

Psychopharmakotherapie griffbereit

**Medikamente, psychoaktive
Genussmittel und Drogen**

Jan Dreher

4. aktualisierte Auflage

15 Abbildungen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

Ян Дрехэр

Психофармакотерапия

Справочник

Перевод с немецкого



Москва
«МЕДпресс-информ»
2020

УДК 616.851/.214

ББК 52.81я2

Д73

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Книга предназначена для медицинских работников.

Перевод с немецкого: В.Ю.Халатов

Дрехэр, Ян.

Д73 Психофармакотерапия. Справочник / Ян Дрехэр ; пер. с нем. – Москва : МЕДпресс-информ, 2020. – 336 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-767-0

В данном справочнике понятным и образным языком описаны лекарственные средства, применяемые в психиатрии, а также психотропные вещества, встречающиеся в практике психиатра. Автор не стремится охватить весь спектр новейших психотропных препаратов, но исходит из основных признаков класса веществ на примере зарекомендовавших себя в литературных источниках и личной практике медикаментов, подводя таким образом читателя к пониманию психофармакологии тех или иных лекарственных средств и субстанций.

Книга предназначена для врачей-психиатров, может быть полезна людям, ухаживающим за психиатрическими пациентами, а также врачам общего профиля и студентам медицинских вузов и факультетов.

УДК 616.851/.214

ББК 52.81я2

ISBN 978-3-13-242330-5

© 2018 of the original **German** language edition
by Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Germany.
Original title: **Psychopharmakotherapie griffbereit.
Medikamente, psychoaktive Genussmittel und
Drogen, 4th edition, by Jan Dreher**

ISBN 978-5-00030-767-0

© Издание на русском языке, перевод на русский язык, оформление, оригинал-макет. Издательство
«МЕДпресс-информ», 2020

Предисловие к 4-му изданию

Психофармакологию – науку, разрабатывающую психотропные препараты, а также изучающую психостимулирующие и наркотические вещества, можно сравнить с джунглями. Существует необозримое разнообразие таких препаратов и веществ, и все они оказывают многогранное действие на психику, причем как искомое, так и нежелательное, а некоторые вещества или их сочетание представляют серьезную опасность для жизни.

Я бы хотел быть проводником в вашем путешествии в джунгли психофармакотерапии. В этой книге я объясню вам, как самостоятельно ориентироваться в психофармакологии, опишу важнейших представителей различных групп препаратов, которые повстречаются вам в пути, и дам им свою оценку как специалист.

Я использую свой многолетний опыт преподавания психиатрии как части базового, так и продолженного образования, а также опыт клинической работы в качестве психиатра для составления плана пошагового приобретения важнейших знаний о психотропных препаратах. В этом плане уделено место и наиболее значимым в повседневной психиатрической практике психостимулирующим и наркотическим веществам и вызываемой ими патологии.

Я был бы рад обратной связи с читателями этой книги, которые могут высказать свое мнение о представленном в ней материале и отправить мне по электронному адресу: psychofarmakologie@icloud.com. А теперь позвольте пожелать вам удачи и интересного путешествия по джунглям психофармакотерапии!

Крефельд, апрель 2018 г.
Ян Дрехэр

Сокращения

BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) – Федеральный институт лекарственных средств и изделий медицинского назначения Германии

FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США

АД – артериальное давление

БР – биполярное расстройство

ГАМК – γ -аминомасляная кислота

ИМТ – индекс массы тела

МАО – моноаминоксидаза

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография и электрокардиограмма

ЭПДР – экстрапирамидные двигательные расстройства

ЭСТ – электросудорожная терапия

ЭЭГ – электроэнцефалография и электроэнцефалограмма

Содержание

Предисловие к 4-му изданию	5
Сокращения	6
1 Введение	13
Что такое психотропные вещества?	13
Отдельные препараты	14
Для кого написана эта книга	15
2 Психотропные препараты (обзор)	18
2.1 Выбор психотропных препаратов	19
2.2 Действие нейромедиаторов	22
2.3 Как часто назначают психотропные препараты?	24
3 Антидепрессанты	28
3.1 Классификация	28
3.2 Исторические сведения	29
3.3 Механизм действия	30
3.4 Терапия	32
3.4.1 Депрессия	32
3.4.2 Тревожные расстройства	37
3.4.3 Навязчивые состояния	42
3.4.4 Соматизированные расстройства	45
3.5 Различные классы психотропных препаратов	47
3.5.1 СИОЗС	47
3.5.2 СИОЗСН	49

3.5.3	СИОЗН	49
3.5.4	Трициклические и тетрациклические антидепрессанты	50
3.5.5	Ингибиторы МАО	51
3.6	Действующие вещества	53
3.6.1	Циталопрам	53
3.6.2	Эсциталопрам	59
3.6.3	Сертралин	62
3.6.4	Венлафаксин	64
3.6.5	Дулоксетин	67
3.6.6	Милнаципран	69
3.6.7	Миртазапин	73
3.6.8	Агомелатин	76
3.6.9	Амитриптилин	79
3.6.10	Моклобемид	81
3.7	Побочные эффекты	84
3.7.1	Серотониновый синдром	84
3.7.2	Антидепрессанты и суицид	87
3.7.3	Синдром отмены	89
3.8	Какие антидепрессанты назначать и кому?	90
3.8.1	Альтернативные средства	92
3.8.2	Как быть со «старыми» антидепрессантами?	93
3.8.3	Если антидепрессанты не помогают	93
4	Нейролептики	95
4.1	Классификация	96
4.1.1	Химическая структура	96
4.1.2	Сила нейролептического эффекта	97
4.1.3	Побочные эффекты	98
4.2	История создания нейролептиков	99
4.3	Антипсихотики	102
4.3.1	Механизмы действия	102

4.3.2	Наиболее важные нейролептики и их рецепторный профиль	104
4.3.3	Терапия	117
4.3.4	Историческая справка: исследование CATIE ...	122
4.3.5	Отдельные препараты	124
4.3.6	Препараты нейролептиков пролонгированного действия	160
4.3.7	Какие антипсихотики назначать и в каких случаях?	165
4.4	Седативные препараты	170
4.4.1	Прометазин	171
4.4.2	Опипрамол	173
4.5	Антигиперкинетики	175
4.5.1	Тиаприд	176
4.6	Побочные эффекты и взаимодействие с другими препаратами	180
4.6.1	Экстрапирамидные двигательные расстройства	180
4.6.2	Акатизия	182
4.6.3	Метаболический синдром	183
4.6.4	Агранулоцитоз	188
4.6.5	Удлинение интервала QT	190
5	Фазопрофилактика	196
5.1	Фазопрофилактика	198
5.2	Терапия	200
5.2.1	Маниакальные эпизоды	200
5.2.2	Депрессивные эпизоды	201
5.3	Психоактивные вещества	203
5.3.1	Литий	203
5.3.2	Вальпроевая кислота	209
5.3.3	Карбамазепин	215
5.3.4	Ламотриджин	220

6	Анксиолитики	223
6.1	Нейролептанксиолиз	224
6.2	Бензодиазепины	224
6.2.1	Эквивалентные дозы	225
6.2.2	Побочные эффекты	228
6.2.3	Действующие вещества	229
7	Снотворные	237
7.1	Доксиламин	238
7.1.1	Фармакологические свойства	238
7.1.2	Клиническое применение	238
7.1.3	Побочные эффекты	239
7.1.4	Личный опыт применения	239
7.2	Препараты Z-группы	240
7.2.1	Золпидем	240
7.2.2	Зопиклон	243
7.3	Тримипрамин	245
7.3.1	Фармакологические свойства	246
7.3.2	Клиническое применение	246
7.3.3	Побочные эффекты	247
7.3.4	Личный опыт применения	248
8	Препараты для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности	249
8.1	Атомоксетин	250
8.1.1	Фармакологические свойства	250
8.1.2	Клиническое применение	250
8.1.3	Побочные эффекты	251
8.1.4	Личный опыт применения	252

9	Психостимуляторы	253
9.1	Алкоголь	253
9.1.1	Фармакологические свойства	254
9.1.2	Взаимодействие с другими веществами	254
9.1.3	Лечение алкогольной абстиненции	255
9.2	Никотин	263
9.2.1	Фармакологические свойства	264
9.2.2	Никотиновая зависимость	265
9.2.3	Как избавиться от никотиновой зависимости?	265
9.3	Кофеин	269
9.3.1	Фармакологические свойства	270
9.3.2	Клиническая картина	272
9.3.3	Синдром отмены	272
10	Геронтопсихиатрия	274
10.1	Вода	274
10.2	Дозирование препаратов	276
10.3	Лечение делирия у пожилых людей	278
10.4	Противодементные препараты	281
10.4.1	Классификация	282
10.4.2	Механизмы действия	282
10.4.3	Терапия	283
10.4.4	Действующие вещества	287
11	Экстренные ситуации в психиатрии	294
11.1	Фармакотерапия возбужденных состояний	294
11.1.1	Ажитация, обусловленная интоксикацией наркотическими веществами	297
11.1.2	Ажитация как проявление делирия	297
11.1.3	Ажитация при алкогольном опьянении	298

11.1.4	Состояние возбуждения при психозе	299
11.1.5	Ажитация неясной этиологии	300
11.2	Суицидальное поведение	300
12	Взаимодействие психотропных препаратов	303
12.1	Фармакокинетическое взаимодействие	304
12.1.1	Ускоренное разрушение одного препарата под действием другого	305
12.1.2	Замедленный распад одного препарата под действием другого	307
12.2	Фармакодинамическое взаимодействие	308
12.2.1	Взаимное усиление действия препаратов	309
12.2.2	Взаимное ослабление действия препаратов	310
12.2.3	Другие проявления фармакодинамического взаимодействия	311
12.3	Мои наблюдения взаимодействия препаратов	311
13	Психотропные препараты и беременность	312
14	Как рационально контролировать лекарственную терапию?	315
15	Глоссарий	320
	Алфавитный указатель	328

1 Введение

Что такое психотропные вещества?

Чашечка кофе, выпитая утром, таблетка для поднятия настроения, принятая после завтрака, сигарета, выкуренная на автобусной остановке, бокал вина за ужином, таблетка снотворного перед отходом ко сну — большинство из нас часто совершают эти действия, прямо или косвенно влияющие на активность нашего мозга. Причем совершаем мы указанные действия целенаправленно, чтобы достичь с помощью этих веществ желаемого эффекта. Кофе бодрит нас, вино расслабляет, снотворное вызывает сон.

Психофармакология занимается созданием и исследованием психотропных препаратов, психостимулирующих и наркотических веществ. Все перечисленные группы веществ оказывают влияние на деятельность нашего мозга, на нашу психику. И это влияние в большинстве случаев поддается контролю, его можно заранее планировать, им можно управлять, и оно поддается описанию.

При лечении психических заболеваний, назначая психотропные препараты, мы стремимся достичь вполне определенного эффекта и преодолеть душевное расстройство или уменьшить его проявления.

В этой книге я сначала ознакомлю вас с препаратами, применяемыми в психиатрической практике, так как они составляют ее ядро, после чего перейду к описанию фармакологических свойств психостимулирующих средств (алкоголя, никотина, кофеина) и остановлюсь

также на возможностях медикаментозной поддержки пациентов, которых лечат от абстинентного синдрома, наблюдающегося при формировании зависимости от психоактивных веществ.

Затем я расскажу вам о наиболее важных в клиническом отношении наркотиках. Употребление некоторых наркотиков сопровождается появлением определенных психических расстройств, которые можно лучше понять, если знать фармакологические свойства этих веществ.

Отдельные препараты

Я подразделяю психотропные препараты на 5 основных групп: антидепрессанты, антипсихотики, фазопрофилактические препараты, анксиолитики и успокаивающие.

После описания в общих чертах особенностей этих пяти групп психотропных препаратов я попытаюсь разделить их на подгруппы. Например, среди антидепрессантов выделяют СИОЗС, СИОЗСН, трициклические и ингибиторы МАО. Затем познакомлю вас с наиболее типичными и клинически значимыми представителями каждой из подгрупп, при этом поделюсь своим опытом применения этих препаратов и дам им собственную оценку. Зная хорошо какой-либо препарат данной подгруппы, легче судить о других ее представителях. Я полагаю, что два разных препарата одной подгруппы отличаются друг от друга значительно меньше, чем считают во многих случаях.

В психофармакологии можно знать не все препараты какой-либо подгруппы, но зато знать их основательно.

Накопите сначала опыт, применяя только несколько стандартных препаратов, и лишь затем можете расширить их спектр. Представленный вам выбор препаратов таков, что вы можете сначала сосредоточиться на главных из них и позднее перейти к освоению других.

Я не скрываю, что как выбор препаратов, так и оценка их даны мною на основании собственного опыта работы с ними, и каждый читатель должен иметь собственное представление об этих препаратах и веществах, их сильных и слабых сторонах. Но я надеюсь своими субъективными мнением и оценками сформировать для вас исходную позицию, базис, от которого вы можете отталкиваться в своих размышлениях.

Для кого написана эта книга

Эта книга предназначена для начинающих психиатров, начинающих психотерапевтов, семейных врачей, терапевтов, научных работников, а также самих пациентов и лиц, ухаживающих за ними.

Начинающий психиатр найдет в книге компактную информацию, дающую возможность сориентироваться во всем многообразии психотропных препаратов и подобрать подходящее лечение.

Эта книга является пособием, имеющим практическую направленность. Она отличается от многих других руководств по психофармакологии тем, что в ней сознательно опущены пространные описания ее теоретических основ и делается упор на практические знания, которые необходимы врачу для самостоятельного понимания психического заболевания и medica-

ментозного лечения пациента. Эта книга рассчитана также на врачей общей практики, терапевтов, врачей стационаров и поликлиник – всех тех, кто хочет узнать больше о психотропных препаратах. Ведь психотропные препараты – антидепрессанты и несколько реже снотворные и седативные – являются наиболее часто назначаемыми препаратами, и знание показаний к их назначению, механизмов действия, побочных эффектов и взаимодействия с другими лекарственными средствами нужно всем врачам.

Эта книга поможет также начинающим психотерапевтам, социальным работникам и лицам, ухаживающим за психически больными, и всем, кто так или иначе причастен к психиатрии. Тот, кто впервые приступает к работе в психиатрическом отделении, посмотрев на полку с лекарствами, найдет, что многие из них уже знакомы ему по этой книге, а те препараты, которые не были описаны здесь, он легко расставит по соответствующим группам и подгруппам.

И наконец, наша книга, по крайней мере бóльшая ее часть, рассчитана также на пациентов, их родственников и всех тех, кто интересуется психофармакологией и желает подробнее познакомиться с ней. Такое знакомство даст им возможность лучше представлять себе весьма дифференцированную картину действия различных психотропных препаратов, особенности их применения, а также наиболее распространенные побочные эффекты и опасности, которые сопряжены с лечением этими препаратами.

А теперь в путь! Желаем вам удачи!

Я надеюсь, что те, кто интересуется психофармакологией, прочитав эту книгу, будут лучше ориентироваться в этой сложной области. Я хочу, чтобы они хорошо представляли, что делают психотропные препараты с мозгом, чего они не могут делать и на что следует обратить внимание. Я особенно стремился к понятному и потому дифференцированному освещению темы, при этом я привожу пояснения и комментарии, которые уже были апробированы на различных семинарах и симпозиумах. Я буду рад вашим замечаниям и пожеланиям, присылайте их мне на адрес: psychopharmakologie@icloud.com.

2 Психотропные препараты (обзор)

Я начну с представления общих сведений о психотропных веществах, после чего перейду к рассмотрению психостимулирующих и наркотических веществ.

Психотропные препараты относятся к наиболее часто назначаемым лекарствам. Среди них наибольшее распространение получили антидепрессанты. В этой книге я представлю вам обзор различных групп таких препаратов, расскажу о том, как они действуют, и опишу некоторые наиболее важные с клинической точки зрения представители каждой группы. Кроме того, мне хотелось бы осветить моменты, которые необходимы для того, чтобы читатель мог самостоятельно ориентироваться в психофармакологии.

Раньше психотропные вещества принято было классифицировать по их химическому строению. Для химиков и фармакологов такая классификация интересна, а психиатру она может понадобиться в контексте лишь некоторых отдельных вопросов. Классификация по активности, проявляемой этими препаратами по отношению к различным рецепторам нервных клеток, более важна, так как уже дает представление об ожидаемых клинических эффектах и возможном побочном действии. В конце концов, главное, что нужно знать психиатру, — какое клиническое действие оказывает тот или иной препарат. В психофармакологии выделяют **5 типов клинических эффектов**, в соответствии с которыми психотропные препараты делят на следующие группы:

- антидепрессанты;
- антипсихотики;
- препараты для фазопрофилактики;
- анксиолитики;
- седативные (успокаивающие).

Кроме того, имеются препараты с очень ограниченной сферой применения, такие как наркотические препараты, которые применяют для лечения абстинентного синдрома, и некоторые другие, о которых мы поговорим более обстоятельно.

Снотворные средства играют в известной степени особую роль в психофармакологии. К ним относятся бензодиазепины и бензодиазепиноподобные, или седативные, препараты, которые назначают с целью вызвать сон. Учитывая широкое применение снотворных препаратов, я отвел для них в книге отдельную главу.

2.1 Выбор психотропных препаратов

Процесс выбора психотропных препаратов многоступенчатый. Сначала, приступая к клиническому обследованию пациента, врач собирает **анамнез** и выясняет **жалобы** пациента. На этом этапе формируется представление, какие у пациента имеются нарушения, какие симптомы в каком сочетании и какова их тяжесть. Часто уже на этом этапе врач ставит диагноз; иногда приходится назначать лабораторно-инструментальные исследования, но это обычно бывает нужно для того, чтобы исключить соматические заболевания, которые могли стать причиной психического расстройства у пациента. Психопатологическая картина и диагноз указывают

путь к лечению, и в частности к психофармакотерапии. Следует, однако, иметь в виду, что при выборе психотропных препаратов значительно чаще приходится руководствоваться симптомами, их сочетанием и степенью выраженности, чем клиническим диагнозом. Ведь при соматических заболеваниях лечение строится иначе. Один из основополагающих принципов медицины состоит в том, что сначала надо поставить диагноз и исходя из него проводить лечение. При точно установленном диагнозе врач ясно представляет себе, каким должно быть лечение. Например, если диагностирована инфекция мочевых путей и установлен возбудитель инфекции, то назначают антибиотик, к которому чувствителен этот возбудитель. Обычно в таком случае лечение оказывается успешным.

В психофармакологии дело обстоит иначе. Правда, и здесь сначала нужно установить диагноз, но этого оказывается недостаточно. В соответствии с указанным принципом, если вы диагностировали у пациента психоз, то в план лечения должны включить нейролептики. Только и всего. Однако при подборе терапии не менее важно ориентироваться на клиническую картину. Если вы видите, что пациента сильно беспокоят императивные слуховые галлюцинации, выраженный страх и он ажитирован и беспокоен, то должны назначить сильный нейролептик быстрого действия в дозах, достаточных для подавления галлюцинаций, а также действенный препарат бензодиазепинового ряда против страха и беспокойства. При подборе дозы препаратов следует прежде всего исходить из тяжести симптоматики. В дальнейшем вам необходимо ориентироваться по достиг-

Двигательная активность человека также регулируется дофаминергическими нейронами определенных участков мозга. Известно, что при болезни Паркинсона в этих участках вырабатывается недостаточно дофамина. Поэтому подавление высвобождения дофамина при лечении пациентов с психозом может вызвать дозозависимое нарушение двигательной активности и сниженное проявление радости.

Психотропные вещества всегда действуют лишь на определенные медиаторные системы мозга. И если из-за болезни активность этих систем оказывается повышенной или сниженной, препараты могут нормализовать ее. Но назначая эти препараты, нужно обязательно знать, на какие еще системы мозга они действуют и каким образом.

2.3 Как часто назначают психотропные препараты?

Антидепрессанты

Антидепрессанты – наиболее часто назначаемые психотропные препараты, среди которых лидирующие позиции занимают циталопрам, венлафаксин и миртазапин.

Чтобы знать, о каких препаратах следует обязательно информировать население, необходимо выяснить, какие из них практикующие врачи назначают чаще всего. Эти препараты приведены в таблице 2.1.

В этой таблице против названия каждого из препаратов, применяемых по основному показанию у взрослых

Таблица 2.1 Десять наиболее часто назначающихся психотропных препаратов (данные за 2015 г., Германия)

Международное непатентованное название	DDD, млн/год
Циталопрам	313,54
Венлафаксин	188,77
Миртазапин	180,99
Сертралин	128,37
Эсциталопрам	90,63
Амитриптилин	88,44
Опипрамол	81,82
Дулоксетин	66,69
Флуоксетин	63,13
Кветиапин	57,19

пациентов, приводится расчетная средняя поддерживающая суточная доза (defined daily dose – DDD) в миллионах на 1 год. Например, DDD циталопрама приводится для дозы 20 мг и, как видно из таблицы, составляет 313,54 млн/год.

Если допустить, что каждый пациент принимает циталопрам в течение 365 дней в году, то получается, что за один год этим препаратом лечатся 0,86 млн пациентов ($313,54/365$). А если предположить, что в среднем длительность лечения составляет 4 мес., что гораздо более реалистично, то получается, что в 2015 г. в системе государственного медицинского страхования лечение циталопрамом получили 2,58 млн человек. Частота применения первых 9 препаратов в таблице не вызывает удивления. **Антидепрессанты** являются наиболее часто назначаемыми психотропными препаратами,

Таблица 2.2 Расположение психотропных препаратов с учетом их стоимости (данные за 2015 г., Германия)

Ранг пре- парата по товаро- обороту	Ранг пре- парата по частоте назначения	Торговое название	Действующее вещество	Частота назначе- ния, млн	Чистая стои- мость, млн*
33	185	Симбалта	Дулоксетин	0,67	141
63	801	Ксеплион	Палиперидон	0,15	87
73	855	Risperdal**	Рисперидон	0,14	76
124	389	Вальдоксан	Агомелатин	0,32	50
136	1093	Абилифай	Арипипразол	0,10	45
162	67	Citalopram dura**	Циталопрам	1,51	40
209	494	Elontril**	Бупропион	0,25	28
262	192	Medikinet**	Метилфенидат***	0,63	25
272	175	Venlafaxine Heumann**	Венлафаксин	0,70	24
277	137	Mirtazapin Heumann**	Миртазапин	0,9	23

* Чистая стоимость – товарооборот за вычетом скидки производителя и аптечной скидки, но с учетом налога на добавленную стоимость.

** Коммерческий препарат отсутствует на рынке РФ. – Прим. ред.

*** Лекарственное средство не зарегистрировано в РФ. – Прим. ред.

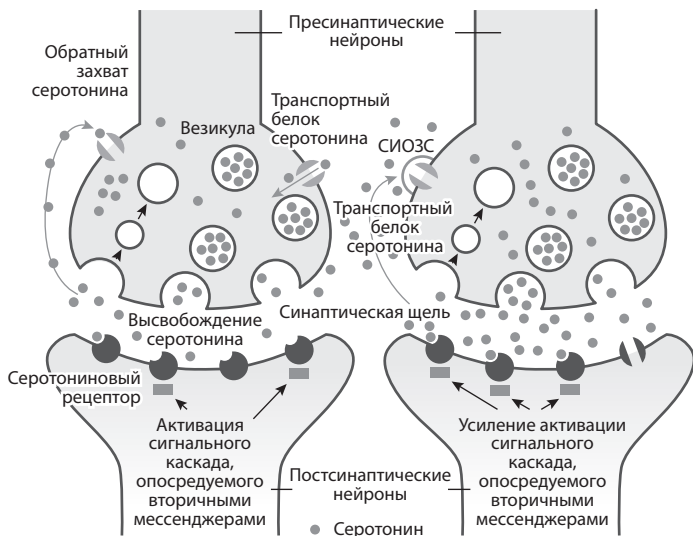


Рис. 3.1 Механизм действия СНОЗС.

обстоятельство говорит о том, что помимо повышения концентрации серотонина в синаптической щели имеются и другие механизмы, через которые проявляется действие антидепрессантов. Известно, что так называемые вторичные и третичные мессенджеры вызывают внутри клетки изменение трансляции определенных генов. Доказано также, что антидепрессанты модулируют процесс образования новых синапсов. Следует признать, что в настоящее время раскрыты не все звенья в механизме действия антидепрессантов.

5 Фазопрофилактика

Лечение биполярного расстройства

- Бóльшая часть времени, в течение которого пациенты с БР принимают психотропные препараты, приходится на фазопрофилактику. Фазопрофилактика позволяет снизить количество и тяжесть клинических проявлений депрессивных и маниакальных эпизодов, хотя и не устраняет их полностью. Фазопрофилактические препараты различаются по силе действия: она наибольшая у препаратов лития, затем в порядке убывания следуют вальпроевая кислота, карбамазепин и далее остальные (рис. 5.1).
- Острые маниакальные эпизоды лечат сочетанием фазопрофилактического препарата и нейролептика, а острые депрессивные эпизоды – фазопрофилактическим препаратом в сочетании с антидепрессантом.

Пациенты с БР бóльшую часть времени не испытывают каких-либо симптомов. В промежутках между обострениями у них не наблюдаются какие-либо ограничения в психической деятельности и они могут беспрепятственно справляться с социальными ролевыми функциями. Задача психиатра в этот длительный период состоит в том, чтобы подобрать пациенту оптимальный препарат для фазопрофилактики. Наиболее действенным из препаратов являются **соли лития**, затем в порядке убывания следуют **вальпроевая кислота**, **карбамазепин** и другие противосудорожные препараты. Вопрос о том, можно ли нейролептики эффективно применять для фазопрофилактики, вызывает оживленные споры.

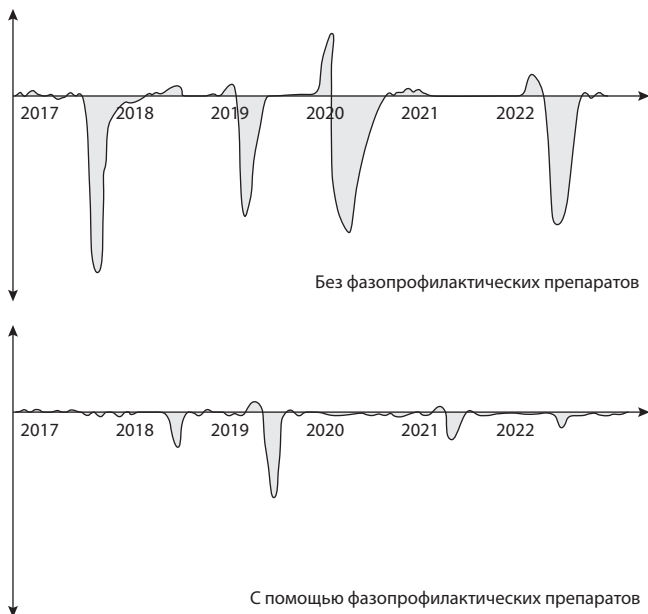


Рис. 5.1 Чего можно добиться с помощью фазопрофилактических препаратов?

Примечание

Острые маниакальные эпизоды лечат сочетанием фазопрофилактического средства и какого-либо нейролептика.

Для лечения острых депрессивных эпизодов назначают комбинацию фазопрофилактического препарата с антидепрессантом, тщательно подбирая дозы этих препаратов.

5.3 Психоактивные вещества

5.3.1 Литий

Соли лития

- Частота назначения препаратов лития составляет 1 на 1000 населения.
- При правильно подобранной дозе является самым сильным фазопрофилактическим препаратом, применяющимся для предупреждения депрессивного или маниакального эпизода у пациентов с БР.
- Можно назначать также для *аугментации* (см. Глоссарий) терапии при тяжелых формах депрессии, трудно поддающихся лечению.

Соли лития относятся к наиболее часто назначаемым препаратам. Это наиболее сильное фазопрофилактическое средство. Это означает, что при лечении ими БР риск депрессивного и маниакального эпизодов наименьший и протекают они легче, чем при назначении других препаратов.

Фармакологические свойства

Механизм действия солей лития окончательно не установлен. Полагают, что оказываемый ими эффект включает серотонинергический компонент и, помимо прочего, они стабилизируют хронобиологические ритмы.

Клиническое применение

Соли лития дозируют не по количеству принимаемого препарата, а по концентрации лития в крови, причем дозы зависят от показаний к его применению.

При **остром маниакальном эпизоде** с выраженным маниакальным поведением (резкое сокращение сна, ускоренный ход мыслей, развязное поведение, маниформная раздражительность), когда необходимо стационарное лечение, я назначаю соли лития в дозе, обеспечивающей концентрацию лития в крови в пределах 1–1,2 ммоль/л.

При этой довольно высокой дозе препаратов особенно важна хорошая их переносимость и контроль концентрации лития в крови 1 раз в 2–5 дней.

При **гипоманиакальных эпизодах** с характерными нарушением сна, неугомонностью, чрезмерной общительностью, снижением критики, но упорядоченным мышлением и менее выраженным, чем при мании, усилением аффекта, когда необходимо стационарное лечение, я подбираю такую дозу препарата, которая обеспечивает уровень лития в крови 0,8 ммоль/л.

Для чистой фазопрофилактики, когда отсутствуют какие-либо симптомы, как правило, бывает достаточно достичь концентрации лития в крови 0,6 ммоль/л. Раньше в таких случаях поддерживали концентрацию лития в крови на уровне 0,6–0,8 ммоль/л. Как бы то ни было, следует учитывать индивидуальную чувствительность пациента к препарату, о которой можно бывает судить на основе длительных наблюдений.

Скорость достижения терапевтической дозы варьирует. При *острой мании* я назначаю в первый день 450 мг лития и повышаю дозу ежедневно на 225–450 мг. Первое определение концентрации лития в крови выполняю по достижении дозы принимаемого препарата 900–1125 мг/сут. Эту дозу оставляю неизменной более одного дня. При *гипомании* и особенно для *фазо-профилактики* я повышаю дозу медленнее, а первое определение концентрации препарата в крови выполняю после двухдневной стабилизации дозы.

Затем я поступаю следующим образом. Концентрация лития в крови меняется пропорционально дозе принимаемого препарата, т.е. удвоение дозы препарата лития вызывает увеличение концентрации лития в крови примерно в 2 раза. В соответствии с этим простым правилом можно рассчитать, на сколько миллиграммов следует изменить дозу препарата лития, чтобы достичь намеченной концентрации лития в крови.

Если пациент ранее уже получал препараты лития и ему определяли концентрацию лития в крови, то я придерживаюсь следующих ориентиров. Если появляется тремор, я стараюсь снизить намеченную концентрацию лития в крови. При лечении пожилых пациентов также необходимо придерживаться относительно низких доз препаратов лития. Так, для фазопрофилактики у пожилых пациентов концентрация лития в крови должна быть в пределах 0,4–0,6 ммоль/л.

Режим дозирования

- Скорость повышения дозы препаратов лития зависит от того, идет ли речь о лечении пациента с острым эпизодом мании или о запланированной профилактике обострения БР.
- Терапия острой мании: доза препарата в первый день лечения 0–0–450 мг, на второй день – от 225–0–450 до 450–0–450 мг. Затем ориентируются на концентрацию лития в крови. Целевая концентрация при лечении острого маниакального эпизода составляет 0,7–1,2 ммоль/л. Такая концентрация обычно достигается при дозе препарата лития 900–1350 мг/сут.
- Доза, необходимая для фазопрофилактики: чем медленнее повышают дозу препарата лития до намеченного уровня, тем меньше риск побочных эффектов. Повышать дозу препарата лития можно на 250 мг/сут. до достижения намеченной концентрации его в крови 0,5–0,7 ммоль/л. Этой концентрации лития обычно соответствует доза препарата его 675–1150 мг/сут.
- При сниженной функции почек и у пациентов пожилого возраста решение о лечении препаратами лития должно быть особенно взвешенным; дозы препаратов должны быть относительно низкими, а контроль концентрации лития в крови более частым, чем обычно.

Побочные эффекты

Препараты лития, особенно при назначении их в высоких дозах, могут вызвать серьезные побочные эффекты. При слишком высокой концентрации лития в крови появляется *мышечная дрожь* и *беспокойство*, в более поздние сроки – нарушение цветного зрения. Более

Таблица 14.1 Оптимальный контроль при лечении психотропными препаратами

Препарат	До лечения	Через 1, 2 и 3 мес. после начала терапии	Затем ежеквартально	Далее 1 раз в полгода, а при стабильном состоянии пациента – 1 раз в год
Все психотропные препараты	ОАК, Na ⁺ , K ⁺ , Кр, АЛТ, АСТ, ГГТ, Б, КФК, Глк, МНО, ТТГ; при необходимости: β-ХГЧ, ЭКГ, взвешивание	ОАК, Na ⁺ , K ⁺ , Кр, АЛТ, АСТ, ГГТ, Б, КФК, Глк, взвешивание	Взвешивание	ОАК, Na ⁺ , K ⁺ , Кр, АЛТ, АСТ, ГГТ, Б, КФК, Глк, ЭКГ
Анализы при лечении отдельными препаратами:	Все перечисленные выше исследования плюс:			
Циталопрам, эсциталопрам, зипрасидон, галантамин, тиаприд, галоперидол		ЭКГ		
Агомелатин		Через 3, 6, 12, 24 нед.: АЛТ, АСТ, ГГТ	АЛТ, АСТ, ГГТ	

Таблица 14.1 (окончание)

Препарат	До лечения	Через 1, 2 и 3 мес. после начала терапии	Затем ежеквартально	Далее 1 раз в полгода, а при стабильном состоянии пациента – 1 раз в год
Клозапин	ЛФ, СП, НbA _{1C} , СРБ, ТТ, ТГ, ЭЭГ	1–16-я недели: ЛФ, СРБ, ТТ	С 17-й недели: ежемесячно ЛФ	Клозапин: НbA _{1C} , СП, ТГ
Оланзапин, кветиапин	СП, НbA _{1C} , ТГ, ХС	СП, ТГ, ХС, ЭКГ		СП, НbA _{1C} , ТГ, ХС
Сертиндол		ЭКГ (в начале терапии и при повышении дозы выполняют чаще)	ЭКГ	
Препараты лития	Са ⁺⁺	Li, Кр, Na ⁺ , К ⁺ , Са ⁺⁺	Li, Кр, Na ⁺ , К ⁺ , Са ⁺⁺	ТТГ
Карбамазепин		Na ⁺ (в начале терапии выполняют чаще)		

Алфавитный указатель

- Sternbach, исследования, диагноз
серотонинового синдрома 86
γ-аминомасляная кислота (ГАМК) 22
– алкоголь 253
– вальпроевая кислота 210
– диазепам 229
– препараты Z-группы 240

А

- Абстинентный синдром
– тиаприд 176
Агомелатин 29, 76
– психотропные препараты, оптимальный контроль 317
– режим дозирования 78
– стоимость 26
Агранулоцитоз 188
– клозапин 158
Агрессивное поведение, тиаприд 178
Азенапин 102
Акатизия 182
– арипипразол 136
– тиаприд 177
Алкоголь 253
– абстиненция 260
Алкогольный делирий 120
Алпразолам, диазепамовый эквивалент 226
Амисульприд 101, 138
– житация 297
– режим дозирования 140
– рецепторный профиль 110
Амитриптилин 79, 93
– DDD (поддерживающая суточная доза) 25
– депрессия 51
– режим дозирования 80
– соматизированные расстройства 46, 93

- Анксиолитики 223
Антагонисты NMDA-рецепторов 283, 291
– деменция 283
Антидепрессанты 28
– курс лечения 34
– тетрациклические 29, 50
– тревожное расстройство 40
– трициклические 29, 50
– частота назначения 25
Антипсихотики 96, 102
Арипипразол 101, 133, 160
– житация 299
– расчет депо-препарата 162
– режим дозирования 135
– рецепторный профиль 113
– чистая стоимость 26
Атипичные нейролептики 99
Атомоксетин 249
– депрессия 50
– режим дозирования 251
Аутизм, рисперидон 128
Ацетилсалициловая кислота, на фоне приема кофеина 272

Б

- Бензодиазепины 94, 224
– житация 298, 300
– алкогольная абстиненция 259
– лекарственная зависимость 228
– пересчет дозы в диазепамовый эквивалент 226
– соматизированные расстройства 47
– тревожные расстройства 39
Бенперидол 97, 124
– алкогольный делирий 121
Бенсеразид/леводопа, взаимодействие с галоперидолом 310

- Беременность 312
Бипериден, судорожные сокращения мышц языка и глотки 181
Биполярные расстройства (БР)
– I типа
– – арипипразол 134
– – zipрасидон 147
– вальпроевая кислота 209
– карбамазепин 217
– кветиапин 143
– ламотриджин 220
– литий 203
Блокаторы β -адренорецепторов, взаимодействие с инсулином 311
Болезнь
– Альцгеймера 284–285
– Паркинсона
– – ингибиторы MAO-B 52
– – кветиапин 144
– – клозапин 156
– телец Леви 287
Бред 93
Бредовая депрессия 121
Бромазепам, диазепамовый эквивалент 226
Бупропион 268

В

- Вальпроевая кислота 198, 209
– режим дозирования 212
– тератогенное действие 313
Варениклин 268
Венлафаксин 28, 64, 92
– DDD (поддерживающая суточная доза) 25
– режим дозирования 65
– соматизированные расстройства 45
– соотношение эффектов подавления обратного захвата серотонина и норадреналина 71
– стоимость 26
– тревожные расстройства 38

- Взаимодействие препаратов
– фармакодинамическое 308
– фармакокинетическое 304
Взаимодействие психотропных препаратов 303
Вода 274
Вожделение автомобиля, алкоголь 255
Возбужденные состояния, фармакотерапия 294

Г

- Галантамин 281, 287
– болезнь Альцгеймера 285
– оптимальный контроль при лечении психотропными препаратами 317
– режим дозирования 288
Галоперидол 97, 100, 124, 160
– ажитация 298
– алкогольный делирий 121
– взаимодействие с бенсеразидом/леводопой 310
– история создания 100
– оптимальный контроль при лечении психотропными препаратами 317
– пересчет в дозу соответствующих депо-препаратов 163
– удлинение интервала QT 193
Геронтопсихиатрия 274
– рисперидон 128
Грейпфрутовый сок 308

Д

- Делирий 120
– у пожилых людей 278
Деменции
– болезнь Альцгеймера 284
– мемантин 282
– смешанная форма 286
– сосудистая 286
Депрессивные эпизоды, лечение 201

Депрессия 32

- алгоритм лечения 90
- амитриптилин 79
- бредовая, рисперидон 128
- венлафаксин 64
- ламотриджин 220
- лечение 32
- милнаципран 71
- миртазапин 73
- моклобемид 81
- опипрамол 173
- с сопутствующим страхом 94
- – бензодиазепины 118
- – тримипрамин 247
- сертралин 64
- тримипрамин 245
- циталопрам 53

Дерматит эксфолиативный (синдром Стивенса–Джонсона) 222

Диазепам 226, 229

- режим дозирования 231

Дикалия клоразепат, диазепамовый эквивалент 226

Дискинезия поздняя (тардивная)

- нейролептики
- – атипичные 123
- – типичные 98
- тиаприд 176

Дисфункция эректильная 57

Доксиламин 238

Донепезил 281, 289

- болезнь Альцгеймера 285
- режим дозирования 289

Дофамин 22

Дулоксетин 28, 67, 90, 308

- DDD (поддерживающая суточная доза) 25
- режим дозирования 68
- сильно подавленный психомоторный статус 90
- соматизированные расстройства 45
- стоимость 26

З

Зверобой 306

Зипрасидон 146

- ажитация 299

– исследование CATIE 122

- оптимальный контроль при лечении психотропными препаратами 317

- режим дозирования 147

- рецепторный профиль 112

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) 87

Золпидем 240

- режим дозирования 241

Зопиклон 243

- режим дозирования 244

И

Избавление от привычки курить

- бупропион 267

- варениклин 267

Ингибиторы

- ацетилхолинэстеразы 282

- моноаминоксидазы (МАО) 28, 51

- – депрессия 52

«Индивидуальная доза спасения» 143

Инсулин, взаимодействие с блокаторами β -адренорецепторов 311

Исследование CATIE 122

К

Карбамазепин 198, 215

- в сочетании с метронидазолом 315

- в сочетании с тиапридом, алкогольная абстиненция 260

- взаимодействие с кветиапином 305

- контрольные исследования 315, 318

- режим дозирования 219

Кветиапин 141