®) перед введением псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза венфлафаксина составляет от около 50 мг/день до около 375 мг/день, например, около 50 мг/день, около 75 мг/день, около 100 мг/день, около 125 мг/день, около 150 мг/день, около 175 мг/день, около 200 мг/день, около 225 мг/день, около 250 мг/день, около 275 мг/день, около 300 мг/день, около 325 мг/день, около 350 мг/день или около 375 мг/день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза венфлафаксина составляет от около 25 мг/день до около 375 мг/день, например, около 25 мг/день, около 50 мг/день, около 75 мг/день, около 100 мг/день, около 125 мг/день, около 150 мг/день, около 175 мг/день, около 200 мг/день, около 225 мг/день, около 250 мг/день, около 275 мг/день, около 300 мг/день, около 325 мг/день, около 350 мг/день или около 375 мг/день.

[228] В некоторых вариантах осуществления введение венфлафаксина пациенту, нуждающемуся в этом, прекращают за около от 1 до около 35 дней до введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема венфлафаксина происходит незамедлительно. В некоторых вариантах осуществления прекращение приема венфлафаксина происходит в течение периода титрования. В некоторых вариантах осуществления период титрования составляет от около 1 недели до около 3 месяцев, например, около 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 1 месяца, 2 месяцев или 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления дозу венфлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 25 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу венфлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 75 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу венфлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 150 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу венфлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 225 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу венфлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 185 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу венфлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 225 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу венфлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 275 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу венфлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 325 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу венфлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 375 мг/день каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц.

[229] В некоторых вариантах осуществления дозу венфлафаксина уменьшают по

сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около от 10% до около 75%, а также на все промежуточные поддиапазоны, например, от около 10% до около 20%, от около 10% до около 30%, от около 10% до около 40%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 70%, от около 20% до около 30%, от около 20% до около 40%, от около 20% до около 50%, от около 20% до около 60%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 75%, от около 30% до около 40%, от около 30% до около 50%, от около 30% до около 60%, от около 30% до около 70%, от около 30% до около 75%, от около 40% до около 50%, от около 40% до около 60%, от около 40% до около 70%, от около 40% до около 75%, от около 50% до около 60%, от около 50% до около 70%, от около 50% до около 75%, от около 60% до около 70%, от около 60% до около 75%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70% или около 75% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу венфлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 10%, каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу венфлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 20% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу венфлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 25% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления дозу венфлафаксина уменьшают по сравнению с поддерживающей дозой для пациента на около 50% каждые три дня, каждые четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц.

Бензодиазепины

[230] В некоторых вариантах осуществления перед введением псилоцибина вводят бензодиазепин. В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин выбран из группы, состоящей из адиназолама, алпразолама, бентазепама, бретазенила, бромазепама, бромозолама, бротизолама, камазепама, хлордиазепоксида, циназепама, цинолазепама, клобазама, клоназепама, клоназолама, клоразепата, клотиазепама, клоксазолама, делоразепама, дехлорэтизолама, диазепама, диклазепама, эстазолама, этилкарфлузепата, этиллофлазепата, этизолама, флуалпразолама, флубромазепама, флубромазолама, флуклотизолама, флунитразепама, флунитразолама, флуразепама, флутазолама, флутопразепама, галазепама, кетазолама, лопразолама, лоразепама, лорметазепама, меклоназепама, медазепама, метизолама, мексазолама, мидазолама, нифоксипама, ниметазепама, нитмазепама, нитразепама, нитразолама, нордиазепама, норфлуразепама, оксазепама, феназепама, пиназепама, празепама, премазепама, пиразолама, квазепама,

рилмазафона, темазепама, тетразепама, триазолама или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин выбран из группы, состоящей из алпразолама, хлордиазепоксида, клоназепама, диазепама, лоразепама, оксазепама или их комбинаций.

[231] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин вводят от около 1 дня до около 35 дней до введения псилоцибина, включая все промежуточные поддиапазоны, например, от около 7 дней до около 21 дня, от около 14 дней до около 21 дня, от около 7 дней до около 14 дней, от около 1 дня до около 7 дней, от около 1 дня до около 14 дней, от около 1 дня до около 35 дней, от около 1 дня до около 21 дня, от около 21 дня до около 35 дней, от около 28 дней до около 35 дней, от около 21 дня до около 28 дней, около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 дня, около 22 дней, около 23 дней, около 24 дня, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней, около 28 дней, около 29 дней, около 30 дней, около 31 дня, около 32 дней, около 33 дней, около 34 дней или около 35 дней до введения псилоцибина.

[232] В некоторых вариантах осуществления вводят начальную дозу бензодиазепамина от около 0,1 мг до около 50 мг, включая все его поддиапазоны и значения, например, от около 0,25 мг до около 1 мг, от около 5 мг до около 25 мг, от около 0,5 мг до около 1 мг, от около 10 мг до около 30 мг, около 0,1 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг, около 25 мг, около 26 мг, около 27 мг, около 28 мг, около 29 мг, около 30 мг, около 31 мг, около 32 мг, около 33 мг, около 34 мг, около 35 мг, около 36 мг, около 37 мг, около 38 мг, около 39 мг, около 40 мг, около 41 мг, около 42 мг, около 43 мг, около 44 мг, около 45 мг, около 46 мг, около 47 мг, около 48 мг, около 49 мг или около 50 мг в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день.

[233] В некоторых вариантах осуществления вводят поддерживающую дозу бензодиазепамина от около 0,1 мг до около 50 мг, включая все его поддиапазоны и значения, например, от около 0,25 мг до около 1 мг, от около 5 мг до около 25 мг, от около 0,5 мг до около 1 мг, от около 10 мг до около 30 мг, около 0,1 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг, около 25 мг, около 26 мг, около 27 мг, около 28 мг, около 29 мг, около 30 мг, около 31 мг, около 32 мг, около 33 мг, около 34 мг, около 35 мг, около 36 мг, около 37 мг, около 38 мг, около 39 мг, около 40 мг, около 41 мг, около 42 мг, около 43 мг, около 44 мг, около 45 мг, около 46 мг, около 47 мг, около 48 мг, около 49 мг

или около 50 мг в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день.

[234] В некоторых вариантах осуществления начальная доза бензодиазепина эквивалентна поддерживающей дозе бензодиазепина. В некоторых вариантах осуществления пациенту незамедлительно вводят поддерживающую дозу без периода титрования от начальной дозы до поддерживающей дозы.

[235] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу бензодиазепина, которую впоследствии увеличивают до поддерживающей дозы в течение периода титрования. В некоторых вариантах осуществления в течение периода титрования начальная доза пациента увеличивается на около

[236] В некоторых вариантах осуществления начальная или поддерживающая доза алпразолама, хлордiazепоксид, клоназепам, diaзепам, лоразепам, оксазепам, клоразепат, эстазолам, флуразепам, мидазолам, темазепам, триазолам, квазепам представляет собой дозу, одобренную Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, как указано в Таблице 7.

Таблица 7 - Утвержденные FDA дозы бензодиазепинов

Бензодиазепин	Утвержденная доза	Путь введения
Алпразолам	от 0,25 мг до 1 мг три раза в день (максимум 4 мг/день)	перорально
хлордiazепоксид	От 5 мг до 25 мг три или четыре раза в день (максимум 100 мг/день)	перорально
Клоназепам	от 0,5 мг до 1 мг три раза в день (максимум 20 мг/день)	перорально
Диазепам	от 5 мг до 25 мг три раза в день или четыре раза в день	перорально
Лоразепам	от 0,5 до 1 мг три раза в день или четыре раза в день	перорально
Оксазепам	от 10 мг до 30 мг три раза в день или четыре раза в день (максимум 120 мг/день)	перорально
Клоразепат	Максимум 90 мг в день	перорально
Эстазолам	2 мг в день	перорально
Флуразепам	30 мг в день	перорально
Мидазолам	Максимум 10 мг в день	перорально
Темазепам	40 мг в день	перорально

Бензодиазепин	Утвержденная доза	Путь введения
Триазолам	0,5 мг в день	перорально
Квазепам	15 мг в день	перорально

[237] В некоторых вариантах осуществления начальная или поддерживающая доза алпразолама, хлордиазепоксида, клоназепама, диазепама, лоразепама, оксазепама, клоразепата, эстазолама, флуразепама, мидазолама, темазепама, триазолама, квазепамы основана на поддерживающей дозе вводимого альтернативного бензодиазепамина. Начальная или поддерживающая доза может быть рассчитана на основе относительной активности альтернативного бензодиазепамина в соответствии с таблицей 8.

Таблица 8 - Эквиваленты пероральных доз бензодиазепинов

Бензодиазепин	Относительная активность (мг)
Алпразолам	0,5
Хлордиазепоксид	10
Клоназепам	0,25-0,5
Диазепам	5
Лоразепам	1
Оксазепам	15-30
Клоразепат	7
Эстазолам	0,5-1
Флуразепам	10
Мидазолам	3,3
Темазепам	10
Триазолам	0,25
Квазепам	13

Введение бензодиазепинов после прекращения приема СИОЗС

[238] В некоторых вариантах осуществления начальную дозу бензодиазепамина вводят после прекращения введения СИОЗС. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу бензодиазепамина вводят после прекращения введения СИОЗС, но до введения психотицина. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу бензодиазепамина вводят за около от 1 дня до около 21 дня до введения психотицина, включая все промежуточные поддиапазоны, например, от около 7 дней до около 21 дня, от около 14 дней до около 21 дня, от около 7 дней до около 14 дней, от около 1 дня до около 7 дней, от около 1 дня до около 14 дней, около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней или за около 21 день до введения психотицина.

[239] В некоторых вариантах осуществления начальная доза бензодиазепина является поддерживающей дозой бензодиазепина. В некоторых вариантах осуществления дозу бензодиазепина титруют от начальной дозы до поддерживающей дозы.

[240] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой алпразолам. В некоторых вариантах осуществления начальная доза алпразолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг алпразолама, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза алпразолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу алпразолама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза алпразолама представляет собой поддерживающую дозу алпразолама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу алпразолама увеличивают на от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу алпразолама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75% , около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу алпразолама увеличивают с интервалом в три-четыре дня не более чем на 1 мг/день.

[241] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой хлордiazепоксид. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордiazепоксида составляет от около 5 мг до около 25 мг, например, около 5 мг, около 7,5 мг, около 10 мг, около 12,5 мг, около 15 мг, около 17,5 мг, около 20 мг, около 22,5 мг или около 25 мг и хлордiazепоксид вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордiazепоксида составляет 5 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордiazепоксида составляет 10 мг три раза в день. В

некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 5 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 10 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 5 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 5 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 20 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 20 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 25 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 25 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида представляет собой поддерживающую дозу хлордиазепоксида. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу хлордиазепоксида увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу хлордиазепоксида увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[242] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой клоназепам. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг клоназепама вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг клоназепама вводят пациенту три раза в день. В некоторых

вариантах осуществления начальная доза клоназепама представляет собой поддерживающую дозу клоназепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоназепама увеличивают на от около 0,125 мг до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоназепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоназепама увеличивают с шагом от 0,125 до 0,25 мг два раза в день каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза клоназепама составляет 1 мг на день.

[243] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой диазепам. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг диазепама один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу диазепама от около 2 мг до около 10 мг два-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу диазепама около 10 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу около 5 мг три раза или четыре раза в день по мере необходимости. В некоторых вариантах осуществления начальная доза диазепама представляет собой поддерживающую дозу диазепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу диазепама увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг

или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу диазепам увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[244] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой лоразепам. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу лоразепама от около 0,5 мг до около 6 мг, например, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,5 мг, около 2 мг, около 2,5 мг, около 3 мг или около 3,5 мг, около 4 мг, около 4,5 мг, около 5 мг, около 5,5 мг или около 6 мг лоразепама один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу лоразепам от около 2 мг/день до около 4 мг/день. В некоторых вариантах осуществления пациентам вводят начальную дозу от около 2 мг/день до 3 мг/день два раза в день или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой лоразепам. В некоторых вариантах осуществления начальная доза лоразепама представляет собой поддерживающую дозу лоразепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу лоразепама увеличивают на от около 0,5 мг до около 6 мг, например, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,5 мг, около 2 мг, около 2,5 мг, около 3 мг, около 3,5 мг, около 4 мг, около 4,5 мг, около 5 мг, около 5,5 мг или около 6 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу лоразепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%,

около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[245] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой клоразепат. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет от около 5 мг до около 25 мг, например, около 5 мг, около 7,5 мг, около 10 мг, около 12,5 мг, около 15 мг, около 17,5 мг или около 20 мг, около 22,5 мг или около 25 мг и клоразепат вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 5 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 10 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 5 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 10 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 5 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 5 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 20 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 20 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 25 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 25 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата представляет собой поддерживающую дозу клоразепата. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоразепата увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоразепата увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около

300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[246] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой эстазолам. В некоторых вариантах осуществления начальная доза эстазолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг эстазолама, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза эстазолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг эстазолама, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу эстазолама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза эстазолама представляет собой поддерживающую дозу эстазолама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу эстазолама увеличивают на от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу эстазолама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу эстазолама увеличивают с интервалом в три-четыре дня не более чем на 1 мг/день.

[247] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой флуразепам. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг флуразепама один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять

раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу флуразепама от около 2 мг до около 10 мг два-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу флуразепама около 10 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу около 5 мг три раза или четыре раза в день по мере необходимости. В некоторых вариантах осуществления начальная доза флуразепама представляет собой поддерживающую дозу флуразепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу флуразепама увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу флуразепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[248] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой мидазолам. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг мидазолама вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг мидазолама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза мидазолама представляет собой поддерживающую дозу мидазолама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу мидазолама увеличивают на от около 0,125 мг до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах

осуществления начальную дозу мидазолама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу мидазолама увеличивают с шагом от 0,125 до 0,25 мг два раза в день каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза мидазолама составляет 1 мг на день.

[249] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой темазепам. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг темазепама один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу темазепама от около 2 мг до около 10 мг два-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу темазепама около 10 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу около 5 мг три раза или четыре раза в день по мере необходимости. В некоторых вариантах осуществления начальная доза темазепама представляет собой поддерживающую дозу темазепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу темазепама увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу темазепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100%

до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[250] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой триазолам. В некоторых вариантах осуществления начальная доза триазолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг триазолама, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза триазолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу алпразолама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза триазолама представляет собой поддерживающую дозу триазолама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу триазолама увеличивают на от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу триазолама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу триазолама увеличивают с интервалом в три-четыре дня не более чем на 1 мг/день.

[251] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой квазепам. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг

квазепама вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг квазепама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза квазепама представляет собой поддерживающую дозу квазепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу квазепама увеличивают на от около 0,125 мг до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу квазепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу квазепама увеличивают с шагом от 0,125 до 0,25 мг два раза в день каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза квазепама составляет 1 мг на день.

[252] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепама от около 10 мг до около 30 мг, например, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг или около 30 мг оксазепама один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепама от около 10 мг до около 15 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепама от около 15 мг до около 30 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепама около 10 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепама около 15 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепама около 15 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза оксазепама представляет собой поддерживающую дозу оксазепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу оксазепама увеличивают на от около

10 мг до около 30 мг, например, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг или около 30 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу оксазепам увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

Введение начальной дозы бензодиазепина во время приема поддерживающей дозы СИОЗС; прием СИОЗС сразу же прекращают в течение 1-35 дней после приема бензодиазепина

[253] В некоторых вариантах осуществления начальную дозу бензодиазепина назначают во время приема поддерживающей дозы СИОЗС, но до приема псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления прием СИОЗС незамедлительно прекращают в течение от около 1 дня до около 35 дней после введения начальной дозы бензодиазепина, включая все промежуточные поддиапазоны, например, от около 7 дней до около 21 дня, от около 14 дней до около 21 дня, от около 7 дней до около 14 дней, от около 1 дня до около 7 дней, от около 1 дня до около 14 дней, от около 1 дня до около 35 дней, от около 21 дня до около 35 дней, от около 28 дней до около 35 дней, от около 21 дня до около 28 дней, около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 дня, около 22 дней, около 23 дней, около 24 дня, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней, около 28 дней, около 29 дней, около 30 дней, около 31 дня, около 32 дней, около 33 дней, около 34 дней или около 35 дней после введения начальной дозы бензодиазепина. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу бензодиазепина вводят во время приема поддерживающей дозы СИОЗС, но до введения псилоцибина, при этом начальную дозу бензодиазепина вводят за от около 1 дня до около 35 дней до введения псилоцибина, включая все промежуточные поддиапазоны, например, от около 7 дней до около 21 дня, от около 14 дней до около 21 дня, от около 7 дней до около 14 дней, от около 1 дня до около 7 дней, от около 1 дня до около 14 дней, от около 1 дня до около 35 дней, от около 21 дня до около 35 дней, от

около 28 дней до около 35 дней, от около 21 дня до около 28 дней, около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 дня, около 22 дней, около 23 дней, около 24 дня, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней, около 28 дней, около 29 дней, около 30 дней, около 31 дня, около 32 дней, около 33 дней, около 34 дней или около 35 дней до введения псилоцибина.

[254] В некоторых вариантах осуществления начальная доза бензодиазепина является поддерживающей дозой бензодиазепина. В некоторых вариантах осуществления дозу бензодиазепина титруют от начальной дозы до поддерживающей дозы.

[255] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой алпразолам. В некоторых вариантах осуществления начальная доза алпразолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг алпразолама, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза алпразолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу алпразолама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза алпразолама представляет собой поддерживающую дозу алпразолама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу алпразолама увеличивают на от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу алпразолама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу алпразолама увеличивают с интервалом в три-четыре дня не более чем на 1 мг/день.

[256] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой хлордiazепоксид. В некоторых вариантах осуществления начальная доза

хлордиазепоксида составляет от около 5 мг до около 25 мг, например, около 5 мг, около 7,5 мг, около 10 мг, около 12,5 мг, около 15 мг, около 17,5 мг, около 20 мг, около 22,5 мг или около 25 мг и хлордиазепоксид вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 5 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 10 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 5 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 10 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 5 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 5 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 20 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 20 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 25 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 25 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида представляет собой поддерживающую дозу хлордиазепоксида. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу хлордиазепоксида увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу хлордиазепоксида увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[257] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой

клоназепам. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг клоназепама вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг клоназепама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоназепама представляет собой поддерживающую дозу клоназепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоназепама увеличивают на от около 0,125 мг до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоназепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоназепама увеличивают с шагом от 0,125 до 0,25 мг два раза в день каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза клоназепама составляет 1 мг на день.

[258] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой диазепам. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг диазепама один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу диазепама от около 2 мг до около 10 мг два-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу диазепама около 10 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу около 5 мг

три раза или четыре раза в день по мере необходимости. В некоторых вариантах осуществления начальная доза диазепама представляет собой поддерживающую дозу диазепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу диазепама увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу диазепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[259] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой лоразепам. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу лоразепама от около 0,5 мг до около 6 мг, например, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,5 мг, около 2 мг, около 2,5 мг, около 3 мг или около 3,5 мг, около 4 мг, около 4,5 мг, около 5 мг, около 5,5 мг или около 6 мг лоразепама один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу лоразепама от около 2 мг/день до около 4 мг/день. В некоторых вариантах осуществления пациентам вводят начальную дозу от около 2 мг/день до 3 мг/день два раза в день или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой лоразепам. В некоторых вариантах осуществления начальная доза лоразепама представляет собой поддерживающую дозу лоразепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу лоразепама увеличивают на от около 0,5 мг до около 6 мг, например, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,5 мг, около 2 мг, около 2,5 мг, около 3 мг, около 3,5 мг, около 4 мг, около 4,5 мг, около 5 мг, около 5,5 мг или около 6 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах

осуществления начальную дозу лоразепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[260] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой клоразепат. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет от около 5 мг до около 25 мг, например, около 5 мг, около 7,5 мг, около 10 мг, около 12,5 мг, около 15 мг, около 17,5 мг или около 20 мг, около 22,5 мг или около 25 мг и клоразепат вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 5 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 10 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 5 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 10 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 5 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 5 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 20 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 20 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 25 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 25 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата представляет собой поддерживающую дозу клоразепата. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоразепата увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоразепата увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с

учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[261] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой эстазолам. В некоторых вариантах осуществления начальная доза эстазолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг эстазолама, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза эстазолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг эстазолама, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу эстазолама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза эстазолама представляет собой поддерживающую дозу эстазолама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу эстазолама увеличивают на от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу эстазолама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу эстазолама увеличивают с интервалом в три-четыре дня не более чем на 1 мг/день.

[262] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой

флуразепам. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг флуразепама один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу флуразепама от около 2 мг до около 10 мг два-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу флуразепама около 10 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу около 5 мг три раза или четыре раза в день по мере необходимости. В некоторых вариантах осуществления начальная доза флуразепама представляет собой поддерживающую дозу флуразепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу флуразепама увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу флуразепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[263] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой мидазолам. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг мидазолама вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около

0,75 мг или около 1 мг мидазолама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза мидазолама представляет собой поддерживающую дозу мидазолама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу мидазолама увеличивают на от около 0,125 мг до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу мидазолама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу мидазолама увеличивают с шагом от 0,125 до 0,25 мг два раза в день каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза мидазолама составляет 1 мг на день.

[264] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой темазепам. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг темазепама один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу темазепама от около 2 мг до около 10 мг два-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу темазепама около 10 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу около 5 мг три раза или четыре раза в день по мере необходимости. В некоторых вариантах осуществления начальная доза темазепама представляет собой поддерживающую дозу темазепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу темазепама увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг,

около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу темазепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[265] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой триазолам. В некоторых вариантах осуществления начальная доза триазолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг триазолама, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза триазолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу алпразолама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза триазолама представляет собой поддерживающую дозу триазолама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу триазолама увеличивают на от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу триазолама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или

около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу триазолама увеличивают с интервалом в три-четыре дня не более чем на 1 мг/день.

[266] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой квазепам. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг квазепамы вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг квазепамы вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза квазепамы представляет собой поддерживающую дозу квазепамы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу квазепамы увеличивают на от около 0,125 мг до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу квазепамы увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу квазепамы увеличивают с шагом от 0,125 до 0,25 мг два раза в день каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза квазепамы составляет 1 мг на день.

[267] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамы от около 10 мг до около 30 мг, например, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг или около 30 мг оксазепамы один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамы от около 10 мг до около 15 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу

оксазепамом от около 15 мг до около 30 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамом около 10 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамом около 15 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамом около 15 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза оксазепамом представляет собой поддерживающую дозу оксазепамом. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу оксазепамом увеличивают на от около 10 мг до около 30 мг, например, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг или около 30 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу оксазепамом увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

Введение начальной дозы бензодиазепина в течение периода титрования СИОЗС

[268] В некоторых вариантах осуществления начальную дозу бензодиазепина вводят в течение периода титрования СИОЗС, при этом в течение периода титрования СИОЗС титруют от поддерживающей дозы до прекращения приема. В некоторых вариантах осуществления период титрования СИОЗС составляет от около 1 дня до около 35 дней, например, около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 дня, около 22 дней, около 23 дней, около 24 дней, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней, около 28 дней, около 29 дней, около 30 дней, около 31 дня, около 32 дней, около 33 дней, около 34 дней или около 35 дней. В некоторых вариантах осуществления период титрования составляет от около 1 дня до около 3 месяцев, например, около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 день, около 22 дней, около 23 дней, около 24 дней, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней, около 28 дней,

около 29 дней, около 30 дней, около 31 дней, около 32 дней, около 33 дней, около 34 дней, около 35 дней, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 11 недель, около 12 недель, около 13 недель, около 14 недель, около 15 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев или около 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления первый день периода титрования СИОЗС является днем после введения последней поддерживающей дозы СИОЗС. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу бензодиазепаина вводят в течение периода титрования СИОЗС, причем в течение периода титрования СИОЗС титруют от поддерживающей дозы до прекращения приема и при этом бензодиазепин вводят до введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу бензодиазепаина вводят в течение периода титрования СИОЗС, при этом в течение периода титрования СИОЗС титруют от поддерживающей дозы до прекращения приема, и при этом бензодиазепин вводят за от около 1 дня до около 21 дня до введения псилоцибина, включая все промежуточные поддиапазоны, например, от около 7 дней до около 21 дня, от около 14 дней до около 21 дня, от около 7 дней до около 14 дней, от около 1 дня до около 7 дней, от около 1 дня до около 14 дней, от около 1 дня до около 21 дня, от около 1 дня до около 28 дней, около 1 день, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней или за около 21 день до введения псилоцибина.

[269] В некоторых вариантах осуществления начальная доза бензодиазепаина является поддерживающей дозой бензодиазепаина. В некоторых вариантах осуществления дозу бензодиазепаина титруют от начальной дозы до поддерживающей дозы.

[270] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой алпразолам. В некоторых вариантах осуществления начальная доза алпразолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг алпразолама, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза алпразолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу алпразолама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза алпразолама представляет собой поддерживающую дозу алпразолама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу алпразолама увеличивают на от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу алпразолама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около

50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75% , около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу алпразолама увеличивают с интервалом в три-четыре дня не более чем на 1 мг/день.

[271] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой хлордиазепоксид. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет от около 5 мг до около 25 мг, например, около 5 мг, около 7,5 мг, около 10 мг, около 12,5 мг, около 15 мг, около 17,5 мг, около 20 мг, около 22,5 мг или около 25 мг и хлордиазепоксид вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 5 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 10 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 5 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 10 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 5 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 5 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 20 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 20 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 25 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 25 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида представляет собой поддерживающую дозу хлордиазепоксида. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу хлордиазепоксида увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу хлордиазепоксида

увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[272] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой клоназепам. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг клоназепама вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг клоназепама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоназепама представляет собой поддерживающую дозу клоназепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоназепама увеличивают на от около 0,125 мг до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоназепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоназепама увеличивают с шагом от 0,125 до 0,25 мг два раза в день каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза

клоназепама составляет 1 мг на день.

[273] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой диазепам. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг диазепама один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу диазепама от около 2 мг до около 10 мг два-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу диазепама около 10 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу около 5 мг три раза или четыре раза в день по мере необходимости. В некоторых вариантах осуществления начальная доза диазепама представляет собой поддерживающую дозу диазепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу диазепама увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу диазепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[274] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой лоразепам. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу лоразепама от около 0,5 мг до около 6 мг, например, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,5 мг, около 2 мг, около 2,5 мг, около 3 мг или около 3,5 мг, около 4 мг, около 4,5 мг, около 5 мг, около 5,5 мг или около 6 мг лоразепама один раз в день, два раза в

день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу лоразепам от около 2 мг/день до около 4 мг/день. В некоторых вариантах осуществления пациентам вводят начальную дозу от около 2 мг/день до 3 мг/день два раза в день или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой лоразепам. В некоторых вариантах осуществления начальная доза лоразепама представляет собой поддерживающую дозу лоразепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу лоразепама увеличивают на от около 0,5 мг до около 6 мг, например, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,5 мг, около 2 мг, около 2,5 мг, около 3 мг, около 3,5 мг, около 4 мг, около 4,5 мг, около 5 мг, около 5,5 мг или около 6 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу лоразепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[275] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой клоразепат. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет от около 5 мг до около 25 мг, например, около 5 мг, около 7,5 мг, около 10 мг, около 12,5 мг, около 15 мг, около 17,5 мг или около 20 мг, около 22,5 мг или около 25 мг и клоразепат вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 5 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 10 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 5 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 10 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 5 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 5 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 20 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления

начальная доза клоразепата составляет 20 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 25 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 25 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата представляет собой поддерживающую дозу клоразепата. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоразепата увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоразепата увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[276] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой эстазолам. В некоторых вариантах осуществления начальная доза эстазолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг эстазолама, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза эстазолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг эстазолама, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу эстазолама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза эстазолама представляет собой поддерживающую дозу эстазолама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу эстазолама увеличивают на от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу эстазолама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом

всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу эстазолама увеличивают с интервалом в три-четыре дня не более чем на 1 мг/день.

[277] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой флуразепам. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг флуразепама один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу флуразепама от около 2 мг до около 10 мг два-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу флуразепама около 10 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу около 5 мг три раза или четыре раза в день по мере необходимости. В некоторых вариантах осуществления начальная доза флуразепама представляет собой поддерживающую дозу флуразепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу флуразепама увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу флуразепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до

около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[278] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой мидазолам. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг мидазолама вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг мидазолама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза мидазолама представляет собой поддерживающую дозу мидазолама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу мидазолама увеличивают на от около 0,125 мг до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу мидазолама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу мидазолама увеличивают с шагом от 0,125 до 0,25 мг два раза в день каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза мидазолама составляет 1 мг на день.

[279] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой темазепам. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19

мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг темазепама один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу темазепама от около 2 мг до около 10 мг два-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу темазепама около 10 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу около 5 мг три раза или четыре раза в день по мере необходимости. В некоторых вариантах осуществления начальная доза темазепама представляет собой поддерживающую дозу темазепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу темазепама увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу темазепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[280] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой триазолам. В некоторых вариантах осуществления начальная доза триазолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг триазолама, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза триазолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу алпразолама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза триазолама представляет собой поддерживающую дозу триазолама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу триазолама увеличивают на от

около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу триазолама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу триазолама увеличивают с интервалом в три-четыре дня не более чем на 1 мг/день.

[281] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой квазепам. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг квазепам вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг квазепам вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза квазепам представляет собой поддерживающую дозу квазепам. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу квазепам увеличивают на от около 0,125 мг до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу квазепам увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около

450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу квазепамы увеличивают с шагом от 0,125 до 0,25 мг два раза в день каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза квазепамы составляет 1 мг на день.

[282] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамы от около 10 мг до около 30 мг, например, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг или около 30 мг оксазепамы один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамы от около 10 мг до около 15 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамы от около 15 мг до около 30 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамы около 10 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамы около 15 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамы около 15 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза оксазепамы представляет собой поддерживающую дозу оксазепамы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу оксазепамы увеличивают на от около 10 мг до около 30 мг, например, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг или около 30 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу оксазепамы увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

Введение начальной дозы бензодиазепина в течение поддерживающего периода СИОЗС, когда СИОЗС титруют до прекращения в течение периода титрования

[283] В некоторых вариантах осуществления начальную дозу бензодиазепина вводят во время поддерживающего периода СИОЗС, но до периода титрования СИОЗС,

причем, во время периода титрования СИОЗС, СИОЗС титруют от поддерживающей дозы до прекращения приема, и при этом начальную дозу бензодиазепаина вводят до приема психотицина. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу бензодиазепаина вводят во время поддерживающего периода СИОЗС, но до периода титрования СИОЗС, причем, во время периода титрования СИОЗС, СИОЗС титруют от поддерживающей дозы до прекращения приема, и при этом начальную дозу бензодиазепаина вводят в период от около 1 дня до около 35 дней до введения психотицина, включая все промежуточные поддиапазоны, например, от около 7 дней до около 21 дня, от около 14 дней до около 21 дня, от около 7 дней до около 14 дней, от около 1 дня до около 7 дней, от около 1 дня до около 14 дней, от около 1 дня до около 35 дней, от около 21 дня до около 35 дней, от около 28 дней до около 35 дней, от около 21 дня до около 28 дней, около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 дня, около 22 дней, около 23 дней, около 24 дня, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней, около 28 дней, около 29 дней, около 30 дней, около 31 дня, около 32 дней, около 33 дней, около 34 дней или около 35 дней до введения психотицина.

[284] В некоторых вариантах осуществления начальная доза бензодиазепаина является поддерживающей дозой бензодиазепаина. В некоторых вариантах осуществления дозу бензодиазепаина титруют от начальной дозы до поддерживающей дозы.

[285] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой алпразолам. В некоторых вариантах осуществления начальная доза алпразолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг алпразолама, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза алпразолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу алпразолама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза алпразолама представляет собой поддерживающую дозу алпразолама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу алпразолама увеличивают на от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу алпразолама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около

400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75% , около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу алпразолама увеличивают с интервалом в три-четыре дня не более чем на 1 мг/день.

[286] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой хлордиазепоксид. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет от около 5 мг до около 25 мг, например, около 5 мг, около 7,5 мг, около 10 мг, около 12,5 мг, около 15 мг, около 17,5 мг, около 20 мг, около 22,5 мг или около 25 мг и хлордиазепоксид вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 5 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 10 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 5 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 10 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 5 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 5 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 20 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 20 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 25 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида составляет 25 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза хлордиазепоксида представляет собой поддерживающую дозу хлордиазепоксида. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу хлордиазепоксида увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу хлордиазепоксида увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100%

до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[287] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой клоназепам. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг клоназепама вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг клоназепама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоназепама представляет собой поддерживающую дозу клоназепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоназепама увеличивают на от около 0,125 мг до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоназепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоназепама увеличивают с шагом от 0,125 до 0,25 мг два раза в день каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза клоназепама составляет 1 мг на день.

[288] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой диазепам. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу от

около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг диазепама один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу диазепама от около 2 мг до около 10 мг два-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу диазепама около 10 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу около 5 мг три раза или четыре раза в день по мере необходимости. В некоторых вариантах осуществления начальная доза диазепама представляет собой поддерживающую дозу диазепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу диазепама увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу диазепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[289] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой лоразепам. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу лоразепама от около 0,5 мг до около 6 мг, например, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,5 мг, около 2 мг, около 2,5 мг, около 3 мг или около 3,5 мг, около 4 мг, около 4,5 мг, около 5 мг, около 5,5 мг или около 6 мг лоразепама один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу лоразепама от около 2 мг/день до около 4

мг/день. В некоторых вариантах осуществления пациентам вводят начальную дозу от около 2 мг/день до 3 мг/день два раза в день или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой лоразепам. В некоторых вариантах осуществления начальная доза лоразепама представляет собой поддерживающую дозу лоразепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу лоразепама увеличивают на от около 0,5 мг до около 6 мг, например, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,5 мг, около 2 мг, около 2,5 мг, около 3 мг, около 3,5 мг, около 4 мг, около 4,5 мг, около 5 мг, около 5,5 мг или около 6 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу лоразепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[290] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой клоразепат. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет от около 5 мг до около 25 мг, например, около 5 мг, около 7,5 мг, около 10 мг, около 12,5 мг, около 15 мг, около 17,5 мг или около 20 мг, около 22,5 мг или около 25 мг и клоразепат вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 5 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 10 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 5 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 10 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 5 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 5 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 20 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 20 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 25 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата составляет 25 мг четыре раза в день.

В некоторых вариантах осуществления начальная доза клоразепата представляет собой поддерживающую дозу клоразепата. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоразепата увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу клоразепата увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[291] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой эстазолам. В некоторых вариантах осуществления начальная доза эстазолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг эстазолама, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза эстазолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг эстазолама, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу эстазолама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза эстазолама представляет собой поддерживающую дозу эстазолама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу эстазолама увеличивают на от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу эстазолама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%,

от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу эстазолама увеличивают с интервалом в три-четыре дня не более чем на 1 мг/день.

[292] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой флуразепам. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг флуразепама один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу флуразепама от около 2 мг до около 10 мг два-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу флуразепама около 10 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу около 5 мг три раза или четыре раза в день по мере необходимости. В некоторых вариантах осуществления начальная доза флуразепама представляет собой поддерживающую дозу флуразепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу флуразепама увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу флуразепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около

475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[293] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой мидазолам. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг мидазолама вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг мидазолама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза мидазолама представляет собой поддерживающую дозу мидазолама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу мидазолама увеличивают на от около 0,125 мг до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу мидазолама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу мидазолама увеличивают с шагом от 0,125 до 0,25 мг два раза в день каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза мидазолама составляет 1 мг на день.

[294] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой темазепам. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг темазепама один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз

в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу темазепама от около 2 мг до около 10 мг два-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу темазепама около 10 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу около 5 мг три раза или четыре раза в день по мере необходимости. В некоторых вариантах осуществления начальная доза темазепама представляет собой поддерживающую дозу темазепама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу темазепама увеличивают на от около 1 мг до около 25 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц, до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу темазепама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

[295] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой триазолам. В некоторых вариантах осуществления начальная доза триазолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг триазолама, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза триазолама составляет от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг, и начальную дозу алпразолама вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза триазолама представляет собой поддерживающую дозу триазолама. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу триазолама увеличивают на от около 0,25 мг до около 1 мг, например, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения

поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу триазолама увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу триазолама увеличивают с интервалом в три-четыре дня не более чем на 1 мг/день.

[296] В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой квазепам. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг квазепамы вводят пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу от около 0,125 до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг квазепамы вводят пациенту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза квазепамы представляет собой поддерживающую дозу квазепамы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу квазепамы увеличивают на от около 0,125 мг до около 1 мг, например, около 0,125 мг, около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу квазепамы увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около на 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную

дозу квазепамы увеличивают с шагом от 0,125 до 0,25 мг два раза в день каждые три дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза квазепамы составляет 1 мг на день.

[297] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамы от около 10 мг до около 30 мг, например, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг или около 30 мг оксазепамы один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамы от около 10 мг до около 15 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамы от около 15 мг до около 30 мг три-четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамы около 10 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамы около 15 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят начальную дозу оксазепамы около 15 мг четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления начальная доза оксазепамы представляет собой поддерживающую дозу оксазепамы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу оксазепамы увеличивают на от около 10 мг до около 30 мг, например, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг или около 30 мг каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждую третью неделю, каждую четвертую неделю или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу оксазепамы увеличивают от начальной дозы на от около 50% до около 500% с учетом всех промежуточных поддиапазонов, например, от около 50% до около 100%, от около 50% до около 200%, от около 50% до около 300%, от около 50% до около 400%, от около 100% до около 200%, от около 100% до около 300%, от около 100% до около 400%, от около 100% до около 500%, от около 200% до около 300%, от около 200% до около 400%, от около 200% до около 500%, от около 300% до около 400%, от около 300% до около 500%, от около 400% до около 500%, около 50%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450%, около 475% или около 500% каждый день, каждые три-четыре дня, каждую неделю, раз в две недели, каждые три недели, каждые четыре недели или каждый месяц до достижения поддерживающей дозы.

Пути и способы введения

[298] Типичные способы введения психотицина и/или бензодиазепина и/или СИОЗС включают пероральный, парентеральный (*например*, внутривенный, подкожный, внутрикожный, внутримышечный [включая введение в скелетную, диафрагмальную и/или сердечную мышцу], внутрикожный, внутривезикулярный, внутримозговой и внутрисуставной), местный (*например*, как на кожу, так и на слизистые оболочки, включая поверхности дыхательных путей, и трансдермальное введение), ингаляционный

(например, через аэрозоль), ректальный, трансмукозальный, интраназальный, буккальный (например, подъязычное), вагинальный, интратекальный, внутриглазной, трансдермальный, внутриутробный (или *in ovo*), интралимфатический и прямое введение в ткани или органы (например, в печень, скелетную мышцу, сердечную мышцу, диафрагмальную мышцу или мозг). В некоторых вариантах осуществления псилоцибин вводят пациенту перорально.

[299] Псилоцибин, и/или бензодиазепин, и/или СИОЗС можно вводить пациенту дома или в клиническом учреждении. В некоторых вариантах осуществления во время введения пациент находится под наблюдением. В некоторых вариантах осуществления пациент находится под наблюдением во время введения и в течение определенного периода времени после этого (например, по меньшей мере от 4 до 12 часов после этого). В некоторых вариантах осуществления наблюдение осуществляется по меньшей мере одним специалистом, прошедшим обучение проведению терапии псилоцибином. В некоторых вариантах осуществления профессионалом является врач, медсестра, психотерапевт, консультант или другой специалист в области психического здоровья.

[300] В некоторых вариантах осуществления пациент получает психологическую поддержку во время введения и в течение по меньшей мере от 4 до 12 часов после этого. В некоторых вариантах осуществления психологическую поддержку оказывает по меньшей мере один специалист, прошедший обучение проведению терапии псилоцибином. В некоторых вариантах осуществления профессионалом является врач, медсестра, психотерапевт, консультант или другой специалист в области психического здоровья.

[301] В некоторых вариантах осуществления пациент получает консультацию относительно ожидаемых эффектов от псилоцибина перед введением псилоцибина пациенту. В некоторых вариантах осуществления консультацию проводит по меньшей мере один специалист прошедший обучение проведению терапии псилоцибином. В некоторых вариантах осуществления профессионалом является врач, медсестра, психотерапевт, консультант или другой специалист в области психического здоровья.

Пациенты

[302] В некоторых вариантах осуществления пациентом является мужчина. В некоторых вариантах осуществления пациентом является женщина. В некоторых вариантах осуществления пациентка беременна или находится в послеродовом периоде. В некоторых вариантах осуществления пациент пытается уменьшить или исключить использование фармацевтического средства, такого как антидепрессант или противосудорожный препарат. В некоторых вариантах осуществления пациент пытается уменьшить или исключить использование фармацевтического средства перед беременностью, операцией или другой медицинской процедурой, или началом использования другого фармацевтического средства.

[303] Пациент может быть гериатрическим пациентом, педиатрическим пациентом, пациентом-подростком, пациентом юношеского возраста или пациентом среднего возраста. В некоторых вариантах осуществления пациенту меньше, чем около 18 лет. В

некоторых вариантах осуществления пациенту по меньшей мере около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления пациенту около 5-10, около 10-15, около 15-20, около 20-25, около 25-30, около 30-35, около 35-40, около 40-45, около 45-50 лет, около 50-55, около 55-60, около 60-65, около 65-70, около 70-75, около 75-80, около 85-90, около 90-95 или около 95-100 лет.

[304] У пациента может быть хроническое заболевание или неизлечимая болезнь. В некоторых вариантах осуществления у пациента может быть болезнь или состояние, изменившее его жизнь (например, потеря конечности или наступление слепоты).

[305] У пациента может быть недавно диагностировано заболевание, расстройство или состояние. Например, пациенту может быть поставлен диагноз в течение 1 месяца, в течение 3 месяцев, в течение 6 месяцев или в течение 1 года. В некоторых вариантах осуществления пациент может жить с заболеванием, нарушением или состоянием в течение длительного периода времени, например, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 год, по меньшей мере 3 года, по меньшей мере 5 лет или по меньшей мере 10 лет.

[306] В некоторых вариантах осуществления пациент может быть онкологическим больным, например, больным раком 4-й стадии или терминальной стадии. В некоторых вариантах реализации пациент может иметь ограниченный срок жизни, например, менее 1 года, менее 6 месяцев или менее 3 месяцев.

[307] Пациент мог ранее принимать психоделическое средство или мог никогда ранее не принимать психоделическое средство. Например, пациент мог принимать или не принимать ранее псилоцибин, псилоцибиновый гриб («волшебный гриб»), LSD (диэтиламид лизергиновой кислоты или кислоту), мескалин или DMT (N, N-диметилтриптамин).

[308] В некоторых вариантах осуществления пациент мог ранее принимать один или несколько серотонинергических антидепрессантов (*например*, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). В некоторых вариантах осуществления пациент никогда ранее не принимал серотонинергический антидепрессант. В некоторых вариантах осуществления пациент не принимал никаких серотонинергических антидепрессантов в течение по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 4 недель или по меньшей мере 6 недель до приема псилоцибина.

[309] В некоторых вариантах осуществления пациент мог ранее получать электроконвульсивную терапию (ЭКТ). В некоторых вариантах осуществления пациент не получал никакой ЭКТ в течение по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 4 недель или по меньшей мере 6 недель до приема псилоцибина.

[310] У пациента может быть медицинское состояние, которое не позволяет ему получать определенную лекарственную терапию (например, СИОЗС или ЭКТ). В некоторых вариантах осуществления у пациента ранее могла быть неблагоприятная реакция на конкретную лекарственную терапию (например, СИОЗС или ЭКТ). В некоторых вариантах осуществления предшествующая лекарственная терапия (такая как СИОЗС или ЭКТ) не была эффективной при лечении заболевания, расстройства или

состояния у пациента.

[311] В некоторых вариантах осуществления пациенту назначают схему лечения СИОЗС перед введением псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления схема приема подразумевает длительное применение СИОЗС. Используемый здесь термин «схема длительного применения СИОЗС» относится к введению СИОЗС в течение по меньшей мере 4 недель, например, около 4 недель, около 5 недель, около 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев и более. В некоторых вариантах осуществления схема длительного применения СИОЗС представляет собой введение СИОЗС в течение по меньшей мере 6 недель.

[312] В некоторых вариантах осуществления пациент страдает одним или более из следующих заболеваний или расстройств: деструктивное расстройство с нарушением регуляции настроения, тяжелое депрессивное расстройство (БДР), резистентная к лечению депрессия, стойкое депрессивное расстройство (дистимия), предменструальное дисфорическое расстройство, депрессивное расстройство, вызванное веществами/лекарствами, послеродовая депрессия, депрессивное расстройство, вызванное другим заболеванием, сепарационное тревожное расстройство, селективный мутизм, специфическая фобия, социальное тревожное расстройство (социофобия), паническое расстройство, паническая атака, агорафобия, генерализованное тревожное расстройство, тревожное расстройство, вызванное приемом психоактивных веществ, тревожное расстройство, связанное с другим заболеванием, соматическое симптоматическое расстройство, тревожное расстройство, связанное с болезнью (ипохондрик), конверсионное расстройство (расстройство функциональных неврологических симптомов), симулятивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), расстройства адаптации, острое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, дисморфическое расстройство тела, расстройство накопления, трихотилломания (выдергивание волос), расстройство раздражения (дергания кожи), обсессивно-компульсивное и родственное расстройство, вызванное веществами/лекарствами, обсессивно-компульсивное и родственное расстройство из-за другого медицинского состояния, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, расстройства, связанные с алкоголем, расстройства, связанные с каннабисом, расстройства, связанные с галлюциногенами, расстройства, связанные с ингалянтами, расстройства, связанные с кокаином, расстройства, связанные с опиоидами, седативные, расстройства, связанные с приемом седативных, снотворных или анксиолитических препаратов, расстройства, связанные со стимуляторами, расстройства, связанные с курением, расстройства, не связанные с психоактивными веществами (азартные или игровые расстройства), мигрень, кластерные головные боли (включая хронические кластерные головные боли), циклическая рвота, головная боль напряжения, дисфагия, пикацизм, нервная анорексия, нервная булимия, синдром переедания, оппозиционно-девиантное расстройство, интермиттирующее взрывное расстройство,

расстройство поведения, антисоциальное расстройство личности, психопатия, пиромания или клептомания.

[313] В некоторых вариантах осуществления пациент страдает от терапевтически резистентной депрессии. В некоторых вариантах осуществления пациент с терапевтически резистентной депрессией стационарируется с помощью способа стационарирования Модсли для депрессии, резистентной к лечению. Следующий документ описывает этот способ и полностью включен в настоящий документ посредством ссылки: Fekadu et al. *BMC Psychiatr* (2018) 18:100.

Способы лечения

[314] В данном документе представлены способы лечения пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективной дозы псилоцибина.

[315] Описанные в данном документе способы можно использовать для лечения различных заболеваний, нарушений или состояний, включая конкретные психиатрические и неврологические аспекты заболеваний, нарушений или состояний.

[316] В некоторых вариантах осуществления способ лечения пациента, нуждающегося в этом, включает введение пациенту терапевтически эффективной дозы псилоцибина, если пациент страдает от деструктивного расстройства с нарушением регуляции настроения, тяжелого депрессивного расстройства (ТДР), резистентной к лечению депрессии, стойкого депрессивного расстройства (дистимия), предменструального дисфорического расстройства, депрессивного расстройства, вызванного веществами/лекарствами, послеродовой депрессии, депрессивного расстройства, вызванного другим заболеванием, сепарационного тревожного расстройства, селективного мутизма, специфической фобии, социального тревожного расстройства (социофобия), панического расстройства, панической атаки, агорафобии, генерализованного тревожного расстройства, тревожного расстройства, вызванного приемом психоактивных веществ, тревожного расстройства, связанного с другим заболеванием, соматического симптоматического расстройства, тревожного расстройства, связанного с болезнью (ипохондрик), конверсионного расстройства (расстройство функциональных неврологических симптомов), симулятивного расстройства, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), расстройства адаптации, острого стрессового расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, дисморфического расстройства тела, расстройства накопления, трихотилломании (выдергивание волос), расстройства раздражения (дергания кожи), обсессивно-компульсивного и родственного расстройства, вызванного веществами/лекарствами, обсессивно-компульсивного и родственного расстройства из-за другого медицинского состояния, расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, расстройств, связанных с алкоголем, расстройств, связанных с каннабисом, расстройств, связанных с галлюциногенами, расстройств, связанных с ингалянтами, расстройств, связанных с кокаином, расстройств, связанных с опиоидами, седативные, расстройств, связанных с приемом седативных,

снотворных или анксиолитических препаратов, расстройств, связанных со стимуляторами, расстройств, связанных с курением, расстройств, не связанных с психоактивными веществами (азартные или игровые расстройства), мигрени, кластерных головных болей (включая хронические кластерные головные боли), циклической рвоты, головной боли напряжения, дисфазии, пикацизма, нервной анорексии, нервной булимии, синдрома переедания, оппозиционно-девиантного расстройства, интермиттирующего взрывного расстройства, расстройства поведения, антисоциального расстройства личности, психопатии, пиромании или клептомании.

[317] В некоторых вариантах осуществления способы лечения, включающие введение псилоцибина нуждающемуся в этом пациенту, дополнительно включают предварительное лечение пациента магнием перед введением псилоцибина. Иногда магний вводят ежедневно по меньшей мере за 1 день, по меньшей мере за 2 дня, по меньшей мере за 3 дня, по меньшей мере за 4 дня, по меньшей мере за 5 дней, по меньшей мере за 6 дней, по меньшей мере за 1 неделю, по меньшей мере за 2 недели, по меньшей мере за 3 недели, по меньшей мере за 4 недели, по меньшей мере за 5 недель или по меньшей мере за 6 недель до введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят от около 10 мг до около 500 мг магния в день. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят около 30 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 130 мг, около 240 мг, около 310 мг, около 320 мг, около 360 мг, около 410 мг, около 400 мг или около 420 мг в день. В некоторых вариантах осуществления магний вводят пациенту в тот же день, что и псилоцибин. В некоторых вариантах осуществления магний вводят пациенту непосредственно перед, одновременно с или сразу после введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления добавки магния вводят пациенту до тех пор, пока уровень магния в крови пациента не составит от около 1,5 до около 2,5 мэкв/л. В некоторых вариантах осуществления пациенту не вводят псилоцибин, если уровень магния в крови пациента составляет менее, чем около 1,5-2,5 мэкв/л.

[318] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение псилоцибина нуждающемуся в этом субъекту, который до введения псилоцибина находился на схеме терапии селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС). В некоторых вариантах осуществления способы включают прекращение терапии СИОЗС перед введением псилоцибина и введение субъекту одного или более бензодиазепинов перед введением псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления терапию СИОЗС прекращают незамедлительно без периода титрования. В некоторых вариантах осуществления один или более бензодиазепинов вводят в течение поддерживающего периода СИОЗС перед введением псилоцибина, при этом введение СИОЗС сразу же прекращают в течение 1-35 дней после введения одного или более бензодиазепинов. В некоторых вариантах осуществления один или более бензодиазепинов вводят в течение поддерживающего периода СИОЗС перед введением псилоцибина, при этом введение СИОЗС прекращают в течение периода титрования в течение 1-35 дней после введения одного или более бензодиазепинов. В некоторых вариантах

осуществления один или более бензодиазепинов вводят в течение периода титрования СИОЗС перед введением псилоцибина, при этом в течение периода титрования СИОЗС дозу СИОЗС снижают от поддерживающего периода до прекращения приема. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят один или более бензодиазепинов до введения псилоцибина, при этом субъект прекращает прием СИОЗС до введения одного или более бензодиазепинов.

[319] В некоторых вариантах осуществления способы лечения, включающие введение псилоцибина нуждающемуся в этом пациенту, раскрытые в данном документе, дополнительно включают оказание психологической поддержки пациенту во время введения и в течение по меньшей мере часа после этого. В некоторых вариантах осуществления предусмотрена психологическая поддержка во время введения и в течение по меньшей мере 2 часов после этого, по меньшей мере 3 часов после этого, по меньшей мере 4 часов после этого, по меньшей мере 5 часов после этого, по меньшей мере 6 часов после этого, по меньшей мере 7 часов после этого, по меньшей мере 8 часов после этого, по меньшей мере 9 часов после этого, по меньшей мере 10 часов после этого, по меньшей мере 11 часов после этого, по меньшей мере 12 часов после этого, по меньшей мере чем 13 часов после этого, по меньшей мере чем 14 часов после этого или по меньшей мере 15 часов после этого. В конкретных вариантах осуществления предусмотрена психологическая поддержка во время введения препарата и в течение по меньшей мере от 1 до 15 часов после этого, по меньшей мере от 2 до 15 часов после этого, по меньшей мере от 3 до 15 часов после этого, по меньшей мере от 4 до 15 часов после этого, по меньшей мере от 5 до 15 часов после этого, по меньшей мере от 2 до 14 часов после этого, по меньшей мере от 3 до 14 часов после этого, по меньшей мере от 4 до 14 часов после этого, по меньшей мере от 5 до 14 часов после этого, по меньшей мере от 2 до 12 часов после этого, по меньшей мере от 3 до 12 часов после этого, по меньшей мере от 4 до 12 часов после этого, по меньшей мере 5-12 часов после этого, по меньшей мере 2-10 часов после этого, по меньшей мере 3-10 часов после этого, по меньшей мере 4-10 часов после этого, по меньшей мере 5-10 часов после этого, по меньшей мере 2-8 часов после этого, по меньшей мере 3-8 часов после этого, по меньшей мере 4-8 часов после этого, по меньшей мере 5-8 часов после этого, по меньшей мере 2-6 часов после этого, по меньшей мере 3-6 часов после этого, по меньшей мере 4-6 часов после этого, по меньшей мере 5-6 часов после этого, или по меньшей мере 2-4 часов после этого.

[320] В некоторых вариантах осуществления психологическая поддержка представляет собой психотерапевтическую поддержку.

[321] В конкретных вариантах осуществления психотерапия представляет собой трансдиагностическую терапию. В дополнительных вариантах осуществления трансдиагностическая терапия представляет собой терапию методом уровней (MOL). В других вариантах осуществления терапия Методом Уровней (MOL) включает Самостоятельное исследование и Обработку переживаний.

[322] MOL использует краткие, но подробные любопытные вопросы, чтобы помочь

пациентам переключать и поддерживать свое внимание на разных уровнях познания и эмоций (Carey, 2006; Carey, Mansell & Tai, 2015). В рамках MOL акцент делается на выявлении и работе с основным дистрессом пациента, а не только с его симптомами.

[323] Метод MOL использует два ключевых принципа:

Самостоятельное исследование - направление внимания на внутренние состояния. Участникам предлагается проявлять любопытство к переживаниям в настоящий момент, включая мысли, эмоции и физические ощущения на переднем и заднем плане. На этапах подготовки и интеграции это исследование может означать задавание конкретных и подробных вопросов, чтобы помочь направить внимание на внутренние состояния. Однако в период действия наркотического средства исследование может просто означать отношение открытости к внутренним переживаниям.

Обработка переживаний - постоянная концентрация на переживании. Обработка переживаний относится к способности участника удерживать полное внимание на переживаниях, которые осознаются в результате самостоятельного исследования. Это включает в себя готовность и способность быть с и/или двигаться «внутри и сквозь» даже неприятные или вызывающие мысли, чувства, ощущения или эмоции, пока дискомфорт не уменьшится или не разрешится.

[324] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один симптом заболевания, нарушения или состояния, описанного в данном документе, облегчается в течение 24 часов после введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один симптом заболевания, расстройства или состояния облегчается в течение 1 недели после введения. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один симптом заболевания, расстройства или состояния облегчается в течение 1 месяца после введения. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один симптом заболевания, расстройства или состояния облегчается в течение 6 месяцев после введения. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один симптом заболевания, расстройства или состояния облегчается в течение 12 месяцев после введения.

[325] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один симптом заболевания, расстройства или состояния облегчается в течение по меньшей мере 1 месяца после введения псилоцибина. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один симптом заболевания, расстройства или состояния облегчается в течение по меньшей мере 3 месяцев после введения. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один симптом заболевания, расстройства или состояния облегчается в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один симптом заболевания, расстройства или состояния облегчается в течение по меньшей мере 12 месяцев после введения.

[326] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают ослабление по меньшей мере одного побочного эффекта от вымывания СИОЗС в течение около 1 дня после введения бензодиазепа. В некоторых вариантах

осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают ослабление по меньшей мере одного побочного эффекта от вымывания СИОЗС в течение около 1 недели после введения бензодиаземина. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают ослабление по меньшей мере одного побочного эффекта от вымывания СИОЗС в течение около 1 месяца после введения бензодиаземина. Неограничивающие примеры побочных эффектов вымывания СИОЗС включают: головную боль, астению, синдром гриппа, лихорадку, вазодилатацию, тошноту, диарею, анорексию, сухость во рту, диспепсию, запор, метеоризм, рвоту, потерю веса, бессонницу, нервозность, беспокойство, сонливость, головокружение, тремор, снижение либидо, нарушение мышления, потливость, сыпь, зуд, нарушение зрения, диспепсию, боль в животе, утомляемость, артралгию, миалгию, сонливость, возбуждение, дисменорею, снижение либидо, зевоту, инфекцию верхних дыхательных путей, ринит, синусит, нарушение эякуляции, задержку эякуляции, импотенцию, дисфорическое настроение, раздражительность, возбуждение, головокружение, нарушение чувствительности (например, парестезии, такие как ощущение удара электрическим током) спутанность сознания, вялость, эмоциональную лабильность и гипоманию.

[327] В некоторых вариантах осуществления ослабление по меньшей мере одного побочного эффекта СИОЗС измеряют с использованием клинической оценочной шкалы, при этом шкала выбрана из группы, состоящей из шкалы быстрого опросника депрессивной симптоматики (QIDS)-16, ежедневной шкалы QIDS-16, шкалы оценки депрессии Гамильтона, шкалы оценки депрессий Бека, шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга, шкалы общего клинического впечатления, шкалы самооценки депрессии Цунга, шкалы оценки депрессии Раскина, шкалы оценки выраженности мании у детей и подростков Янга, опросника черт характера и тревожности Спилбергера, шкалы генерализованного тревожного расстройства из 7 пунктов, шкалы психического благополучия Уорвика-Эдинбурга, шкалы процветания, шкалы ангедонии радости Снейта Гамильтона, теста жизненной ориентации, опросника смысла жизни, краткой шкалы устойчивости, шкалы дисфункциональных установок, опросника большой пятерки из 44 пунктов, бредового опросника Питерса из 21 пункта, исследования аномального самоощущения, шкалы руминативных реакций, опросника подавления белого медведя, шкалы импульсивности Барретта, краткого опросника эмпирического избегания, модифицированного опросника абсорбции Теллегена, шкалы оценки терапевтических отношений, опросника правдоподобия/ожидания, шкалы связи с природой, опросника политической точки зрения, шкалы социальной связанности, шкалы оценки мании Беха-Рафаэльсена, пересмотренной шкалы краткого сострадания Санта-Клары, опросника благодарности, краткой шкалы внушаемости, шкалы самооценки Розенберга, субшкалы универсальности шкалы духовной трансцендентности, Оксфордского опросника по эмоциональным побочным эффектам антидепрессантов, шкалы эмоциональной интенсивности Лаукса, опросника сексуальной дисфункции, краткого индекс сексуального функционирования для женщин, опросника сексуального восприятия,

шкалы оценки акатизии Барнса, опросника производительности труда и нарушения активности, шкалы трудовой и социальной адаптации, опросника сопричастности, стандартной оценки личности, шкалы позитивного и негативного синдрома, шкалы контроля самооценки, шкала саморефлексии и адекватной самооценки, шкалы оценки психологического понимания, анкеты метафизических убеждений, шкалы духовного обхода, опросника неблагоприятного детского опыта, опросника терапевтического музыкального опыта, опросника настройки, шкалы погружения в музыку, шкалы психоделических предикторов, шкалы несостоятельности, шкалы Европейского опросника для оценки качества жизни по 5 уровням EuroQOL-5 Dimension-3, Колумбийской шкалы оценки тяжести суицида, шкалы признаков суицидальных мыслей или любые их комбинации.

[328] В некоторых вариантах осуществления перед введением псилоцибина пациенту не назначают никакого другого лечения для лечения заболевания, расстройства или состояния. В некоторых вариантах осуществления пациенту не назначают никакого другого лечения для лечения заболевания, расстройства или состояния после введения псилоцибина.

ПРИМЕРЫ

[329] Следующие примеры, которые включены в данный документ исключительно в целях иллюстрации, не предназначены для ограничения.

Пример 1. Лечение пациента высокими дозами псилоцибина.

[330] Первоначально пациента консультирует об ожидаемых эффектах псилоцибина профессионал, обученный проводить псилоцибиновую терапию. Одну или более таблеток или капсул, содержащих псилоцибин, вводят пациенту в обстановке, в которой пациент чувствует себя безопасно и комфортно. Общая доза псилоцибина, вводимого пациенту, составляет от около 1 мг до около 25 мг.

[331] Пациент находится под наблюдением специалиста во время введения псилоцибина и в течение некоторого периода времени после этого (*например*, от около 4 часов до около 12 часов), пока не пройдет психоактивное действие псилоцибина. Пациент необязательно может получать психологическую поддержку во время введения псилоцибина и в течение некоторого периода времени после этого (*например*, от около 4 часов до около 12 часов).

Пример 2: Эффект уменьшения периода вымывания СИОЗС у пациентов перед терапией псилоцибином

Крысиную модель *in vivo* используют для изучения того, будет ли введение бензодиазепина усиливать действие псилоцибина у мышей. Крыс рандомизируют в экспериментальные группы (n=6 в каждой группе). Лечение проводится научным персоналом, не имеющим представления о группах лечения, в соответствии с таблицей 9 ниже.

Таблица 9

День	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6	Группа 7
------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

1-14	Носитель (Физиологический раствор)	Носитель (Физиологический раствор)	Хронический режим приема СИОЗС (Пароксетин)	Носитель (Физиологический раствор)	Хронический режим приема СИОЗС (Пароксетин)	Носитель (Физиологический раствор)	Хронический режим приема СИОЗС (Пароксетин)
5-15	Носитель (Физиологический раствор)	Носитель (Физиологический раствор)	Носитель (Физиологический раствор)	Бензодиазепин (5 мг/кг) Клоназепам)	Бензодиазепин (5 мг/кг) Клоназепам)	Бензодиазепин (10 мг/кг) Клоназепам)	Бензодиазепин (10 мг/кг) Клоназепам)
16	Носитель (Физиологический раствор)	Псилоцибин (3 мг/кг)	Псилоцибин (3 мг/кг)	Псилоцибин (3 мг/кг)	Псилоцибин (3 мг/кг)	Псилоцибин (3 мг/кг)	Псилоцибин (3 мг/кг)

Эффективность псилоцибина оценивают по подергиванию головы. Реакцию подергивания головы (НТР) используют в качестве косвенного показателя психоделических эффектов соединения. НТР заключается в быстром и сильном подергивании головы. Усиление реакции подергивания головы представляет собой улучшенную реакцию на псилоцибин. (Halberstadt et al., 2020). Экспрессию рецептора 5-НТ2А также оценивают с помощью количественной ПЦР, поверхностного связывания радиолигандов, иммуногистохимии и проточной цитометрии.

Пример 3: Влияние кратковременного предварительного лечения бензодиазепином на реакцию подергивания головы на псилоцибин

Животным вводили дозы, указанные в таблице 10 ниже, и помещали в чистую клетку. Затем счетчик подсчитывал количество подергиваний головы и «встряхиваний мокрой собаки» в течение 30 минут после введения дозы. Время подергивания головы и «встряхиваний мокрой собаки» регистрировали с помощью компьютерной программы. Эксперимент проводили в течение трех дней. Оценщики не были осведомлены о группе лечения.

Таблица 10

Группа	Лечение	Введение псилоцибина (подкожно)	n
A	Диазепам внутривенно 4 мг/кг разовая доза	0,3 мг/кг через 1 час после диазепама	12

B	Физиологический раствор внутрибрюшинно разовая доза	0,3 мг/кг, через 1 час после физиологического раствора	12
C	Диазепам внутрибрюшинно 4 мг/кг разовая доза	1 мг/кг, через 1 час после диазепама	12
D	Физиологический раствор внутрибрюшинно разовая доза	1 мг/кг, через 1 час после физиологического раствора	12
E	Диазепам внутрибрюшинно 4 мг/кг разовая доза	3 мг/кг, через 1 час после диазепама	12
F	Физиологический раствор внутрибрюшинно разовая доза	3 мг/кг, через 1 час после физиологического раствора	12

Данные исследования

Не было зарегистрировано «встряхиваний мокрой собаки», поэтому подергивания головой были разделены на 5-минутные и 15-минутные временные интервалы для каждого животного. Тесты Шапиро-Уилка показали, что для большинства 5-минутных и 15-минутных временных интервалов число подергиваний головы, преобразованное в квадратный корень, имело нормальное распределение.

Данные Ethovision разделяли на 5-минутные и 15-минутные временные интервалы и 0-30 минут для каждого животного. Показатели Ethovision логарифмически преобразовывали, однако тесты Шапиро-Уилка были значимыми для многих 5-минутных и 15-минутных временных интервалов. Поэтому для анализа данных Ethovision использовали устойчивую регрессию.

Статистические способы

Количество подергиваний головы в течение каждого 5-минутного интервала и каждого 15-минутного интервала, а также общее количество за 0-30 минут преобразовывали в квадратные корни и анализировали с помощью трехстороннего ANOVA, используя в качестве факторов лечение, день и подсчет очков. Данные Ethovision анализировали с помощью устойчивой регрессии с использованием М-оценки, взвешивания по Хуберу с использованием параметра по умолчанию $c=1,345$. В модели использовали лечение, день и подсчет очков в качестве факторов.

Каждую группу диазепама сравнивали с группой носителя, которая получала ту же дозу псилоцибина, с помощью множественного t-критерия. $P<0,05$ являлся уровнем, принятым для статистической разницы. Вероятность ложноположительного результата составляет 5% для каждой дозы для каждого времени. Все тесты проводились как двусторонние тесты.

Таблица 11. Подергивания головы с интервалом в 5 минут

Временной интервал	Лечение	n	Среднее	СОС	%	p
0-5 мин	Диазепам 4 мг/кг	12	0,60	0,35	32,5	0,063

	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3					
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	1,84	0,35		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/псилоцибин 1	12	0,71	0,46	29,3	0,022*
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	2,42	0,49		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	7,25	1,05	135,8	0,212
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	5,34	1,12		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
5-10 мин	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	1,49	0,52	90,7	0,820
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	1,64	0,36		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	3,38	0,80	243,1	0,015*
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	1,39	0,39		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	5,51	0,73	118,1	0,481
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	4,67	0,79		
	мг/кг подкожно					

	Диазепам 4 мг/кг					
10-15 мин	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно	12	2,06	0,61	152,0	0,365
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно	12	1,36	0,33		
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1 мг/кг подкожно	12	3,01	0,85	208,7	0,072
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1 мг/кг подкожно	12	1,44	0,48		
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3 мг/кг подкожно	12	1,82	0,48	87,7	0,756
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3 мг/кг подкожно	12	2,07	0,62		
<hr/>						
	Диазепам 4 мг/кг					
15-20 мин	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно	12	1,98	0,59	212,6	0,109
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно	12	0,93	0,38		
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/псилоцибин 1 мг/кг подкожно	12	1,16	0,47	85,7	0,747
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1 мг/кг подкожно	12	1,35	0,38		
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3 мг/кг подкожно	12	0,31	0,15	29,3	0,081
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	1,07	0,35		

	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
20-25 мин	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	1,14	0,57	290,3	0,084
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	0,39	0,19		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	0,12	0,10	28,0	0,217
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	0,43	0,16		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	0,02	0,03	2,6	0,008*
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	0,66	0,27		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
25-30 мин	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	0,49	0,30	83,8	0,770
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	0,59	0,26		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	0,00	-0,00	0,0	0,083
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	0,15	0,11		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	0,00	0,00	0,0	0,011*
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
		12	0,34	0,21		

внутрибрюшинно/Псилоцибин 3

мг/кг подкожно

Средние значения подвергаются обратному преобразованию и корректировке. СОС рассчитывали по остаткам статистической модели.

Сравнение каждой группы диазепама с группой носителя, которая получала ту же дозу псилоцибина, проводили с помощью множественного t-критерия. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Таблица 12. Подергивания головы с интервалом в 15 минут

Временной интервал	Лечение (по)	n	Среднее	СОС	%	p
0-15 мин	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно	12	4,81	1,27	86,2	0,612
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно	12	5,57	0,47		
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1 мг/кг подкожно	12	8,62	1,27	136,5	0,197
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1 мг/кг подкожно	12	6,32	0,91		
15-30 мин	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3 мг/кг подкожно	12	15,32	1,43	123,6	0,230
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3 мг/кг подкожно	12	12,40	2,16		
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно	12	4,14	1,37	161,0	0,185
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно	12	2,57	0,46		
15-30 мин	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1 мг/кг	12	1,54	0,51	64,5	0,339

подкожно						
Физиологический раствор						
внутрибрюшинно/Псилоцибин 1 мг/кг	12	2,39	0,43			
подкожно						
Диазепам 4 мг/кг						
внутрибрюшинно/Псилоцибин 3 мг/кг	12	0,37	0,21	15,0	0,003**	
подкожно						
Физиологический раствор						
внутрибрюшинно/Псилоцибин 3 мг/кг	12	2,50	0,77			
подкожно						

Средние значения подвергаются обратному преобразованию и корректировке. СОС рассчитывали по остаткам статистической модели.

Сравнение каждой группы диазепама с группой носителя, которая получала ту же дозу псилоцибина, проводили с помощью множественного t-критерия. **p<0,001.

Таблица 13. Общее количество подергиваний головой

Временной интервал	Лечение (по)	n	Среднее	СОС	%	p
	Диазепам 4 мг/кг					
0-30 мин	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно	12	9,41	2,59	112,2	0,677
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно	12	8,38	0,72		
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1 мг/кг подкожно	12	10,48	1,61	116,6	0,554
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1 мг/кг подкожно	12	8,98	1,26		
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3 мг/кг подкожно	12	16,04	1,61	102,4	0,906
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3 мг/кг подкожно	12	15,66	2,80		

Средние значения подвергаются обратному преобразованию и корректировке. СОС рассчитывали по остаткам статистической модели.

Сравнение каждой группы диазепама с группой носителя, которая получала ту же дозу псилоцибина, проводили с помощью множественного t-критерия.

Таблица 14. Данные Ethovision за 5-минутные интервалы времени

Временной интервал	Лечение (по)	n	Среднее	СОС	%	p
0-5 мин	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно	12	494,04	42,66	61,6	<0,001***
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно	12	801,48	33,37		
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1 мг/кг подкожно	12	381,84	70,01	46,2	<0,001***
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1 мг/кг подкожно	12	826,56	50,26		
5-10 мин	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3 мг/кг подкожно	12	543,10	44,88	69,2	0,003**
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3 мг/кг подкожно	12	785,38	57,07		
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно	12	481,50	42,73	68,3	0,010*
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно	12	704,55	41,46		
5-10 мин	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1 мг/кг подкожно	12	419,16	55,29	62,9	0,002**
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1 мг/кг подкожно	12	665,97	31,19		

	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1					
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	301,09	34,61	58,4	<0,001***
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	516,00	52,25		
	мг/кг подкожно					
<hr/>						
	Диазепам 4 мг/кг					
10-15 мин	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	494,04	58,78	77,0	0,072
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	641,76	35,04		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	364,32	70,54	70,2	0,014*
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	519,27	26,25		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	137,34	21,14	38,9	<0,001***
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	353,03	44,07		
	мг/кг подкожно					
<hr/>						
	Диазепам 4 мг/кг					
15-20 мин	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	390,32	59,38	75,4	0,092
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	517,51	44,37		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	175,77	29,58	40,9	<0,001***
	мг/кг подкожно					

	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	430,23	30,24		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	61,74	6,09	22,8	<0,001***
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	271,26	25,85		
	мг/кг подкожно					
<hr/>						
	Диазепам 4 мг/кг					
20-25 мин	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	236,11	48,57	45,4	<0,001***
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	519,96	50,23		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	72,99	13,57	16,4	<0,001***
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	444,11	28,55		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	45,97	4,55	22,0	<0,001***
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	208,90	25,28		
	мг/кг подкожно					
<hr/>						
	Диазепам 4 мг/кг					
25-30 мин	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	122,72	41,38	22,3	<0,001***
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	551,06	43,96		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	84,88	16,98	19,7	<0,001***

мг/кг подкожно

Физиологический раствор

внутрибрюшинно/Псилоцибин 1 12 430,12 64,17

мг/кг подкожно

Диазепам 4 мг/кг

внутрибрюшинно/Псилоцибин 3 12 59,37 17,37 27,9 <0,001***

мг/кг подкожно

Физиологический раствор

внутрибрюшинно/Псилоцибин 3 12 213,04 28,30

мг/кг подкожно

Средние значения подвергаются обратному преобразованию и корректировке. СОС рассчитывали по остаткам статистической модели.

Сравнение каждой группы диазепама с группой носителя, которая получала ту же дозу псилоцибина, проводили с помощью множественного t-критерия. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Таблица 15. Данные Ethovision за 15-минутные интервалы

Временной интервал	Лечение (по)	n	Среднее	СОС	%	p
0-15 мин	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	1507,36	102,73	70,1	<0,001***
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	2149,79	90,95		
	мг/кг подкожно					
	Диазепам 4 мг/кг					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	1162,28	176,16	57,4	<0,001***
	мг/кг подкожно					
	Физиологический раствор					
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	2025,10	74,96		
	мг/кг подкожно					
Диазепам 4 мг/кг						
внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	1030,51	74,81	61,8	<0,001***	
мг/кг подкожно						
Физиологический раствор						
внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	1667,64	129,02			

мг/кг подкожно						
Диазепам 4 мг/кг						
15-30 мин	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	855,00	144,89	52,4	<0,001***
мг/кг подкожно						
Физиологический раствор						
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	1630,42	118,66		
мг/кг подкожно						
Диазепам 4 мг/кг						
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	358,67	50,81	26,8	<0,001***
мг/кг подкожно						
Физиологический раствор						
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	1337,33	79,34		
мг/кг подкожно						
Диазепам 4 мг/кг						
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	178,70	29,94	24,8	<0,001***
мг/кг подкожно						
Физиологический раствор						
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 3	12	719,96	74,34		
мг/кг подкожно						

Средние значения подвергаются обратному преобразованию и корректировке. СОС рассчитывали по остаткам статистической модели.

Сравнение каждой группы диазепама с группой носителя, которая получала ту же дозу псилоцибина, проводили с помощью множественного t-критерия. ***p<0,001.

Таблица 16. Итоговые данные Ethovision

Временной интервал	Лечение (по)	n	Среднее	СОС	%	p
Диазепам 4 мг/кг						
0-30 мин	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	2460,76	230,67	65,1	<0,001***
мг/кг подкожно						
Физиологический раствор						
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 0,3	12	3782,48	168,05		
мг/кг подкожно						
Диазепам 4 мг/кг						
	внутрибрюшинно/Псилоцибин 1	12	1706,43	231,41	50,7	<0,001***
мг/кг подкожно						

Физиологический раствор

внутрибрюшинно/Псилоцибин 1 12 3368,87 123,05

мг/кг подкожно

Диазепам 4 мг/кг

внутрибрюшинно/Псилоцибин 3 12 1298,59 83,00 54,0 <0,001***

мг/кг подкожно

Физиологический раствор

внутрибрюшинно/Псилоцибин 3 12 2403,79 181,48

мг/кг подкожно

Средние значения подвергаются обратному преобразованию и корректировке. СОС рассчитывали по остаткам статистической модели.

Сравнение каждой группы диазепама с группой носителя, которая получала ту же дозу псилоцибина, проводили с помощью множественного t-критерия. *** $p < 0,001$.

Таблица 17. Экстремальные значения в данных о подергивании головы с использованием критерия $z < -3$ или $z > 3$

Мышь	Лечение	Измерение	Значение	z
8	A	20-25 мин	8,00	3,32
4	F	0-15 мин	0,00	-3,51
4	F	0-30 мин	0,00	-3,29

z - представляет собой «студентизированный остаток» статистической модели - для данных с нормальным распределением он меньше -3 или больше 3 для около 1 из 400 наблюдений.

Таблица 18. Экстремальные значения в данных Ethovision, используя критерий $z < -3$ или $z > 3$

Мышь	Лечение	Измерение	Значение	z
11	C	0-5 мин	1050,69	4,91
25	C	0-5 мин	183,08	-3,82
27	C	0-5 мин	1412,55	4,07
5	F	5-10 мин	1526,01	3,12
39	A	10-15 мин	135,99	-3,61
51	C	10-15 мин	66,49	-4,92
71	C	10-15 мин	72,32	-4,49
57	E	10-15 мин	45,85	-3,88
5	F	10-15 мин	1204,88	3,26
39	A	15-20 мин	101,23	-3,47
38	A	20-25 мин	1063,00	3,20

68	A	20-25 мин	62,49	-3,21
49	C	20-25 мин	598,30	4,77
8	A	25-30 мин	706,91	3,43
24	A	25-30 мин	560,30	3,88
38	A	25-30 мин	967,19	3,58
39	A	25-30 мин	27,76	-3,28
16	E	25-30 мин	639,81	4,69
44	E	25-30 мин	549,19	4,19
11	C	0-15 мин	2037,86	4,06
25	C	0-15 мин	637,36	-4,77
27	C	0-15 мин	2736,59	4,18
71	C	0-15 мин	416,23	-4,95
5	F	0-15 мин	4721,56	4,91
39	A	15-30 мин	275,40	-3,96
49	C	15-30 мин	1634,77	4,18
16	E	15-30 мин	794,30	4,93
44	E	15-30 мин	625,29	3,89
39	A	0-30 мин	1110,68	-3,27
25	C	0-30 мин	1001,74	-3,44
71	C	0-30 мин	625,86	-3,77
5	F	0-30 мин	5784,05	3,31

z - представляет собой «студентизированный остаток» статистической модели - для данных с нормальным распределением он меньше -3 или больше 3 для около 1 из 400 наблюдений.

Таблица 19.

Средние значения	0-5 мин	5-10 мин	10-15 мин	15-20 мин	20-25 мин	25-30 мин	0-15 мин	15-30 мин	0-30 мин
Диазепам/ 0,3 мг/кг псилоцибин (А)	0,6	1,49	2,06	1,98	1,14	0,49	4,81	4,14	9,41
Физиологический раствор/ 0,3 мг/кг псилоцибин (В)	1,84	1,64	1,36	0,93	0,39	0,59	5,57	2,57	8,38
Диазепам/ 1	0,71	3,38	3,01	1,16	0,12	0	8,62	1,54	10,48

мг/кг псилоцибин (C)									
Физиологический раствор/ 1 мг/кг псилоцибин (D)	2,42	1,39	1,44	1,35	0,43	0,15	6,32	2,39	8,98
Диазепам/ 3 мг/кг псилоцибин (E)	7,25	5,51	1,82	0,31	0,02	0	15,32	0,37	16,04
Физиологический раствор/ 3 мг/кг псилоцибин (F)	5,34	4,67	2,07	1,07	0,66	0,34	12,4	2,5	15,66
СОС									
A	0,35	0,52	0,61	0,59	0,57	0,3	1,27	1,37	2,59
B	0,35	0,36	0,33	0,38	0,19	0,26	0,47	0,46	0,72
C	0,46	0,8	0,85	0,47	0,1	0	1,27	0,51	1,61
D	0,49	0,39	0,48	0,38	0,16	0,11	0,91	0,43	1,26
E	1,05	0,73	0,48	0,15	0,03	0	1,43	0,21	1,61
F	1,12	0,79	0,62	0,35	0,27	0,21	2,16	0,77	2,8
Значения p									
A	0,063	0,82	0,365	0,109	0,084	0,77	0,612	0,185	0,677
C	0,022*	0,015*	0,072	0,747	0,217	0,083	0,197	0,339	0,554
E	0,212	0,481	0,756	0,081	0,008*	0,011*	0,23	0,003**	0,906

Пример 4. Модуляция реакции подергивания головы на псилоцибин при длительном предварительном лечении диазепамом

Шестьдесят два (60 плюс 2 запасных) самца мыши C57BL/6J (20-25 г при поступлении) были приобретены у Charles River UK. Животных размещали группами (по 3 и по паре) в полипропиленовых клетках. Мышей содержали в нормальной фазе 12-часового цикла свет-темнота (включение света: 07:00-19:00) при свободном доступе к стандартной диете для содержания грызунов (стандартная гранулированная диета Envigo

2018) и фильтрованной водопроводной воде. В помещении для содержания поддерживали температуру $21 \pm 4^\circ\text{C}$ и относительную влажность $55 \pm 15\%$, избегая длительных периодов относительной влажности ниже 40% или выше 70%, как указано в Своде практических правил Великобритании. В качестве усовершенствования каждая клетка содержала опилки, гнездо, красный домик, туннель из плексигласа, пластиковую жевательную палочку и гнездоприемник, чтобы мыши могли делать гнезда и обеспечивать тепло. Мышей взвешивали по прибытии и давали влажную мешанку на ночь. На следующее утро мышей взвешивали и убирали мешанку. Мышей снова взвешивали в понедельник. Всем мышам, показавшим потерю веса, давали влажную мешанку.

Методика эксперимента

Мышей взвешивали и статистически распределяли на 6 лечебных групп (согласно Таблице 20 ниже). Животным вводили диазепам (1,25 мг/кг, внутривенно) или физиологический раствор (внутрибрюшинно) в течение 14 дней, а затем вводили псилоцибин с последующей оценкой реакции подергивания головы или удаляли мозговую ткань для анализа связывания в соответствии с приведенной ниже таблицей. Для групп А-Д животных помещали индивидуально в чистые клетки с легким настилом опилок сразу после введения псилоцибина (0,3 мг/кг, подкожно) для оценки реакции на подергивание головы. Подергивания головы подсчитывались обученным наблюдателем в течение 30 минут.

Для групп А и В это происходило через 2 часа после последней дозы диазепама, а для групп С и D осуществляли идентичное исследование, но через 24 часа после введения диазепама. Статистическую значимость тестировали с использованием двустороннего дисперсионного анализа с лечением и наблюдателем в качестве кофакторов (таблица 21 ниже).

Для анализа связывания 5HT_{2A} гомогенаты готовили из образцов лобной коры, взятых из групп Е и F, через 24 часа после последнего введения диазепама (см. таблицы 22 и 23 ниже). Для приготовления гомогената, лобную кору от каждого животного гомогенизировали индивидуально в 40 объемах (мас/об) ледяного буфера для анализа с использованием плотно прилегающего гомогенизатора из стекла/тефлона и центрифугировали при $39,500 \times g$ в течение 10 мин. Супернатант удаляли, а осадок повторно суспендировали в 40 объемах (мас/об) буфера для анализа, и ткань промывали центрифугированием еще два раза. Конечный осадок повторно суспендировали в ледяном буфере для анализа до 6,25 мг веса сырой ткани/мл и сразу же использовали в анализе связывания. Аликвоты конечных препаратов мембран также хранили при -80°C до тех пор, пока они не потребуются для определения белка. Все центрифугирования проводили при 4°C .

Для исследования связывания мембраны лобной коры (400 мкл; эквивалент 2,5 мг влажной массы ткани/пробирки) инкубировали с 50 мкл [3H]MDL 100907 (8 концентраций: 0,025, 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8, 1,6, 3,2 нМ) и либо 50 мкл буфера (полное связывание), либо 50 мкл 10 мкМ кетансерина (для определения неспецифического

связывания) в течение 60 мин при 25°C. Гомогенат, буфер для анализа и промывки состояли из 50 мМ Трис, рН 7,4. Для каждого животного, для каждой концентрации радиолиганда было две пробирки для определения общего связывания и одна пробирка для определения неспецифического связывания. Этот анализ проводили один раз.

Мембранно-связанную радиоактивность извлекали фильтрованием под вакуумом через фильтры Skatron 11731, предварительно пропитанные в 0,5% полиэтиленимине (ПЭИ), с использованием устройства для сбора клеток Skatron. Фильтры быстро промывали ледяным промывочным буфером (параметры промывки 9, 9, 0) и определяли радиоактивность с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика (1 мл сцинтиллятора Packard MV Gold). Анализ белка (Thermo Scientific Pierce BCA Protein Assay Kit, 23225) проводили на конечном препарате мембраны для определения количества рецепторов в фемоль/мг белка.

Тенденцию к увеличению НТР на псилоцибин наблюдали через 2 часа, но не через 24 часа после предварительного лечения диазепамом. Тенденцию к увеличению связывания 5НТ2А наблюдали при предварительном лечении диазепамом при исследовании через 24 часа после последнего введения. Предварительная обработка диазепамом вызывает тенденцию к увеличению НТР в течение 30 минут и значительное увеличение НТР при отдельном анализе НТР при 10-15 и 20-25 минутах. Это может отражать усиление психоделических эффектов псилоцибина.

Таблица 20

Группа	Лечение	Введение псилоцибина (0,3 мг/кг, подкожно)	n
А	Диазепам внутривенно 1,25 мг/кг 2 раза в день в течение 14 дней	через 2 часа после диазепам	12
В	Физиологический раствор внутривенно 2 раза в день в течение 14 дней	через 2 часа после физиологического раствора	12
С	Диазепам внутривенно 1,25 мг/кг 2 раза в день в течение 14 дней	через 24 часа после диазепам	12
Д	Физиологический раствор внутривенно 2 раза в день в течение 14 дней	через 24 часа после физиологического раствора	12
Е	Диазепам внутривенно 1,25 мг/кг 2 раза в день в течение 14 дней	Сбор ткани головного мозга для оценки K _d и В _{макс} 5НТ2А через 24 часа после последней дозы	6

		диазепама (без псилоцибина)	
F	Физиологический раствор внутрибрюшинно 2 раза в день в течение 14 дней	Сбор ткани головного мозга для оценки Kd и Vmax 5HT _{2A} через 24 часа после последней дозы диазепама (без псилоцибина)	6

Экспериментальные данные

Таблица 21. Средние значения реакций на подергивание головы в течение 30 минут после введения псилоцибина.

Средние значения	0-5 мин	5-10 мин	10-15 мин	15-20 мин	20-25 мин	25-30 мин	0-15 мин	15-30 мин	0-30 мин
Диазепам 1,25 мг/кг внутрибрюшинно 2 раза в день/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно через 2 часа после введения диазепама (А)	1,07	0,58	2,09	0,73	1,53	0,49	4,04	3,50	7,80
Физиологический раствор внутрибрюшинно два раза в день/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно, через 2 часа после введения физиологического раствора (В)	0,76	0,81	0,81	0,60	0,32	0,80	2,93	2,35	5,78
Диазепам 1,25 мг/кг внутрибрюшинно 2 раза в	1,41	1,48	0,65	1,64	0,85	0,50	4,30	3,89	8,44

день/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно через 24 часа после диазепама (С)									
Физиологический раствор внутрибрюшинно два раза в день/Псилоцибин 0,3 мг/кг подкожно, через 24 часа после физиологического раствора (D)	1,81	2,25	1,04	1,70	0,43	1,16	5,65	3,60	9,70
СОС									
A	0,32	0,28	0,42	0,40	0,26	0,24	0,60	0,64	1,05
B	0,33	0,36	0,26	0,29	0,18	0,35	0,78	0,57	1,15
C	0,31	0,24	0,27	0,45	0,18	0,27	0,55	0,51	0,73
D	0,33	0,43	0,31	0,33	0,19	0,44	0,75	0,70	1,13
Значения p									
A	0,468	0,559	0,020 *	0,772	<0,00 1***	0,495	0,23 9	0,180	0,16 5
C	0,482	0,231	0,342	0,932	0,172	0,195	0,23 1	0,761	0,45 2

Таблица 22: Связывание [3H]MDL100907 у животных, которым предварительно вводили физиологический раствор (+24 часа)

ГРУППА F: Физиологический раствор внутрибрюшинно. два раза в день в течение 14 дней								
--	--	--	--	--	--	--	--	--

ID животного	Kd (нМ)	Вмакс (пМ)	Белок (мг/мл)	Вмакс (фмоль/мг белка)	R ²
7F	0,25	64,4	0,26	252	0,98
8F	0,20	58,9	0,23	251	0,96
9F	0,21	89,8	0,26	342	0,91
31F	0,20	82,9	0,32	260	0,95
32F	0,18	91,9	0,27	341	0,96
33F	0,18	87,2	0,28	312	0,93
Среднее	0,20	79,2	0,270	293	
СОС	0,011	5,72	0,01	17,9	

Таблица 23: Связывание [3H]MDL100907 у животных, проходивших предварительное лечение диазепамом (+24 ч)

ГРУППА Е: Диазепам 1,25 мг/кг внутривенно два раза в день в течение 14 дней					
ID животного	Kd (нМ)	Вмакс (пМ)	Белок (мг/мл)	Вмакс (фмоль/мг белка)	R ²
16E	0,18	74,0	0,27	271	0,93
17E	0,19	78,3	0,23	339	0,94
18E	0,18	77,8	0,23	334	0,94
40E	0,20	93,6	0,26	360	0,97
41E	0,21	87,2	0,28	314	0,97
42E	0,20	87,6	0,23	376	0,92
Среднее	0,19	83,1	0,25	332	
СОС	0,005	3,06	0,009	15,1	
p (непарный t-критерий)	0,411	0,561	0,217	0,121	

Дополнительные примеры приведены в документе PCT/IB2020/053688 (опубликованном как WO2020/212952), который включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ:

1. Способ введения псилоцибина субъекту, нуждающемуся в этом, при котором до

введения психотицибина субъект проходит антидепрессивную (АД) терапию по схеме, включающей

- а) прекращение терапии АД за 1-35 дней до введения психотицибина;
- б) введение субъекту одного или более бензодиазепинов по меньшей мере один раз в день, начиная по меньшей мере за 1-35 дней до введения психотицибина; и
- с) введение психотицибина субъекту.

2. Способ по варианту осуществления 1, при котором АД терапию прекращают в течение периода титрования, при этом в течение периода титрования дозу АД уменьшают от поддерживающей дозы до прекращения приема.

3. Способ по варианту осуществления 2, при котором один или более бензодиазепинов вводят в течение периода титрования АД.

4. Способ по варианту осуществления 2, при котором один или более бензодиазепинов вводят после прекращения приема АД.

5. Способ по варианту осуществления 2, при котором один или более бензодиазепинов вводят до периода титрования АД.

6. Способ по варианту осуществления 1, при котором АД терапию прекращают незамедлительно, при этом незамедлительное прекращение АД терапии не включает период титрования.

7. Способ по варианту осуществления 6, при котором один или более бензодиазепинов вводят после прекращения АД терапии.

8. Способ по варианту осуществления 6, при котором один или более бензодиазепинов вводят до прекращения АД терапии.

9. Способ по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4, 6 или 7, при котором АД терапию прекращают за 29-35 дней до введения психотицибина, и при котором один или более бензодиазепинов вводят, начиная за 1-28 дней до введения психотицибина.

10. Способ по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4, 6 или 7, при котором АД терапию прекращают за 22-35 дней до введения психотицибина, и при котором один или более бензодиазепинов вводят, начиная за 1-21 день до введения психотицибина.

11. Способ по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4, 6 или 7, при котором АД терапию прекращают за 15-35 дней до введения психотицибина, и при котором один или более бензодиазепинов вводят за 1-14 дней до введения психотицибина.

12. Способ по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4, 6 или 7, при котором АД терапию прекращают за 8-35 дней до введения психотицибина, и при котором один или более бензодиазепинов вводят, начиная по меньшей мере, за 1-7 дней до введения психотицибина.

13. Способ по любому из вариантов осуществления 1, 2, 5, 6 или 8, при котором АД терапию прекращают за 29-35 дней до введения психотицибина, и при котором один или более бензодиазепинов вводят, начиная по меньшей мере за 35 дней до введения психотицибина.

14. Способ по любому из вариантов осуществления 1, 2, 5, 6 или 8, при котором АД

бензодиазепинов вводят за 1-21 день до введения псилоцибина.

27. Способ по любому из вариантов осуществления, при котором АД терапию прекращают за 1-14 дней до введения псилоцибина, и при котором один или более бензодиазепинов вводят за 1-14 дней до введения псилоцибина.

28. Способ по любому из вариантов осуществления, при котором АД терапию прекращают за 1-14 дней до введения псилоцибина, и при котором один или более бензодиазепинов вводят за 1-7 дней до введения псилоцибина.

29. Способ по любому из вариантов осуществления, при котором АД терапию прекращают за 1-7 дней до введения псилоцибина, и при котором один или более бензодиазепинов вводят за 1-35 дней до введения псилоцибина.

30. Способ по любому из вариантов осуществления, при котором АД терапию прекращают за 1-7 дней до введения псилоцибина, и при котором один или более бензодиазепинов вводят за 1-28 дней до введения псилоцибина.

31. Способ по любому из вариантов осуществления, при котором АД терапию прекращают за 1-7 дней до введения псилоцибина, и при котором один или более бензодиазепинов вводят за 1-21 день до введения псилоцибина.

32. Способ по любому из вариантов осуществления, при котором АД терапию прекращают за 1-7 дней до введения псилоцибина, и при котором один или более бензодиазепинов вводят за 1-14 дней до введения псилоцибина.

33. Способ по любому из вариантов осуществления, при котором АД терапию прекращают за 1-7 дней до введения псилоцибина, и при котором один или более бензодиазепинов вводят за 1-7 дней до введения псилоцибина.

34. Способ по варианту осуществления 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы АД по меньшей мере на около 10% каждые три-четыре дня.

35. Способ по варианту осуществления 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы АД по меньшей мере на около 25% каждые три-четыре дня.

36. Способ по варианту осуществления 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы АД по меньшей мере на около 50% каждые три-четыре дня.

37. Способ по варианту осуществления 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы АД по меньшей мере на около 10% каждую неделю.

38. Способ по варианту осуществления 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы АД по меньшей мере на около 25% каждую неделю.

39. Способ по варианту осуществления 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы АД по меньшей мере на около 50% каждую неделю.

40. Способ по варианту осуществления 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы АД по меньшей мере на около 10% раз в две недели.

41. Способ по варианту осуществления 2, включающий уменьшение

поддерживающей суточной дозы АД по меньшей мере на около 25% раз в две недели.

42. Способ по варианту осуществления 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы АД по меньшей мере на около 50% раз в две недели.

43. Способ по любому из вариантов осуществления 34-42, при котором уменьшение поддерживающей суточной дозы АД начинают за 1-16 недель до введения псилоцибина.

44. Способ по любому из вариантов осуществления 34-42, при котором уменьшение поддерживающей суточной дозы АД начинают за 1-12 недель до введения псилоцибина.

45. Способ по любому из вариантов осуществления 34-42, при котором уменьшение поддерживающей суточной дозы АД начинают за 1-8 недель до введения псилоцибина.

46. Способ по любому из вариантов осуществления 34-42, при котором уменьшение поддерживающей суточной дозы АД начинают за 1-4 недели до введения псилоцибина.

47. Способ по любому из вариантов осуществления 34-42, при котором уменьшение поддерживающей суточной дозы АД начинают за 1-2 недели до введения псилоцибина.

48. Способ по варианту осуществления 1, при котором АД терапию прекращают за 14 дней до введения псилоцибина.

49. Способ по варианту осуществления 2, при котором период титрования АД включает:

а) введение субъекту 60-90% от поддерживающей дозы субъекта одного или более АД в течение от 21 до 35 дней до введения псилоцибина;

б) введение субъекту 40-60% от поддерживающей дозы субъекта одного или более АД в течение от 14 до 20 дней до введения псилоцибина;

с) введение субъекту 25-40% от поддерживающей дозы субъекта одного или более АД в течение от 7 до 13 дней до введения псилоцибина; и

д) введение субъекту 5-25% от поддерживающей дозы субъекта одного или более АД в течение от 1 до 6 дней до введения псилоцибина.

50. Способ по варианту осуществления 2, при котором период титрования АД включает:

а) введение субъекту 60-90% от поддерживающей дозы субъекта одного или более АД в течение от 21 до 35 дней до введения псилоцибина;

б) введение субъекту 30-60% от поддерживающей дозы субъекта одного или более АД в течение от 14 до 20 дней до введения псилоцибина;

с) введение субъекту 5-30% от поддерживающей дозы субъекта одного или более АД в течение от 7 до 13 дней до введения псилоцибина; и

д) прекращение АД терапии за 6 дней до введения псилоцибина.

51. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором АД

представляет собой СИОЗС выбранный из группы, состоящей из циталопрама, эсциталопрама, пароксетина, сертралина, флувоксамина, флуоксетина и их комбинаций.

52. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором бензодиазепин выбран из группы, состоящей из алпразолама, хлордиазепоксида, клоназепама, диазепама, лоразепама, оксазепама и их комбинаций.

53. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором по меньшей мере один побочный эффект от вымывания АД уменьшен.

54. Способ по варианту осуществления 52, в котором по меньшей мере один побочный эффект от вымывания АД выбран из группы, состоящей из головной боли, астении, синдрома гриппа, лихорадки, вазодилатации, тошноты, диареи, анорексии, сухости во рту, диспепсии, запора, метеоризма, рвоты, потери веса, бессонницы, нервозности, беспокойства, сонливости, головокружения, тремора, снижения либидо, нарушения мышления, потливости, сыпи, зуда, нарушения зрения, диспепсии, боли в животе, утомляемости, артралгии, миалгии, сонливости, возбуждения, дисменореи, снижения либидо, зевоты, инфекции верхних дыхательных путей, ринита, синусита, нарушения эякуляции, задержки эякуляции, импотенции, дисфорического настроения, раздражительности, возбуждения, головокружения, нарушения чувствительности (например, парестезии, такие как ощущение удара электрическим током) спутанности сознания, вялости, эмоциональной лабильности и гипомании.

55. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором АД представляет собой СИОЗС.

56. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором АД представляет собой трициклический АД.

57. Способ по варианту осуществления 56, в котором трициклический АД выбран из группы, состоящей из amitриптилина, имипрамина и нортриптилина.

58. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором АД представляет собой ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС).

59. Способ по варианту осуществления 58, в котором СИОЗС выбран из группы, состоящей из венлафаксина и дулоксетина.

60. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором АД представляет собой ингибитор моноаминоксидазы.

61. Способ по варианту осуществления 60, в котором ингибитор моноаминоксидазы выбран из группы, состоящей из фенелзина и транилципромина.

62. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором АД представляет собой атипичный антипсихотик.

63. Способ по варианту осуществления 62, в котором атипичный антипсихотик выбран из группы, состоящей из миансерина, луразидона, арипипразола, рисперидона, оланзапина, кветиапина, zipразидона, клозапина, илоперидона, палиперидона, азенапина и оланзапина/флуоксетина.

64. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором АД

выбран из следующей группы, состоящей из: амитриптилина, амоксапина, кломипрамина, дезипрамина, досулепина, доксепина, имипрамина, лофепрамина, нортриптилина, протриптилина, тианептина, тримипрамина, изокарбоксазида, фенелзина, транилципромина, моклобемида, селегилина, мапротилина, миансерина, мirtазапин, нефазодон, тразодон, вилазодон, вортиоксетин, бупропион, агомелатин, флупентиксол, кетамин и их смеси.

[332] Все документы, патенты, патентные заявки, публикации, описания продуктов и протоколы, которые цитируются в данной заявке, включены в данный документ путем ссылки в полном объеме для всех целей.

[333] Варианты осуществления, проиллюстрированные и обсуждаемые в данном описании, предназначены только для того, чтобы научить специалистов в данной области техники лучшему известному изобретателям способу создания и использования изобретения. Модификации и вариации вышеописанных вариантов осуществления изобретения возможны без отступления от изобретения, как понятно специалистам в данной области техники в свете вышеизложенного. Таким образом, понятно, что в пределах объема формулы изобретения и ее эквивалентов изобретение может быть реализовано иначе, чем конкретно описано.

[334] Вышеизложенное является иллюстрацией настоящего изобретения и не должно рассматриваться как его ограничение. Изобретение определяется следующими пунктами формулы изобретения, эквиваленты которых должны быть включены в формулу изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ введения псилоцибина нуждающемуся в этом субъекту, при котором до введения псилоцибина субъект находился на схеме терапии селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС), включающий

- a) прекращение терапии СИОЗС за 1-35 дней до введения псилоцибина;
- b) введение субъекту одного или более бензодиазепинов по меньшей мере один раз в день, начиная по меньшей мере за 1-35 дней до введения псилоцибина; и
- c) введение псилоцибина субъекту.

2. Способ по п. 1, при котором терапию СИОЗС прекращают в течение периода титрования, при этом в течение периода титрования дозу СИОЗС снижают от поддерживающей дозы до прекращения приема.

3. Способ по п. 2, при котором один или более бензодиазепинов вводят в течение периода титрования СИОЗС.

4. Способ по п. 2, при котором один или более бензодиазепинов вводят после прекращения приема СИОЗС.

5. Способ по п. 2, при котором один или более бензодиазепинов вводят до периода титрования СИОЗС.

6. Способ по п. 1, при котором терапию СИОЗС прекращают незамедлительно, при этом незамедлительное прекращение СИОЗС терапии не включает период титрования.

7. Способ по п. 6, при котором один или более бензодиазепинов вводят после прекращения СИОЗС терапии.

8. Способ по п. 6, при котором один или более бензодиазепинов вводят до прекращения СИОЗС терапии.

9. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6 или 7, при котором терапию СИОЗС прекращают за 29-35 дней до введения псилоцибина, и при этом один или более бензодиазепинов вводят, начиная за 1-28 дней до введения псилоцибина.

10. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6 или 7, при котором терапию СИОЗС прекращают за 22-35 дней до введения псилоцибина, и при этом один или более бензодиазепинов вводят, начиная за 1-21 день до введения псилоцибина.

11. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6 или 7, при котором терапию СИОЗС прекращают за 15-35 дней до введения псилоцибина, и при этом один или более бензодиазепинов вводят, начиная за 1-14 дней до введения псилоцибина.

12. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6 или 7, при котором терапию СИОЗС прекращают за 8-35 дней до введения псилоцибина, и при этом один или более бензодиазепинов вводят, начиная за 1-7 дней до введения псилоцибина.

13. Способ по любому из пп. 1, 2, 5, 6 или 8, при котором терапию СИОЗС прекращают за 29-35 дней до введения псилоцибина, и при этом один или более бензодиазепинов вводят, начиная по меньшей мере за 35 дней до введения псилоцибина.

14. Способ по любому из пп. 1, 2, 5, 6 или 8, при котором терапию СИОЗС прекращают за 22-35 дней до введения псилоцибина, и при этом один или более

28. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором терапию СИОЗС прекращают за 1-14 дней до введения псилоцибина, и при этом один или более бензодиазепинов вводят за 1-7 дней до введения псилоцибина.

29. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором терапию СИОЗС прекращают за 1-7 дней до введения псилоцибина, и при этом один или более бензодиазепинов вводят за 1-35 дней до введения псилоцибина.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором терапию СИОЗС прекращают за 1-7 дней до введения псилоцибина, и при этом один или более бензодиазепинов вводят за 1-28 дней до введения псилоцибина.

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором терапию СИОЗС прекращают за 1-7 дней до введения псилоцибина, и при этом один или более бензодиазепинов вводят за 1-21 день до введения псилоцибина.

32. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором терапию СИОЗС прекращают за 1-7 дней до введения псилоцибина, и при этом один или более бензодиазепинов вводят за 1-14 дней до введения псилоцибина.

33. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором терапию СИОЗС прекращают за 1-7 дней до введения псилоцибина, и при этом один или более бензодиазепинов вводят за 1-7 дней до введения псилоцибина.

34. Способ по п. 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы СИОЗС по меньшей мере на около 10% каждые три-четыре дня.

35. Способ по п. 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы СИОЗС по меньшей мере на около 25% каждые три-четыре дня.

36. Способ по п. 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы СИОЗС по меньшей мере на около 50% каждые три-четыре дня.

37. Способ по п. 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы СИОЗС по меньшей мере на около 10% каждую неделю.

38. Способ по п. 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы СИОЗС по меньшей мере на около 25% каждую неделю.

39. Способ по п. 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы СИОЗС по меньшей мере на около 50% каждую неделю.

40. Способ по п. 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы СИОЗС по меньшей мере на около 10% раз в две недели.

41. Способ по п. 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы СИОЗС по меньшей мере на около 25% раз в две недели.

42. Способ по п. 2, включающий уменьшение поддерживающей суточной дозы СИОЗС по меньшей мере на около 50% раз в две недели.

43. Способ по любому из пп. 34-42, при котором уменьшение поддерживающей суточной дозы СИОЗС начинают за 1-16 недель до введения псилоцибина.

44. Способ по любому из пп. 34-42, при котором уменьшение поддерживающей суточной дозы СИОЗС начинают за 1-12 недель до введения псилоцибина.

45. Способ по любому из пп. 34-42, при котором уменьшение поддерживающей суточной дозы СИОЗС начинают за 1-8 недель до введения псилоцибина.

46. Способ по любому из пп. 34-42, при котором уменьшение поддерживающей суточной дозы СИОЗС начинают за 1-4 недели до введения псилоцибина.

47. Способ по любому из пп. 34-42, при котором уменьшение поддерживающей суточной дозы СИОЗС начинают за 1-2 недели до введения псилоцибина.

48. Способ по п.1, при котором СИОЗС терапию прекращают за 14 дней до введения псилоцибина.

49. Способ по п. 2, при котором период титрования СИОЗС включает:

а) введение субъекту 60-90% от поддерживающей дозы субъекта одного или более СИОЗС в течение от 21 до 35 дней до введения псилоцибина;

б) введение субъекту 40-60% от поддерживающей дозы субъекта одного или более СИОЗС в течение от 14 до 20 дней до введения псилоцибина;

в) введение субъекту 25-40% от поддерживающей дозы субъекта одного или более СИОЗС в течение от 7 до 13 дней до введения псилоцибина; и

д) введение субъекту 5-25% от поддерживающей дозы субъекта одного или более СИОЗС в течение от 1 до 6 дней до введения псилоцибина.

50. Способ по п. 2, при котором период титрования СИОЗС включает:

а) введение субъекту 60-90% от поддерживающей дозы субъекта одного или более СИОЗС в течение от 21 до 35 дней до введения псилоцибина;

б) введение субъекту 30-60% от поддерживающей дозы субъекта одного или более СИОЗС в течение от 14 до 20 дней до введения псилоцибина;

в) введение субъекту 5-30% от поддерживающей дозы субъекта одного или более СИОЗС в течение от 7 до 13 дней до введения псилоцибина; и

д) прекращение терапии СИОЗС за 6 дней до введения псилоцибина.

51. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором СИОЗС выбран из группы, состоящей из циталопрама, эсциталопрама, пароксетина, сертралина, флувоксамина, флуоксетина и их комбинаций.

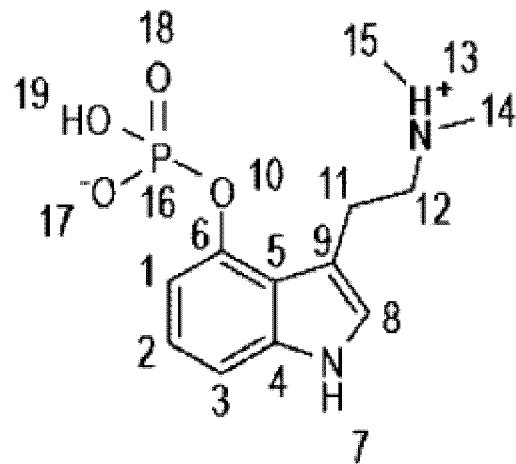
52. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором бензодиазепин выбран из группы, состоящей из алпразолама, хлордiazепоксида, клоназепама, диазепама, лоразепама, оксазепама и их комбинаций.

53. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором по меньшей мере один побочный эффект от вымывания СИОЗС уменьшается.

54. Способ по п. 52, при котором по меньшей мере один побочный эффект от вымывания СИОЗС выбран из группы, состоящей из головной боли, астении, синдрома гриппа, лихорадки, вазодилатации, тошноты, диареи, анорексии, сухости во рту, диспепсии, запора, метеоризма, рвоты, потери веса, бессонницы, нервозности, беспокойства, сонливости, головокружения, тремора, снижения либидо, нарушения мышления, потливости, сыпи, зуда, нарушения зрения, диспепсии, боли в животе, утомляемости, артралгии, миалгии, сонливости, возбуждения, дисменореи, снижения

либидо, зевоты, инфекции верхних дыхательных путей, ринита, синусита, нарушения эякуляции, задержки эякуляции, импотенции, дисфорического настроения, раздражительности, возбуждения, головокружения, нарушения чувствительности (например, парестезии, такие как ощущение удара электрическим током), спутанности сознания, вялости, эмоциональной лабильности и гипомании.

По доверенности



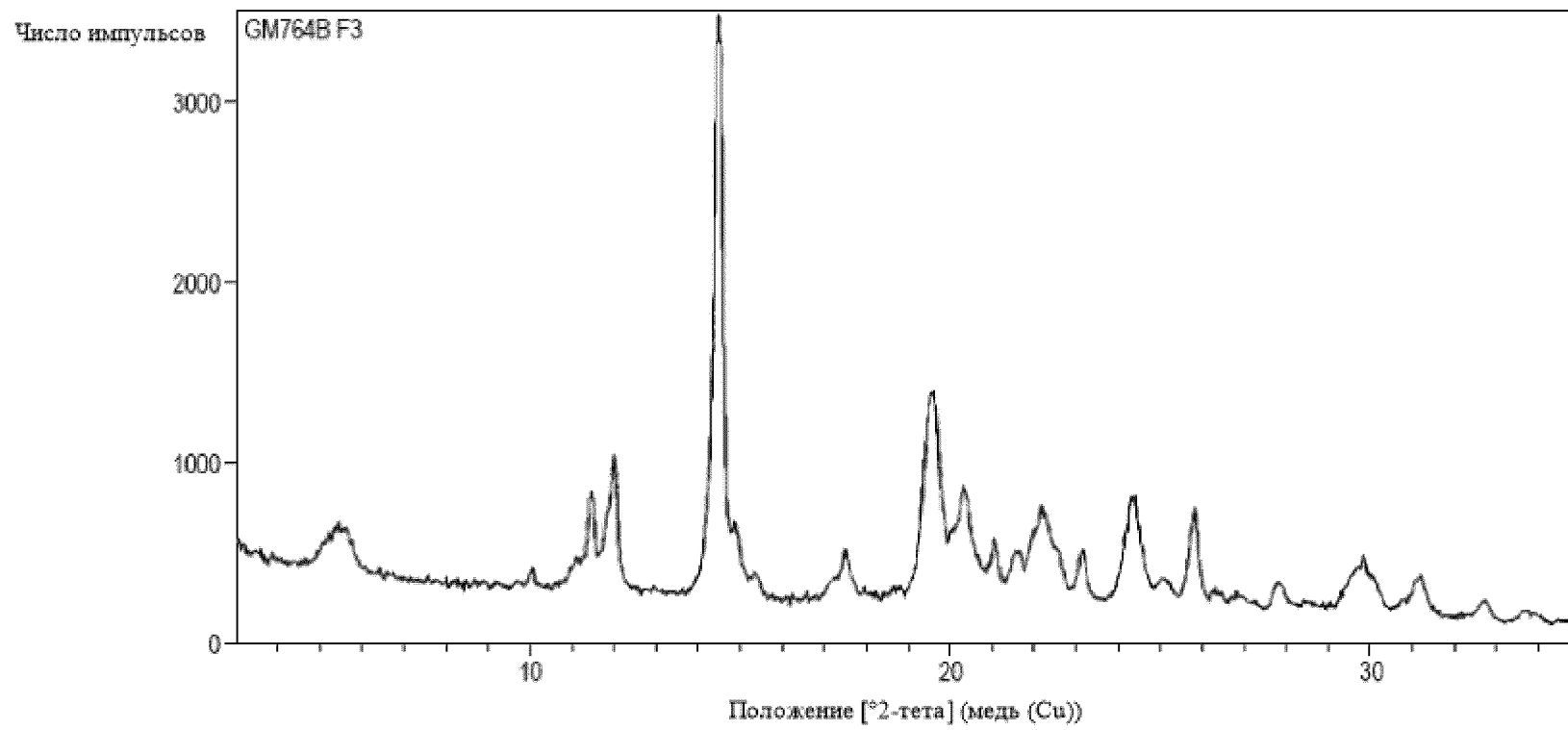
Псилоцибин

$C_{12}H_{17}N_2O_4P$

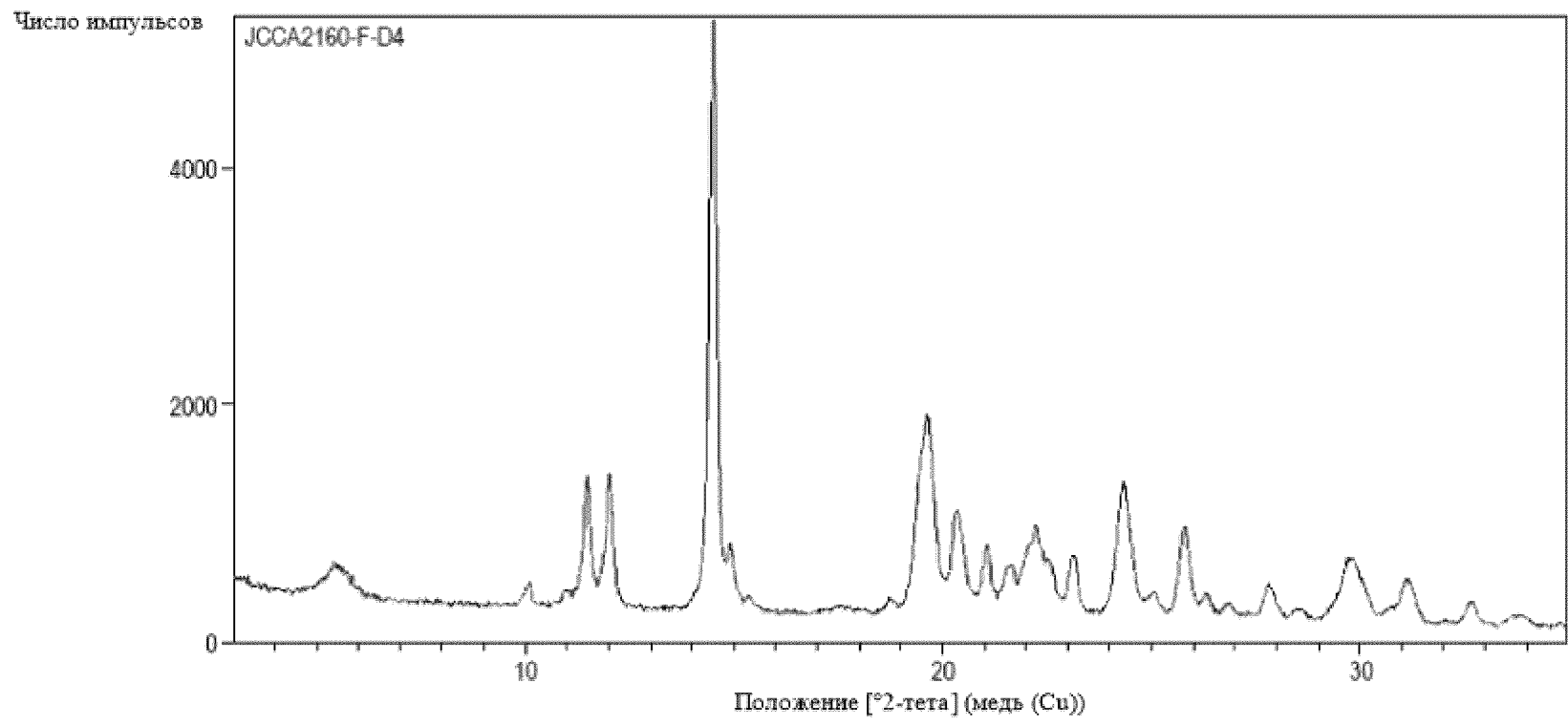
Точная масса: 284,09

Мол. Масс. 284,25

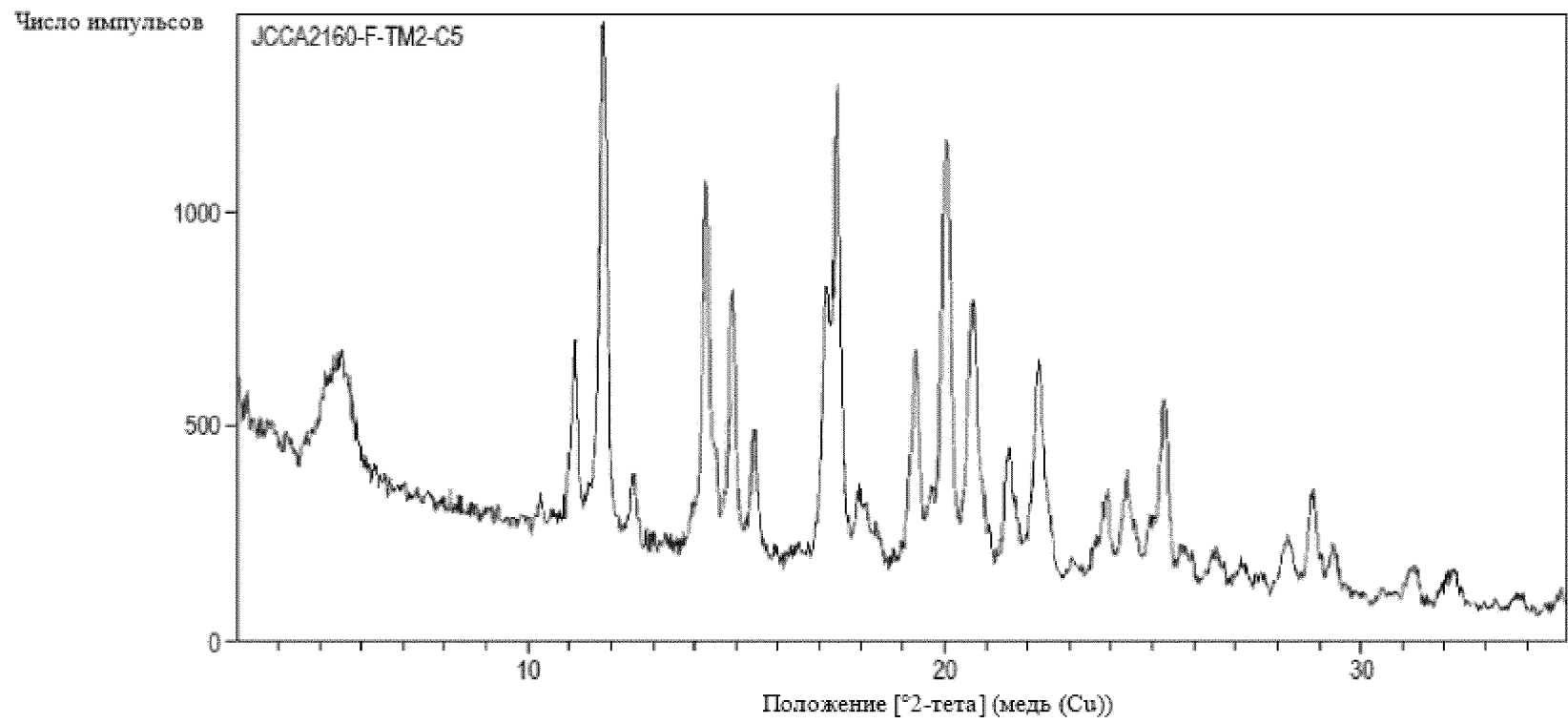
Фиг. 1



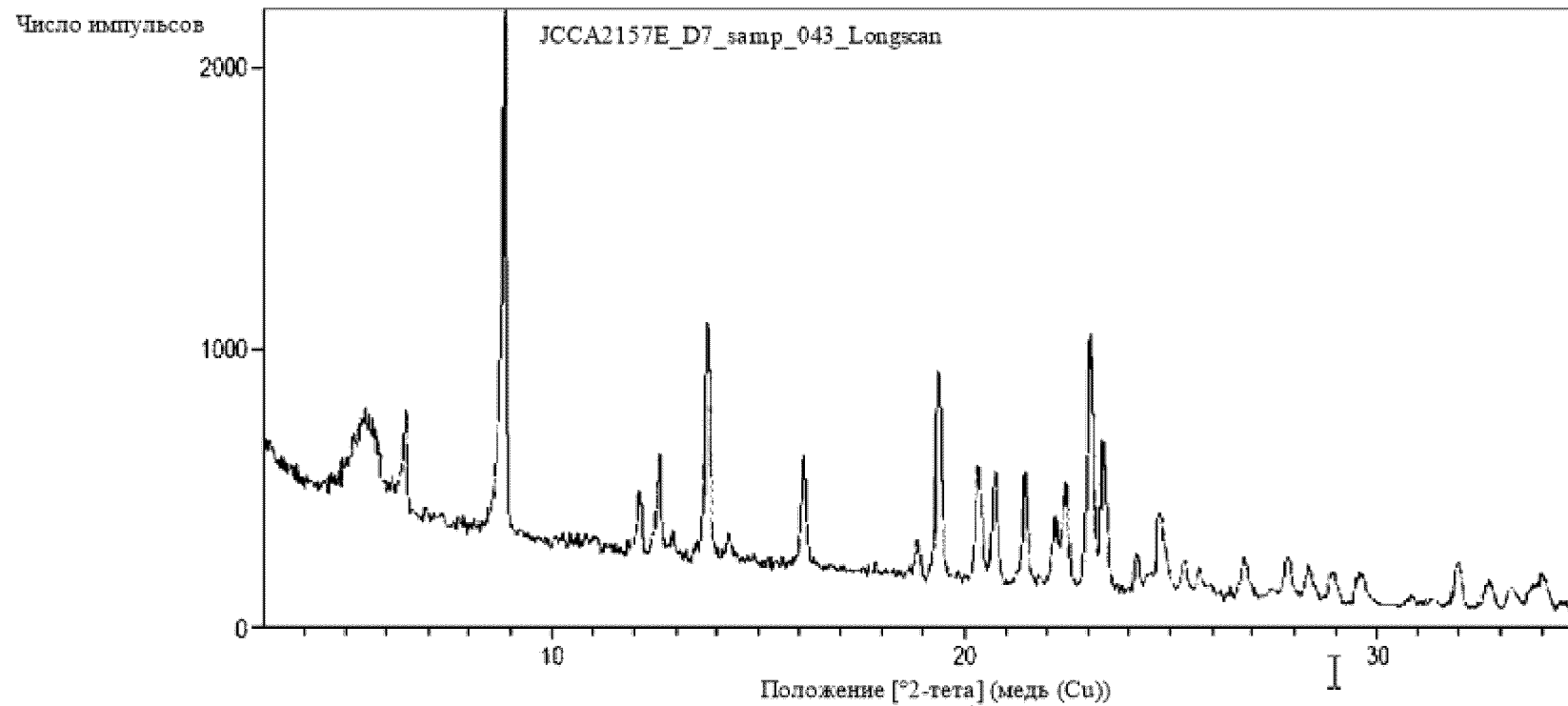
ФИГ. 2А



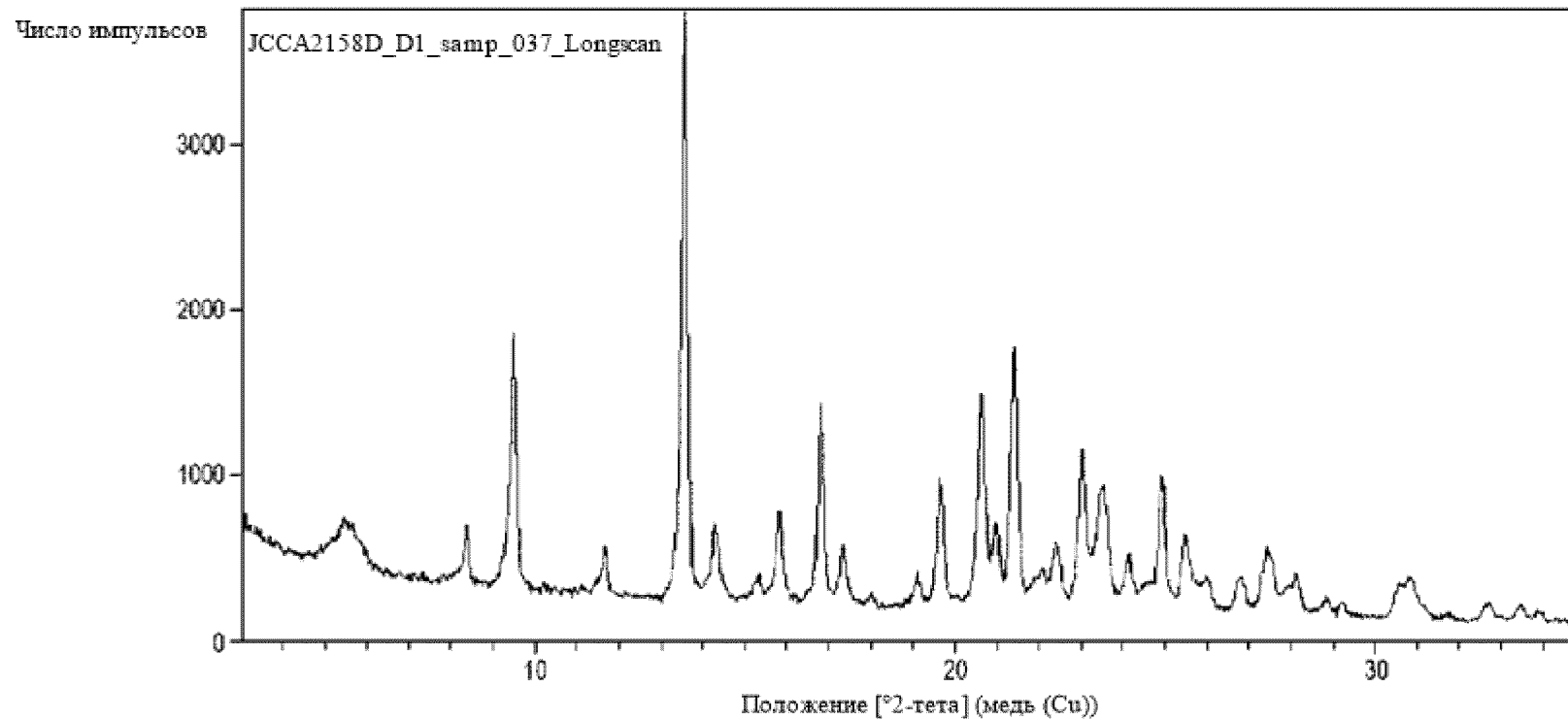
ФИГ. 2В



ФИГ. 2С

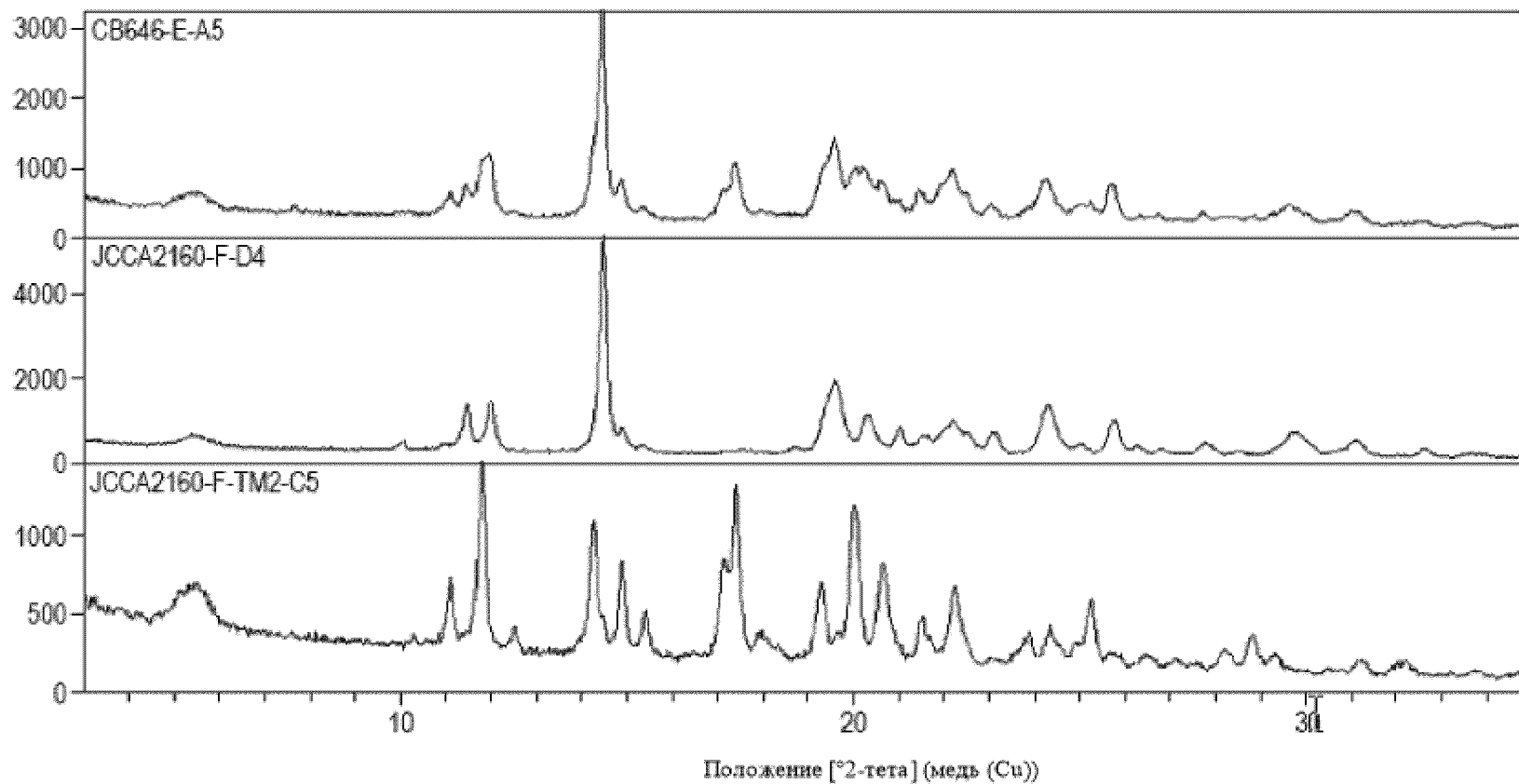


Фиг. 2D



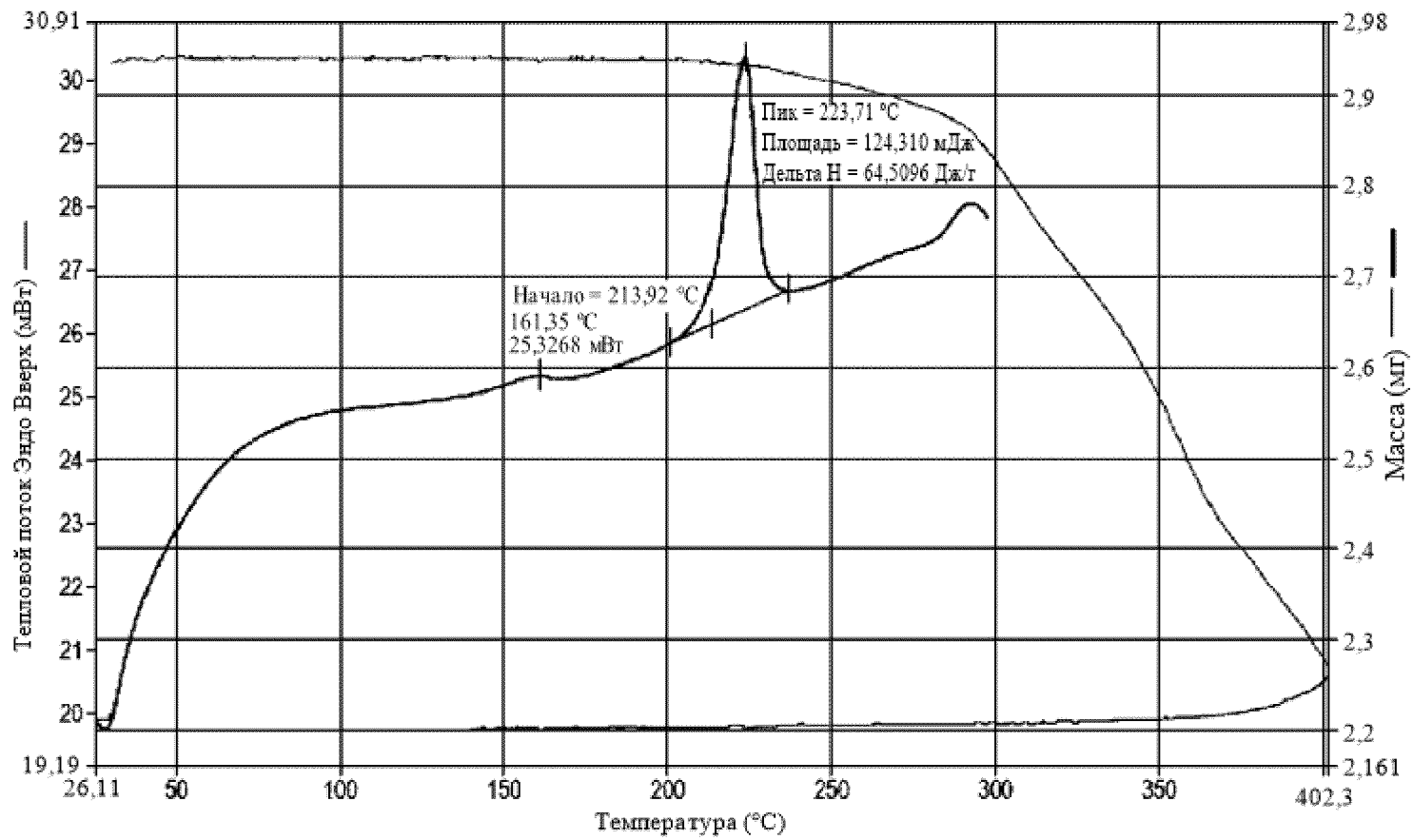
ФИГ. 2E

Число импульсов

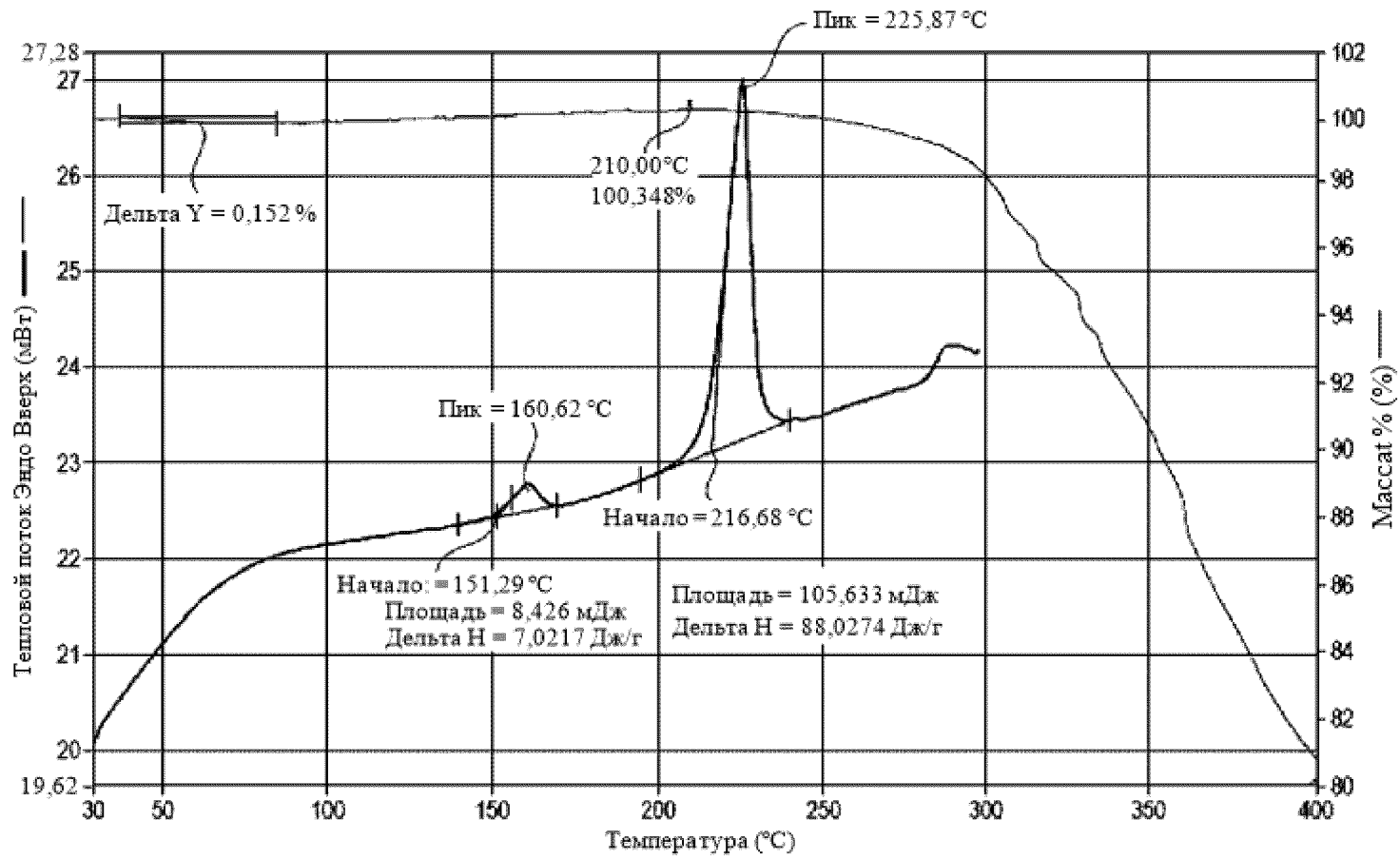


CB646-ВЕРХ- СМЕШАННАЯ ФАЗА; JCCA2160-F- Середина ОБРАЗЕЦ А'; JCCA2160-F-TM2- Низ ОБРАЗЕЦ В

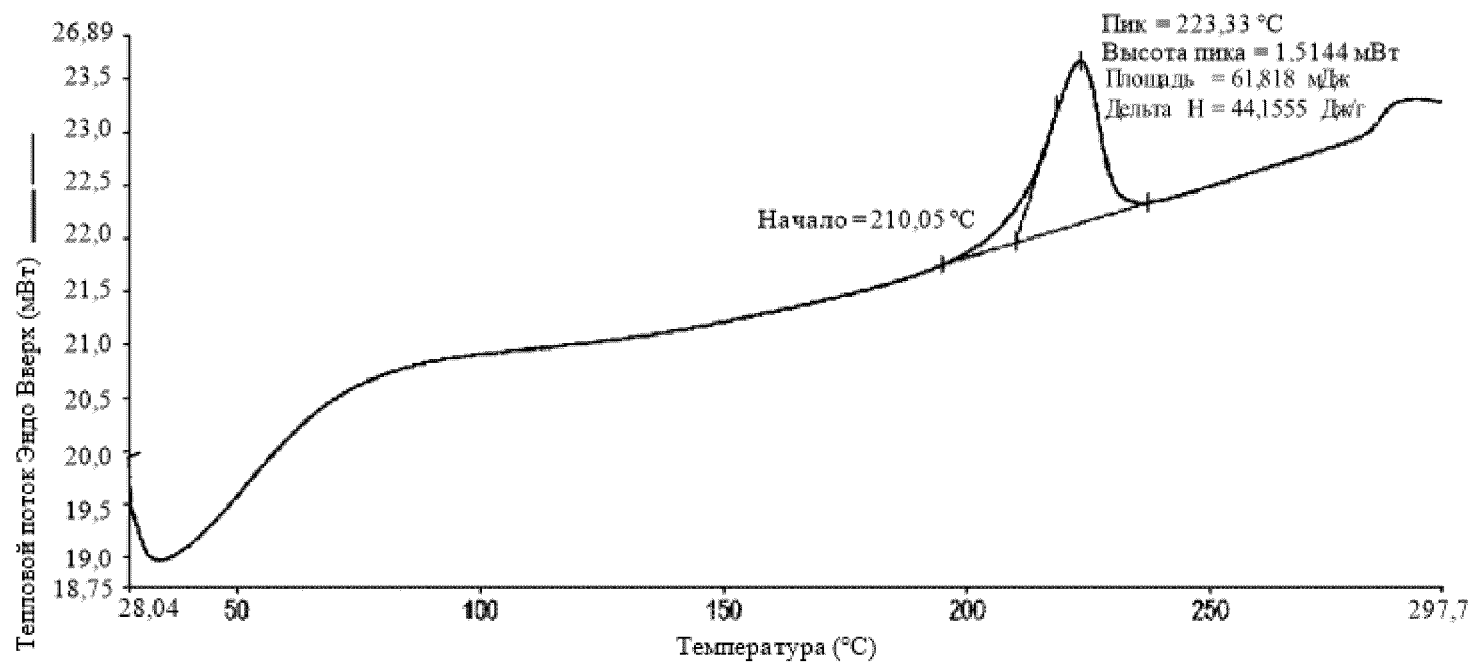
ФИГ. 2F



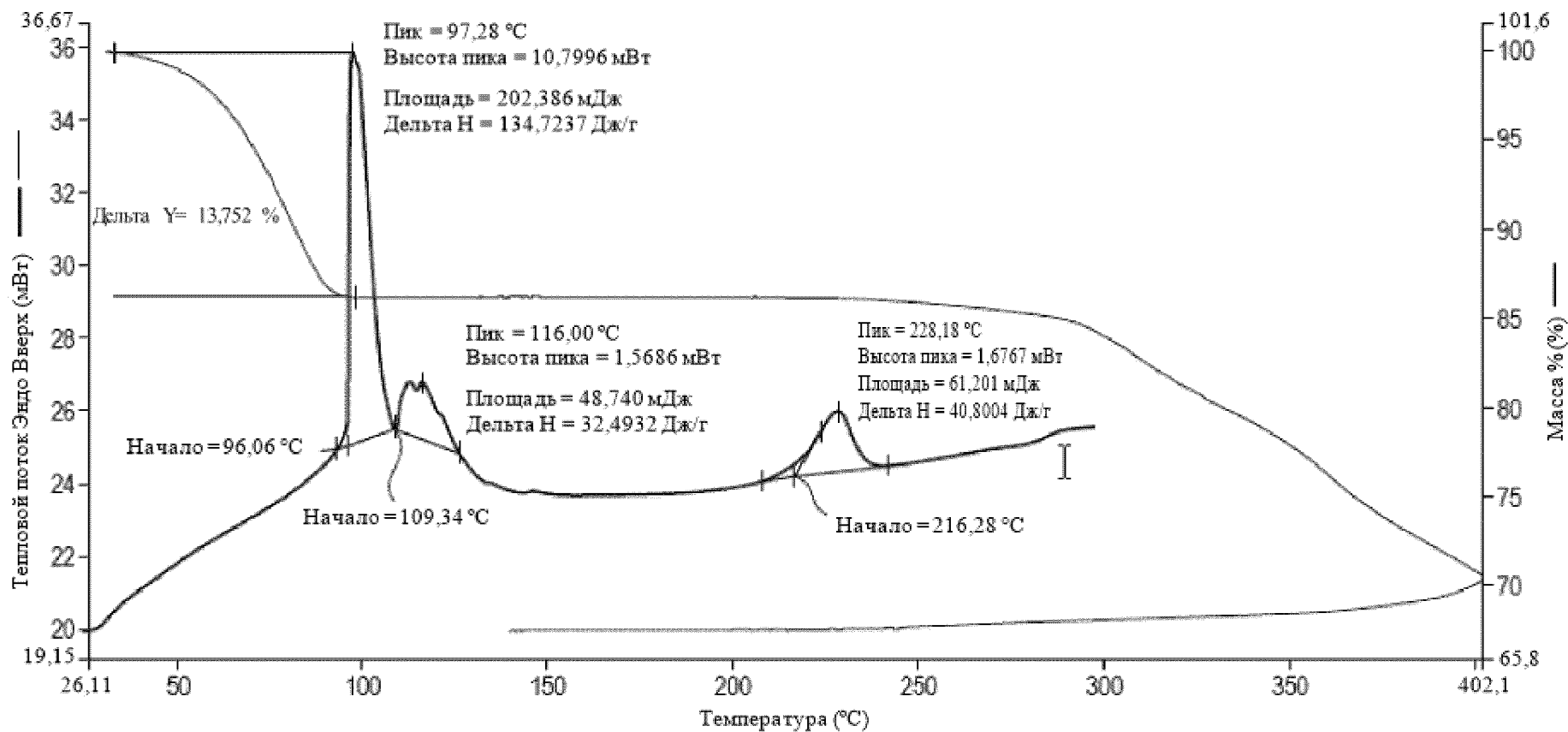
ФИГ. 3А



ФИГ. 3В

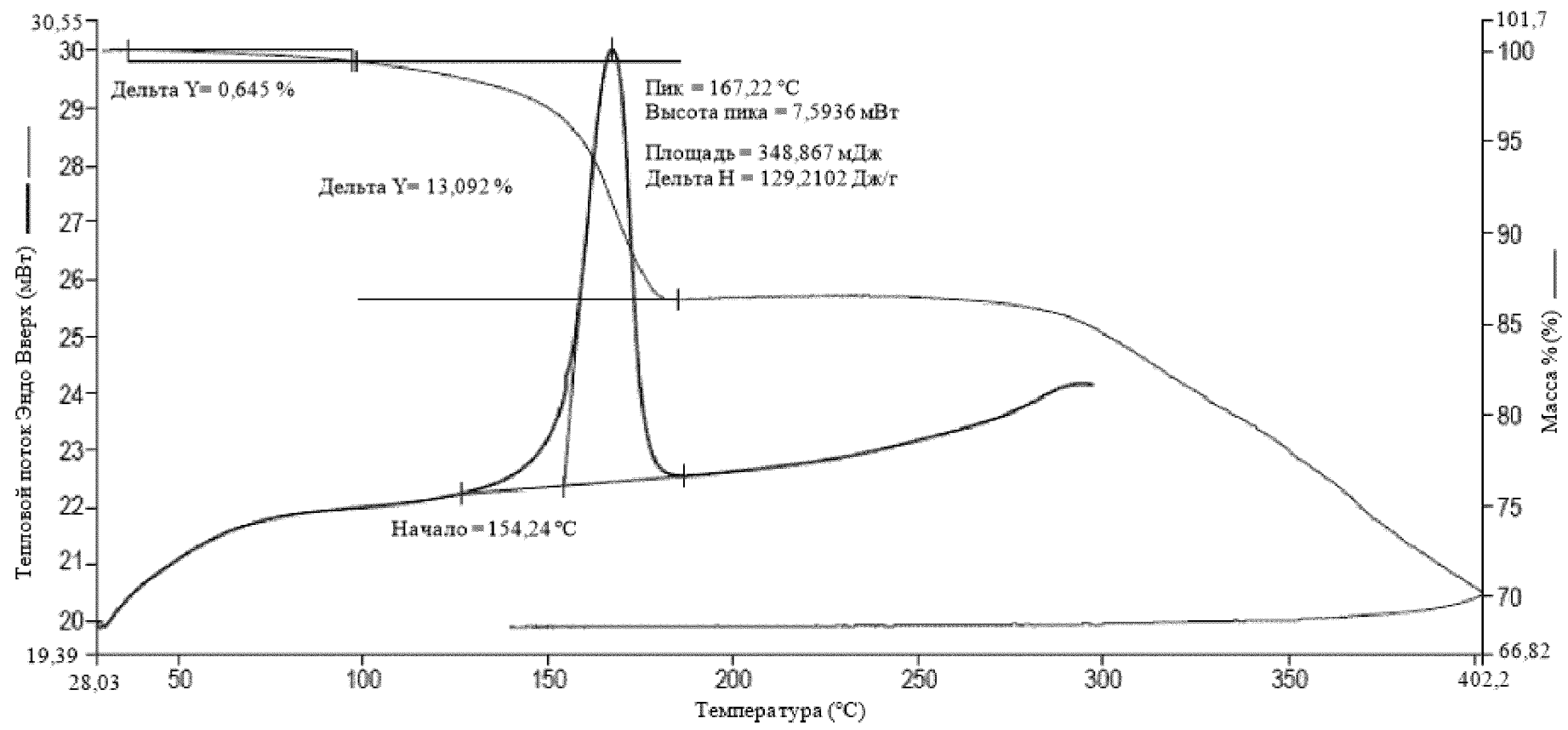


ФИГ. 3С



11/26

ФИГ. 3D

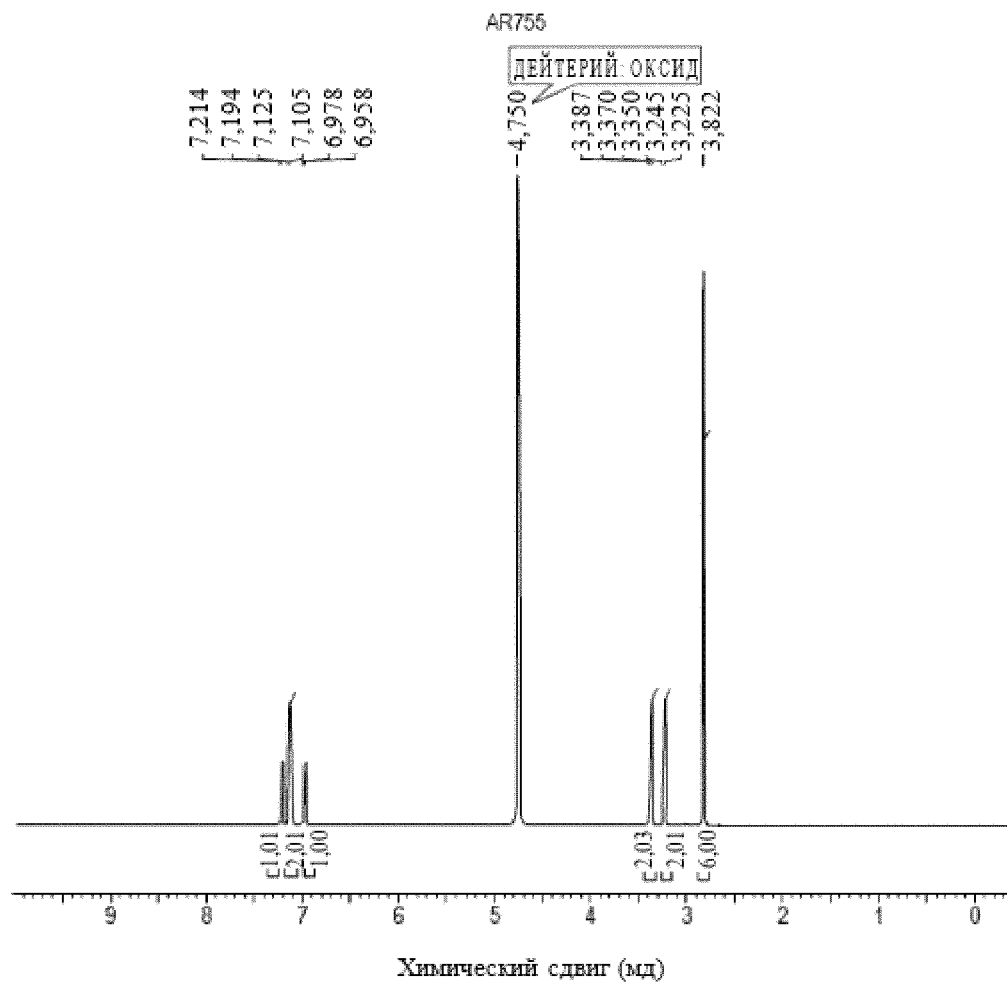


12/26

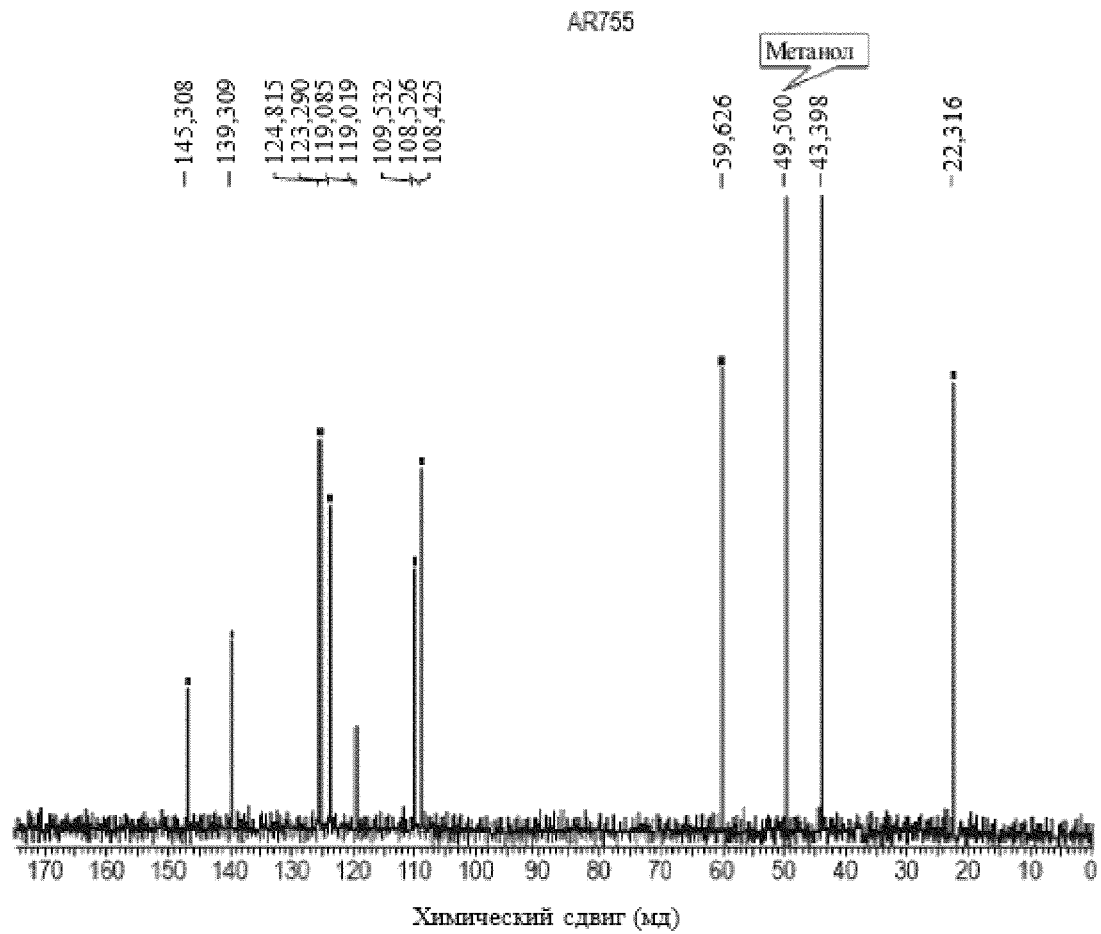
ФИГ. 3Е



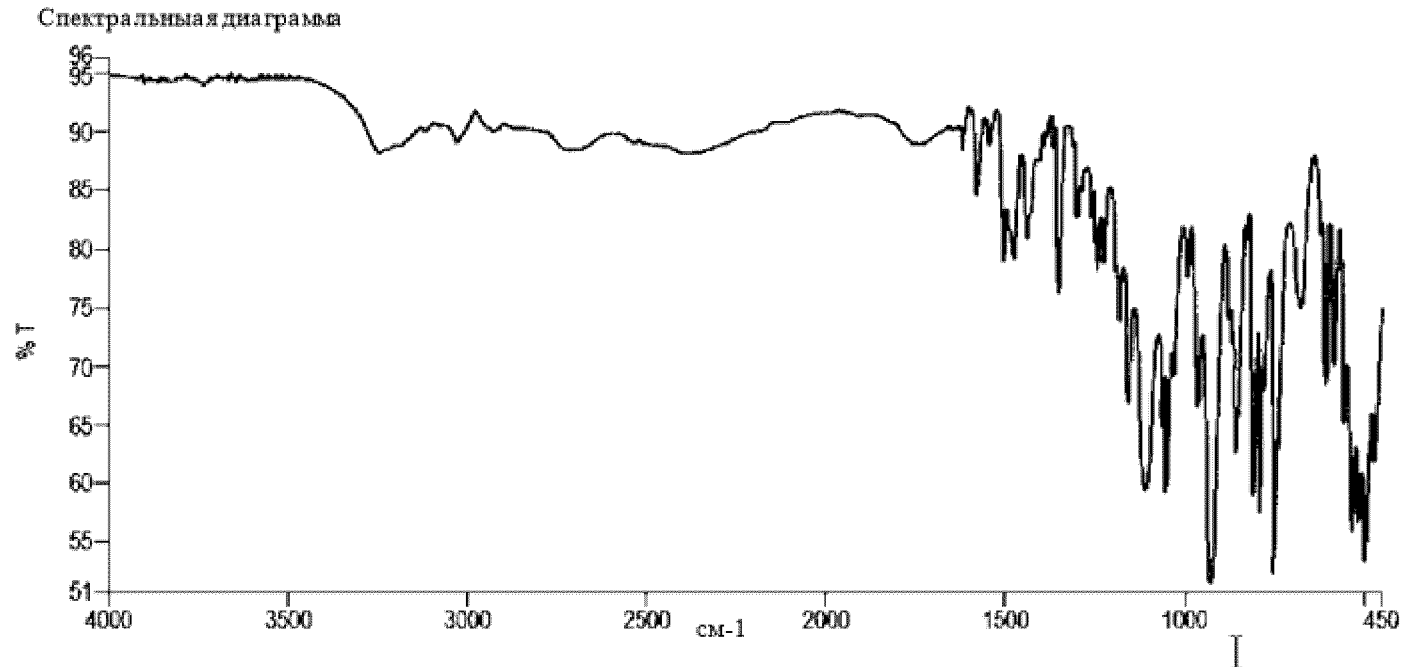
ФИГ. 4



ФИГ. 5

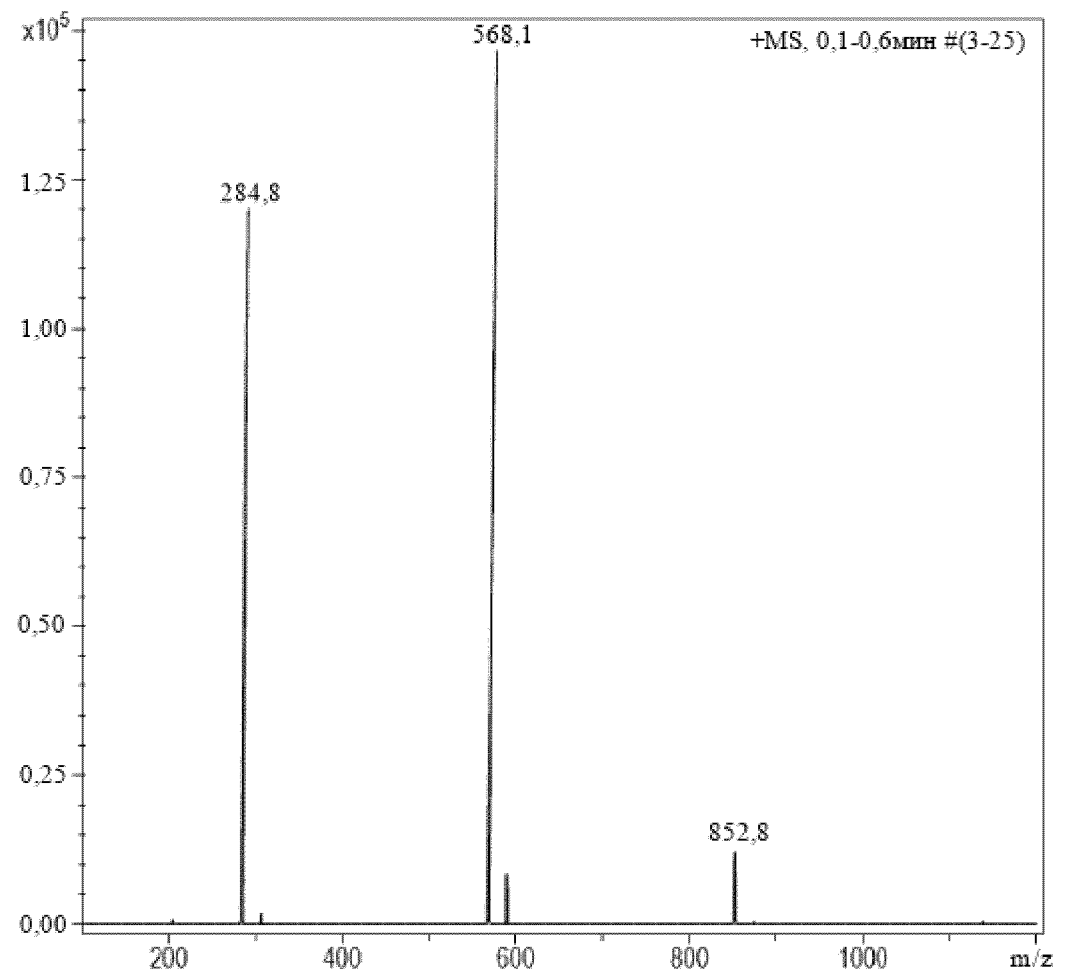


ФИГ. 6



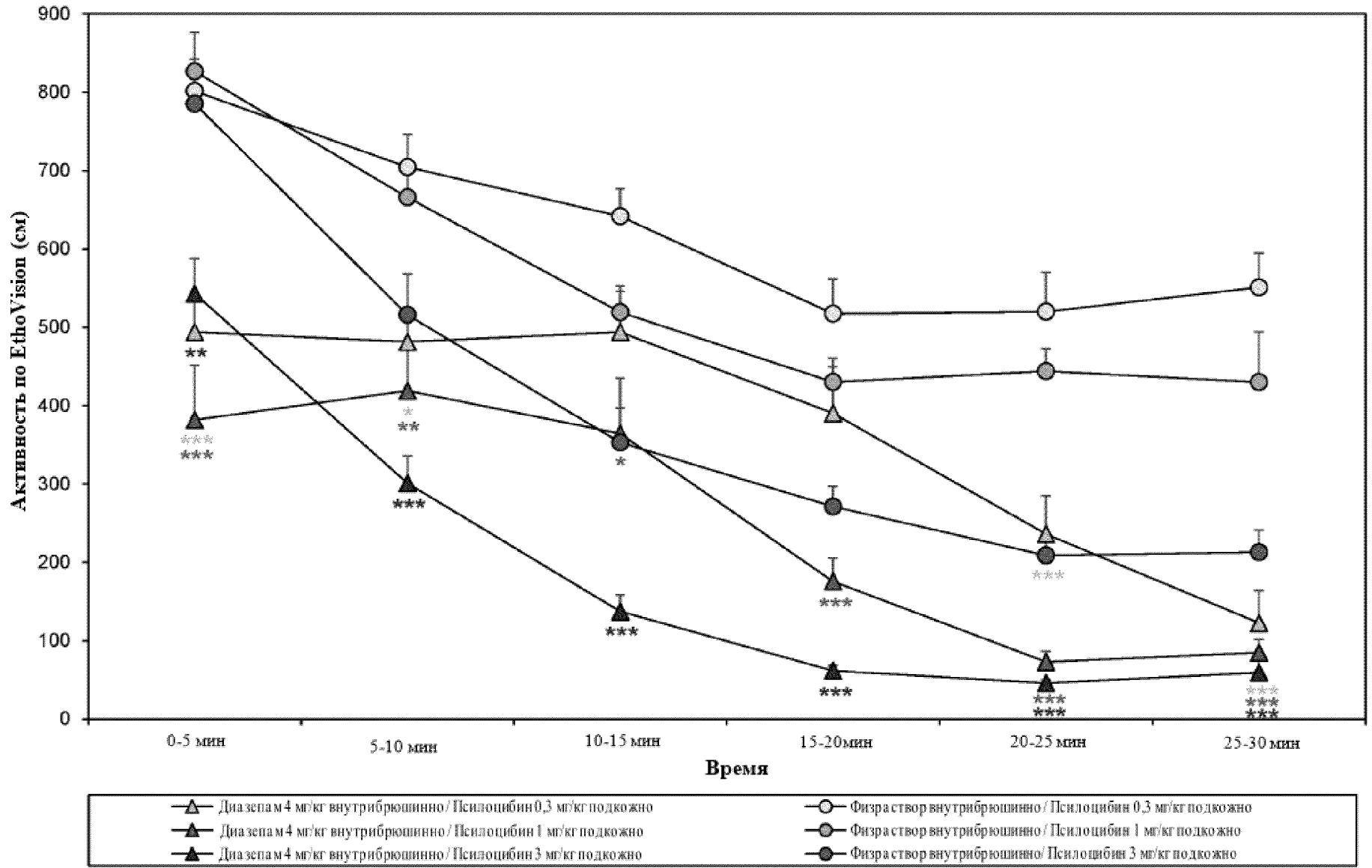
Название	Описание
— AR755	Псилоцибин Ryan Date пятница, 17 февраля 2017 г.

ФИГ. 7



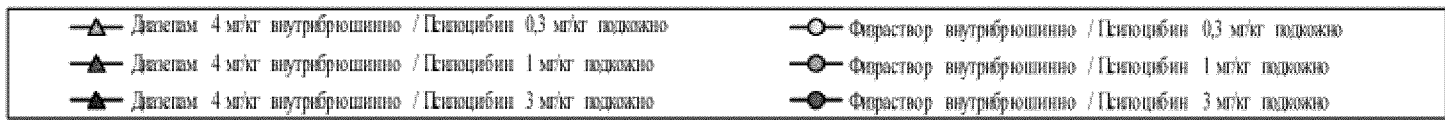
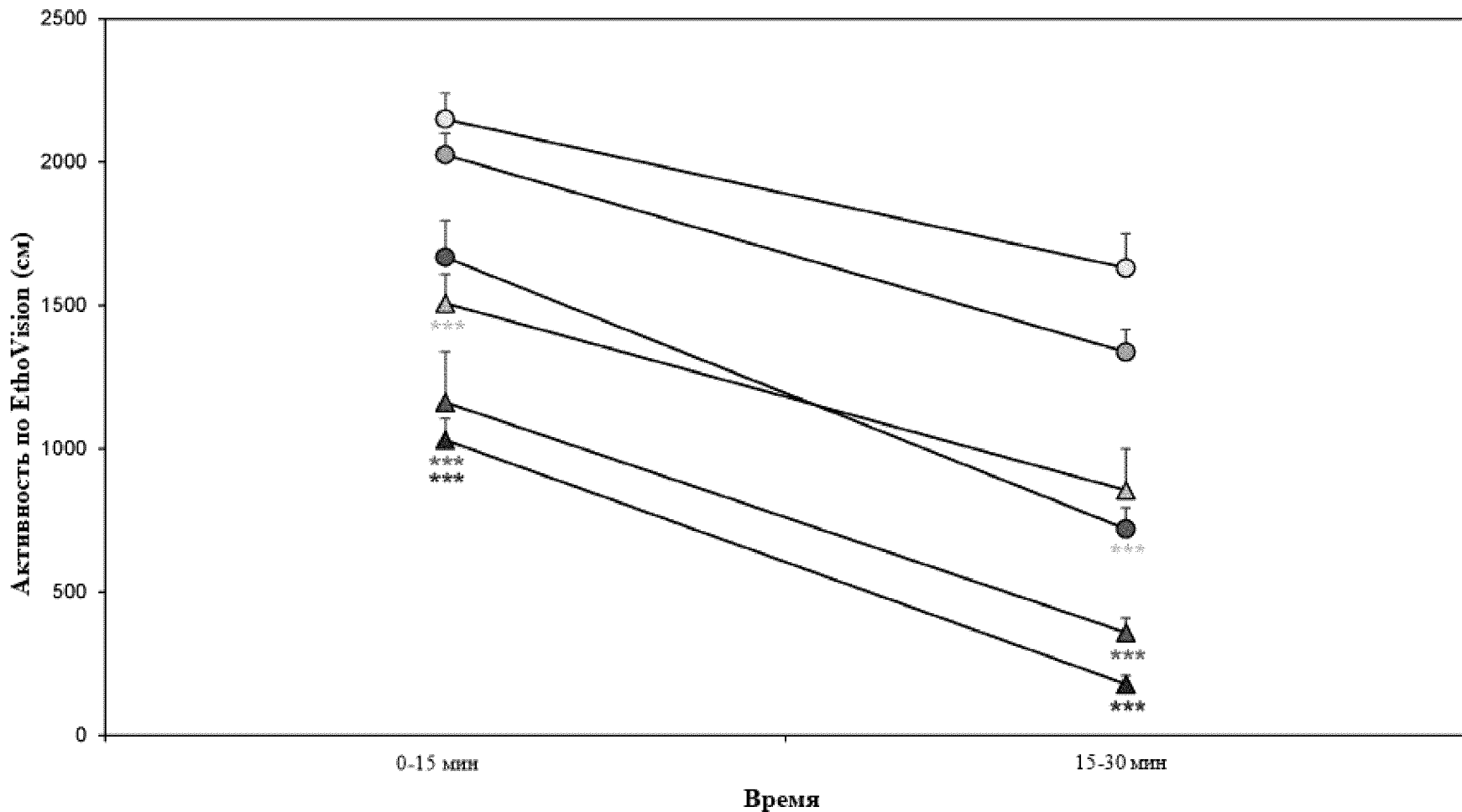
17/26

ФИГ. 8



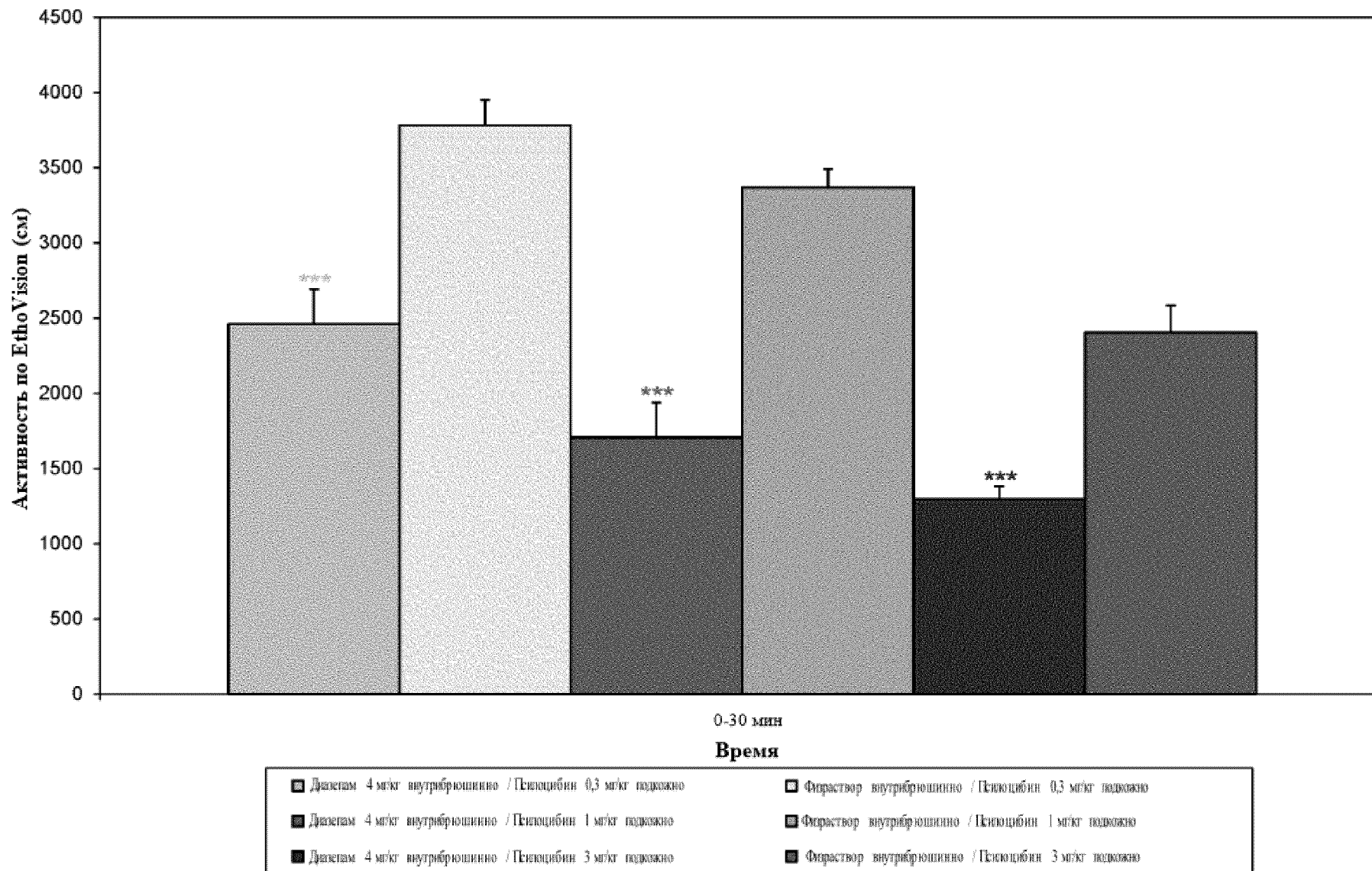
Значительные различия по сравнению с физраствором: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

ФИГ. 9А



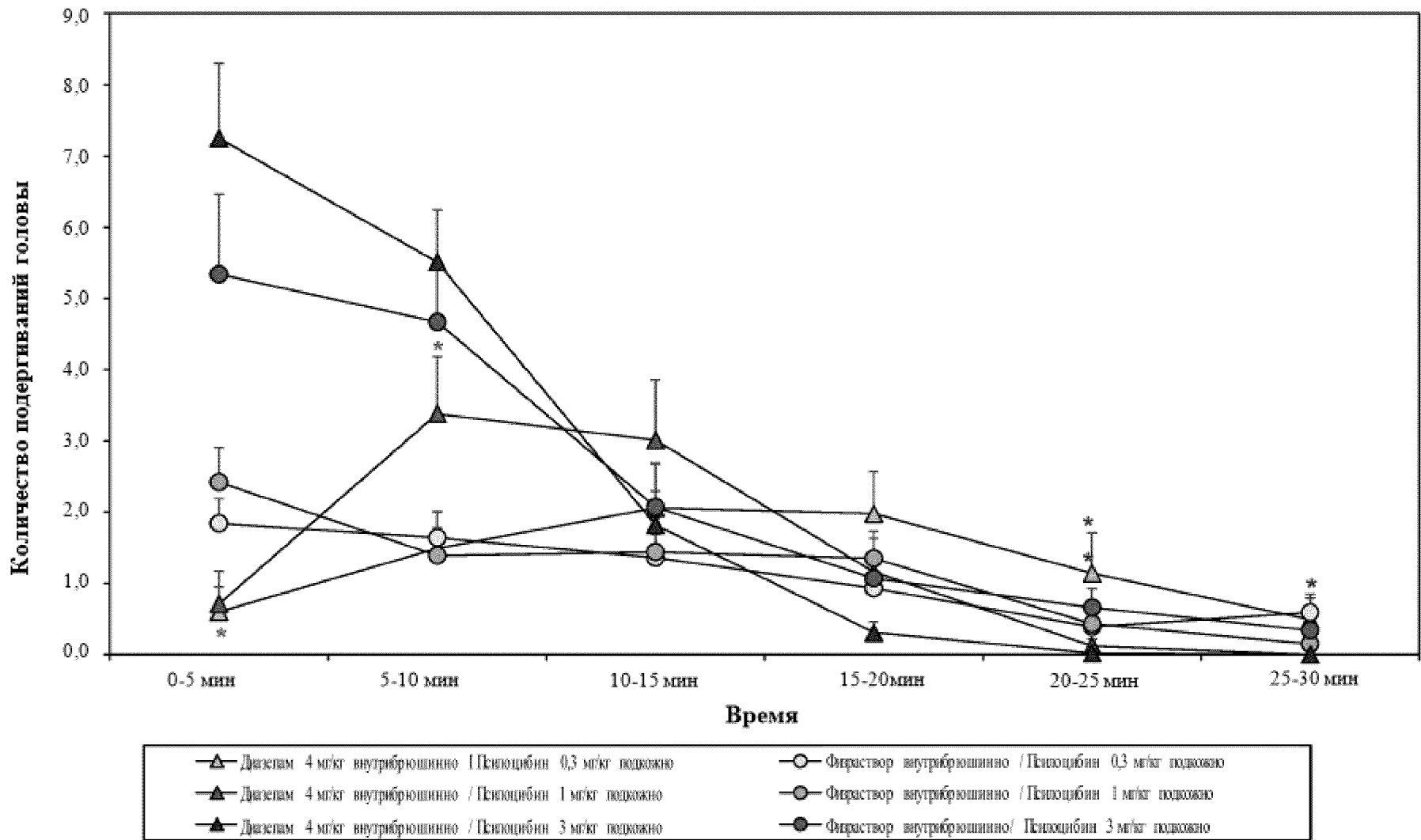
Значительные различия по сравнению с физраствором: **** $p < 0,001$.

ФИГ. 9В



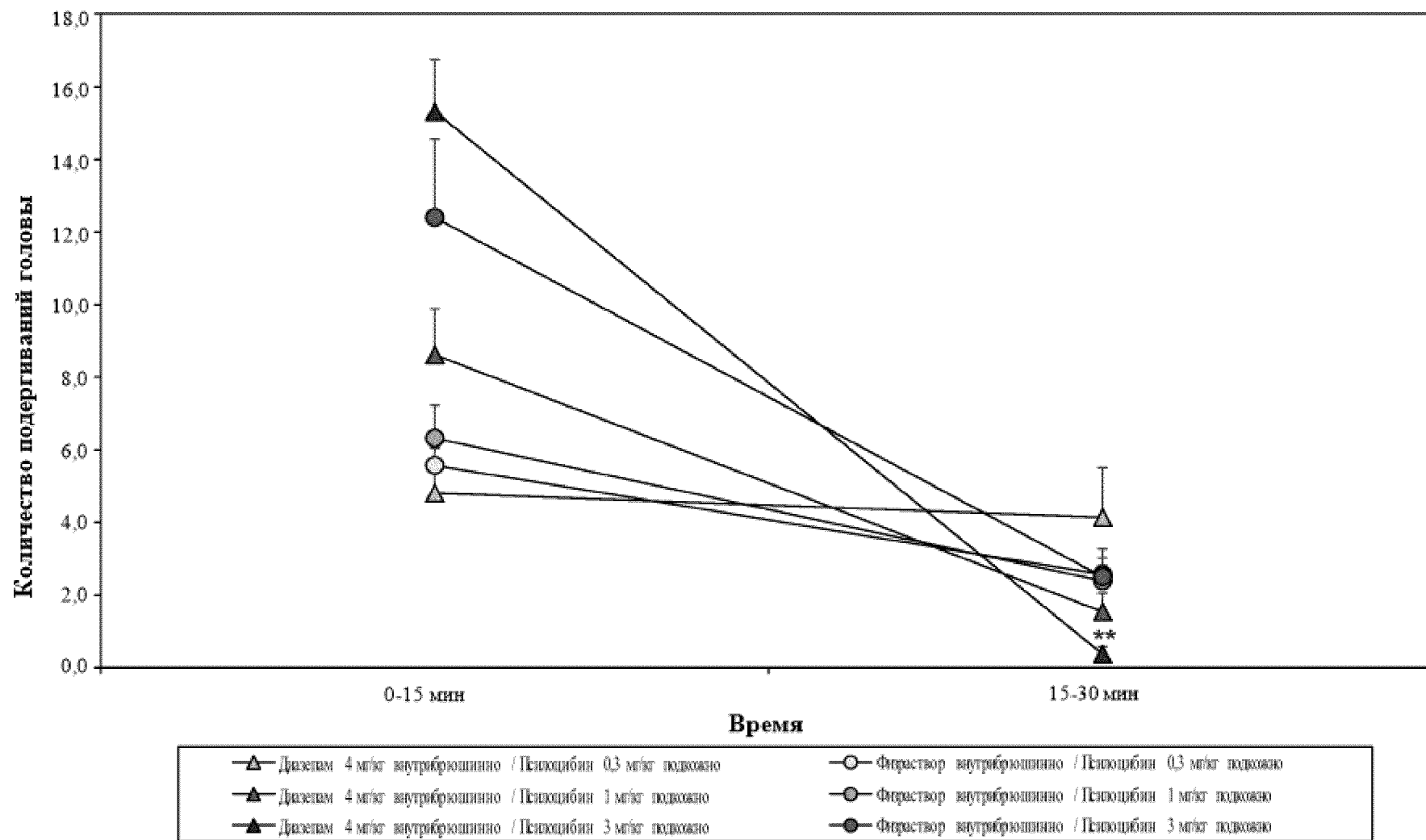
Значительные различия данных по сравнению с физраствором: *** $p < 0,001$.

ФИГ. 9С



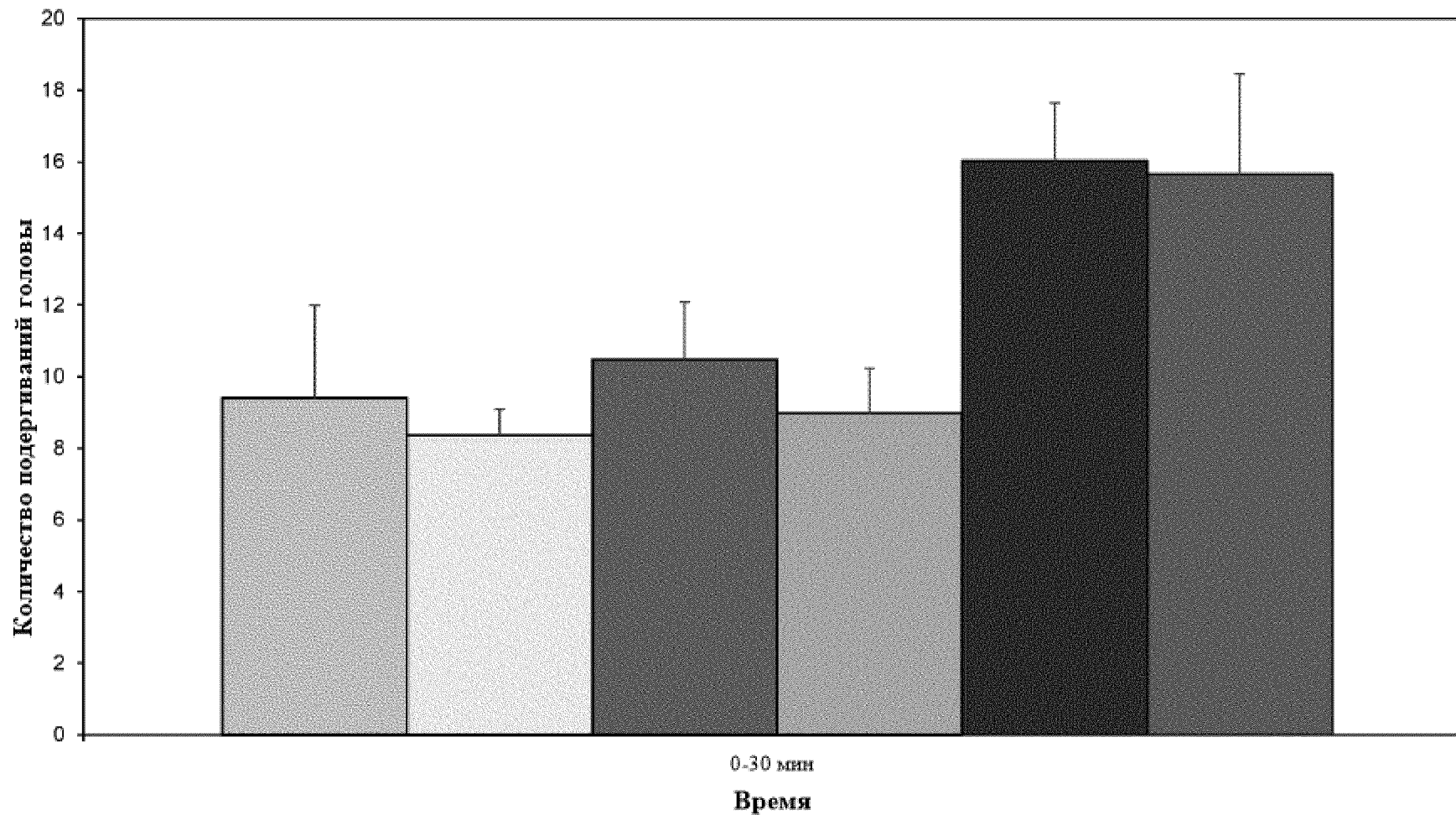
Значительные различия по сравнению с физраствором: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

ФИГ. 10А



Значительные различия по сравнению с физраствором: ** $p < 0,01$.

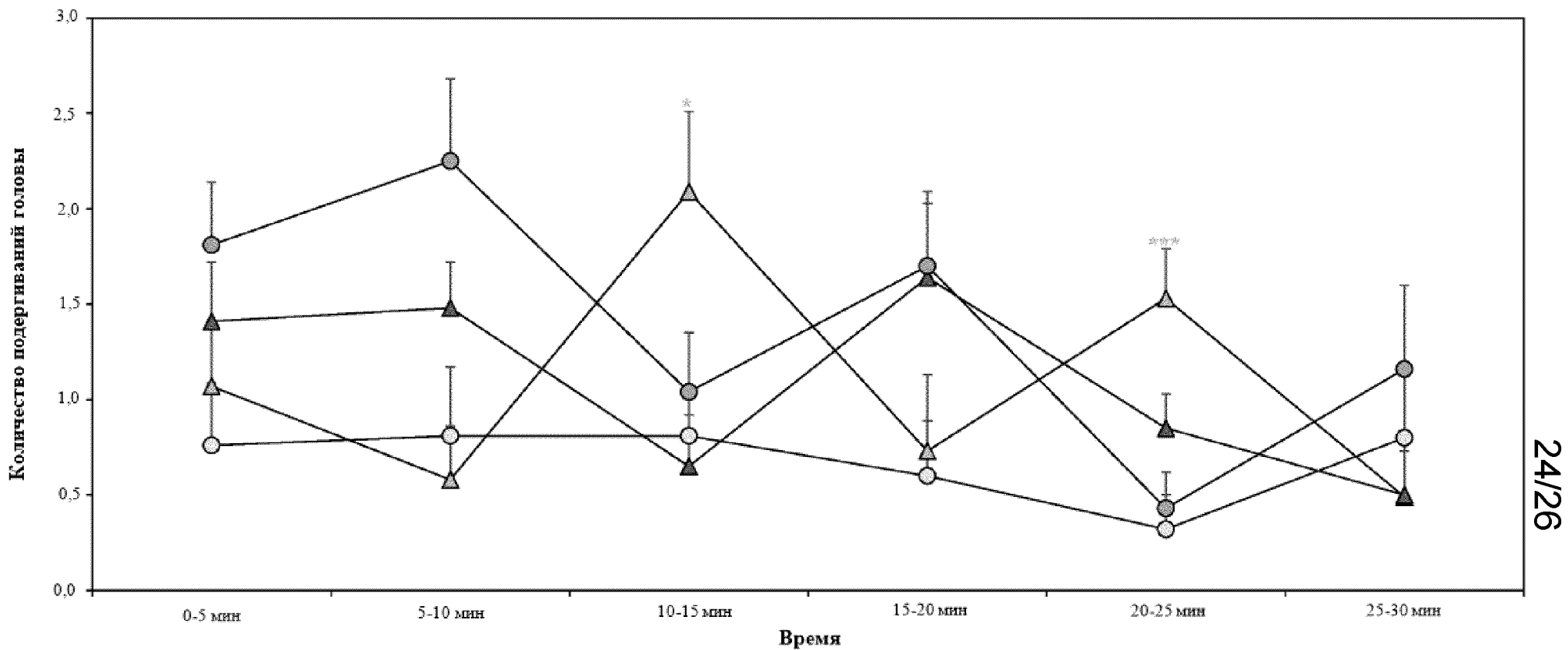
ФИГ. 10В



■ Диазепам 4 мг/кг внутривенно / Пентобарбитал 0,3 мг/кг подкожно	■ Физраствор внутривенно / Пентобарбитал 0,3 мг/кг подкожно
■ Диазепам 4 мг/кг внутривенно / Пентобарбитал 1 мг/кг подкожно	■ Физраствор внутривенно / Пентобарбитал 1 мг/кг подкожно
■ Диазепам 4 мг/кг внутривенно / Пентобарбитал 3 мг/кг подкожно	■ Физраствор внутривенно / Пентобарбитал 3 мг/кг подкожно

Отсутствие существенных различий по сравнению с физраствором.

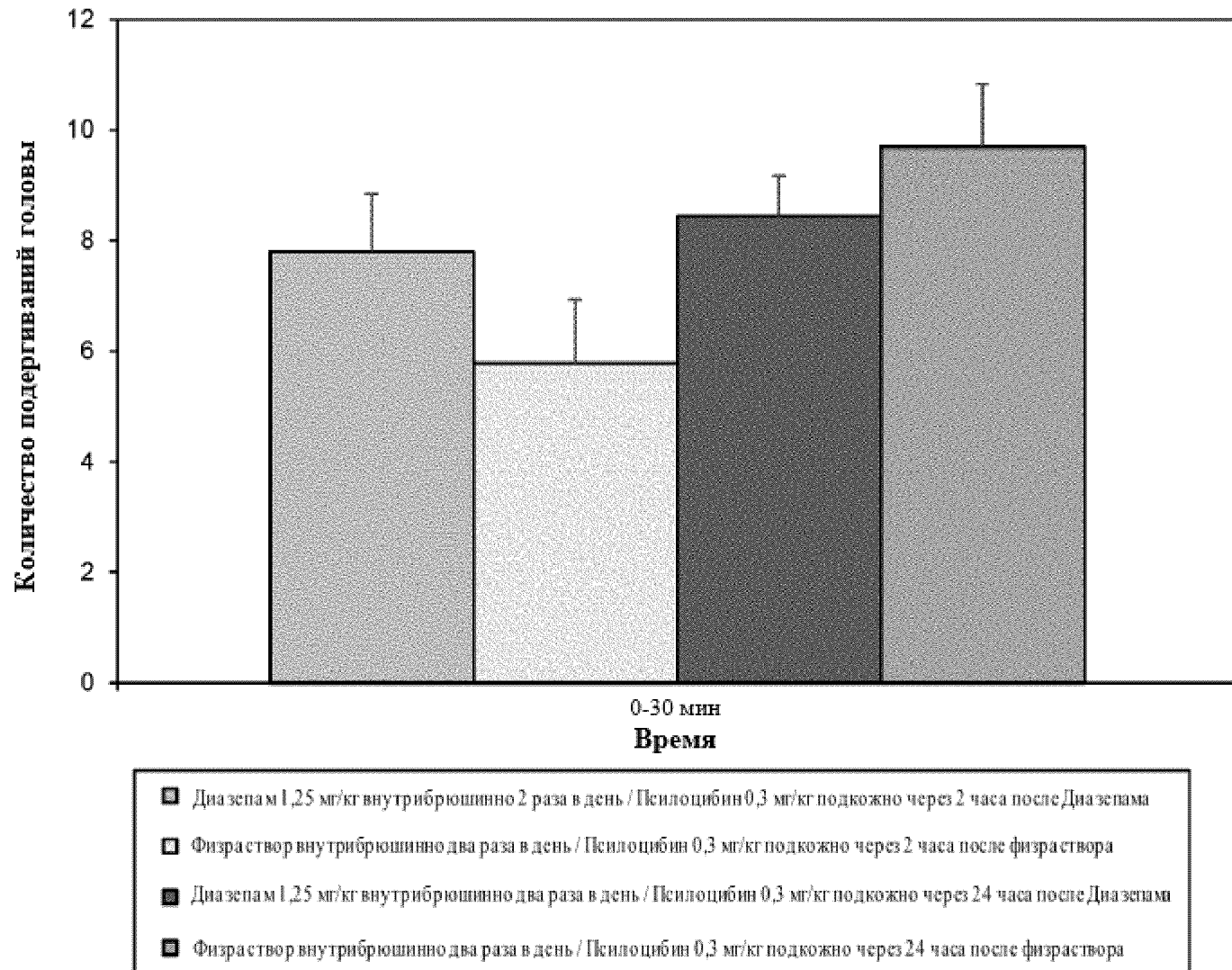
ФИГ. 10С



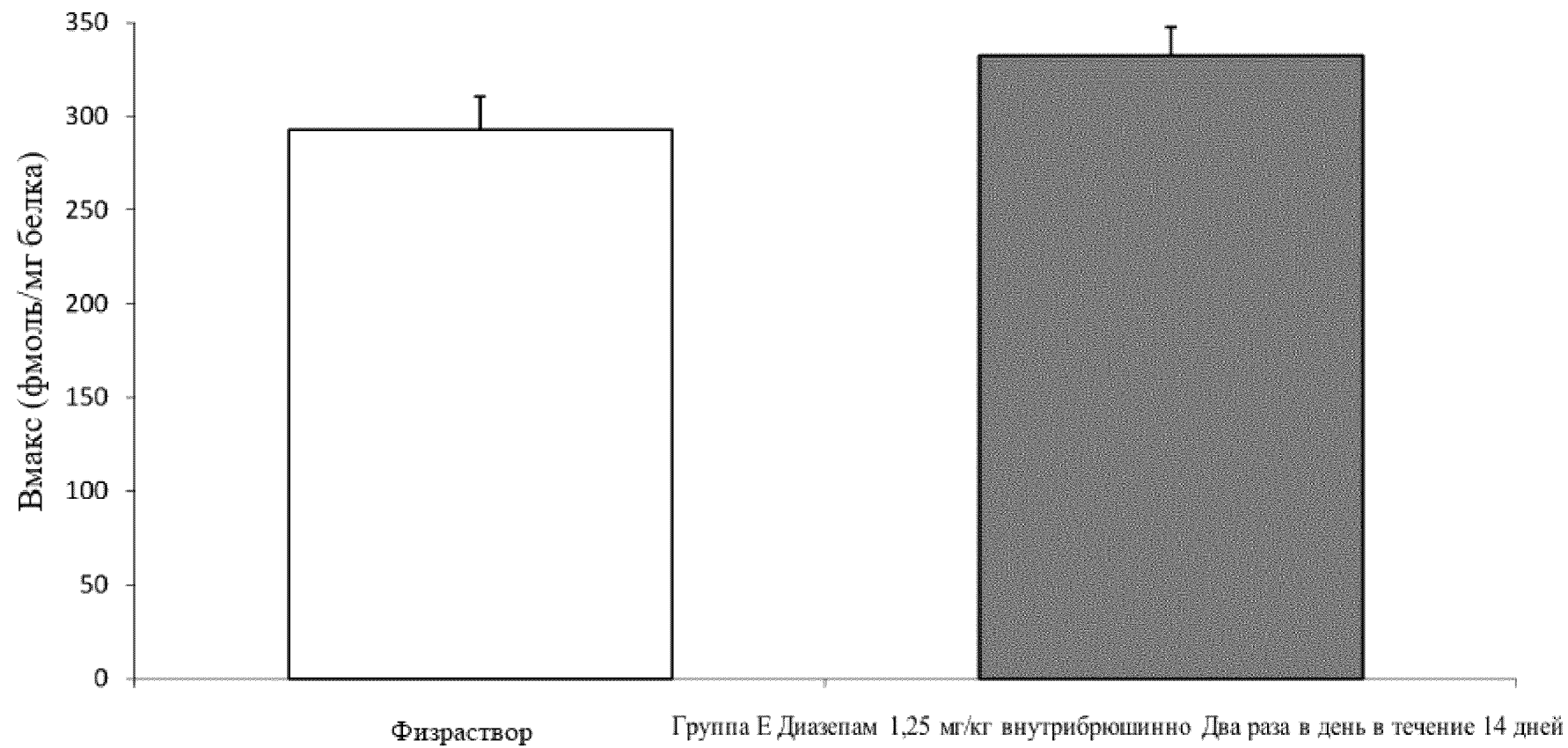
24/26

- ▲ Диазепам 1,25 мг/кг внутривенно два раза в день / Пилоцибин 0,3 мг/кг подкожно через 2 часа после Диазепам
- Физраствор внутривенно два раза в день / Пилоцибин 0,3 мг/кг подкожно через 2 часа после физраствора
- ▲ Диазепам 1,25 мг/кг внутривенно два раза в день / Пилоцибин 0,3 мг/кг подкожно через 24 часа после Диазепам
- Физраствор внутривенно два раза в день / Пилоцибин 0,3 мг/кг подкожно через 24 часа после физраствора

ФИГ. 11А



ФИГ. 11В



ФИГ. 12