

Содержание

Предисловие к 4-му изданию	5
Обращения	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	46
3.5.4	Трициклические и тетрациклические антидепрессанты	50
3.5.5	Ингибиторы MAO	51
3.6	Действующие вещества	51
3.6.1	Циталопрам	53
3.6.2	Эсциталопрам	58
3.6.3	Сертралин	61
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

4.3.1	Наиболее важные нейролептики и их рецепторный профиль	104
4.3.1	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	Опирамол	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
4.7	Фазопрофилактика	196
4.7.1	Фазопрофилактика	198
4.7.2	Терапия	200
4.7.2.1	Маниакальные эпизоды	200
4.7.2.2	Депрессивные эпизоды	201
4.8	Фазоактивные вещества	203
4.8.1	Литий	203
4.8.2	Вальпроевая кислота	209
4.8.3	Карбамазепин	215
4.8.4	Ламотриджин	220

6	Анксиолитики	228
6.1	Нейролептанксиолиз	228
6.2	Бензодиазепины	228
6.2.1	Эквивалентные дозы	229
6.2.2	Побочные эффекты	230
6.2.3	Действующие вещества	230
7	Снотворные	230
7.1	Доксиламин	230
7.1.1	Фармакологические свойства	230
7.1.2	Клиническое применение	230
7.1.3	Побочные эффекты	230
7.1.4	Личный опыт применения	230
7.2	Препараты Z-группы	240
7.2.1	Золпидем	240
7.2.2	Зопиклон	241
7.3	Тримипрамин	241
7.3.1	Фармакологические свойства	240
7.3.2	Клиническое применение	240
7.3.3	Побочные эффекты	241
7.3.4	Личный опыт применения	240
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	Неотложная помощь 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	298
11.1.5	Ажитация неясной этиологии	300
11.2	Суицидальное поведение	300
12	Взаимодействие психотропных препаратов	300
12.1	Фармакокинетическое взаимодействие	300
12.1.1	Ускоренное разрушение одного препарата под действием другого	300
12.1.2	Замедленный распад одного препарата под действием другого	300
12.2	Фармакодинамическое взаимодействие	300
12.2.1	Взаимное усиление действия препаратов	300
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

3 Антидепрессанты

Антидепрессанты являются наиболее часто назначаемыми психотропными препаратами. Клинический эффект их проявляется спустя 2–6 нед. после начала лечения. Он наиболее выражен при тяжелых формах депрессии и при депрессии, которую по ранее принявшейся классификации относили к эндогенной; они помогают также при депрессиях, основной причиной которых не является внезапное ухудшение жизненных обстоятельств.

Антидепрессанты эффективны и при страхе и тревожных состояниях, синдромах навязчивых состояний, но в этих случаях их действие проявляется поздно и при назначении более высоких доз.

3.1 Классификация

Таблица 3.1 Классификация антидепрессантов

Класс действующего вещества	Аббревиатура	Действующее вещество
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	СИОЗС	Циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин (Рокона)
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	СИОЗСН	Венлафаксин, дулоксетин, милнаципран
Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина	СИОЗН	Ребоксетин
Ингибиторы моноаминоксидазы	Ингибиторы МАО	Моклобемид

Класс действующего вещества	Аббревиатура	Действующее вещество
Три- и тетрациклические антидепрессанты		Амитриптилин, мапротилин
Антагонисты мелатонина		Агомелатин

3.2 Исторические сведения

Первые антидепрессанты, получившие применение в медицине, в настоящее время составляют класс **трициклических антидепрессантов**. Наибольшую известность и особенно широкое применение из этих препаратов получил амитриптилин. В больших дозах он вызывает антидепрессивный эффект, но уже при умеренных дозах может вызвать побочные эффекты, такие как сухость во рту и чувство усталости.

Позднее эстафету первенства переняли селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (**СИОЗС**) (см. с. 49; Глоссарий). Наиболее часто применяемым препаратом этого класса в настоящее время является циталопрам.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (**СИОЗСН**) (см. с. 51; Глоссарий) – это класс антидепрессантов с более широким спектром действия.

Ингибиторам МАО ранее в описаниях антидепрессантов уделялось более скромное место, и эти препараты из-за серьезных побочных эффектов назначались только в тех случаях, когда препараты других классов оказывались неэффективными.

3.3 Механизм действия

Серотонина особенно много в лимбической системе. Было показано, что проявления депрессии быстрее идут на убыль, если концентрация серотонина в синаптической щели повышается. СИОЗС действуют следующим образом. В норме в синаптическую щель разряжающегося нейрона из мелких пресинаптических пузырьков, или везикул, выбрасывается серотонин. Попав в синаптическую щель, он активирует серотониновые рецепторы другого, постсинаптического нейрона и тем самым участвует в передаче сигнала. Часть серотонина, попавшего в синаптическую щель, разрушается МАО до лишенной активности аминокислоты, другая часть его возвращается вновь в пресинаптические пузырьки и участвует в передаче следующего электрического сигнала. Обратный захват серотонина осуществляется с помощью особого транспортного белка. Ингибиторы обратного захвата серотонина подавляют активность именно этого белка, что приводит к более длительному нахождению серотонина в синаптической щели и повышению вероятности активации постсинаптических рецепторов. Таким образом, СИОЗС повышают концентрацию серотонина в синаптической щели и усиливают действие серотонина (рис. 3.1).

Однако механизм действия антидепрессантов не исчерпывается одним только повышением концентрации серотонина в синаптической щели. Концентрация его повышается в течение нескольких часов после приема препарата, а облегчение симптомов депрессии наступает не ранее чем через несколько недель. Это

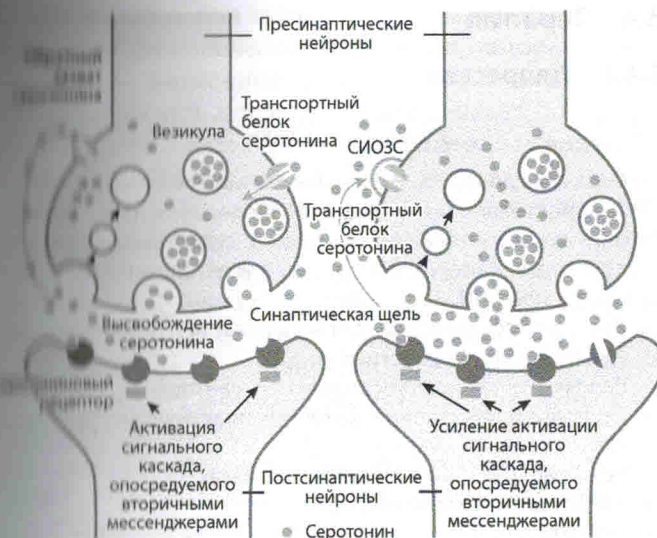


Рис. 3.1 Механизм действия СИОЗС.

предположение 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.

3.4 Терапия

3.4.1 Депрессия

Лечение депрессии

- Создание доверительных отношений с пациентом.
- Диагностика: соматическое обследование, развернутый анализ крови, ЭКГ, а при сочетании симптомов депрессии с признаками сердечно-сосудистой патологии – выполнение КТ или МРТ.
- Диагноз в соответствии с классификацией (монополярная или биполярное расстройство).
- Решение о назначении антидепрессантов.
- Решение о назначении фазопрофилактических препаратов.
- Решение о назначении анксиолитиков.
- Психопросветительная работа.
- Психотерапия.

Для лечения депрессивного эпизода необходима тщательная **диагностика**. Она начинается с основательного соматического обследования, выполнения развернутого анализа крови, включающего в себя также определение показателей функции щитовидной железы, уровня железа и провоспалительных факторов. Инструментальное обследование обязательно включает регистрацию ЭКГ, а при выявлении симптомов сердечно-сосудистой патологии – выполнение *КТ* (см. Глоссарий) и *МРТ* (см. Глоссарий). При необходимости (в зависимости от клинической ситуации) можно назначать и другие исследования.

Эти исследования выполняют главным образом для исключения *соматической патологии*, которая может спровоцировать появление депрессивных симптомов. **Биполярный** диагноз в узком смысле основывается на данных анамнеза и результатах исследования биполярного статуса. Для лечения депрессии важно знать, идет ли речь о классическом депрессивном эпизоде, который развивается внезапно, почти как «гром среди ясного неба», и ранее назывался *эндогенной депрессией*, или о реактивном состоянии, возникновение которого четко связано с каким-либо жизненным событием. В Международной классификации болезней эти заболевания как отдельные нозологические единицы не выделяются.

Эндогенная депрессия, как правило, лучше отвечает на лекарственную терапию. При реактивных депрессиях обычно более действенной является психотерапия, проводимая при необходимости в сочетании с назначением умеренных доз антидепрессантов.

Существенное значение имеет также *различие между биполярной и монополярной (униполярной) депрессией*. Это довольно простое и состоит в том, что у пациентов с биполярными расстройствами (БР) в анамнезе имеется не меньшей мере один эпизод мании или гипомании, не вызывающий сомнения. Легкие эпизоды гипомании, наблюдающиеся сразу после длительной, тяжело протекающей депрессии, особого клинического значения не имеют, как и эпизоды мании или гипомании, индуцированные лекарственными препаратами. У пациентов с БР отмечается улучшение после приема фазопрофилактических средств, таких как **препараты лития** или

вальпроаты, в то время как пациенты с монополярной депрессией в лечении этими препаратами, как правило, не нуждаются, хотя в отдельных случаях, когда в начале лечения клинический эффект оказывается недостаточным, можно назначить дополнительно препараты лития (*аугментация*, см. Глоссарий).

Если спустя 4 нед. после начала лечения клиническое улучшение отсутствует, следует рассмотреть целесообразность замены антидепрессанта.

Динамика состояния пациента при лечении антидепрессантами

- В *первые 2 недели* у пациентов обычно проявляются только побочные эффекты, клиническое улучшение в этот период часто отсутствует.
- На *3-й или 4-й неделе* после начала лечения антидепрессантами часто появляется двигательное беспокойство, тяжело переживаемое пациентами. И хотя этот эффект трудно устранить, он, тем не менее, является надежным предвестником наступления клинического улучшения и в конечном итоге выздоровления. На этом этапе лечения пациентов нередко посещают суицидальные мысли, что требует особенно внимательной оценки их состояния.
- Улучшение настроения, отмечаемое и самими пациентами, обычно наступает только в период *от 3-й до 6-й недели*.

Клинический случай

Лечение реактивной депрессии антидепрессантами

Пациентка И., 32 лет, мать двоих детей, после ссоры с мужем была вынуждена им и теперь в основном одна заботится о детях. Поскольку ей нужно в точно установленное время забирать детей из детского сада, она не может выполнять домашнюю работу. В связи с этим она испытывает давление со стороны начальства. У нее появилась тяжелая бессонница, постепенно развились истощение и депрессия.

В данном случае первостепенное значение имеют психотерапия и постепенная адаптация к жизненной ситуации, участие третьих лиц, а также, если возможно, помощь бывшего мужа в воспитании детей. Одного только назначения антидепрессантов недостаточно для разрешения создавшейся ситуации. Тем не менее назначение умеренных доз антидепрессантов, обладающих седативным свойством, например мirtазапина до 15 мг на ночь, может улучшить сон и способствовать разрешению депрессии. Однако не следует допускать, чтобы у пациентки создавалось впечатление, что депрессия пройдет при приеме препарата и что нужно только дождаться его эффекта – и состояние улучшится.

В 2008 г. доцентом психологии Гарвардского университета Irving Kirsch была опубликована основательная обзорная статья, посвященная метаанализу эффективности антидепрессантов в зависимости от тяжести клинических проявлений депрессии. Из этой статьи следует, что при легкой и умеренно выраженной депрессии антидепрессанты по своему клиническому эффекту не превосходят плацебо и только при тяжелой депрес-

8 Препараты для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности

Основой лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) является обстоятельная речевая работа с пациентом и его близкими о специфических проявлениях данного синдрома и модификации образа жизни как часть поведенческой терапии.

Медикаментозная терапия должна проводиться только в случаях, когда диагноз СДВГ не вызывает сомнений и полностью использованы возможности поведенческой терапии, но эффект ее недостаточен, а прием препаратов вызывает объективное улучшение. Лечение должен проводить врач, у которого уже есть опыт лечения данной патологии.

Препаратами выбора при лечении СДВГ в Германии являются **атомоксетин** и **метилфенидат***; их можно применять и для лечения взрослых.

* Метилфенидат внесен в список I «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации», т.е. относится к ряду веществ, оборот которых в РФ запрещен. Перечень утвержден Постановлением Правительства РФ от 30 июня 1998 г. №681. – Прим. ред.

11 Атомоксетин*

Атомоксетин

является СИОЗН.

Не подпадает под действие закона о наркотических веществах и может быть выписан, как и всякий антидепрессант, на обычном рецептурном бланке.

Не имеет сходства с амфетаминами.

Может, как и многие антидепрессанты, способствовать появлению суицидальных мыслей, особенно у детей и подростков.

Атомоксетин по химическому строению похож на флуоксетин, но, в отличие от флуоксетина, который относится к группе СИОЗС, является СИОЗН. Считается, что эта особенность не играет существенной роли в лечении депрессии. С 2005 г. препарат под торговым названием Страттера допущен в Германии для лечения СДВГ. На атомоксетин, в отличие от метилфенидата, распространяется закон о наркотических веществах, но не вызывает лекарственной зависимости.

11.1 Фармакологические свойства

Атомоксетин является СИОЗН, который почти не влияет на обратный захват серотонина.

11.2 Клиническое применение

Атомоксетин в Германии применяется для лечения СДВГ у детей, подростков и взрослых. Многие психиатры

в РФ зарегистрирован как Страттера. – Прим. ред.

назначают атомоксетин перед тем, как лечить метилфенидатом, в надежде, что в случае успеха удастся избежать побочных эффектов, присущих метилфенидату, как препарату, имеющему сходство с амфетаминами. Однако, если атомоксетин эффективен, нужно ограничить полученным результатом, если нет – заменить атомоксетин метилфенидатом и продолжить лечение им*.

Режим дозирования

- Дети и подростки с массой тела до 70 кг:
 - Начальная доза на 1-й неделе: 0,5 мг на 1 кг массы тела
 - Дальнейшее лечение начиная со 2-й недели: до 1,5 мг на 1 кг массы тела.
- Взрослые и подростки с массой тела более 70 кг:
 - Начальная доза на 1-й неделе: 40 мг/сут.
 - Дальнейшее лечение начиная со 2-й недели: в зависимости от клинического эффекта и переносимости препарата дозу можно довести до 80 мг/сут.

8.1.3 Побочные эффекты

В декабре 2011 г. фирма Eli Lilly поместила в «фармацевтическом информационном листке» сообщение о побочных эффектах препарата Страттера. В сообщении речь шла о повышении АД на 15–20 мм рт.ст. и выше и частоте сердечных сокращений на 20 уд./мин и более примерно у 6–12% пациентов, способном представлять потенци-

* Поскольку в РФ метилфенидат изъят из оборота лекарственных средств, атомоксетин на данный момент является единственным психотропным препаратом, разрешенным для терапии СДВГ.
Прим. ред.

альный риск для пациентов с серьезными сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями. Было отмечено, что эти побочные эффекты похожи на те, которые наблюдались при лечении метилфенидатом.

8.1.4 Личный опыт применения

Возможности при лечении атомоксетином возникают гораздо реже, чем в случае метилфенидата, поэтому к применению атомоксетин в качестве препарата первого выбора при лечении СДВГ. При отсутствии эффекта следует обсудить целесообразность замены его другим препаратом.

Интернет-источники

- 1) Rote-Hand-Brief Atomoxetin (Stand: 07.12.2011): www.bka.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/20111207.pdf
- 2) Webportal Strattera: www.strattera.de

9 Психостимуляторы

Алкоголь, никотин и кофеин разрешено употреблять почти во всех странах мира. Это объясняется тем, что избежать разрушающего действия указанных стимулирующих веществ, доставляющих удовольствие, легче, чем нелегальных наркотиков. Однако с фармакологической точки зрения никотиновым рецепторам все равно, каким стимулятором на них воздействуют – легальным или нелегальным: привыкание к нему бывает быстрым и устойчивым.

9.1 Алкоголь*

Алкоголь

- Сначала оказывает дозозависимое возбуждающее действие, затем угнетает нервную систему, а при продолжительном поступлении приводит к «выключению» сознания.
- Растворяется в липидном слое мембран нервных клеток и вызывает нарушение их функции, особенно ионных каналов.
- Активирует ГАМКергическую передачу импульсов и блокирует передачу сигналов через NMDA-рецепторы.
- При применении с другими веществами, подавляющими активность ЦНС, потенцирует их действие.

Употребление алкоголя на душу населения в Германии составляет в среднем 12,9 л в год. Это количество соответствует примерно 800 бутылкам пива или 153 бутылкам

* Алкоголь – психоактивное вещество. К психостимуляторам можно отнести лишь условно. – Прим. ред.

вина. Чем это обусловлено? Дело в том, что алкоголь является легко дозируемым наркотиком. Принимающий его человек переживает все стадии наркоза: возбуждение, эйфорию, растормаживание, которое сменяется угнетением сознания, и, наконец, наркотическим сном с потерей сознания. Некоторые этапы действия алкоголя вызывают довольно приятные ощущения.

1.1 Фармакологические свойства

Алкоголь считают «нечистым» препаратом, так как он оказывает неспецифическое действие на различные функциональные системы мозга. Основное действие алкоголя связано не с агонизмом или антагонизмом с определенными рецепторами, а с его *растворением в липидном слое наружной мембраны нервных клеток*, в результате которого нарушается функция этой мембраны, особенно имеющих в ней ионных каналов.

Кроме того, алкоголь активирует ГАМКергические рецепторы и подавляет NMDA-рецепторы. Оба эти эффекта нарушают распространение возбуждения в ЦНС.

1.2 Взаимодействие с другими веществами

Алкоголь взаимодействует со многими психотропными веществами. Особое значение в клинической практике имеет потенцирование им действия седативных препаратов и веществ, угнетающих активность ЦНС. В особенно тяжелых случаях такое взаимодействие может привести к коме и даже к смерти, поэтому, назначая

пациенту седативные препараты, следует предупредить его об опасности употребления алкоголя на фоне приема этих препаратов и особо подчеркнуть необходимость воздержания от вождения автомобиля в таких случаях.

9.1.3 Лечение алкогольной абстиненции

Медикаментозная терапия алкогольной интоксикации в стационаре

- В Германии наиболее широко при лечении алкогольной интоксикации применяется клонетиазол (Гемипразол). Это безопасный и быстродействующий препарат. Он предупреждает судорожные припадки, облегчает вегетативные проявления синдрома отмены и оказывает седативное действие. Недостатком препарата является чрезмерная секреция слизи в бронхах и опасность угнетения дыхания.
- В качестве альтернативы можно вводить бензодиазепины – обычно это клоназепам или диазепам. Они характеризуются высокой терапевтической эффективностью и хорошей переносимостью.
- При лечении карбамазепином и тиапридом удается избежать развития лекарственной зависимости.

Лечение синдрома отмены у пациентов с тяжелыми формами алкоголизма в Германии в настоящее время проводят в **стационарных условиях**. Купирование и предупреждение судорожных припадков у больных с алкогольной абстиненцией, лечение делирия, гипертонических кризов и других частых медицинских осложнений абстинентного синдрома, необходимость дальнейшего лечения алкоголизма и проведения разъяснительной работы с пациентом требуют госпитализации

Алкогольную абстиненцию можно лечить также **стационарно**, но для этого нужно использовать препараты, которые не вызывают лекарственной зависимости.

Медикаментозное лечение проводят с целью:

- Облегчить тягостные проявления *синдрома отмены* и тем самым повысить шансы на купирование абстинентного синдрома.
- Уменьшить частоту *судорожных припадков*, которые иногда приводят к переломам костей. В моей практике был случай, когда у молодой пациентки с алкогольной абстиненцией возник судорожный синдром, который стал причиной ее неудачного падения. В результате она получила перелом основания черепа и умерла от внутримозгового кровоизлияния. А поскольку судорожные припадки без медикаментозной терапии при алкогольной абстиненции наблюдаются часто, их эффективная профилактика особенно актуальна.
- Предупредить развитие *алкогольного делирия*.
- Без медикаментозного лечения абстинентный синдром часто сопровождается *значительным повышением АД, учащенным пульсом и состоянием резко выраженного возбуждения*, а это, в свою очередь, может стать причиной острого инфаркта миокарда, инсульта и других серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые также удается предотвратить с помощью медикаментозной терапии.

Возможности медикаментозной терапии довольно широкие. Алкоголь усиливает действие тормозного ней-