KAPLAN & SADOCK'S POCKET HANDBOOK OF PSYCHIATRIC DRUG TREATMENT

Seventh Edition

Benjamin J. Sadock, M.D.
Menas S. Gregory Professor of Psychiatry
Department of Psychiatry, New York University School of Medicine
Attending Psychiatrist, Tisch Hospital
Attending Psychiatrist, Bellevue Hospital Center
New York, New York

Norman Sussman, M.D.
Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry
New York University School of Medicine
New York, New York

Virginia A. Sadock, M.D.
Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry
New York University School of Medicine
Attending Psychiatrist, Tisch Hospital
Attending Psychiatrist, Bellevue Hospital Center
New York, New York

Consulting Editor
Samoon Ahmad, M.D.
Associate Professor and Attending Physician
Department of Psychiatry
NYU School of Medicine
New York, New York

Wolters Kluwer

Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

РУКОВОДСТВО КАПЛАНА И СЭДОКА ПО МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ В ПСИХИАТРИИ

Перевод с английского
под ред. проф. ***А.С.Аведисовой***

Бенджамин Дж. Сэдок, M.D.
Норман Сассмэн, M.D.
Вирджиния Э. Сэдок, M.D.

2-е издание

Москва
«МЕДпресс-информ»
2022

УДК 615.03:616.89
ББК 52.81:88.4
С97

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 английского: ***Н.А.Зорин***.

Translation from English language edition:
Kaplan & Sadock's Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment
Benjamin J. Sadock, Norman Sussman, Virginia A. Sadock

Сэдок, Бенджамин Дж.
С97 Руководство Каплана и Сэдока по медикаментозному лечению в психиатрии / Бенджамин Дж. Сэдок, Норман Сассмэн, Вирджиния Э. Сэдок ; пер. с англ. под общ. ред. проф. А.С.Аведисовой. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2022. – 480 с. : ил.
ISBN 978-5-907504-36-3

На протяжении почти 25 лет «Руководство Каплана и Сэдока по медикаментозному лечению в психиатрии» является одним из самых авторитетных источников актуальной и легкодоступной информации по всему спектру лекарственной терапии в области психиатрии. Полностью переработанное 7-е (последнее) издание будет востребовано в работе психиатров и других врачей, студентов-медиков, клинических психологов, психиатрических медсестер и других специалистов, оказывающих помощь психически больным.

Издание включает множество новых одобренных FDA лекарственных препаратов, которые классифицируются в соответствии с их фармакологической активностью и механизмом действия, а также обновленную информацию о выборе и использовании лекарств, отражающую как данные последних исследований, так и клинический опыт их применения. Кроме того, справочник включает отдельные новые главы о пищевых добавках и фитопрепаратах, лекарствах, используемых для лечения ожирения, и двигательных расстройствах, вызванных приемом психотропных препаратов.

Данное издание является не просто справочником, а объективным источником современных и постоянно обновляемых знаний, касающихся всех основных аспектов лечения пациентов с психическими расстройствами, представленных в ясной и сжатой форме.

УДК 615.03:616.89
ББК 52.81:88.4

Издательство Wolters Kluwer Health не принимало участия в переводе этого издания и поэтому не несет никакой ответственности за неточности или ошибки перевода.

ISBN 978-1-49638-958-9

© 2019 Published by arrangement with Wolters Kluwer Health Inc., USA

ISBN 978-5-907504-36-3

© Издание на русском языке, перевод на русский язык, оформление, оригинал-макет. Издательство «МЕДпресс-информ», 2021

Предисловие

Представляем 7-е издание «Руководства Каплана и Сэдока по медикаментозному лечению в психиатрии», первое издание которого было опубликовано почти 25 лет назад. За прошедшее время в лечении психических заболеваний произошла революция, вызванная введением в практику психотропных препаратов. Наша книга идет в ногу с этой революцией и содержит сведения о каждом препарате, используемом при лечении психических заболеваний. Она предназначена для психиатров и врачей других специальностей, врачей-резидентов, студентов-медиков, клинических психологов, медицинских сестер психиатрических заведений и других специалистов.

ЦЕЛИ КНИГИ

Эта книга охватывает весь спектр психотропных средств, используемых в клинической практике. Как и в каждом новом издании, все разделы были пересмотрены и обновлены, к ним также добавлены новые. Многие препараты, зарегистрированные FDA для лечения психических расстройств, как выяснилось, обладают благоприятными свойствами, еще не известными в момент их попадания на рынок, поэтому со временем спектр расстройств, при которых их можно применять, расширялся. Для некоторых лекарственных средств обнаружились неизвестные прежде нежелательные явления. Таким образом, сведения о выборе препарата и его использовании обновлялись, отражая данные исследований и клинический опыт. Цель этой книги состоит в том, чтобы ясно и кратко представить эти сведения.

СТРУКТУРА КНИГИ

По возможности сохраняя формат предыдущих изданий, мы классифицируем лекарственные средства согласно их фармакологической активности и механизму действия и не используем такие чрезмерно широкие категории, как «антидепрессанты», «антипсихотические средства», «транквилизаторы» и «стабилизаторы настроения». Например, многие антидепрессанты применяют для лечения тревожных расстройств; некоторые транквилизаторы используются при

депрессии и биполярных расстройствах; препараты всех категорий используются для лечения других состояний, таких как расстройства пищевого поведения, расстройства импульсного контроля и др. Аналогичная структура изложения используется в учебниках по фармакологии, и мы полагаем, что психофармакология, учитывая текущее состояние наших знаний, должна как можно точнее соответствовать этой модели.

КАК ПОЛЬЗОВАТЬСЯ КНИГОЙ

В начале книги читатель найдет таблицу (табл. А), где указан препарат и глава, в которой о нем можно прочитать. Кроме того, в перечне каждый препарат указан отдельно по его международному непатентованному (МНН) и торговому наименованию, а также указан номер страницы, на которой его можно найти. В каждой главе содержится обширная информация, в том числе: (1) химическое название препарата; (2) его формы выпуска и дозы; (3) фармакологическая активность, включая фармакокинетику и фармакодинамику; (4) показания к назначению и клиническое применение; (5) использование у детей, лиц пожилого возраста, беременных и кормящих женщин; (6) нежелательные явления, а также аллергические реакции и (7) лекарственные взаимодействия.

ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ

Мы включили в справочник обновленную главу о пищевых добавках, а также о лекарственных растениях и препаратах из них с психоактивными свойствами, поскольку они пользуются все большей популярностью: многие занимаются самолечением с помощью этих средств. Хотя некоторые из этих средств могут принести пользу, стандарты применения для них не разработаны. Многие пищевые добавки и препараты растительного происхождения исследуются под эгидой Национального центра комплементарной и альтернативной медицины США. Врачам следует учитывать возможность отрицательного воздействия этих средств, а также их взаимодействия с психотропными препаратами.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА

Мы включаем главу по лекарственным средствам, применяемым для лечения ожирения, по двум причинам: многие психотропные средства влияют на метаболизм, приводя к побочному эффекту в виде повышения массы тела. Кроме того, в настоящее время Американская медицинская ассоциация расценивает ожирение как болезнь, которая может сопровождать многие психические расстройства, что следует учитывать психиатрам.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Поскольку применение сильных психотропных препаратов нередко вызывает двигательные расстройства, этой теме посвящена специальная глава. Некоторые двигательные расстройства, такие как поздняя дискинезия при применении нейролептиков, могут сделать человека инвалидом, а такое расстройство, как злокачественный нейролептический синдром, опасно для жизни. Психиатры должны знать, какие препараты дают подобные эффекты, и, назначая их, помнить об опасности. Учитывая вышесказанное, практикующим врачам будет очень полезна эта новая глава.

ментозному лечению в психиатрии» (7-е издание). Она охватывает широкий спектр тем, которые выходят далеко за рамки основных научных положений психофармакологии, идут в ногу с быстрым ростом исследований и знаний в области нейронаук, просвещая новые поколения психиатров. Положите на рабочий стол эту книгу. Она вам пригодится!

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ
А.С.Аведисова

Содержание

Предисловие 6

Предисловие к русскому изданию 9

Благодарности 11

Сокращения 12

Таблица А 16

1. Общие принципы психофармакологии 23

2. Агонисты α_2-адренорецепторов, антагонисты α_1-адренорецепторов 59

3. Антагонисты β-адренорецепторов 70

4. Антихолинергические средства 78

5. Антиконвульсанты 83

6. Антигистаминные средства 98

7. Барбитураты и препараты со сходным механизмом действия . . . 104

8. Бензодиазепины и средства, действующие на ГАМК-рецепторы 115

9. Бупропион 131

10. Буспирон 139

11. Блокаторы кальциевых каналов 144

12. Карбамазепин и окскарбазепин 149

13. Ингибиторы холинэстеразы и мемантин 160

14. Дисульфирам и акампросат 169

15. Агонисты дофаминовых рецепторов и предшественник дофамина 175

16. Антипсихотики первого поколения 184

17. Ламотриджин 210

18. Литий 215

19. Агонисты мелатониновых рецепторов 238

20. Миртазапин 245

21. Ингибиторы моноаминоксидазы 249
22. Нефазодон и тразодон 260
23. Агонисты опиоидных рецепторов 269
24. Антагонисты опиоидных рецепторов 281
25. Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 292
26. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина 299
27. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина 309
28. Антипсихотики второго поколения 339
29. Симпатомиметики 372
30. Тиреоидные гормоны 389
31. Три- и тетрациклические антидепрессанты 394
32. Вальпроат 408
33. Пищевые добавки и лечебное питание 419
34. Препараты для снижения массы тела 446
35. Лекарственные двигательные расстройства 459
Об авторах 473

Таблица А

Алфавитный указатель препаратов по их международному непатентованному наименованию

МНН	Торговое название	Название главы	Номер главы
Азенапин	Сафрис	Антипсихотики второго поколения	28
Акампросат	Кампрал	Дисульфирам и акампросат	14
Алпразолам	Ксанакс	Бензодиазепины и средства, действующие на ГАМК-рецепторы	8
Амантадин	Симметрел	Агонисты дофаминовых рецепторов и предшественник дофамина	15
Амитриптилин	Элавил, Эндеп	Три- и тетрациклические антидепрессанты	31
Амлодипин	Лотрел, Норваск	Блокаторы кальциевых каналов	11
Амобарбитал	Амитал	Барбитураты и средства со сходным механизмом действия	7
Амоксапин	Асендин	Три- и тетрациклические антидепрессанты	31
Апоморфин	Apokyn	Агонисты дофаминовых рецепторов и предшественник дофамина	15
Апробарбитал	Alurate	Барбитураты и средства со сходным механизмом действия	7
Арипипразол	Абилифай	Антипсихотики второго поколения	28
Армодафинил	Nuvigil	Симпатомиметики	29
Атенолол	Тенормин	Антагонисты β-адренорецепторов	3
Атомоксетин	Страттера®	Симпатомиметики	29
Ацебутолол	Сектрал	Антагонисты β-адренорецепторов	3
Барбитал	Веронал	Барбитураты и средства со сходным механизмом действия	7
Бензтропин	Когентин	Антихолинергические средства	4
Бензфетамин	Didrex	Симпатомиметики	29
Бипериден	Акинетон®	Антихолинергические средства	4
Бромокриптин	Парлодел®	Агонисты дофаминовых рецепторов и предшественник дофамина	15
Бупренорфин	Buprenex	Агонисты опиоидных рецепторов	23
Бупропион	Wellbutrin, Zyban	Бупропион	9
Буспирон	Спитомин	Буспирон	10
Вальпроат натрия	Депакин	Вальпроат	32
Варденафил	Левитра®	Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5	25

МНН	Торговое название	Название главы	Номер главы
Венлафаксин	Эффексон	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	26
Верапамил	Calan, Изоптин®	Блокаторы кальциевых каналов	11
Вортиоксетин	Бринтелликс	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	27
Габапентин	Нейронтин®	Антиконвульсанты	5
Галантамин	Реминил®	Ингибиторы холинэстеразы и мемантин	13
Галоперидол	Haldol	Антипсихотики первого поколения	16
Гидроксизин	Атаракс	Антигистаминные средства	6
Гидроморфон	Дилаудид	Агонисты опиоидных рецепторов	23
Гуанфацин	Tenex, Intuniv	Агонисты α_2-адренорецепторов, антагонисты α_1-адренорецепторов	2
Дезипрамин	Norpramin, Pertofrane	Три- и тетрациклические антидепрессанты	31
Дексметилфенидат	Focalin	Симпатомиметики	29
Декстроамфетамин	Dexedrine, Dextrostat	Симпатомиметики	29
Декстроамфетамин/амфетамин	Adderall	Симпатомиметики	29
Диазепам	Реланиум	Бензодиазепины и средства, действующие на ГАМК-рецепторы	8
Дивалпроекс	Depakote	Вальпроат	32
Диэтилпропион	Tenuate	Симпатомиметики	29
Дисульфирам	Антабус	Дисульфирам и акампросат	14
Дифенгидрамин	Димедрол	Антигистаминные средства	6
Доксепин	Adapin, Sinequan	Три- и тетрациклические антидепрессанты	31
Донепезил	Aricept	Ингибиторы холинэстеразы и мемантин	13
Дроперидол	Inapsine	Антипсихотики первого поколения	16
Дулоксетин	Симбалта®	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	26
Залеплон	Соната® Адамед	Бензодиазепины и средства, действующие на ГАМК-рецепторы	8
Зипрасидон	Зелдокс, Зипсила	Антипсихотики второго поколения	28
Золпидем	Ambien	Бензодиазепины и средства, действующие на ГАМК-рецепторы	8
Зонисамид	Зонегран®	Антиконвульсанты	5

МНН	Торговое название	Название главы	Номер главы
Изокарбоксазид	Марплан	Ингибиторы моноаминоксидазы	21
Илоперидон	Фанарт	Антипсихотики второго поколения	28
Имипрамин	Тофранил	Три- и тетрациклические антидепрессанты	31
Ирбесартан	Авапро	Литий	18
Исрадипин	ДинаЦирк	Блокаторы кальциевых каналов	11
Йохимбин	Yocon	Агонисты α_2-адренорецепторов, антагонисты α_1-адренорецепторов	2
Карбамазепин	Тегретол	Карбамазепин и окскарбазепин	12
Карбидопа	Lodosyn	Агонисты дофаминовых рецепторов и предшественник дофамина	15
Квазепам	Doral	Бензодиазепины и средства, действующие на ГАМК-рецепторы	8
Кветиапин	Сероквель®	Антипсихотики второго поколения	28
Клозапин	Азалептин, Лепонекс	Антипсихотики второго поколения	28
Кломипрамин	Анафранил®	Три- и тетрациклические антидепрессанты	31
Клоназепам	Клонопин	Бензодиазепины и средства, действующие на ГАМК-рецепторы	8
Клонидин	Клофелин	Агонисты α_2-адренорецепторов, антагонисты α_1-адренорецепторов	2
Клоразепат	Транксен	Бензодиазепины и средства, действующие на ГАМК-рецепторы	8
Лабеталол	Normodyne, Trandate	Антагонисты β-адренорецепторов	3
Ламотриджин	Ламиктал	Ламотриджин	17
Леветирацетам	Кеппра®	Антиконвульсанты	5
Леводопа	Ларадопа	Агонисты дофаминовых рецепторов и предшественник дофамина	15
Левометадил	ORLAAM	Агонисты опиоидных рецепторов	23
Левомилнципран	Фетзима	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	26
Левотироксин	Левоксин, Левотроид, Синтроид	Тиреоидные гормоны	30
Лиздексамфетамин	Vyvance	Симпатомиметики	29
Лиотиронин	Cytomel	Тиреоидные гормоны	30
Литий	Eskalith, Lithobid, Lithonate	Литий	18

1 Общие принципы психофармакологии

ВВЕДЕНИЕ

Существуют три взаимозаменяемых термина, которые обозначают лекарственные средства, предназначенные для лечения психических расстройств: психотропные, психоактивные и психиатрические препараты. Традиционно эти вещества делятся на 4 группы: (1) антипсихотические препараты, или нейролептики, применяемые для лечения психозов, (2) антидепрессанты, используемые для лечения депрессии, (3) антиманиакальные препараты, или стабилизаторы настроения, применяемые для лечения биполярного расстройства, и (4) противотревожные препараты, или анксиолитики, используемые при лечении тревожных состояний (в высоких дозах анксиолитики являются также эффективными гипнотиками). Однако такая классификация не вполне обоснованна по следующим причинам:

1. Многие лекарственные средства одного класса используются для лечения расстройств, для которых они ранее не предназначались. Например, большинство антидепрессантов также используется для лечения широкого спектра тревожных расстройств.
2. Препараты, предназначавшиеся для лечения шизофрении, такие как антипсихотики второго поколения (АВП), также показаны при биполярном расстройстве и, по-видимому, обладают некоторой антидепрессивной активностью.
3. Препараты всех четырех групп используются для коррекции таких симптомов и расстройств, как инсомния, расстройства приема пищи, поведенческие нарушения, связанные с деменцией, и расстройства импульсного контроля.
4. Такие препараты, как клонидин (Клофелин), пропранолол (Индерал), верапамил (Изоптин), модафинил (Провигил) и габапентин (Нейронтин), эффективны при многих психических расстройствах, но плохо укладываются в традиционную классификацию лекарственных средств.

5. Некоторые описательные психофармакологические термины выбраны произвольно, и их значения перекрываются. Например, анксиолитики снижают тревогу, седативные средства оказывают успокаивающее или расслабляющее действие, гипнотики вызывают сон. Однако большинство анксиолитиков действуют как седативные средства и в высоких дозах могут использоваться в качестве гипнотиков, а все гипнотики в малых дозах могут использоваться для седации в дневное время.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В этой книге используется классификация, в которой каждый препарат рассматривается в соответствии с его фармакологической группой. Каждый препарат описывается с точки зрения его фармакологического действия, включая фармакодинамику и фармакокинетику. Также рассматриваются показания, противопоказания, лекарственные взаимодействия и нежелательные явления (НЯ).

В таблице А (см. с. 16) для каждого психотропного препарата указано МНН, торговое название и номер главы, в которой он обсуждается.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Клинический эффект препарата определяется главным образом его фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Говоря упрощенно, фармакокинетика описывает то, *что организм делает с препаратом*, а фармакодинамика – то, *что препарат делает с организмом*. Фармакокинетические параметры отражают *всасывание*, *распределение*, *метаболизм* и *выведение* препарата из организма. Фармакодинамические показатели служат количественным критерием *действия* препарата на клетки головного мозга и другие ткани организма.

Фармакокинетика

Всасывание. Лекарственные средства попадают в головной мозг через кровоток. После приема внутрь препараты растворяются в жидкой среде желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – в зависимости от их растворимости в жирах, pH в ЖКТ, моторики ЖКТ и площади его поверхности, – после чего всасываются в кровь.

4 Антихолинергические средства

ВВЕДЕНИЕ

Антихолинергические средства блокируют присоединение ацетилхолина к соответствующему рецептору и тем самым блокируют его эффекты. В психиатрии антихолинергические средства используются прежде всего для коррекции лекарственных двигательных расстройств, чаще всего паркинсонизма или острой дистонии, вызванной нейролептиками, а также постурального тремора. Кроме того, антихолинергические средства широко применяются для лечения бронхиальной астмы и укачивания.

АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Фармакокинетика и фармакодинамика

Все антихолинергические препараты после приема внутрь хорошо всасываются в ЖКТ. Все они достаточно липофильны для проникновения в ЦНС. После приема внутрь пиковая концентрация в плазме тригексифенидила (Циклодол) и бензтропина* (Cogentin) достигается через 2–3 ч, продолжительность их действия составляет 1–12 ч. Бензтропин одинаково быстро усваивается как при внутримышечном, так и при внутривенном введении, но последний путь предпочтительнее из-за более низкого риска НЯ.

Все шесть антихолинергических препаратов, перечисленные в этой главе (табл. 4.1), блокируют м-холинорецепторы; бензтропин также имеет некоторые антигистаминергические свойства. Ни один из применяемых в психиатрии антихолинергических препаратов не действует на н-холинорецепторы. Стимулирующее действие наиболее выражено у тригексифенидила (возможно, за счет влияния на дофаминергические нейроны), а наименее – у бензтропина, обладающего вследствие этого наименьшим потенциалом злоупотребления.

---

* В РФ не зарегистрирован. – *Примеч. ред.*

Таблица 4.1

Антихолинергические средства

МНН	Торговое название	Формы для приема внутрь	Инъекционные формы	Обычная суточная доза[a]	Доза при внутримышечном или внутривенном введении[b]
Бензтропин	Cogentin	Таблетки: 0,5; 1, 2 мг	1 мг/мл	1–4 мг 1–3 раза	1–2 мг
Бипериден	Akineton	Таблетки 2 мг	5 мг/мл	2 мг 1–3 раза	2 мг
Орфенадрин	Norflex, Disipal	Таблетки 100 мг	30 мг/мл	50–100 мг 3 раза	60 мг вводить в/в в течение 5 мин
Процикли-дина гидрохлорид	Kemadrin	Таблетки 5 мг	–	2,5–5 мг 3 раза	–
Тригексифенидил	Циклодол	Таблетки: 2 и 5 мг Эликсир 2 мг/5 мл		2–5 мг 2–4 раза	
Этопропазин	Parsidol	Таблетки: 10; 50 мг		50–100 мг 1–3 раза	–

[a] При пероральном приеме.
[b] Используется кратковременно.

Показания к применению

Основное показание для использования антихолинергических средств в психиатрической практике – *паркинсонизм, вызванный нейролептиками*, для которого характерны тремор, ригидность, симптом «зубчатого колеса», брадикинезия, гиперсаливация, сгорбленная поза («поза просителя») и семенящая походка. Все доступные антихолинергические средства одинаково эффективны при этой симптоматике. Паркинсонизм, вызванный нейролептиками, чаще всего развивается у пожилых людей, особенно при применении сильнодействующих АПП, например галоперидола. Осложнения обычно возникают после 2–3 нед. лечения. Частота паркинсонизма, вызванного нейролептиками, уменьшилась с появлением АВП, антагонистов серотониновых и дофаминовых рецепторов.

Другое показание для антихолинергических средств – острая дистония, вызванная нейролептиками, которая чаще всего развивается у лиц молодого возраста. Синдром нередко возникает на ранних ста-

диях лечения (отсюда его второе название – ранняя дискинезия); его появление обычно связывают с применением сильнодействующих АПП (например, галоперидола). Чаще всего страдают мышцы шеи, языка, лица и спины. Антихолинергические средства эффективны как для краткосрочного лечения, так и профилактики острой дистонии.

Акатизия проявляется субъективной и объективной неусидчивостью, а также тревогой и ажитацией. Хотя попытка применить при акатизии антихолинергические средства оправданна, в целом они считаются не столь эффективными, как β-адреноблокаторы, бензодиазепины и клонидин (Клофелин).

Меры предосторожности и нежелательные явления

НЯ при применении антихолинергических средств обусловлены блокадой м-холинорецепторов. Антихолинергические препараты должны с осторожностью использоваться у пациентов с гипертрофией простаты, задержкой мочи и закрытоугольной глаукомой. Возможно злоупотребление антихолинергическими препаратами (в особенности тригексифенидилом) из-за их умеренно выраженной способности повышать настроение.

Самое серьезное осложнение терапии антихолинергическими средствами – это антихолинергический синдром (интоксикация). Он проявляется бредом, комой, судорогами, ажитацией, галлюцинациями, тяжелой гипотензией, наджелудочковой тахикардией, а также периферическими симптомами (мидриаз, сухость и/или покраснение кожных покровов, гипертермия и ослабление кишечных шумов). Лечение нужно начинать с немедленной отмены всех антихолинергических препаратов. Для диагностики и лечения антихолинергического синдрома применяется физостигмин (Antilirium, Eserine), ингибитор холинэстеразы, в дозе 1–2 мг в/в (1 мг каждые 2 минуты) или в/м каждые 30 или 60 минут. Поскольку физостигмин сам может вызвать тяжелую гипотензию и бронхоспазм, его можно применять только в серьезных случаях и только при наличии возможности для кардиомониторинга и реанимации.

Применение при беременности и кормлении грудью

Риск при использовании антихолинергических препаратов во время беременности и кормления грудью не доказан. Тем не менее следует

34

Препараты для снижения массы тела

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение стало распространенной проблемой у лиц с психическими расстройствами; оно возникает либо в результате недостаточной заботы о себе, либо в качестве побочного эффекта психотропных препаратов. Ожирение не только отрицательно влияет на самооценку, но и может вызвать или усугубить такие заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и гиперлипидемия. При выборе лекарственных средств необходимо учитывать их влияние на массу тела и регуляцию уровня глюкозы. К сожалению, за редким исключением, большинство психотропных препаратов, используемых для лечения расстройств настроения, тревожных расстройств и психозов, связаны со значительным риском увеличения массы тела в качестве побочного эффекта, что служит частой причиной отказа от их приема или прекращения лечения. По этой и другим причинам важно, чтобы врачи были хорошо осведомлены о стратегиях коррекции набора массы тела, индуцированного лекарственными средствами, и лечения ожирения в целом.

Стандартная рекомендация по снижению массы тела заключается в согласованных изменениях питания и регулярной физической активности. Для психиатрических пациентов это может быть непросто, так как психическое расстройство способно затруднить соблюдение режима. Кроме того, физиологическое воздействие некоторых психотропных препаратов на регуляцию чувства сытости и метаболизм трудно, если не невозможно, преодолеть только с помощью диеты и физических упражнений. Поэтому для похудения могут потребоваться лекарственные средства, отпускаемые по рецепту.

Рассматриваемые в этом разделе препараты можно подразделить на две категории: (1) препараты, зарегистрированные FDA как «таблетки для похудения», и (2) препараты с основными показаниями, не имеющими отношения к потере массы тела, но которые вызывают таковую в качестве побочного эффекта.

ПРЕПАРАТЫ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ FDA ДЛЯ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА

В инструкциях по применению всех препаратов, зарегистрированных FDA в качестве снижающих массу тела, специально указано, что они предназначены быть дополнением к малокалорийной диете и усиленной физической активности для длительного управления массой тела у взрослых с исходным индексом массы тела (ИМТ) от 30 кг/м^2 (ожирение) или от 27 кг/м^2 (избыточная масса тела), при наличии хотя бы одной сопутствующей болезни, связанной с ожирением: артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа или дислипидемии.

Фентермин

Фентермина гидрохлорид – это симпатомиметический амин с фармакологической активностью, аналогичной амфетаминам. Он одобрен как краткосрочное дополнение к режиму снижения массы тела, но на самом деле многие пациенты употребляют его длительно. Как и все симпатомиметики, фентермина гидрохлорид противопоказан при распространенном атеросклерозе, сердечно-сосудистых заболеваниях, умеренной или выраженной артериальной гипертензии, гипертиреозе, гиперчувствительности или идиосинкразии к симпатомиметическим аминам в анамнезе, ажитации и глаукоме.

Препарат следует с осторожностью назначать больным, злоупотреблявшим в прошлом ПАВ. Прием фентермина совместно с ИМАО или в течение 14 дней после их отмены может вызвать гипертонический криз. Использование фентермина вместе с измененным режимом питания у больных сахарным диабетом может изменить потребность в инсулине. Фентермин способен ослаблять гипотензивное действие гуанетидина. Фентермин противопоказан во время беременности. Исследований фентермина на предмет возможной канцерогенности, мутагенности или нарушения фертильности не проводилось.

Принимать фентермин нужно 1 раз в сутки натощак, перед завтраком. Таблетки можно разломить или разрезать пополам, но не следует раздавливать. Чтобы не нарушить нормальный режим сна, препарат необходимо принимать в начале дня. Если вы принимаете более одной дозы в сутки, последнюю дозу следует принимать при-

35 Лекарственные двигательные расстройства

ВВЕДЕНИЕ

Двигательные расстройства могут быть обусловлены использованием психотропных препаратов, чаще всего – блокаторов дофаминовых D_2-рецепторов. Патологические движения могут возникнуть при приеме и других лекарственных средств, в том числе некоторых широко используемых препаратов, которые тормозят обратный захват серотонина. Иногда бывает трудно определить, представляют ли аномальные движения связанное с терапией НЯ или симптом основного расстройства. Например, тревога может напоминать акатизию, а резкая отмена алкоголя или бензодиазепина может вызвать тремор. Американская психиатрическая ассоциация решила сохранить термин *нейролептики* при обсуждении побочных эффектов лекарственных средств, используемых для лечения психоза, АПП и АВП. Обоснование для дальнейшего использования этого термина в том, что он изначально использовался для описания склонности этих препаратов вызывать аномальные движения. Врачебная тактика зависит от конкретного препарата и типа двигательных нарушений.

Наиболее распространенные двигательные расстройства, вызываемые нейролептиками, – это паркинсонизм, острая дистония и острая акатизия. Злокачественный нейролептический синдром представляет собой опасное для жизни и трудно диагностируемое состояние. Поздняя дискинезия относится к поздним побочным эффектам нейролептиков. Она может быть необратимой; однако последние данные показывают, что поздняя дискинезия, вызванная АПП, хотя и остается серьезным и инвалидизирующим синдромом, менее опасна, чем считалось ранее. Новые нейролептики, АВП, блокируют дофаминовые рецепторы в гораздо меньшей степени и, как предполагают, с меньшей вероятностью вызывают перечисленные двигательные расстройства. Тем не менее риск сохраняется, и при назначении АВП тоже необходимо проявлять бдительность.

В таблице 35.1 перечислены препараты, вызывающие двигательные расстройства, и их влияние на соответствующие нейрорецепторы.

Лекарственный паркинсонизм

Диагностика и клинические проявления. Проявления паркинсонизма, индуцированного нейролептиками и другими препаратами, включают напряжение мышц (восковая ригидность), ригидность по типу «зубчатого колеса», шаркающую походку, сгорбленную позу и слюнотечение. Тремор по типу «скатывания пилюль», типичный для болезни Паркинсона, встречается редко. Обычно наблюдается размеренный крупноразмашистый тремор, похожий на эссенциальный. Еще одним проявлением нейролептического паркинсонизма служит так называемый *синдром кролика* – тремор, охватывающий губы и околоротовые мышцы; он с большей вероятностью, чем другие виды тремора, возникает на поздних стадиях.

Эпидемиология. Паркинсонизм обычно проявляется в течение 5–90 дней после начала терапии нейролептиками. Хотя это расстройство может развиться в любом возрасте, наибольшему риску подвержены пациенты пожилого возраста и женщины.

Этиология. Причиной нейролептического паркинсонизма служит блокада D_2-рецепторов в хвостатом ядре, в котором оканчиваются волокна нигростриарного пути. Вызывать эти симптомы могут все нейролептики, особенно высокоактивные препараты со слабыми холинолитическими свойствами, в первую очередь – галоперидол.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальный диагноз проводится с болезнью Паркинсона, другими органическими причинами паркинсонизма, депрессией, которая тоже может сопровождаться похожими симптомами. Снижение психомоторной активности и маскообразное лицо могут быть признаками как депрессии, так и болезни Паркинсона.

Лечение. Паркинсонизм можно лечить антихолинергическими средствами, бензтропином (Cogentin), амантадином (Мидантан) или дифенгидрамином (Димедрол) (табл. 35.2). Антихолинергические препараты необходимо отменить через 4–6 нед., чтобы оценить, развилась ли толерантность к паркинсонизму. Около половины пациентов с нейролептическим паркинсонизмом нуждаются в постоянном приеме антихолинергических препаратов. Даже после отмены ней-

Таблица 35.1

Некоторые препараты, вызывающие двигательные нарушения, и их влияние на соответствующие нейрорецепторы

Класс (подкласс) препаратов	МНН (торговое название)	Блокада D_2-рецепторов	Блокада 5-HT_2-рецепторов	Блокада м-холинорецепторов
Нейролептики				
Алифатические производные фенотиазина	Хлорпромазин (Аминазин)	Низкая	Высокая	Высокая
Пиперидиновые производные фенотиазина	Тиоридазин (Меллерил)	Низкая	Средняя	Высокая
	Мезоридазин (Serentil)	Низкая	Средняя	Высокая
Пиперазиновые производные фенотиазина	Трифлуоперазин (Стелазин)	Средняя	Средняя	Средняя
	Флуфеназин (Модитен депо)	Высокая	Низкая	Низкая
	Перфеназин (Этаперазин)	Высокая	Средняя	Низкая
Тиоксантены	Тиотиксен (Navane)	Высокая	Средняя	Низкая
	Хлорпротиксен (Труксал)	Средняя	Высокая	Средняя
Производные дибензоксазепина	Локсапин (Loxitane)	Средняя	Высокая	Низкая
Бутирофеноны	Галоперидол	Высокая	Низкая	Низкая
	Дроперидол	Высокая	Средняя	–
Производные дифенилбутилпиперидина	Пимозид (Орап)	Высокая	Средняя	Низкая
Дигидроиндолоны	Молиндон (Moban)	Средняя	Низкая	Низкая
Производные дибензодиазепина	Клозапин (Азалептин)	Низкая	Высокая	Высокая
Производные бензизоксазола	Рисперидон (Рисполепт)	Высокая	Высокая	Низкая
Производные тиенобензодиазепина	Оланзапин (Зипрекса®)	Низкая	Высокая	Высокая
Производные дибензотиазепина	Кветиапин (Сероквель®)	Низкая/средняя	Низкая/средняя	Низкая
Производные бензизотиазолинона	Зипрасидон (Зелдокс)	Средняя	Высокая	Низкая
Хинолоны	Арипипразол (Абилифай)	Высокая (частичный агонист)	Высокая	Низкая

Таблица 35.1 (*окончание*)

Класс (подкласс) препаратов	МНН (торговое название)	Блокада D_2-рецепторов	Блокада 5-HT_2-рецепторов	Блокада м-холинорецепторов
Не нейролептики				
Стабилизаторы настроения	Литий (Eskalith)	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
Противосудорожные средства		Низкая	Низкая	Низкая
Антидепрессанты		Низкая (кроме амоксапина)	Различная	Различная
Противорвотные средства	Прохлорперазин (Compazine)	Высокая	Средняя	Низкая
	Метоклопрамид (Реглан®)	Высокая	Высокая	–

D_2 – дофаминовые рецепторы типа 2; 5-HT_2 – серотониновые рецепторы типа 2.
Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, et al. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2001.

ролептиков симптомы паркинсонизма могут сохраняться до 2 нед., а у пожилых больных – до 3 мес. У таких больных после отмены нейролептика можно продолжать лечение антихолинергическими препаратами до полного разрешения симптомов паркинсонизма.

Злокачественный нейролептический синдром

Диагностика, клинические проявления. Злокачественный нейролептический синдром представляет собой опасное для жизни осложнение, которое может возникнуть на любом этапе лечения нейролептиками. К двигательным и поведенческим симптомам относят мышечную ригидность и дистонию, акинезию, мутизм, оглушение или ажитацию. Вегетативные симптомы следующие: гипертермия, потливость, повышение ЧСС и АД. Лабораторные изменения включают лейкоцитоз, повышение активности креатинфосфокиназы, печеночных ферментов, концентрации миоглобина в плазме и появление миоглобинурии, которая иногда приводит к почечной недостаточности.

Эпидемиология. Злокачественный нейролептический синдром развивается примерно у 0,01–0,02% пациентов, получающих ней-

Таблица 35.2

Препараты для лечения экстрапирамидных расстройств

МНН	Торговое название	Обычная суточная доза	Показания
Антихолинергические средства			
Бензтропин	Cogentin	Внутрь 0,5–2 мг 3 раза в сутки; в/м или в/в по 1–2 мг	Острая дистония, паркинсонизм, акинезия, акатизия
Бипериден	Акинетон®	Внутрь 2–6 мг 3 раза в сутки; в/м или в/в по 2 мг	
Проциклидин	Kemadrin	Внутрь 2,5–5 мг 2–4 раза в сутки	
Тригексифенидил	Циклодол, Паркопан	Внутрь 2–5 мг 3 раза в сутки	
Орфенадрин	Norflex, Disipal	Внутрь 50–100 мг 2–4 раза в сутки; в/в 60 мг	«Синдром кролика»
Антигистаминные средства			
Дифенгидрамин	Димедрол	Внутрь 25 мг 4 раза в сутки; в/м или в/в по 25 мг	Острая дистония, паркинсонизм, акинезия, «синдром кролика»
Амантадин	Мидантан	Внутрь 100–200 мг 2 раза в сутки	Паркинсонизм, акинезия, «синдром кролика»
Антагонисты β-адренорецепторов			
Пропранолол	Индерал	Внутрь 20–40 мг 3 раза в сутки	Акатизия, тремор
Антагонисты α-адренорецепторов			
Клонидин	Клофелин	Внутрь 0,1 мг 3 раза в сутки	Акатизия
Бензодиазепины			
Клоназепам	Ривотрил	Внутрь 1 мг 2 раза в сутки	Акатизия, острая дистония
Лоразепам	Лорафен	Внутрь 1 мг 3 раза в сутки	
Буспирон	Спитомин	Внутрь 20–40 мг 4 раза в сутки	Поздняя дискинезия
Витамин Е	–	Внутрь 1200–1600 МЕ/сут.	Поздняя дискинезия

МЕ – международные единицы.

ролептики. Мужчины страдают чаще, чем женщины, а молодые люди – чаще, чем пожилые. Летальность может достигать 10–20%, а в случае использования депо-форм нейролептиков – даже выше.

Течение и прогноз. Клиническая картина разворачивается обычно в течение 24–72 ч; без лечения синдром длится 10–14 дней. Злокачественный нейролептический синдром часто диагностируется

с запозданием, поскольку нарастающую эмоциональную отстраненность или ажитацию вначале ошибочно расценивают как признак утяжеления психоза.

Лечение. Основная задача – это поддержание жизненно важных функций. Из лекарственных средств часто применяются дантролен (Dantrium) и бромокриптин (Парлодел®), хотя иногда используется амантадин (Мидантан). Бромокриптин и амантадин служат прямыми антагонистами АПП и могут преодолевать вызванную нейролептиками блокаду дофаминовых рецепторов. Чтобы снизить вероятность злокачественного нейролептического синдрома, следует назначать минимальные эффективные дозы нейролептиков. Наибольшую опасность представляют высокоактивные препараты, такие как галоперидол. Нейролептики с антихолинергическими свойствами вызывают злокачественный нейролептический синдром реже. Для лечения злокачественного нейролептического синдрома среди прочего используется ЭСТ. Данные о лечении злокачественного нейролептического синдрома суммированы в таблице 35.3.

Острая дистония

Диагностика, клинические проявления. Дистонии – кратковременные или продолжительные сокращения мышц, которые приводят к явно аномальным движениям или позам, включая окуломоторные нарушения, протрузии языка, судорожное сжимание челюстей, кривошею, гортанно-фарингеальную дистонию, а также дистонические позиции конечностей и туловища. Другие дистонии включают блефароспазм и глоссофарингеальную дистонию; последняя приводит к дизартрии, дисфагии и даже затруднению дыхания, что может вызвать цианоз. Дети особенно склонны к опистотонусу (тоническому сокращению мышц спины и шеи с запрокидыванием головы и вытягиванием конечностей), сколиозу, лордозу и непреодолимой потребности корчиться. Дистония может быть болезненной и пугающей и часто приводит к отказу от назначенного лечения.

Эпидемиология. Острая дистония обычно развивается в начале терапии нейролептиками, чаще у мужчин, у пациентов моложе 30 лет, а также у тех, кто получает высокие дозы высокоактивных препаратов.

Этиология. Хотя острая дистония чаще случается при внутримышечном введении высокоактивных АПП, она может возникнуть

Таблица 35.3

Лечение злокачественного нейролептического синдрома

Вмешательство	Доза	Эффективность (в реальных условиях)
Амантадин	200–400 мг/сут. внутрь в несколько приемов	Эффективен в самостоятельном виде и в комбинациях; снижает летальность
Бромокриптин	2,5 мг внутрь 2–3 раза в сутки, максимальная доза 45 мг/сут.	Летальность снижается как при монотерапии бромокриптином, так и при комбинировании его с другими средствами
Леводопа/карбидопа	Леводопа 50–100 мг/сут. в/в в виде непрерывной инфузии	Описаны случаи резкого улучшения
Электросудорожная терапия	Есть данные о хороших результатах ЭСТ как с одно-, так и с двусторонним наложением электродов. Положительные результаты удавалось получить уже после 3 сеансов	Эффективна при неудаче медикаментозной терапии; может воздействовать и на психическое расстройство
Дантролен	1 мг/кг/сут. в/в в течение 8 дней, затем внутрь в течение 7 дней	Улучшение наступает за считаные минуты или часы; можно использовать в самостоятельном виде и в комбинации с другими средствами
Бензодиазепины	1–2 мг в/м в качестве пробной дозы; если есть эффект, переходят на прием внутрь. Показаны при наличии в клинике исходного расстройства кататонических симптомов	Есть сообщения об эффективности в случаях, когда другие препараты не дали эффекта
Поддержка жизненно важных функций	Инфузионная терапия, охлаждающие одеяла, пакеты со льдом, клизма со льдом, ингаляции кислорода, жаропонижающие средства	Часто эффективна в качестве первого этапа лечения в начале эпизода

Davis JM, Caroff SN, Mann SC. Treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann*. 2000;30:325–331.

при лечении любыми нейролептиками. Механизм ее развития связан с дофаминергической гиперактивностью в базальных ганглиях при падении концентрации препарата в ЦНС, которое возникает перед приемом очередной дозы нейролептика.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальный диагноз должен проводиться с судорогами и поздней дискинезией.

Течение и прогноз. Поскольку выраженность дистонии колеблется самопроизвольно и после подбадривания состояние пациента нередко улучшается, у врача может возникнуть ложное впечатление