

УКРАИНСКАЯ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
УКРАИНСКИЙ НИИ СОЦИАЛЬНОЙ И СУДЕБНОЙ ПСИХИАТРИИ И
НАРКОЛОГИИ

ОСНОВЫ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

ПОСОБИЕ

Под редакцией
чл.-корр. Крымской АН,
доктора медицинских наук,
профессора О.Г.Сиропятова

Киев-2007

**Наталия Александровна Дзеружинская
Олег Геннадьевич Сыропятов
Елена Игоревна Аладышева
Основы психофармакотерапии:
пособие для врачей**

Текст предоставлен правообладателем

http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=3133605

Основы психофармакотерапии: Пособие /О. Г. Сыропятов, Н. А. Дзеружинская, Е. И. Аладышева и др.; Под ред. академика КАН, д. м.н., профессора О. Г. Сыропятова: Наук. Світ; Киев; 2007

ISBN 978-966-675-519-6

Аннотация

Пособие предназначено для практикующих врачей – психиатров, врачей общей медицинской практики и военных врачей. Пособие содержит основные положения психофармакотерапии и предназначено для обучения врачей на курсах специализации по психиатрии, а также может быть использовано при тематическом усовершенствовании по психофармакотерапии и семейной медицине.

Содержание

Список сокращений	4
Раздел I. Психофармакологическая пропедевтика	6
Введение	6
Глава 1.1. Классификация психофармакологических средств и общие принципы терапии	8
Глава 1.2. Принципы лечения антипсихотическими лекарственными средствами (нейролептиками)	12
Типичные терапевтические ситуации при лечении шизофрении	23
Критерии диагностики паркинсонизма, вызванного приемом нейролептиков	26
Критерии диагностики острой дискинезии, вызванной приемом нейролептиков	26
Критерии диагностики острой акатизии, вызванной приемом нейролептиков	27
Критерии диагностики нейролептической поздней дискинезии	27
Клинические проявления гиперпролактинемии	27
Глава 1.3. Антидепрессанты. принципы лечения антидепрессантами	31
Введение	31
1.3.1 Трициклические антидепрессанты (ТЦА)	32
1.3.2 Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	39
Конец ознакомительного фрагмента.	42

**Олег Геннадьевич Сыропятов, Наталия
Александровна Дзеружинская,
Елена Игоревна Аладышева
Основы психофармакотерапии:
пособие для врачей**

Список сокращений

МКБ-10 Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МАО моноаминооксидаза
МАО – А моноаминооксидаза типа А
ЦНС Центральная нервная система
ГАМК гамма – аминomásляная кислота
ВОЗ Всемирная Организация Здравоохранения
ИМАО Ингибиторы моноаминооксидазы
СИОЗС селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ЭПС экстрапирамидный синдром
5НТ серотониновые рецепторы
D дофаминовые рецепторы
А (α) альфа – адренергические рецепторы
Н гистаминовые рецепторы
М мускариновые рецепторы
ТЦА трициклические антидепрессанты
АТФ, аденозинтрифосфорная кислота
АДФ аденозиндифосфорная кислота
цАМФ циклоаденозинмонофосфорная кислота
РНК рибонуклеиновая кислота
ГЭБ гематоэнцефалический барьер

Посвящается памяти коллеги, рыцаря науки, доктора медицинских наук Валентина Борисовича Литвинова



Литвинов Валентин Борисович, родился 6 июля 1935 года в Киеве. В 1960 году окончил Киевский медицинский институт им. А. А. Богомольца. С 1960 по 1962 гг. работал врачом – ординатором в Черкасской областной психоневрологической больнице.

Научно – практическая деятельность В. Б. Литвинова связана с психиатрией, психофармакологией, психотоксикологией и наркологией. С 1962 года по 1991 год – аспирант, младший научный сотрудник, старший научный сотрудник (руководитель научной группы по психотоксикологии), главный научный сотрудник Института фармакологии и токсикологии АМН Украины, доктор медицинских наук.

С 1991 по 1992 годы заместитель директора по научной работе Научно – исследовательского института народной медицины Ассоциации народной медицины МЗ Украины. С 1992 по 1994 годы – советник по медицинским вопросам представителя Президента Украины в Московском районе г. Киева.

С 1994 по 1999 годы – заместитель Председателя, главный научный сотрудник Комитета по контролю за наркотиками, главный научный сотрудник Фармакологического комитета МЗ Украины.

С 2000 по 2006 годы работал в Украинском научно – исследовательском институте социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины главным научным сотрудником отдела медико – социальных проблем терапии психических расстройств и руководителем лаборатории биохимии и патофизиологии зависимых состояний отдела проблем наркологии.

Основная направленность научной деятельности состояла в изучении проблем экспериментальной и клинической психиатрии и наркологии, а также психофармакотерапии. В. Б. Литвиновым опубликовано около 200 научных работ, получено 12 свидетельств об изобретениях и инновациях. Соавтор лекарственных препаратов: алоксим, корвалдин и др.

Раздел I. Психофармакологическая пропедевтика

Введение

Широкое распространение психических расстройств в популяции, недостаточное развитие психиатрической помощи и высокий уровень коморбидности психических и соматических расстройств делает актуальным знание основ психофармакотерапии врачами всех специальностей.

Современные тенденции развития психиатрии требуют выявления, диагностики и лечения психических расстройств не только в психиатрических стационарах или в диспансерах, но и в общемедицинской практике. Это связано с деинституализацией психиатрии, сближением психиатрии с общей медициной и более гуманным отношением к больным – стремлением удалить привычные «ярлыки» психически больных. Современная международная классификация психических и поведенческих расстройств МКБ-10 нацелена на точную научную и достоверную статистическую и клиническую диагностику психических и поведенческих расстройств. Вместе с тем, в практике встречаются психические расстройства, не достигшие достаточной полноты симптоматики по МКБ-10, но требующие врачебного вмешательства. Такие расстройства могут квалифицироваться как субклинические психические расстройства и успешно лечиться врачами общей практики под руководством консультирующих психиатров в соответствии с «концепцией консультирования и взаимодействия». Своевременное назначение психотропных препаратов на ранних стадиях психического расстройства снижает затраты на лечение таких больных и предотвращает развитие таких тяжелых осложнений, как суициды и агрессия. Сочетание соматических заболеваний с психическими расстройствами также требует назначения психотропных средств.

Таким образом, актуальность изучения врачами общей практики психофармакотерапии диктуется современным уровнем развития медицины.

Понятие «psychopharmakon» впервые встречается в трудах богослова Loricinus (1548). В 1920 г. Macht определил понятие «психофармакология». Современная эпоха психофармакологии начинается с 50-х годов XX века и связана с введением в практику первого нейролептика – хлорпромазина французскими учеными Delay и Deniker в 1952 г. ввели понятие «нейролептической» терапии.

История антидепрессантов начинается с 1957 г. с обнаружения антидепрессивных свойств у некоторых противотуберкулезных препаратов, относящихся по современным классификациям к группе ингибиторов моноаминоксидазы (МАО). Использовать этот «побочный» эффект для лечения депрессии предложил Klihn. В 1960 г. американский исследователь Axelrod установил механизм действия трициклических антидепрессантов (прямое влияние этих веществ на пресинаптический захват серотонина и норадреналина в синапсах нейронов ЦНС) и получил за эти исследования Нобелевскую премию.

В 1954 г. Sternbach синтезировал первый бензодиазепиновый транквилизатор хлордиазепоксид, высокую терапевтическую активность которого в отношении тревоги в том же году обнаружил Berger.

Антиманиакальные свойства лития, выявленные австралийским психиатром Cade в 1949 г., послужили основанием для выделения еще одной группы психотропных лечебных средств – нормотимиков.

Группа ноотропных препаратов начала формироваться в 1963 г., когда у некоторых производных ГАМК были выявлены свойства активировать когнитивные процессы.

Первый симпатомиметик – амфетамин – был синтезирован в 1935 г.

Таким образом, середина XX века была знаменательна созданием 6 важнейших классов психотропных средств: нейролептики (антипсихотические средства), антидепрессанты и нормотимики, транквилизаторы, ноотропы и стимуляторы. Введение в практику психотропных средств произвело переворот в лечении психических расстройств и послужило развитию новой научной дисциплины – психофармакологии.

Глава 1.1. Классификация психофармакологических средств и общие принципы терапии

Существуют химические, нейрофизиологические, электроэнцефалографические, фармакологические классификации психотропных средств. Однако, наиболее приемлемой является клиническая классификация, предложенная Delay (1976). Согласно этой классификации, все психотропные препараты делятся на три группы: 1) психолептики (нейролептики/антипсихотические средства, гипнотические вещества, транквилизаторы); 2) психоаналептики, или психостимуляторы (антигипнотические вещества – «пробуждающие амины», антидепрессанты и прочие стимуляторы); 3) психодизлептики, или психотомиметические вещества – галлюциногены.

Последние десятилетия ознаменовались значительным ростом новых психотропных средств, соединяющих различные психотропные эффекты с избирательностью действия на психопатологическую симптоматику. Большинство клиницистов продолжают пользоваться классификацией, предложенной в 1969 г. научной группой ВОЗ. В соответствии с этой классификацией все психотропные средства подразделяются на семь классов:

- 1) нейролептики/антипсихотические средства;
- 2) транквилизаторы/анксиолитики;
- 3) антидепрессанты;
- 4) нормотимики;
- 5) ноотропы/ноэтики;
- 6) психостимуляторы;
- 7) психодизлептики.

Собственно психотропным терапевтическим действием обладают препараты первых четырех классов. Ноотропы/ноэтики можно определить как группу «нейрофармакотерапии». В класс ноэтиков по современным представлениям входят ноотропы, психоэнергизаторы, психостимуляторы, нейропептиды и адаптогены. Психодизлептики не используются в клинической практике.

Все **нейролептики/антипсихотические средства** успокаивают, угнетают и тормозят нервную систему. Они купируют состояния психомоторного возбуждения, бред, галлюцинации и другие проявления психозов. По химическому строению это различные препараты, имеющие свой спектр психотропной активности и побочных эффектов. Соматические побочные эффекты весьма значительны у первых представителей этого класса веществ – производных фенотиазина. Неврологические осложнения – у производных бутирофенона. Требования к современным нейролептикам, помимо психотропной активности, включают минимум побочных эффектов. В связи с синтезом нейролептических препаратов с новыми свойствами предлагается использовать для этой группы лекарственных средств термин **«антипсихотические»** препараты.

Для сравнения антипсихотических препаратов Мосолов (2000) предложил учитывать свойства «идеального антипсихотического средства»:

- Широкий спектр биохимического и клинического действия.
- Одновременная эффективность при различных синдромальных вариантах и стадиях течения шизофрении.
- Быстрое купирование психомоторного возбуждения и галлюцинаторно – бредовой симптоматики при поддержании нормального уровня бодрствования больных.
- Коррекция негативной симптоматики.
- Возможность длительного применения без развития явлений привыкания.
- Возможность редкого приема (1 раз в день и реже).

- Хорошая переносимость (отсутствие экстрапирамидных и других соматоневрологических побочных эффектов).
- Минимальное число лекарственных взаимодействий.

Традиционно выделяют группу **транквилизаторов**, хотя еще в 1967 г. эксперты по психофармакологии ВОЗ предложили заменить это название термином «**анксиолитики**». Основное фармакологическое действие препаратов этой группы – воздействие на тревогу (anxiety). Помимо противотревожного действия препараты этой группы устраняют беспокойство, аффективную неустойчивость, мышечное напряжение и нарушения вегетативных функций. К сожалению, бесконтрольное применение транквилизаторов привело к их негативной оценке, которая обусловлена возможностью формирования зависимости и нестойкостью терапевтического эффекта. Последнее возражение против «химического решения психологических проблем» исходило от психотерапевтов, поскольку долгий и трудный процесс перестройки личностных особенностей пациентов решался простым назначением транквилизатора.

Антидепрессанты оказывают преимущественное действие на аффективную сферу (пониженное настроение). Спектр действия антидепрессантов различен. У одних препаратов вместе с антидепрессивным более выражено стимулирующее действие (мелипрамин, анафранил), у других – седативное (амитриптилин, леривон). Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) обладают стимулирующим действием и могут вызывать эйфорию. Препараты четырехциклической структуры (лудиомил, пиразидол) оказывают сбалансированное седативное и стимулирующее действие. Сбалансированным действием и минимальными побочными эффектами обладают антидепрессанты с серотонинергическим действием (СИОЗС). Особым психофармакологическим действием обладает тианептин (коаксил) – анксиолитический рединамизирующий антидепрессант. Для лечения больных с депрессией в общей медицинской практике следует выбирать препараты, имеющие минимальные побочные эффекты. Оптимальным спектром эффективности при минимальных побочных эффектах, по мнению Смулевича (2000; 2003) и других авторов, обладает коаксил и пиразидол.

Группу **нормотимиков** представляют препараты лития и антиконвульсанты (карбамазепин, соли вальпроевой кислоты и др.). Применение этих препаратов способствует предупреждению аффективных приступов.

Ноотропы — препараты, улучшающие метаболизм нервных клеток, что выражается в активации интегративных мозговых процессов и улучшении когнитивных функций.

К ноотропам относятся ноотропил, пиридитол, пантогам, оксибутират натрия, ноофен, пикамилон. Церебролизин обладает выраженным нейротрофическим действием.

Психостимуляторы обладают в основном активирующим действием, что определяет их назначение при различных астенических, апатических, ипохондрических состояниях. К психотоникам относятся фенамин, сиднокарб, сиднофен. Однако их применение ограничено из-за возможного развития зависимости. Оказывают стимулирующий эффект и некоторые препараты растительного и животного происхождения – **адаптогены**: женьшень, элеутерококк, пантокрин и др.

Психодизлептические препараты – *галлюциногены* не используются в клинической практике, но могут применяться при аддиктивном поведении.

Многие психотропные препараты обладают перекрестным действием. Так, малые дозы нейролептиков можно использовать как транквилизаторы (тиоридазин, терален, френолон, эглонил). Это относится и к некоторым антидепрессантам (коаксил, леривон, пиразидол). Иногда трудно разграничить действие антидепрессантов и стимуляторов, поскольку некоторые антидепрессанты обладают стимулирующим действием (ИМАО). Современный уровень развития нейропсихофармакологии позволяет синтезировать препараты с заданными свойствами. Препараты последнего поколения, как антипсихотики, так и антидепрессанты

обладают строгой избирательностью действия на те или другие нейромедиаторные структуры.

В таблице 1 представлена классическая классификация психофармакологических средств, предложенная С. Н. Мосоловым (2002).

Табл. 1. Клиническая классификация психофармакологических препаратов

Класс	Подгруппа	Препараты
Психолептики		
I. Нейролептики/ Антипсихотики	А. С преимущественно седативным действием	Хлорпромазин (аминазин), левомепромазин, хлорпротиксен, перициазин, промазин и др.
	Б. С мощным антипсихотическим (индизивным) действием	Типроперазин, зуклопентиксол, трифлуоперадол, дроперидол, пипотиазид, галоперидол, трифлуоперазин и др.
	В. С преимущественно стимулирующим (дезингибирующим) действием	Сульпирид, амисульприд, карбидин, пимозид, метофеназин и др.
	Г. Атипичные антипсихотики	Клозапин, кветиапин, оланзапин, рисперидон, сертиндол.
II. Анксиолитики (транквилизаторы)		Бензодиазепины: диазепам, нитразепам, медазепам, феназепам; гидроксизин, буспирон и др.
Психоаналептики		
I. Антидепрессанты/ тимоаналептики	А. С преимущественно седативным действием	Тримипрамин, доксефин, амитриптилин, тразодон, миансерин, миртазапин, флувоксамин и др.
	Б. Сбалансированного действия	Мапротилин, досулепин, пиразидол, кломипрамин, сертралин, пароксетин, циталопрам и др.
	В. С преимущественно стимулирующим действием	Ингибиторы МАО (ниала-мид, моклобемид и др.), ребокситин, флуоксетин, дезипрамин, милнаципрам, имипрамин и др.
II. Психостимуляторы/ психотоники		Амфетамины (фенамин и др.), сиднонимины (сиднофен, сиднокарб), меридил, метилфенидат, кофеин и др.
III. Нейрометаболические стимуляторы (ноотропы)	А. С седативными свойствами	Фенибут (ноофен), пикамилон, пантогам, мексидил
	Б. С психостимулирующими свойствами	Ацефен, пиридитол, пирацетам, бемитил, аминалон, фенотропил
Психодизлептики		Амид лизергиновой кислоты, псилоцибин, мескалин и др.
Тимоизолептики/ Нормотимики		Соли лития, соли вальпроевой кислоты, карбамазепин, ламотриджин, топирамат, блокаторы кальциевых каналов.

Основные принципы психофармакотерапии

Эффективность лекарственной терапии психотропными средствами определяется соответствием выбора препарата клинической картине болезни, правильностью режима его дозирования, способом введения и длительностью терапии. Яничак с соавт. (1999) выделяют следующие семь принципов психофармакотерапии.

- Постоянное уточнение психического состояния пациента.
- Психофармакотерапия сама по себе, как правило, является недостаточной для полного выздоровления.
- Длительность лечения и время его начала определяется стадией болезни (например, острая фаза, обострение, рецидив).
- При разработке плана лечебных мероприятий всегда следует взвешивать соотношение предполагаемой пользы и степени риска негативных последствий терапии.
- В каждом последующем болезненном состоянии первичный выбор препаратов для данного пациента определяется имеющимися анамнестическими сведениями (в том числе и семейным анамнезом) о переносимости определенных лекарственных средств этим больным.
- Очень важно, чтобы терапия была направлена на определенные, ключевые для данного психопатологического состояния симптомы и сопровождалась оценкой их динамики на протяжении всего курса лечения.
- В процессе всего курса лечения необходимо наблюдать за возможным проявлением побочного действия лекарств. Подобный мониторинг часто предполагает лабораторные исследования, что обеспечивает контроль, как безопасности, так и оптимальной эффективности применяемых назначений.

Глава 1.2. Принципы лечения антипсихотическими лекарственными средствами (нейролептиками)

Терапевтическое действие традиционных нейролептических средств определяется, главным образом, по клинике нейролепсии. Психический компонент нейролепсии заключается в снижении психоэнергетического уровня, влечений, аффективности, снижении всего витального тонуса. Психомоторный компонент нейролепсии складывается из уменьшения спонтанности движений. Большинство нейролептиков обладает не только узким нейролептическим успокаивающе – угнетающим действием, но также и стимулирующим и активирующим.

Можно выделить четыре основных компонента действия нейролептиков в порядке возрастания:

- 1) седативное действие: аминазин – тизерцин – труксал;
- 2) общее глобальное антипсихотическое действие: аминазин – метеразин – мажептил;
- 3) антипсихотическое действие, направленное на галлюцинаторно – параноидные расстройства: аминазин – трифтазин – галоперидол;
- 4) антипсихотическое действие со стимулирующим компонентом: метеразин – этаперазин – френолон.

Наибольшее значение при выборе нейролептика и определении спектра его психотропной активности имеет соотношение двух параметров – глобального антипсихотического и первичного седативного эффектов (табл.2).

Табл. 2. Клиническая классификация современных антипсихотических средств по Мосолову (2004)

1	Седативные антипсихотики	Левомепромазин, хлорпромазин, промазин, хлорпротиксен, серициазин
2	Инцизивные (избирательные) антипсихотики	Галоперидол, зуклопентиксол, пипотиазин, типроперазин, трифлуоперазин, флуфеназин
		и др.
3	Дезингибирующие (активирующие) нейролептики	Сульпирид, карбидин
4	Атипичные антипсихотики	Клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, амисульприд
5	Препараты нового поколения	Арипипразол, zipразидон, сертиндол, илоперидол, блонансерин и др.

Самая обширная группа, выделенная по химическому строению, это производные фенотиазина (аминазин, пропазин, левомепромазин, дипразин, терален). Препараты этой группы обладают наибольшими побочными эффектами. **Хлорпромазин (Chlorpromazine, Aminazini).** Показания. Психомоторное возбуждение, гипоманиакальные и маниакальные состояния, острые галлюцинаторно – бредовые синдромы, психозы с проявлениями агрессивности; возбуждение при деменции и умственной отсталости; выраженная тревога, состояние страха, эмоционального напряжения; подготовка к анестезии, потенцирование анестезии; обезболивание родов, эклампсия; купирование тяжелой рвоты; иногда применяют для купирования эпилептического статуса (при неэффективности других методов лечения), феб-

рильная шизофрения. **Противопоказания.** Тяжелые депрессивные расстройства – препарат провоцирует и усугубляет симптомы депрессии; заболевания печени, почек (нефрит); нарушение функции кроветворных органов; микседема; прогрессирующие системные заболевания головного и спинного мозга; декомпенсированные заболевания сердечно – сосудистой системы; тромбоэмболическая болезнь; острый период черепно – мозговой травмы; беременность и грудное вскармливание. **Побочные действия.** Вялость, апатия, выраженные сонливость и слабость; головокружение; артериальная гипотензия; фотосенсибилизация и пигментация кожи; диспепсические расстройства; желтуха; агранулоцитоз; экстрапирамидные расстройства, поздние дискинезии. При парентеральном применении возможны раздражение тканей, болезненные инфильтраты в месте введения. **Меры предосторожности.** На время лечения не рекомендовано выполнение работы, требующей быстрой реакции, и употребление алкоголя. С осторожностью назначают при желчно – и мочекаменной болезни, остром пиелите, ревматизме, ревмокардите. С осторожностью назначают больным паркинсонизмом, эпилепсией, сахарным диабетом, при заболеваниях сердечно – сосудистой системы. В случаях появления гипертермии лечение препаратом следует немедленно прекратить из-за возможности развития злокачественного нейролептического синдрома. Не рекомендован одновременный прием препарата с леводопой, гуанетидином, солями лития, этанолом и этанолсодержащими препаратами. **Дозы и применение.** Внутрь. Начальная доза 25–75 мг/сут с постепенным увеличением до средней суточной дозы 300–600 мг после еды, разделенной на 4 приема. В/м. к необходимому количеству препарата добавляют 2–5 мл 0,25–0,5 % раствора новокаина или 0,9 % раствора натрия хлорида. Раствор вводят не более 3 раз в сутки. Суточная доза не более 600 мг/сут. При достижении эффекта переходят на прием препарата внутрь. В/в. назначается редко. К необходимому количеству препарата добавляют 10–20 мл 5% (иногда 20–40 %) раствора глюкозы или 0,9 % раствора натрия хлорида. Раствор вводят медленно в течение 5 мин однократно. Разовая доза 25–50 мг, не более 100 мг. Максимальная суточная доза 250 мг. При достижении эффекта переходят на прием препарата в/м или внутрь. Аминазин®. Драже по 25, 50 и 100 мг – № 10, 30, 50, 100. Растворы для инъекций, ампулы по 1, 2 и 5 мл, 25 мг/мл – № 10.

Менее токсичным и лучше переносимым препаратом является **Терален (Alimemazine)**, обладающий также спазмолитическим, антигистаминным и противосудорожным эффектом. При введении препарата уменьшается сократительная активность миокарда. Гипотензивный эффект выражен незначительно, однако потенцируется действие других гипотензивных средств. Седативный эффект тералена отличается от действия аминазина ощущением довольства и благополучия. Наряду с седативным у тералена выражено снотворное действие. Обладает не только нейролептическим, но и антидепрессивным свойством. Показан при сенестопатических и ипохондрических состояниях, соматизированных психических расстройствах, тактильном галлюцинозе (зоопатический бред), сенестопатических депрессиях, тревожно – депрессивных состояниях с нарушением сна. При коморбидных психических расстройствах обычная доза тералена составляет 0,005–0,01 г/сут. **Противопоказания.** Тяжелые заболевания печени и почек, закрытоугольная глаукома, аденома предстательной железы, беременность и грудное вскармливание. **Побочные действия.** Сонливость, сухость во рту, слабость, запор, парез аккомодации, задержка мочеиспускания. В редких случаях наблюдаются экстрапирамидные расстройства в виде гипокинезии, акатизии, тремора. **Меры предосторожности.** На время лечения необходимо исключить спиртные напитки. Пожилым пациентам рекомендуются меньшие дозы. Внутримышечные инъекции проводить в положении лежа. **Дозы и применение.** Средняя разовая доза 5–15 мг, суточная доза – 40–50 мг в 3–4 приема. Терален выпускается в таблетках по 0,005 г. Капли (4 % раствор) – в 1 капле 1 мг. Растворы для инъекций, ампулы 5 мг/мл.

Френолон (Frenoloni, Metofenazatum) – слабый седатик. Не вызывает вялости, подавленности, сонливости и мышечной слабости. Обладает стимулирующим и активирующим действием, что определяет его назначение при кататонических расстройствах. Терапевтический эффект препарата развивается постепенно и становится заметным через 2–5 дней после начала лечения. Благодаря хорошей переносимости, в отличие от аминазина, френолон может использоваться при некоторых видах тошноты и рвоты. В общей медицинской практике френолон может применяться при функциональных сердечно – сосудистых нарушениях, гипертонической болезни, гастродуоденальных заболеваниях, при патологическом климаксе. Препарат эффективен при психических расстройствах с нерезко выраженной галлюцинаторно – параноидной, неврозоподобной, ипохондрически – сенестопатической симптоматикой у пожилых и соматически ослабленных пациентов. В общей медицинской практике дозы френолона ограничиваются 0,005–0,02 г/сут. **Побочные явления.** Бессонница, отечность лица, головокружение; иногда появляется кожная сыпь. В редких случаях наблюдаются желтуха, изменение картины крови, светочувствительность. Наиболее частые осложнения – экстрапирамидные нарушения с преобладанием явлений акатизии. Препарат **противопоказан** при тяжелых заболеваниях печени и почек, заболеваниях сердца с нарушением проводимости, эндокардите, заболеваниях крови. Выпускается в таблетках по 0,005 и в 0,5 % растворе – 1 мл (в ампуле 5 мг.)

Тиоридазин (Thioridazini, Mellaril, Sonapax) – часто применяемый в общей медицинской практике нейролептик. Препарат легко переносится больными и обладает антидепрессивным эффектом. Преимущественно центральное холинолитическое свойство тиоридазина и быстрое выведение из организма позволяет применять его при аментивно – делириозных расстройствах у пожилых пациентов. Препарат показан при тревожно – бредовых, депрессивно – параноидных, сенестоипохондрических и невротических состояниях у пожилых и соматически ослабленных больных. **Противопоказания.** Коматозные состояния, аллергические реакции и изменение картины крови при применении других лекарств. При длительном применении тиоридазина возможно развитие токсической ретинопатии. В общей медицинской практике средняя суточная доза тиоридазина составляет 0,04–0,1 г. Выпускается в таблетках по 10 и 25 мг. Син. Тиорил® табл. 100 мг № 100; Ридазин®, табл. 10 мг и 25 мг тиоридазина, Табл. № 20.

Неулептил (Periciazinum, Neuleptil) обладает умеренным адренолитическим и холинолитическим эффектом, выраженной противорвотной активностью. Эффективен при личностных расстройствах с моторной расторможенностью, импульсивностью, дисфориях, нарушениях влечений, конфликтностью, истерическими стигмами. Показан при паранойяльных состояниях и заострении личностных черт в старости. **Противопоказания.** Тяжелая печеночная и почечная недостаточность, декомпенсированная сердечно – сосудистая недостаточность, токсический агранулоцитоз в анамнезе, закрытоугольная глаукома, порфирия, аденома предстательной железы, беременность и грудное вскармливание. **Побочные действия.** Экстрапирамидные расстройства, ортостатическая артериальная гипотензия, сухость во рту, запор, парез аккомодации, задержка мочеиспускания, эректильная дисфункция, амения, увеличение массы тела, галакторея, гинекомастия, гиперпролактинемия, гипертермия, холестатическая желтуха, фотосенсибилизация кожи, агранулоцитоз. **Меры предосторожности.** При появлении гипертермии немедленно отменить препарат. С осторожностью назначать больным эпилепсией и паркинсонизмом. На время лечения не рекомендовано выполнять работы, требующие быстрой реакции, и употреблять спиртные напитки. Усиливает эффект наркотических средств, анальгетиков, барбитуратов, алкоголя, гипотензивных средств и транквилизаторов. Рекомендуются в дозах 0,01–0,02 г. Начальная доза 2 – 10 мг в 3–4 приема/сут. Средняя суточная доза – 30–40 мг; максимальная доза – 50–60 мг. **Дозы и применение.** Выпускается в капсулах по 0,01 г. и в растворе. Неулептил® капсулы по 10 мг

№ 50 и № 500. В общемедицинской практике предпочтительно использовать капли (4 % раствор – в 1 капле 1 мг.); 30 и 125 мл.

Хлорпротиксен (Chlorprothixeni, Truxal). Обладает седативным, атипсихотическим и атидепрессивным эффектом. Показан при тревожно – депрессивных, депрессивно – параноидных и невротоподобных состояниях. В общемедицинской практике используются малые дозы хлорпротиксена для нормализации сна (0,005–0,05 г/сут). Из побочных эффектов возможен ортостатический коллапс, нарушения аккомодации, тахикардия, дизартрия, сухость слизистых оболочек, нарушения потенции. Побочные эффекты ограничивают применение препарата у пожилых пациентов. **Меры предосторожности.** Прекращают лечение путем постепенного снижения дозы лекарства. На время терапии следует избегать приема алкоголя, воздействия экстремальных температур, инсоляции, потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций. **Дозы и применение.** 50–200 мг/сут внутрь, предпочтительно на ночь. В общемедицинской практике используются низкие дозы препарата – 0,015 г. Выпускается в таблетках по 0,015 и 0,05 г. № 50.

Галоперидол (Haloperidol, Haldol, Halophen, Senorm) – нейролептический препарат из группы бутирофенона. Главное свойство – влияние на бред и галлюцинации, купирование психомоторного возбуждения. **Показания:** паранойяльные, галлюцинаторно – параноидные и галлюцинаторные состояния при шизофрении, делириозные состояния, галлюцинаторно – бредовое и маниакальное возбуждение. Препарат не вызывает вялости и апатии. Кроме антипсихотического действия препарат эффективен при синдроме Жилиа де ля Туретта, хорее Гентингтона, различных тиках, малой хорее, спастическом тортиколлизе и других гиперкинезах, при заикании и упорной икоте центрального происхождения. Доказано, что галоперидол безопасен для беременных, рожениц и для плода. Возможно также применение препарата при инфаркте миокарда и в постинфарктном периоде для снятия возбуждения и напряженности. **Противопоказания.** Заболевания ЦНС, сопровождающиеся пирамидными и экстрапирамидными расстройствами; депрессивные состояния; кома; беременность и грудное вскармливание; возраст до 3 лет; повышенная чувствительность к галоперидолу и другим производным бутирофенона, а также к конжутному маслу при применении деканоата. **Побочные действия.** Экстрапирамидные расстройства, большие эпилептические припадки, усиление психотических расстройств, депрессия, при применении в высоких дозах – артериальная гипотензия, тахикардия, изменение показателей ЭКГ; преходящие и незначительные лейкопения, эритропения, лейкоцитоз, диспепсические расстройства, нарушения функции печени, гинекомастия, гиперпролактинемия, нарушение менструального цикла, эректильная дисфункция, изменение либидо; сухость во рту, нарушения зрения, приапизм, задержка мочи, ларинго- и бронхоспазм, ретинопатия. **Меры предосторожности.** Препарат с осторожностью назначают при эпилепсии, декомпенсированных сердечно – сосудистых заболеваниях, тяжелых болезнях почек, предрасположенности к глаукоме, тиреотоксикозе, легочной недостаточности. Не рекомендовано выполнение работ, требующих быстрой реакции, и употребление алкоголя. **Лекарственные взаимодействия.** Галоперидол потенцирует действие антигипертензивных средств, опиоидных анальгетиков, барбитуратов, антидепрессантов, этанола. При одновременном применении галоперидола и антикоагулянтов наблюдается уменьшение эффекта последних. Противопоказано сочетание галоперидола с литием. **Дозы и применение.** В начале лечения при отсутствии выраженного возбуждения 1,5–3 мг/сут в 2–3 приема, через 30 мин после еды, с постепенным повышением дозы до получения терапевтического эффекта (от 10 до 60 мг/сут). Продолжительность лечения устанавливается индивидуально. Снижение дозы производят постепенно. Поддерживающие дозы 0,5–5 мг/сут. В/м. 2–5 мг 2–3 раза в сутки в течение нескольких дней до купирования психомоторного возбуждения с последующим переходом на прием препарата внутрь. В общеме-

дицинской практике, во избежание развития экстрапирамидных синдромов, следует применять низкие дозы препарата – 0,75–1,5 мг. Выпускается в таблетках по 0,0015 и 0,005 г, во флаконах по 10,0 мл 0,2 % раствора (10 капель – 1 мг.). Ампулы по 1,0 мл 0,5 % раствора.

Галоперидол деканоат (Haloperidoli decanoati) Дозы и применение. 50–200 мг 1 раз в 2–4 нед, в/м. Галоперидол деканоат® растворы для инъекции, ампулы по 1,0 мл 50 мг/мл; № 1 и 5.

Зуклопентиксол (Zuclopenthixoli). Клопиксол (зуклопентиксол) является производным тиоксантена. **Показания.** Шизофрения и другие психотические расстройства с галлюцинаторно – параноидной симптоматикой. Обладает антипсихотическим и специфическим тормозящим действием. Неспецифический седативный эффект проявляется через два часа. Назначается пациентам с ажитацией, беспокойством, враждебностью или агрессивностью. В общемедицинской практике клопиксол назначается с осторожностью пациентам с судорожным синдромом, хроническим гепатитом и сердечно – сосудистыми заболеваниями. Возможно развитие экстрапирамидных симптомов. В большинстве случаев они корректируются снижением дозировок или назначением антипаркинсонических средств. **Противопоказания.** Острая интоксикация алкоголем, барбитуратами, опиатами; коматозные состояния; беременность, грудное вскармливание. **Побочные действия.** Головокружение, сонливость, экстрапирамидные нарушения, нарушение аккомодации, поздняя дискинезия; тахикардия, ортостатическая артериальная гипертензия; сухость во рту, запор. **Меры предосторожности.** С осторожностью назначается при заболеваниях печени, сердечно – сосудистых заболеваниях, судорожном синдроме. Не рекомендовано выполнение работы, требующей быстрой реакции, и употребление спиртных напитков. **Дозы и применение.** Внутрь 10–15 мг/сут. Клопиксол® Таблетки по 2, 10 и 25 мг; № 50 и 100.

Зуклопентиксол ацетат (Zuclopenthixoli acetate). **Показания.** Начальное лечение острых и хронических психозов и маниакальных состояний в фазе обострения. Однократная инъекция обеспечивает выраженное и быстрое ослабление психотической симптоматики. Продолжительность действия препарата 2–3 дня. После 1 или 2 инъекций пациента обычно переводят на лечение пероральными лекарственными средствами или депо – формами. Клопиксол – акуфаз®. Растворы для инъекций, ампулы по 1 и 2 мл, 50 мг/мл.

Зуклопентиксол деканоат (Zuclopenthixoli decanoate). Препарат пролонгированного действия. Клопиксол – депо®. Растворы для инъекций, ампулы по 1,0 мл, 200 мг/мл. Растворы для инъекций, ампулы по 1,0 мл 500 мг/мл.

Флупентиксол (Flupentixol). **Показания.** Психотические состояния; психосоматические расстройства, тревога, обусловленная стрессовыми ситуациями и другие тревожные расстройства. **Противопоказания.** Острая интоксикация алкоголем, барбитуратами, опиоидными анальгетиками; коматозные состояния; состояния возбуждения или гиперактивности; беременность и грудное вскармливание. **Побочные действия.** Транзиторная бессонница (особенно после применения седативных нейролептиков), экстрапирамидные расстройства, нарушение аккомодации, изменения функциональных показателей печени. **Меры предосторожности.** С осторожностью назначают при заболеваниях печени, сердца, эпилепсии. Во время лечения не рекомендовано выполнение работ, требующих быстрой реакции, и употребление алкоголя. Не рекомендуется применять при гиперактивности и состоянии возбуждения. В случае предшествующей терапии нейролептиками с седативным действием их прием следует постепенно прекратить. **Лекарственные взаимодействия.** Усиливает эффект снотворных, наркотических средств, анальгетиков, алкоголя. Ослабляет эффект леводопы, амфетамина и адренергических средств. Флупентиксол не следует применять с гуанетидином и другими средствами подобного действия. При одновременном применении с метоклопрамидом и пиперазином повышает риск развития экстрапирамидных расстройств. **Депрессивные и тревожные расстройства.** Начальная доза 1 мг/сут (утром)

или по 0,5 мг 2 раза в сутки. При отсутствии эффекта через 1 неделю дозу увеличивают до 3 мг/сут в несколько приемов. В случае отсутствия эффекта в дозе 3 мг/сут препарат отменяют. **Психотические состояния.** Начальная суточная доза 5–15 мг; в дальнейшем дозу увеличивают до 40 мг/сут в 2–3 приема. Флуанксол®. Драже по 0,5 и 1 мг; № 100. Таблетки по 5 мг № 100. Капли (флаконы) 100 мг/мл – 10,0 мл.

Флупентиксол Деканоат (Flupentixoli Decanoate). Пролонгированная форма флупентиксола. **Показания.** Профилактика рецидивов при хронических психозах (шизофрения). Противопоказания и меры предосторожности, как и у Флупентиксола. **Дозы и применение.** Препарат применяют в/м. Средняя поддерживающая доза 20–200 мг 1 раз в 2–4 нед. При обострении психоза возможно увеличение дозы до 400 мг в 1–2 нед. После купирования острого состояния дозу снижают до средней поддерживающей дозы. Флюанксол. Растворы для инъекций, ампулы по 1,0 мл, 20 мг/мл и 100 мг/мл; № 1 и 10.

Флуфеназин (Fluophenazine). **Показания.** Психомоторное возбуждение, опасное импульсивное возбуждение, связанное с насильственными действиями, шизофрения и другие хронические психозы; невротические состояния, сопровождающиеся тревогой и напряжением. **Противопоказания.** Выраженный атеросклероз сосудов головного мозга; феохромоцитома; почечная, печеночная и сердечная недостаточность; тяжелые депрессивные расстройства; беременность, грудное вскармливание; детский возраст; паркинсонизм; аденома предстательной железы; закрытоугольная глаукома. **Побочные действия.** Экстрапирамидные расстройства; нарушение мочеиспускания; запоры; артериальная гипотензия; нарушение интеллектуальных функций; аномальная пигментация кожи; гормональные нарушения (галакторея, аменорея, гинекомастия); увеличение массы тела. **Меры предосторожности.** На время лечения не рекомендовано выполнение работы, требующей быстрой реакции, и употребление алкоголя. С осторожностью назначают при эпилепсии и пожилым пациентам. **Дозы и применение.** Начальная доза 1–2 мг/сут внутрь с постепенным увеличением до 10–30 мг/сут. Миренил®. Драже по 1 мг № 30 и 60. Модитен®. Таблетки по 1, 2,5 и 5 мг. Пролинат®. Растворы для инъекций, ампулы по 1 и 5 мл, 25 мг/мл – № 5.

Флуфеназин Деканоат (Fluophenazine Decanoate). Пролонгированный препарат флуфеназина. **Дозы и применение.** Препарат назначают в/м однократно с интервалом в 2–4 нед. Начальная доза 12,5 – 25 мг, при необходимости дозу повышают до 75–100 мг. Модитен – депо®. Растворы для инъекций, ампулы по 1,0 и 5,0 мл, 25 мг/мл – № 5. Лиоредин – депо®. Растворы для инъекций, ампулы по 2,0 мл, 25 мг/мл.

Кветиапин (Quetiapine, Seroquel) – атипичный антипсихотик. Воздействует на позитивные и негативные симптомы. Также эффективен, как галоперидол, Низкая частота ЭПС во всем диапазоне используемых доз. Не вызывает повышения уровня пролактина плазмы. Не требует контроля крови, АД и ЭКГ. **Показания.** Шизофрения и другие психотические расстройства. Препарат приемлем при проведении длительной противорецидивной терапии у пожилых пациентов и у пациентов с явлениями терапевтической резистентности. **Противопоказания.** Заболевания кроветворной системы (в том числе и в анамнезе), хронические и тяжелые заболевания – сахарный диабет, нарушения функций печени и почек, гипертиреозидизм, беременность и грудное вскармливание. **Побочные действия.** Увеличение массы тела, сухость во рту, сонливость, тревога, нарушения сна; редко экстрапирамидные симптомы. **Меры предосторожности.** Не рекомендовано выполнение работы, требующей быстрой реакции и употребление спиртных напитков. Кветиапин напоминает клозапин с отличительными фармакологическими свойствами (отсутствует антихолинергическое действие). Рекомендуемая доза 150–750 мг/сут. В связи с преходящим повышением активности ферментов печени, головокружением и ортостатической гипотензией, особенно в первые дни лечения, рекомендуется медленно повышать дозу в начале лечения. **Лекарственные взаимодей-**

ствия. Ослабляет эффект леводопы и агонистов допамина. **Дозы и применение.** Средняя доза 300 мг/сут, максимальная доза – 700 мг/сут. Сероквель®. Таблетки по 25, 100, 200 мг.

Триседил (Trifluoperidoli, Trisedyli). Химически близок к галоперидолу, но по нейролептическому эффекту в 2 раза его превосходит. Триседил потенцирует действие снотворных, наркотических и ненаркотических анальгетиков, оказывает противосудорожное действие. Триседилу присущи влияния на бред, галлюцинации, психические автоматизмы, кататоно – гебефренные состояния, манию. В общемедицинской практике триседил может использоваться при лечении динамической кишечной непроходимости. Интернистам следует применять малые дозы препарата (0,001–0,003 г/сут) из-за высокой вероятности развития неврологических побочных эффектов. Выпускается в таблетках по 0,5 мг, в 0,1 % растворе - 10,0 мл (в 1,0 мл 20 капель - 1мг препарата) для приема внутрь.

Тиопроперазин (Thiopropazini). Препарат показан при гебефренической и кататонической формах шизофрении с непрерывным типом течения. **Противопоказания.** Сочетание с алкоголем, леводопой и гуанетидином; токсический агранулоцитоз в анамнезе; закрытоугольная глаукома; аденома предстательной железы; паркинсонизм; органические заболевания ЦНС. **Побочные действия.** Часто наблюдаются побочные экстрапирамидные расстройства: поздняя дискинезия; паркинсонизм; акатизия; окулогирные кризы; нарушения менструального цикла; тошнота, рвота, диарея; нарушения сердечного ритма; слезо- и слюнотечение; усиленная потливость; эректильная дисфункция; галакторея; гинекомастия; увеличение массы тела; холестатическая желтуха; фотосенсибилизация кожи; агранулоцитоз. **Меры предосторожности.** При появлении гипертермии необходимо немедленно прекратить лечение. Не рекомендовано выполнение работы, требующей быстрой реакции, и употребление спиртных напитков. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным эпилепсией, при сочетании с гипотензивными средствами, антигистаминными препаратами, барбитуратами, транквилизаторами, атропином, опиоидами. Препарат с осторожностью назначается при заболеваниях печени, почек и сердечнососудистой системы в стадии декомпенсации. **Дозы и применение.** Начальная доза препарата 5 мг/сут с последующим повышением на 5 мг каждые 2–3 дня. Средняя суточная доза 20–60 мг. Мажептил®. Табл. по 10 мг № 20. Растворы для инъекций, ампулы 1,0 мл 10 мг/мл № 50.

Трифлуоперазин (Trifluoperazini) показан при шизофрении и других психозах с галлюцинаторно – бредовой симптоматикой, психомоторным возбуждением или для симптоматического лечения тошноты и рвоты. В малых дозах препарат эффективен при невротических расстройствах. **Противопоказания.** Острые воспалительные заболевания печени; заболевания сердца с нарушением проводимости в стадии декомпенсации; заболевания крови; почечная и печеночная недостаточность; беременность и грудное вскармливание. **Побочные действия.** Экстрапирамидные расстройства, акатизия, тремор; сухость во рту, расстройства сна, галакторея, аменорея, анорексия, нарушения зрения, холестатическая желтуха, тромбоцитопения; аллергические реакции в виде кожной сыпи, ангионевротического отека. **Меры предосторожности.** На время лечения не рекомендовано выполнение работы, требующей быстрой реакции, и употребление алкоголя. **Дозы и применение.** Внутрь. Разовая доза 1–5 мг, средняя суточная доза 30–80 мг. В/м. Начальная разовая доза 1–2 мг через каждые 4–6 часов, средняя суточная доза 60 мг. Стелазин® таблетки по 1 и 5 мг № 50 и 100 шт. Трифтазин® таблетки по 5 мг, № 50. Растворы для инъекций, ампулы по 1,0 мл 0,2 % раствора.

Сульпирид (Sulpiride, Eglonili). Психотропные свойства эглонила включают антипсихотическое, тимоаналептическое, снотворное, антипаркинсоническое, транквилизирующее и стимулирующее действие. Купирует тревожные, тревожно – депрессивные состояния с обсессивно – фобическими и ипохондрическими расстройствами. Эффективен при вялости и адинамии. Используется при абстиненции. Препарат малотоксичен. Тормозит двигатель-

ную активность желудка и открывает привратник. Его противорвотная активность в 140 раз сильнее, чем у аминазина. Показан при язвенной болезни желудка и 12 перстной кишки. В общемедицинской практике рекомендуется применять в дозе 0,15–0,6 г/сут. Выпускается в капсулах по 0,05 г, таблетках по 0,2 г, в ампулах по 2,0 мл (0,1 г) и во флаконах в виде сиропа (1 чайная ложка содержит 25 мг). Эглонил® Капсулы 50 мг № 30; таблетки 200 мг № 12. Раствор для приема внутрь (флаконы) 0,5 % (25 мг в чайной ложке, 5 мг в 20 каплях); 200 мл. Растворы для инъекций, ампулы по 2,0 мл, 50 мг/мл № 6.

Сультоприд (Sulthoprid). Показания: острые и хронические психозы с тревогой, нарушением сознания, манией, бредом. Купирование агрессивности и возбуждения. **Противопоказания.** Гиперчувствительность, брадикардия, феохромоцитома, гипокалиемия. **Побочные действия.** При использовании высоких доз в течение длительного времени иногда могут отмечаться судорожный синдром, заторможенность, сонливость, экстрапирамидные расстройства, сексуальные нарушения. **Меры предосторожности.** С осторожностью назначать больным эпилепсией, с тяжелыми сердечно – сосудистыми заболеваниями, почечной недостаточностью, болезнью Паркинсона. **Дозы и применение.** Начальная доза 200 мг. Средняя суточная доза 400–1200 мг. Топрал®. Таблетки по 400 мг № 20. Ампулы 200 мг № 30.

Тиаприд (Tiapridum). Показания. Расстройства поведения (возбуждение, агрессивность), особенно у больных алкоголизмом; боли (интенсивные, некупирующиеся), дискинезии (спонтанная, поздняя, хорее Гентингтона). **Противопоказания.** Гиперчувствительность, феохромоцитома, беременность. **Побочные действия.** При длительном применении в высоких дозах иногда возможны сонливость, мышечная гипотензия, экстрапирамидные симптомы, снижение АД, сексуальные расстройства и др. **Меры предосторожности.** С осторожностью назначать больным эпилепсией, с тяжелыми сердечно – сосудистыми заболеваниями, почечной недостаточностью, с болезнью Паркинсона, водителям. **Дозы и применение.** Начальная доза 100 мг, средняя суточная доза 300–400 мг. Тиапридал® Таблетки 100 мг № 20. Ампулы по 2,0 мл 10 мг; № 12.

Клозапин (Clozapine). – нейролептик из группы дибензодиазепинов. Обладает выраженным снотворным, седативным и антипсихотическим действием. Показан при психомоторном возбуждении, хронических психозах, навязчивостях, резистентных к другим психотропным средствам, невротических и неврозоподобных состояниях. Обладает центральным и периферическим антихолинергическим, а также периферическим альфа – адренолитическим и миорелаксирующим действием. В общемедицинской практике клозапин следует применять с осторожностью. Он вызывает слюнотечение, расстройства аккомодации, тахикардию, снижение артериального давления, головокружение, повышение температуры тела центрального происхождения. Клозапин может вызывать торможение экскреции при поражении печени и почек, усиливать склонность к судорогам при эпилепсии, ухудшать состояние при глаукоме, аденоме предстательной железы, дизурии, алкогольных и других интоксикационных психозах. Положительным свойством считается отсутствие побочных неврологических эффектов. **Меры предосторожности.** В первые 18 недель лечения следует еженедельно, а далее реже, проводить общий анализ крови. При появлении признаков гранулоцитопении немедленно прекращать прием препарата. Не рекомендуется выполнение работ, требующей быстрой реакции, и употребление спиртных напитков. **Дозы и применение.** Дозы подбираются индивидуально, используются минимально эффективные. Начинают курсовое лечение с 25–50 мг/сут в 1–2 приема. Средняя суточная доза 300 мг, максимальная 600 мг. Выпускается в таблетках по 0,025 и 0,1 г, а также в ампулах по 2,0 мл. Для внутримышечного введения. Лепонекс® Таблетки по 25 и 100 мг; № 10. Растворы для инъекций, ампулы по 2,0 25 мг/мл. Азалептин® Таблетки по 25 и 100 мг; № 10 и 50. Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь для детей по 0,5 и 1 г; № 20.

Из новых антипсихотических средств, хорошо зарекомендовавших себя в практике, следует упомянуть следующие препараты.

Рисперидон (Risperidone). Рисперидон является наиболее изученным препаратом первого выбора для лечения больных с первым эпизодом шизофрении или других психотических расстройств, шизофрении, резистентной к проводившемуся медикаментозному лечению, при хронической шизофрении, у больных пожилого возраста, при биполярном и шизоаффективном расстройстве. Препарат действует не только на позитивную, но и на негативную симптоматику, при лечении шизофрении и улучшает когнитивные функции. Рисперидон хорошо переносится. При длительной терапии средняя модальная доза рисполепта, составляющая 4,88 мг/сут, была более эффективной и безопасной, чем средняя модальная доза галоперидола, которая составляла 11,7 мг/сут. Эффект от лечения может наступать при назначении малых доз – 1–4 мг. Для лечения острых психозов рекомендуется назначение препарата в дозе 2–6 мг. Парентеральный прием не имеет преимуществ перед приемом внутрь при остром психомоторном возбуждении. Скорость устранения психотической симптоматики под влиянием рисполепта превышает таковую при применении классических нейролептиков примерно в 2 раза. **Осложнениями** терапии могут быть повышение уровня пролактина (галакторея, олигоменорея), ортостатическая гипотензия, увеличение интервала Q#T на ЭКГ. При применении рисперидона следует принимать во внимание вероятные **лекарственные взаимодействия** препарата. Рисперидон является антагонистом леводопы и других препаратов, усиливающих дофаминергическую передачу. Карбамазепин (мощный индуктор ферментной системы цитохромов Р-450) приводит к существенному снижению в крови фармакологически активной фракции препарата. Фенотиазины, трициклические антидепрессанты, бета – блокаторы могут приводить к некоторому повышению концентрации рисперидона в плазме, такое же воздействие оказывают флуоксетин и пароксетин.

Дозы и применение. Начальная доза 1 мг 2 раза в сутки с ежедневным повышением на 1 мг до достижения клинического эффекта. Средняя суточная доза 4–6 мг/сут. Лечение пожилых и больных с печеночной и почечной недостаточностью начинают с дозы 0,5 мг 2 раза в сутки; максимальная суточная доза 4 мг. Рисполепт®. Таблетки по 1, 2, 3 и 4 мг; № 20 и 60. Нейриспин – Здоровье® (действующее вещество рисперидон). Табл. по 1 мг, 2 мг, 4 мг № 20.

Конста – рисперидон – микросферы (Risperidon#Consta) – первый атипичный антипсихотик пролонгированного действия. Технология консты основана на применении специальных запатентованных микросфер, в которых рисперидон диспергирован в специфическом биodeградирующем полимере. Механизм высвобождения рисперидона из полимера включает 3 стадии. На стадии 1 – гидратации, длящейся 2–3 нед после инъекции, существенного количества рисперидона в кровь еще не поступает. Всасывается лишь незначительное количество препарата прямо с поверхности микросфер. В этот период концентрация рисперидона в плазме крови низкая, что **означает необходимость продолжать предыдущую терапию после первой инъекции консты еще 2–3 нед.** На стадии 2 – диффузии – начинается распад полимера – носителя и, следовательно, активное высвобождение рисперидона в кровь. Этот процесс начинается через 3 нед после инъекции, достигает пика к 4–й неделе и продолжается, постепенно ослабевая, до 6–й недели после инъекции. На стадии 3 – эрозии, наступающей к 7–й неделе после инъекции консты, происходит полный распад полимера на молочную и гликолевую кислоты и выведение их из организма без остатка. Концентрация рисперидона в этот период быстро снижается.

Процессы гидратации, диффузии и эрозии микросфер создают характерный фармакокинетический профиль консты. В первые 3 нед после инъекции отмечается латентный период с низкой концентрацией препарата в крови. На 4–6–й неделях после инъекции определяется терапевтическая концентрация рисперидона в крови с максимумом в промежутках

между 4 и 5-й неделями, и после 6-й недели уровень препарата в крови начинает быстро снижаться.

Специальными исследованиями было определено, что инъекции консты следует проводить каждые 2 нед и при этом постоянная концентрация препарата в крови будет достигаться через 4 инъекции (8 нед терапии).

Препарат «Конста» представляет собой крупный белый порошок (микросферы с рисперидоном), упакованный во флаконы для разовой инъекции и нуждающийся в хранении при температуре 2–8°C в холодильнике, который непосредственно перед инъекцией смешивается со специальным водным растворителем и вводится больному внутримышечно в ягодичную мышцу.

Конста применяется в дозировках 25, 37,5 и 50 мг внутримышечно каждые 2 нед. Пациентам, получавшим рисполепт в суточной дозе более 4 мг, начальная доза консты может составлять 37,5 мг каждые 2 нед. Максимальная доза составляет 50 мг 1 раз в 2 нед. Больные, которым рисперидон назначается впервые, должны начинать лечение препаратом в таблетированной форме или в растворе в течение 2–3 дней для проверки индивидуальной переносимости до первой инъекции консты. У пожилых больных (старше 65 лет) максимальная доза консты составляет 25 мг каждые 2 нед.

Оланзапин (Olanzapine) является атипичным антипсихотическим средством с широким фармакологическим профилем воздействия на ряд рецепторных систем (5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, допаминовые D₁–D₅, мускариновые M₁–M₅, адренергические альфа-1 и гистаминовые H₁–рецепторы). Оланзапин назначается для купирования психотической симптоматики в дозе 5–10 мг один раз в сутки. Из **побочных эффектов** отмечаются седативный эффект, ортостатическая гипотензия, припадки, гиперпролактинемия, повышение уровня трансаминаз, дисфагия. При терапии оланзапином уровень пролактина повышается реже и в меньшей степени, чем при лечении галоперидолом и рисперидоном. На метаболизм оланзапина могут влиять ингибиторы или индукторы изоформ цитохрома P450. Препарат должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени (повышение АЛТ и/или АСТ), у больных с судорожными состояниями в анамнезе. При использовании оланзапина необходимо контролировать гематологические показатели. У пациентов с низким содержанием лейкоцитов, с угнетением активности костного мозга, при миелопролиферативных заболеваниях и гиперэозинофилии препарат **не назначается**. Оланзапин является антагонистом леводопа и допаминовых агонистов. Преимуществом препарата является его эффективность не только при психотической позитивной и негативной симптоматике, но и при депрессии. В отличие от галоперидола при терапии оланзапином редукция депрессии связана, в первую очередь, с прямым антидепрессивным эффектом. **Меры предосторожности.** Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении оланзапина с другими средствами, угнетающими ЦНС. **Дозы и применение.** 5–10 мг/сут, при необходимости постепенно повышать дозу (не ранее, чем через 4 дня от начала лечения) до 15–20 мг/сут. Зипрекса®. Таблетки по 5, 7,5 и 10 мг № 7.

Сертиндол (Sertindol). Имеет самый продолжительный период полувыведения (до 3–х дней) по сравнению со всеми новыми препаратами. Рекомендуются дозы от 4 до 24 мг/сут. Необычное **побочное действие** – сокращение объема эякулята. Кроме того, отмечается повышение массы тела, удлинение интервала QT электрокардиограммы.

Зипразидон (Ziprazidon). Отличается мощным 5HT_{1A} – агонистическим действием и подавлением обратного захвата серотонина и норадреналина. Диапазон доз – 80–160 мг/сут. Наиболее частое побочное действие – седативное. Препарат не влияет на **массу тела**.

Зотепин (Zotepin). По химической структуре напоминает клозапин. Рекомендуются дозы составляют 50–450 мг/сут. Эффективен для лечения больных шизофренией с негативной симптоматикой. Зависящие от дозы **побочные эффекты** проявляются седативным дей-

ствием, переходящим к повышению активности ферментов печени и судорожными припадками.

Амисульприд (Solian®) – замещенный бензамид, оригинальный атипичный антипсихотик. Этот антипсихотик не блокирует серотониновые рецепторы, а имеет высокий аффинитет и высокую селективность как антагонист D²/D³– рецепторов. Полагается, что его селективный аффинитет к дофаминовым рецепторам лимбических структур, а не стриатума обуславливает низкий риск экстрапирамидных побочных эффектов. Солиан показан при лечении острых и хронических нарушений при шизофрении, сопровождающихся выраженными позитивными (бред, галлюцинации, расстройства мышления) и/или негативными симптомами (аффективная тупость, отсутствие эмоциональности и аутизм). Как отмечает Мосолов (2004), при терапии негативных расстройств важно различать первичную (собственно дефицитарную) негативную симптоматику, связанную с течением самого шизофренического процесса, и вторичную, привнесенную в картину болезни различными другими факторами, такими как депрессия, нейролептические паркинсоноподобные побочные эффекты, продуктивные (галлюцинаторно – параноидные) расстройства или явления госпитализма. В отличие от вторичной негативной симптоматики, современные фармакотерапевтические возможности коррекции дефекта (первичной негативной симптоматики и нейрокогнитивного дефицита) представляются значительно более ограниченными и методически корректно труднодоказуемыми. Единственным препаратом, в отношении которого имеются подобные доказательства, является амисульприд (Солиан). **Способ применения и дозы:** при острых психотических эпизодах рекомендуется применение внутрь доз от 400 до 800 мг/сут. В отдельных случаях дневная доза может быть увеличена до 1200 мг/сут. Подбор доз должен быть индивидуальным. Для пациентов с преобладанием негативной симптоматики рекомендуется назначение внутрь доз от 50 до 300 мг/сут. В дозах, превышающих 400 мг/сут Солиан рекомендуется назначать в 2 приема. Пожилым пациентам Солиан следует назначать с особыми предосторожностями из-за возможного риска гипотензии и седации. Детям Солиан противопоказан вплоть до подросткового возраста. Доказано, что Солиан в меньшей степени, чем большинство антипсихотиков, вызывает увеличение массы тела. По данным исследователей, Солиан сокращает сроки госпитализации, способствует улучшению социальных функций и улучшению качества жизни.

Старое и новое: сравнение эффективности I и II поколения антипсихотиков

- Общая эффективность амисульприда, клозапина, оланзапина и рисперидона является более высокой по отношению к антипсихотикам I поколения.
- Атипичные антипсихотики на 25–33 % более эффективны при позитивных симптомах шизофрении, чем типичные нейролептики.
- Атипичные антипсихотики на 66–75 % оказывают больший клинический эффект при симптомах, не поддающихся лечению типичных антипсихотиков, например, при негативных симптомах, нарушении мышления и депрессии.
- Амисульприд наполовину сокращает процент рецидива при шизофрении, в сравнении с типичными антипсихотиками.
- Различия новых антипсихотиков особенно заметны в отсутствии побочных эффектов, в возвращении социальных функций, лучшей эффективности при негативных симптомах, расстройствах мышления и аффективных симптомах.
- Хорошая эффективность антипсихотиков нового поколения позволяет многим пациентам с шизофренией в значительной степени жить нормальной жизнью.

Табл. 3. Новые антипсихотические препараты

Препарат	Тип рецепторов (в порядке снижения степени сродства)	Рекомендуемые дозы (мг/сут) в скобках указаны терапевтически оправ- данные дозы в отдельных случаях
Амисульприд	D	300-800 (50-1200)
Клозапин	5HT, D, α , M, H	200-450 (50-900)
Оланзапин	5HT, D, α , M, H	10 (5-20)
Кветиапин	H, 5HT, α , D	150-750
Рisperидон	5HT, D, α , H	4-6 (1-16)
Сертиндол	5HT, D, α	12-20 (4-24)
Зипразидон	5HT, D	40-160
Зотепин	5HT, D, α , H, M	100-300 (50-450)

Примечание: виды рецепторов: 5HT – серотониновые, D – дофаминовые, A (α) – альфа – адренергические, H – гистаминовые, M – мускариновые

Типичные терапевтические ситуации при лечении шизофрении

1. Лечение первого эпизода

- Амисульприд 400–800 мг/сут или

Оланзапин 2,5 – 10 мг внутрь на ночь или

Рisperидон 1 мг внутрь на ночь с последующим увеличением до 1 мг 2 раза в сутки или до 2 мг на ночь или

Кветиапин 25 мг внутрь 2 раза в 1 день; при хорошей переносимости – 50 мг 2 раза на 2-й день, 100 мг 2 раза на 3-й день и 150 мг 2 раза в день на 4-й день. Обычная эффективная дневная доза составляет 300–450 мг в несколько приемов.

Диазепам 5–10 мг внутрь (не выше 40 мг/сут) при явлениях тревоги, возбуждения, бессонницы.

2. Профилактика рецидива – применение депо – антипсихотиков

- Конста (см. выше) или

• Флупентиксол деканоат 10 мг в/м в качестве пробной дозы, затем величину дозы подбирать между 20 и 80 мг, а интервал введения между 2 и 4 нед. или

• Флуфеназина деканоат 12,5 мг в/м в качестве пробной дозы, затем величину дозы подбирать между 12,5 и 75 мг, а интервал введения между 2–4 нед. или

• Галоперидол деканоат 50 мг в/м в качестве пробной дозы, затем величину дозы подбирать между 50 и 300 мг, вводить 1 раз в 4 нед.

• Зуклопентиксол деканоат 100 мг в/м в качестве пробной дозы, затем величину дозы подбирать между 200 и 400 мг, а интервал введения между 2 и 4 нед.

3. Стандартная терапевтическая ситуация – замена антипсихотика

В большинстве случаев не имеет смысла менять типичный нейролептик на другой типичный препарат этого класса. Единственное исключение – переход на депонированную форму. По возможности следует заменять типичный нейролептик антипсихотиком нового поколения (клозапин, оланзапин, рisperидон, кветиапин, амисульприд, сертиндол, зипразидон и др.)

В связи с тем, что применение клозапина требует непрерывного контроля за показателями крови, этот препарат обычно используется для терапии пациентов, резистентных к другим антипсихотикам.

а) Критерии выбора: замена на новый препарат против продолжения терапии старым препаратом

Замена, если пациент

- Не соблюдает режим приема препарата
- Согласен с необходимостью продолжать лечение
- С эффектом принимает нейролептик перорально
- Ищет помощи врача по поводу психиатрических расстройств.

Замена с предосторожностью, если

• Снижение дозы старого препарата может быть не менее эффективной, чем замена на новый

• Состояние пациента остается стабильным на фоне приема депонированной формы нейролептика или клозапина

- Активное злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе
- Недовольство облик «больного на лекарствах».

Отказ или отсрочка замены

- На начальных этапах стабилизации состояния после очередного обострения
- Если для обеспечения регулярного приема препарата требуется назначение депонированной формы нейролептика
- Если высока вероятность обострения заболевания

б) Процедура замены антипсихотических препаратов

Идеальным для замены препарата можно считать период после 6 месяцев стабильной ремиссии, особенно если лечащий врач и персонал хорошо знают больного.

Обычная длительность периода постепенного перехода с типичного нейролептика на новый антипсихотик занимает от 2 недель до 3 месяцев. Следует учесть, что чем тяжелее состояние пациента, тем медленнее надо проводить замещение одного препарата другим. Дозы нейролептиков со слабым антипсихотическим действием и клозапина следует снижать медленнее, чем дозы более мощных препаратов.

При определении скорости снижения дозы предыдущего препарата ориентируются на суточную дозу, силу антипсихотического действия и способ введения типичного нейролептика. Полезным является использование таблицы аминазинового эквивалента, предложенного Мосоловым.

Табл. 4. Таблица доз и аминазиновых эквивалентов антипсихотических средств

1. Суточные дозы, применяемые в стационаре (мг)					
2. Средняя суточная доза (мг)					
3. Аминазиновый эквивалент (условные единицы)					
4. Антипсихотическое действие					
5. Седативное действие					
ПРЕПАРАТ	5.	4.	3.	2.	1.
Хлорпромазин (аминазин)	++++	++	1,0	300	200-1000
Левомепромазин (тизерцин)	++++	+	1,5	200	100-500
Клозапин (Лепонекс, Азалептин)	++++	+++	2,0	150	100-900
Тиоридазин (Меллерил, Сонапакс)	+++	+	1,5	200	50-600
Хлорпротиксен (Труксал)	+++	++	2,0	150	30-500
Перициазин (Неулептил)	+++	+	1,5	200	100-300
Зуклопентиксол (Клопиксол)	+++	++	4,0	75	25-150
Алимемазин (Терален)	++	+	3,0	100	25-40
Галоперидол	++	+++	30,0	10	6-100
Сультоприд (Топрал)	++	+++	0,5	600	200-1200
Флупентиксол (Флуанксол)	++	+++	20,0	12	3-18
Дроперидол (Дролептан)	++	+++	50,0	6	2-40
Оланзапин (Зипрекса)	++	+++	30,0	10	5-20
Кветиапин (Сероквель)	++	+++	1,0	400	75-750
Тиаприд (Тиапридаль)	++	+	1,0	400	75-750
Рisperидон (Рисполепт)	+	+++	1,0	300	200-600
Флуфеназин (Модитен)	+	+++	36,0	8	2-20
Пипотиазид (Пипортил)	+	+++	7,0	40	30-120
Тиопроперазин (Мажептил)	+	+++	15,0	20	5-60
Амисульприд (Солиан)	–	++	0,5	600	100-1200
Сульпирид (Эглонил)	–	++	0,5	600	400-2400
Дикарбид (Карбидин)	–	+	3,0	100	50-200

Примечание к таблице: +++ – максимально выраженное действие; +++ – выраженное действие; ++ – умеренное; + – слабое; – отсутствует.

Приведенные дозы и аминазиновые эквиваленты используются при пероральном приеме препаратов, в случае парентерального введения дозу следует уменьшить в 2 раза.

Общие правила назначения нейролептиков и диагностика побочных эффектов терапии

Выбор нейролептика зависит от главных и второстепенных фармакологических свойств, токсичности препарата, опыта врача в отношении применения нейролептиков и лекарственного анамнеза пациента. Доза нейролептика зависит от характера и выраженности психических расстройств, стадии болезни и конституции пациента. Следует помнить о широком терапевтическом диапазоне нейролептиков. Необходимо «титровать» препарат до получения терапевтического эффекта. Начинать лечение следует с пробной дозы (1/2–1 таблетки) для выяснения возможности развития побочных действий. Необходимую дозу можно дать через два часа наблюдения за больным. Для купирования психомоторного возбуждения у больного не следует назначать сразу высокие дозы, поскольку нейролептики кумулируются. Увеличение дозирования нейролептика проводят не чаще, чем 1 раз в 3–е суток. После выбора препарата и подбора его дозы составляется график приема. На 3–и и 4–е сутки можно установить однократный прием преимущественно на ночь. После купирования острых яв-

ний и стабилизации состояния, назначается поддерживающая терапия. Отмена препарата проводится, как правило, постепенно.

Наиболее частыми побочными эффектами при лечении традиционными нейролептиками являются экстрапирамидные двигательные расстройства. Американская классификация DSM#IV выделяет **паркинсонизм, острую дистонию, острую акатизию и поздние дискинезии**.

Критерии диагностики паркинсонизма, вызванного приемом нейролептиков

А. Наличие одного или нескольких симптомов, появляющихся на фоне нейролептической терапии:

1. тремор конечностей, головы, языка;
2. мышечная ригидность с пластическим повышением мышечного тонуса и симптомом «зубчатого колеса»;
3. акинезия.

В. Симптомы группы А появляются в течение первых нескольких недель с момента начала нейролептической терапии или повышения дозы ранее принимаемых нейролептиков и уменьшаются после назначения антипаркинсонических корректоров.

С. Симптомы группы А не должны быть обусловлены психическим заболеванием (кататония, негативные симптомы шизофрении, двигательная заторможенность при большом депрессивном эпизоде и др.)

Д. Симптомы группы А не должны быть обусловлены действием других препаратов, неврологическим или соматическим заболеванием (болезнь Паркинсона, болезнь Вилсона и др.).

Критерии диагностики острой дискинезии, вызванной приемом нейролептиков

А. Наличие одного или нескольких симптомов, появляющихся на фоне нейролептической терапии:

1. неправильное положение головы и шеи по отношению к туловищу (ретроколлис, тортиколлис);
2. спазмы жевательных мышц (тризм, зевание, гримасничанье);
3. нарушение глотания (дисфагия), речи или дыхания (ларинго – фарингиальные спазмы, дисфония);
4. смазанная и затрудненная речь, обусловленная гипертонусом или увеличением языка (дизартрия, макроглоссия);
5. высовывание языка;
6. спазмы глазодвигательных мышц (окулогирные кризы)

В. Симптомы группы А развиваются в течение первых 7 дней с момента начала нейролептической терапии или повышения дозы ранее принимаемых нейролептиков и уменьшаются после назначения антипаркинсонических корректоров.

С. Симптомы группы А не должны быть обусловлены психическим заболеванием (например, кататоническая форма шизофрении)

Д. Симптомы группы А не должны быть обусловлены другими препаратами, неврологическим или соматическим заболеванием.

Критерии диагностики острой акатизии, вызванной приемом нейролептиков

А. Появление субъективных жалоб на беспокойство после назначения нейролептиков.

В. Наличие одного из следующих симптомов:

1. суетливость, раскачивание;
2. перетоптывание с ноги на ногу;
3. постоянное хождение, чтобы облегчить беспокойство;
4. невозможность сидеть или стоять спокойно в течение нескольких минут.

С. Симптомы группы А и В появляются в течение первых 4 нед. с момента начала нейролептической терапии или повышения дозы нейролептика и уменьшаются после назначения антипаркинсонических корректоров.

Д. Симптомы из группы А и В не должны быть обусловлены психическим заболеванием (психомоторным возбуждением при шизофрении, ажитированной депрессией, манией, синдромом гиперактивности, другими состояниями).

Е. Симптомы группы А и В не должны быть обусловлены другими препаратами, неврологическим или соматическим заболеванием.

Критерии диагностики нейролептической поздней дискинезии

А. Непроизвольные движения языка, челюсти, туловища, конечностей, возникающие в связи с назначением нейролептиков.

В. Непроизвольные движения наблюдаются на протяжении не менее чем 4-х нед. и характеризуются следующими проявлениями:

1. хореоформные движения;
2. атетоидные движения;
3. ритмические движения (стереотипии).

С. Симптомы группы А и В возникают в процессе нейролептической терапии или в течение 4 нед. после отмены обычных и 8 нед. после отмены депо – нейролептиков.

Д. Длительность лечения нейролептиками должна составлять не менее 3 мес. (1 мес, если возраст больного 60 лет и старше).

Е. Симптомы группы А и В не должны быть обусловлены неврологическим или каким-либо общесоматическим заболеванием (хореей Гентингтона, болезнью Вильсона, хореей Сиденгама и другими заболеваниями), а также назначением других препаратов (L – допа, бромкриптин).

Ф. Симптомы группы А и В не должны являться проявлением острой нейролептической дистонии (острой дискинезии).

Совокупность неврологических и психических нарушений при поздней дискинезии свидетельствует о развитии психофармакологической энцефалопатии.

По мере внедрения нейролептиков, которые не повышают уровень пролактина, а также расширения знаний об эндокринной и репродуктивной системах, клиницисты и пациенты все более негативно относятся к повышению уровня пролактина на фоне антипсихотической терапии.

Клинические проявления гиперпролактинемии

1. Менструальная функция:

Ановуляция

Укорочение лютеиновой фазы

Олигоменорея

Аменорея

2. Кормление грудью:

- Чрезмерное увеличение количества молока

3. Половая функция:

- Снижение либидо
- Нарушение оргазма

4. Костная система:

- Снижение плотности костного вещества в связи с дефицитом эстрогена.

Побочные эффекты терапии нейролептиками и их лечение представлены в следующей таблице (табл.4).

Табл. 4. Побочные эффекты нейролептиков и их лечение

№ п/п	Симптомы побочных эффектов	Лечение
1	2	3
1	Неспецифическое седативное действие	Снижение дозы препарата до оптимальной
2	Антиадренергические проявления: Ортостатическая гипотензия Тахикардия Тахикардия Снижение сегмента ST на ЭКГ Плоские U-волны Удлинение интервала QT на ЭКГ Сексуальная дисфункция: затруднение эякуляции, связанное с блокадой альфа-1-адренорецепторов (чаще возникает при назначении тиоридазина и мезоридазина).	Проведение ортостатической пробы с измерением АД до и после пробы. Одевание на ночь эластичных чулков. При выраженной ортостатической гипотонии введение норадреналина (НА), фенилэфидрина. Замена препарата
3	Экстрапирамидные расстройства вследствие блокады дофаминовых рецепторов базальных ядер: Острая дистония, выражающаяся во внезапном спазме затылочных, ротовых, глазодвигательных мышц и мышц туловища (обычно на 2-ой неделе лечения). Акатизия - двигательное беспокойство, патологическая неуверенность. Паркинсонизм в виде классической триады: гипокинезия, повышение мышечного тонуса и тремор покоя. Дискинезия, поздняя дискинезия развивается при длительном приеме нейролептиков. Ее развитие связывают с по-	Купируется в/в или в/м введением бензатропина (0,5-2 мг) или дифенгидрамина (25-50мг). Акинетон 5 мг в/м, в/в или Аминазин 25-50 мг в/м и Кофеин 20%-2,0 п/к Диазепам 20 мг в/в медленно, в/м Клоназепам 2-6 мг/сут Баклофен 15-30 мг/сут Вальпроат натрия 400-600 мг/сут Вит. Е (альфа-токоферол) Ноотропил Пикамилон Пантогам Фенибут Облегчение при акатизии и паркинсо-

	стоянной блокадой дофаминовых рецепторов базальных ганглиев и нарушением баланса между дофаминергической и холинергической системами. Дистония Акатизия	ниже приносят бета-адреноблокаторы и антипаркинсонические средства с холиноблокирующим действием, бензодиазепины. Циклодол 2-18 мг/сут Акинетон 2-24 мг/сут Тремблекс 0,25-0,5 (2-4 мл) Бензотропин 3-9 мг/сут Пропранолол 20-40 мг внутрь 3-4 раза в сутки <i>или</i> Диазепам 2-5 мг внутрь 3 раза в сутки <i>или</i> Бензотропин 0,5-4 мг внутрь 1 раз в сутки При развитии поздней дискинезии следует отменить нейролептик или перейти на клозапин (лепонекс). При тяжелом, затяжном течении экстрапирамидного нейролептического синдрома эффективным является проведение экстракорпоральных методов детоксикации – плазмофореза и гемосорбции.
4	Антихолинергические проявления: Сухость во рту Запоры Нарушение зрения (аккомодации) Задержка мочи Сексуальная дисфункция	
5	Глазные проявления: Патология хрусталика Пигментная ретинопатия	
6	Эндокринные проявления: Повышение секреции пролактина Гинекомастия Галакторея Увеличение массы тела Сексуальная дисфункция	
7	Изменения ЭЭГ и судорожные припадки	
8	Гематологические проявления: Эозинофилия Лейкоцитоз Лейкопения Агранулоцитоз	Соматические осложнения нейролептической терапии чаще возникают у пожилых и ослабленных больных, что надо учитывать при выборе препарата и его дозы (обычно 1/2-1/3 от рекомендуемой).
9	Кожные проявления: Фотосенсибилизация кожи Себорейный дерматит	
10	Нарушения половой сферы: Снижение либидо Оргазмическая дисфункция Эректильная дисфункция, в том числе приапизм Эякуляторная дисфункция	

	Уменьшение объема эякулята Задержка эякуляции	
11	Злокачественные нейролептический синдром - угрожающее для жизни состояние. Характеризуется мышечной ригидностью, дистонией, акинезией, мутизмом, оглушением, ажитацией. Вегетативные симптомы включают повышение температуры до 41°C, потливость, тахикардию, повышение артериального давления. Лабораторные исследования выявляют печеночную недостаточность. У молодых людей при использовании нейролептиков пролонгированного действия смертность составляет 30%.	Немедленная отмена нейролептиков, охлаждение больного, поддержание водно-электролитного баланса и других показателей жизненно важных функций, симптоматическое лечение лихорадки, противопаркинсонические препараты, миорелаксанты, бромкриптин или амантадин, ноотропы, гипербарическая оксигенация, экстракорпоральная гемосорбция и плазмаферез. Инфузионная терапия (от 2,5 до 6 л сут) Бромкриптин 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки, увеличивая до 5 мг 3 раза в сутки (15 мг/сут) Дантролен 50 мг в/в каждые 12 час, не выше 7 таких доз.

Глава 1.3. Антидепрессанты. принципы лечения антидепрессантами

Введение

В течение последнего десятилетия показания к применению и процедура назначения антидепрессантов значительно изменились. Это произошло под действием таких факторов:

1. Появились лекарственные средства, которые переносятся лучше, чем препараты имипраминовой группы. Они упрощают амбулаторное лечение, проводимое как психиатрами, так и врачами общей практики.

2. Расширились официальные показания к применению антидепрессантов, которые используются при тревожных расстройствах.

3. Наблюдается тенденция к увеличению продолжительности лечения депрессивных эпизодов с целью предупреждения обострений и рецидивов.

Клинически выраженная депрессия требует биологического лечения. Вместе с тем, две трети пациентов с депрессией не попадают в поле зрения психиатра и наблюдаются врачами общей медицинской практики. От 5 до 8 % от общего потока поликлинических больных составляют случаи выраженной депрессии. По мнению Мосолова (1995), **современный этап фармакотерапии депрессий характеризуется следующими особенностями.**

1. Увеличилось число трудно распознаваемых атипичных и стертых форм депрессии.

2. Основной контингент больных депрессией наблюдается врачами общей медицинской практики, подготовка которых в области психиатрии недостаточна.

3. Часть больных депрессией терапевтически резистентна к классическим антидепрессантам, что требует введения новых препаратов и средств, преодолевающих терапевтическую резистентность.

4. Новые препараты нуждаются в изучении и объективной оценке.

5. Выявились новые показания к назначению классических антидепрессантов. Так, ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) более эффективны, чем трициклические антидепрессанты (ТЦА) при атипичных депрессиях и обсессивно – фобических расстройствах, а ТЦА при паническом расстройстве.

6. С введением МКБ-10 изменилась классификация депрессий, и введены новые диагностические категории – дистимия, атипичная депрессия, большой депрессивный эпизод, сезонные депрессии, депрессивное расстройство адаптации.

7. Значительный прогресс достигнут в области изучения механизмов действия антидепрессантов и патогенеза депрессий, что позволяет синтезировать препараты с заданными клиническими свойствами.

Таким образом, депрессия по современным представлениям является уже не психиатрической, а общемедицинской проблемой. Депрессия как болезнь сравнима с диабетом или артериальной гипертензией. Около 25 % женщин и 12 % мужчин, по данным ВОЗ, хотя бы раз в жизни перенесли депрессивный эпизод. В общемедицинской практике врачи неохотно говорят о психических проблемах пациентов из-за объективных и субъективных причин. Выделяются следующие препятствия для распознавания депрессивных расстройств врачами общей практики:

1. социальная стигматизация больных с психическими расстройствами;
2. маскированные (соматизированные) депрессии;
3. коморбидные соматические заболевания;

4. «молчаливое соглашение» между интернистом и пациентом во время беседы избегать темы психического здоровья;

5. ограничение времени для беседы;

6. неадекватность медицинского образования.

Нередко в общемедицинской практике депрессивные больные предъявляют жалобы на утомление, чувство усталости, желудочно – кишечные расстройства (анорексия, потеря веса, расстройства желудка, запоры), головокружение, обмороки, головные боли, тики (Widmer & Cadoret, 1978). Депрессия, маскированная соматическими жалобами, часто встречается у пожилых пациентов, пациентов с низким образовательным уровнем, алекситимией и недостаточным опытом рефлексии. Отсутствие навыков распознавания депрессии врачами общей практики приводит к значительным экономическим издержкам. Пациентам назначаются многочисленные лабораторные и диагностические исследования. Непрямые расходы на депрессивных больных значительно превышают стоимость самого лечения. По опыту экономически развитых стран не прямые расходы составляют более половины всех расходов, тогда как прямые расходы только 28 %. Непрямые расходы при депрессиях включают повышенный риск соматических заболеваний, стоимость госпитализации, увеличение оплаты отпусков по болезни, снижение продуктивности на работе во время депрессивного эпизода.

Таким образом, лечение депрессивных расстройств может быть одним из наиболее важных аспектов работы не только психиатрических, но и общих медицинских учреждений. Приоритетными в терапевтическом процессе являются следующие задачи:

1) редуцирование (купирование) симптомов депрессивного расстройства;

2) восстановление психосоциального статуса и коммуникации;

3) минимизация вероятности ухудшения состояния и рецидива заболевания.

Многочисленные рандомизированные контролируемые клинические испытания показали эффективность лечения антидепрессантами всех форм депрессивных эпизодов, дистимического расстройства, депрессивной фазы биполярного расстройства. За исключением случаев противопоказаний, лечение антидепрессантами является ведущим в терапии умеренных и тяжелых депрессивных и дистимических расстройств.

Следующая классификация антидепрессантов основана на их воздействии на трансмиттеры, вовлеченные в патофизиологический механизм депрессивного расстройства.

1. Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – трициклические антидепрессанты (ТЦА).

2. Тетрациклические антидепрессанты.

3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

4. Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО).

5. Обратимые ИМАО.

6. Антидепрессанты с другим механизмом действия.

1.3.1 Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) используются около 40 лет и до последнего времени являлись золотым стандартом, с которым сравнивали все новые антидепрессанты. Однако ТЦА оказывают различное действие на самые разные нейротрансмиттеры и, следовательно, имеют много побочных эффектов. Это седация, повышение массы тела, сухость во рту, путаница мыслей, сердечные аритмии, снижение артериального давления, задержка мочеиспускания. Побочные эффекты ТЦА затрудняют их использование врачами общей практики. Эти эффекты могут также привести к неадекватному лечению депрессивных больных. ТЦА недороги, и их применяют пациенты с невысоким социально – экономическим статусом. Однако ряд последних исследований показывает, что общая стоимость лечения

может быть ниже при использовании более дорогих препаратов с меньшими побочными эффектами. В группу ТЦА входят следующие препараты: амитриптилин, кломипрамин, дезипрамин, доксефин, имипрамин, мапротилин, нортриптилин, протриптилин, тримипрамин. К препаратам нового поколения – «двойным ингибиторам» обратного захвата и серотонина и норадреналина, относится венлафаксин.

Классическим ТЦА является **амитриптилин (Amitriptyline)**. *Син.*: Амизол, Дамилена малеинат, Триптизол, Эливел. В спектре психотропной активности амитриптилина сочетаются тимоаналептический и седативный эффекты. Препарат применяют для лечения тревожных депрессий. Препарат не используется для лечения депрессии, сопровождающейся выраженной заторможенностью. Противопоказания: лечение ингибиторами МАО и период в течение 2 нед. после их отмены; недавно перенесенный инфаркт миокарда; глаукома; атония мочевого пузыря; гипертрофия предстательной железы; паралитическая непроходимость кишечника; пилоростеноз; хроническая сердечная недостаточность; тяжелая артериальная гипертония; язвенная болезнь желудка и 12 п. к.; беременность и грудное вскармливание; детский возраст до 7 лет. Побочные действия: сонливость, дезориентация, усиление психотических симптомов, экстрапирамидные расстройства (редко), сухость во рту, запоры, желтуха, задержка мочи, расстройства аккомодации, тахикардия, ортостатическая артериальная гипотензия, нарушение сердечной проводимости, экстрасистолия, снижение потенции, изменение либидо, гинекомастия, галакторея, аллергические реакции. Меры предосторожности: препарат не следует назначать с ИМАО, после применения последних амитриптилин назначается только через 1–2 нед. Пожилым пациентам препарат назначают в меньших дозах. С осторожностью применяют при ИБС, аритмиях, сердечной недостаточности. Лечение проводят под контролем ЭКГ. **Дозы и применение.** Внутрь: разовая доза 12,5–75 мг; средняя суточная доза 150–250 мг. При тяжелых депрессиях применяется в/м или в/в по 20–40 мг 3–4 раза в сутки. В общей медицинской практике амитриптилин в настоящее время применяется редко в дозе 25–100 мг/сут. Выпускается в таблетках по 0,025 г., 0,01 г. и в капсулах по 50 мг.

Имипрамин (Imipramine) *Син.* мелипрамин, тофранил – ингибирует обратный захват нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, серотонина). Главной особенностью психотропного действия имипрамина является сочетание тимоаналептического эффекта со стимулирующим. Препарат выравнивает патологически пониженное настроение, уменьшает чувство тоски, безнадежности, подавленности. Стимулирующие свойства имипрамина выражаются в уменьшении заторможенности, появлении бодрости и активности. Препарат эффективен также при хроническом болевом синдроме и ночном недержании мочи (начиная с 5-го года жизни). Из побочных явлений при терапии имипрамином могут наблюдаться: сухость во рту, нарушение аккомодации, запоры, потливость, головокружение, головная боль, тремор, тахикардия, задержка мочеиспускания, галакторея, гинекомастия, снижение либидо, эректильная дисфункция, аллергические реакции, фотосенсибилизация. Реже наблюдаются жажда, зуд. Противопоказания к применению общие для всех ТЦА. Противопоказан при шизофрении, эпилепсии, аденоме предстательной железы, глаукоме. Не совместим с алкоголем, ИМАО. Снижает эффективность фенитоина и бета – адреноблокаторов. Холинолитики, фенотиазины и бензодиазепины повышают седативную и центральную холинолитическую активность. **Дозы и применение.** При приеме внутрь начальная доза 25–50 мг/сут, средняя суточная доза 150–250 мг/сут. В общей медицинской практике следует начинать прием в дозе с 10 мг/сут. Доза при ночном недержании мочи у детей 3–6 лет 5 мг; 7–12 лет 25 мг на ночь. В/м 75 мг в 3 приема; по достижению эффекта переходят на прием препарата внутрь. У пожилых пациентов оптимальная доза 30–50 мг. При этом необходим контроль артериального давления, ЭКГ, функции печени, почек и картины крови. Выпускается в драже по 25 мг и в ампулах по 2,0 мл 1,25 % раствора.

Кломипрамин (Clomipramine) *Син.*: Анафранил, Клофранил, Кломинал. Оказывает действие на депрессивный синдром в целом, включая психомоторную заторможенность, подавленное настроение и чувство тревоги. Кломипрамин оказывает также специфическое действие при обсессивно – компульсивном и хроническом болевом синдромах. Показан при дистимических состояниях в рамках психопатических нарушений у детей и подростков, при навязчивых состояниях, при ночном недержании мочи. Противопоказания: гиперчувствительность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, лечение ИМАО, беременность, кормление грудью. Побочные действия: сухость во рту, обильное потоотделение, мелкий тремор, головокружение, парез аккомодации, задержка мочеиспускания, ортостатическая артериальная гипотензия, заторможенность, аллергические кожные реакции; редко – нарушение функции печени, гиперпирексия, судороги, агранулоцитоз. Несовместим с ИМАО. Применяется внутрь по 25 мг/сут в 2 приема. **Дозы и применение.** В течение 1 нед. дозу постепенно увеличивают до 50 мг 2–3 раза в сутки, а после достижения клинического эффекта переходят на поддерживающую дозу 25 мг 2–3 раза в сутки. В/м 25–50 мг/сут, дозу постепенно увеличивают на 25 мг ежедневно до 100–150 мг/сут. В/в капельно 50–75 мг (растворив в 5 % растворе глюкозы или 0,9 % растворе хлорида натрия) в течение 1,5–3 ч 1 раз в сутки. При хронических болях 10–150 мг/сут; у пожилых пациентов начальная доза – 10 мг/сут с постепенным повышением до 30–50 мг/сут в течение 10 дней. В общей медицинской практике, особенно пожилым больным, препарат назначается в начальной суточной дозе 10 мг. Постепенно, в течение 10 дней, дозу увеличивают до оптимального уровня 30–50 мг/сут (в тяжелых случаях суточная доза может достигать максимальной – 250 мг/сут). Преимуществом кломипрамина является более быстрое терапевтическое действие на депрессию: при назначении препарата этот эффект проявляется на 2–4-ый день, а при использовании имипрамина обычно на 6–8-й день лечения.

При назначении кломипрамина следует соблюдать чрезвычайную осторожность у пациентов с эпилепсией и другими заболеваниями, предрасполагающими к развитию судорог, в период алкогольной абстиненции, при наличии сердечно – сосудистой недостаточности, нарушениях внутрисердечной проводимости или аритмий. Пациентам, в анамнезе которых имеются сведения о повышении внутриглазного давления, наличии остроугольной глаукомы или задержки мочи; пациентам с гипертиреозом или получающим препараты щитовидной железы; пациентам с тяжелыми заболеваниями печени или опухолями мозгового слоя надпочечников; пациентам с хроническими запорами лечение кломипрамином следует проводить под строгим врачебным наблюдением. Выпускается в таблетках по 10, 25 мг, в таблетках ретард по 75 мг; в растворе по 25 мг в 1 ампуле по 2,0 мл.

Дезипрамин (Dezipramini) (*син.* Петилил) – трициклический антидепрессант, показанный при депрессии с ведущими симптомами вялости и торможения. Дезипрамин обладает активирующим действием, поэтому помимо общих для ТЦА побочных эффектов, при его передозировке могут наблюдаться расстройства сна, усиление страха, внутреннее беспокойство и возбуждение. При сопутствующей шизофренической симптоматике возможна активация психотических симптомов и агрессивности. У пациентов пожилого возраста может быть дизартрия, атаксия, делирий, состояния спутанности, недостаточная способность сосредоточиться, галлюцинации, инверсия фазы – переход депрессии в манию. Переносится лучше имипрамина. В общей медицинской практике следует назначать с осторожностью в малых дозировках – 25–50 мг/сут. Выпускается в драже по 25 мг.

Тримипрамин (Trimipramine) по структуре и основным фармакологическим свойствам близок к мелипрамину, но в отличие от него обладает выраженным седативным и анксиолитическим действием. В связи со слабо выраженным центральным холинолитическим действием препарат хорошо переносится. Следует обратить внимание на возросшую частоту депрессий, при которых пониженное настроение сочетается с общей заторможен-

ностью и внутренней тревогой. Внешняя картина таких депрессий напоминает апатическую, но при более детальном изучении выявляются внутренняя тревожность и озабоченность. **Дозы и применение.** В общей медицинской практике тримипрамин следует назначать не более 100 мг препарата. Заканчивать терапию необходимо медленным снижением дозы. После резкого прерывания лечения могут наблюдаться симптомы абстиненции. Выпускается в драже, содержащем 25 мг тримипрамина гидрохлорида.

Доксепин (Doxepin) (син. Синекван) – ингибирует обратный нейрональный захват биогенных аминов (норадреналина, серотонина), оказывает также анксиолитическое, седативное действие. Показан при неврозах, нарушениях сна невротического генеза, при легких бредовых синдромах, возникающих при алкоголизме. Противопоказания: гиперчувствительность, глаукома, аденома предстательной железы, инфаркт миокарда, тяжелые нарушения функции почек, печени и кроветворной системы, детский возраст (до 12 лет), беременность и кормление грудью. Побочные действия: головная боль, головокружение, сонливость или бессонница, спутанность сознания, дезориентация, беспокойство, чрезмерная седация, тошнота, рвота, запор, сухость слизистых оболочек ротовой полости и носа, тахикардия или брадикардия, мышечный тремор, повышенная потливость, кожная сыпь, зуд. Лекарственные взаимодействия: усиливает эффект атропина, леводопы, повышает токсичность барбитуратов, морфина и петидина. При сочетании с нейролептиками следует снижать дозу на 50 %, сочетание с препаратами лития может вызвать тяжелый пернициозный невротический синдром. Этанол увеличивает седативную активность. Меры предосторожности: не применять с ингибиторами МАО (следует отменить на 2–3 нед), сультопридом, хлорпромазином, хинидином, с осторожностью назначать одновременно с гликозидами наперстянки и баклофеном. Во время лечения нельзя управлять автотранспортом или работать с движущимися механизмами. С осторожностью применяют у пожилых, истощенных больных, у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердечно – сосудистой системы. **Дозы и применение.** Назначают внутрь 10–25 мг/сут в 3 приема. При умеренных и тяжелых невротических состояниях до 150 мг/сут. Максимальная суточная доза – 300 мг. Детям старше 12 лет – 0,5 мг/кг массы тела в сутки. Выпускается в капсулах по 10 или 25 мг № 30.

Пипофезин (Pipofezine). Син. Азафен. Трициклический антидепрессант мягкого действия, с умеренной антидепрессивной активностью; хорошо переносится больными; у больных шизофренией не вызывает обострения симптоматики; не усиливает тревогу и страх; не нарушает сон; не обладает кардиотоксическими свойствами. В связи с отсутствием холинолитического действия может назначаться больным глаукомой. Противопоказания: гиперчувствительность; печеночная, почечная и сердечная недостаточность; инфаркт миокарда; ИБС; состояние после острого нарушения мозгового кровообращения; тяжелые инфекционные заболевания; сахарный диабет. Побочные действия: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, аллергические реакции. Меры предосторожности. Препарат не следует назначать совместно с ИМАО. После применения последних пипофезин назначают через 1–2 нед. При беременности и грудном вскармливании назначают по строгим показаниям. **Дозы и применение.** Разовая доза 25–50 мг; средняя суточная доза 100–200 мг. Азафен. Таблетки по 25 мг № 250.

Мапротилин (Maprotiline) (син. Лудиомил®) – тетрациклический антидепрессант. Механизм действия связан с выраженным и избирательным торможением обратного захвата норадреналина в пресинаптических нейронах коры головного мозга. Лудиомил обладает определенным сродством к центральным альфа-1-адренорецепторам, умеренной ингибирующей активностью по отношению к гистаминовым H1-рецепторам, оказывает умеренное антихолинергическое действие. Считается, что во время длительного лечения мапротилин меняет функциональное состояние эндокринной системы и нейромедиаторов. Показан при состояниях дисфории или раздражительности, апатии (особенно в пожилом возрасте),

при психосоматических расстройствах. Показаниями к назначению лудиомила в общей медицинской практике являются депрессивные состояния различного генеза, в том числе органические, симптоматические, климактерические и инволюционные. Противопоказания: гиперчувствительность, эпилепсия, острая стадия инфаркта миокарда, нарушения проводимости миокарда, аритмии, закрытоугольная глаукома, аденома предстательной железы, острая алкогольная интоксикация, отравления снотворными препаратами, центральными анальгетиками, психотропными средствами, выраженные нарушения функции почек и/или печени, кормления грудью. Побочные действия: ортостатическая артериальная гипотензия, тахикардия, аритмии, нарушения либидо и потенции; гинекомастия, лейкопения, агранулоцитоз, эозинофилия, локальные или генерализованные отеки. Меры предосторожности при нарушениях мочеиспускания, стойких запорах, повышенном внутриглазном давлении, заболеваниях сердечно – сосудистой системы. При назначении препарата необходимы контроль психического и неврологического статуса, регулярное исследование состава периферической крови, определение функции почек и печени. Больным с повышенным риском возникновения побочных эффектов со стороны сердечно – сосудистой системы показан регулярный контроль АД и ЭКГ. После применения ИМАО мапротилин назначают через 2 нед.; тот же интервал соблюдают и при замене мапротилина ИМАО. Пациентам, принимающим мапротилин, следует воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психических и двигательных реакций. Лекарственные взаимодействия: уменьшает антигипертензивный эффект гуанетидина, бетанидина, резерпина, метилдопы, клонидина. Усиливает влияние на сердечно – сосудистую систему симпатомиметических препаратов (норадреналина, адреналина, изопреналина, эфедрина и фенилэфедрина и др.) тироксина. Повышает активность этанола. **Дозы и применение.** Применяется внутрь по 25–75 мг в 1–3 приема. В амбулаторных условиях препарат назначается внутрь по 25 мг 1–3 раза в сутки, или 75 мг в 1 прием. Максимальная доза при амбулаторном лечении 150 мг/сут, при стационарном – 225 мг/сут. При уменьшении депрессивных симптомов разовая доза может быть постепенно снижена до 25–50 мг. В/в суточная доза 25–100 мг капельно в течение 1,5–2 ч (разводят в 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы). При достижении антидепрессивного эффекта (через 1–2 нед.) переходят на прием препарата внутрь. Пожилым и соматически ослабленным больным лудиомил назначают в начальной дозе 10 мг 3 раза в сутки или 25 мг 1 раз в сутки. Лудиомил следует назначать с осторожностью пациентам с нарушениями мочеиспускания, стойкими запорами, при повышенном внутриглазном давлении; пациентам с заболеваниями сердечно – сосудистой системы, больным гипертиреозом или получающим препараты щитовидной железы. При лечении необходим регулярный контроль АД, ЭКГ, картины периферической крови. При совместном назначении лудиомила с препаратами, снижающими порог судорожной активности, возрастает опасность развития судорог. Он также уменьшает или устраняет антигипертензивное действие таких препаратов как гуанетидин и бетанизин, резерпин, альфа – метилдопа, клонидин. Лудиомил выпускается в таблетках по 10, 25, 50, 75 мг и в ампулах по 5,0, содержащей 25 мг мапротилина.

Миансерин (Mianserin) Син. леривон, миансан. Препарат обладает выраженной способностью блокировать альфа-2–адренорецепторы и при длительном применении вторично увеличивать высвобождение норадреналина (НА). Профиль психотропной активности препарата состоит из тимоаналептического и седативного эффектов. По силе своего действия относится к «малым» антидепрессантам, что определяет его применение преимущественно в общей медицинской практике. Под его влиянием редуцируются такие симптомы, как тревога, чувство внутреннего напряжения, нарушения сна. По своей способности купировать нарушения сна и тревогу миансерин может конкурировать с транквилизаторами, но в отличие от последних не вызывает привыкания и зависимости. Терапевтическое действие миан-

серина имеет 4 составляющих, которые развиваются постепенно. В первый день терапии проявляется седативное действие и положительное влияние на сон. В течение первой недели развивается противотревожное действие. Затем в первые две недели терапии проявляется антидепрессивное и антиагрессивное (антисуицидальное) действие. **Дозы и применение.** В общемедицинской практике рекомендуется применять индивидуально подобранные дозировки, начиная с 30 мг. В редких случаях при лечении миансерином наблюдаются нарушение гемипоза, судороги, гипомания, гипотензия, артралгии, отеки, гинекомастия, нарушения функции печени, экзантема. Если миансерин назначен больному сахарным диабетом, заболеваниями сердечно – сосудистой системы, с недостаточностью почечных или печеночных функций, то следует контролировать дозы препаратов, включенных в сопутствующую терапию. Больные с закрытоугольной глаукомой или аденомой простаты, принимающие миансерин, должны находиться под постоянным наблюдением. Препарат принимается один раз в день вечером или на ночь. Средняя суточная доза 30–90 мг; пожилым пациентам 30 мг/сут. Леривон (миансерин) выпускается в таблетках по 30 мг.

Миртазапин (Mirthazapin) (син. Ремерон) – близкий по химической структуре к миансерину (6–азамиансерин) препарат. Он слабо блокирует обратный захват НА, является антагонистом пресинаптических и постсинаптических альфа-2–адренорецепторов и постсинаптических С2– и С3–серотониновых рецепторов и, следовательно, избирательно потенцирует воздействие серотонина на С1–серотониновые рецепторы. То есть препарат обладает смешанным НА и серотонинпозитивным действием и практически лишен адренолитических и холинолитических свойств, но обладает умеренным антигистаминным эффектом.

Спектр психотропной активности миртазапина определяется умеренным тимоаналептическим эффектом и седативным компонентом, поэтому он показан при тревожных депрессиях различного генеза. Благодаря своему умеренному седативному действию препарат не актуализирует суицидальные мысли в процессе терапии. **Дозы и применение.** Миртазапин назначается в дозе 15–30 мг 1 раз в сутки. Эффект развивается постепенно к 2–3 неделе терапии. Но лечение препаратом следует продолжать еще в течение 4–6 месяцев. Среди побочных эффектов отмечаются дневная сонливость, сухость слизистых оболочек, усиление аппетита и увеличение массы тела, тремор, угнетение костномозгового кроветворения. Поскольку изоэнзим Р-450 не участвует в метаболизме препарата, многочисленных лекарственных взаимодействий удастся избежать. Не рекомендуется применять препарат в сочетании с ИМАО и в период беременности. Ремерон выпускается в таблетках по 30 и 45 мг.

Тианептин (Tianeptine) (син. Коаксил) оказывает выраженное антидепрессивное и анксиолитическое действие, занимает промежуточное положение между седативными и стимулирующими антидепрессантами. Тианептин относится к группе антидепрессантов с недостаточно известным механизмом действия (Мосолов, 1995). Предполагается, что он, в отличие от других антисеротонинергических препаратов, облегчает обратный захват серотонина пресинаптической мембраной и практически не оказывает влияния на норадренергическую и дофаминергическую системы. Коаксил является единственным антидепрессантом, который повышает обратный захват серотонина. Благодаря изучению коаксила выдвинуто три гипотезы нового концептуального подхода к патофизиологии и терапии аффективных расстройств:

- Возможно, существует два типа депрессии; имеющиеся данные позволяют предполагать, что некоторые формы депрессии связаны с избытком серотонина, а другие – с его дефицитом.

- Депрессия может развиваться в результате скорее избыточной серотонинергической трансмиссии, чем дефицита 5–НТ. Этот избыток может вторично корректироваться антидепрессантами, даже теми, которые исходно подавляют обратный захват серотонина.

- Депрессия может характеризоваться скорее нестабильностью серотонинергической системы, чем избытком или недостатком серотонинергической нейротрансмиссии.

Важно отметить такие свойства коаксила, которые позволяют расширить спектр его применения. Коаксил способен повышать уровень возбуждения пирамидальных клеток СА1 гипокампа и подавлять связанную со стрессом гиперактивность гипоталамо – гипофизарно – надпочечниковой системы, защищать гипокамп от прямого и кумулятивного влияния стрессового воздействия.

По спектру психотропной активности коаксил обладает специфическим анксиолитическим свойством без седации и эффективно воздействует на все проявления депрессии, включая астению, тревогу и широкий круг соматических симптомов, без ущерба для других сфер жизнедеятельности. Он показан при смешанных тревожных и депрессивных состояниях у женщин в период пременопаузы, эффективен при алкогольной депрессии и тревоге, снижает алкогольную мотивацию. В отличие от большинства антидепрессантов коаксил не оказывает влияния на внимание, память и когнитивные функции. Эффективность и переносимость коаксила позволяет рекомендовать его в общей медицинской практике, особенно у пациентов позднего возраста с сопутствующими соматическими заболеваниями. Препарат может назначаться длительно и больным после перенесенных нарушений мозгового кровообращения. Побочные эффекты при назначении коаксила возникают редко и носят быстропроходящий характер. Это гастралгии, абдоминальные боли, сухость во рту, анорексия, тахикардия, экстрасистолия, головные боли, чувство жара, мышечные боли. Однако указанные побочные эффекты встречаются редко и переносятся легче по сравнению с другими антидепрессантами. В общей медицинской практике рекомендуется принимать препарат по 1 таблетке 3 раза в день перед едой. Выпускается коаксил в дозировке по 12,5 мг тианептина в 1 таблетке.

Меры предосторожности: отмену препарата проводят постепенно, снижая суточную дозу в течение 7–14 дней. Тианептин несовместим с ингибиторами МАО. Одновременный прием может привести к развитию коллапса, судорожного синдрома, внезапному подъему АД, гипертермии, смерти. Тианептин назначают только через 1–2 недели после применения ИМАО. **Дозы и применение.** Рекомендованная доза 12,5 мг 2–3 раза в день перед едой. Выпускается в таблетках по 12,5 мг № 30.

Свойства препаратов и меры предосторожности при назначении антидепрессантов имипраминовой группы (би-, три- и четырехциклические препараты)

Эффективность лечения: доза – 150 мг/сут: доза достигается в течение 2–3 дней. При случаях «тяжелой» депрессии (60–75 %). Период полувыведения более 24 часов, следовательно, возможен только один прием в день.

Противопоказания: глаукома, гипертрофия предстательной железы, сердечная недостаточность – при комбинации с неселективными ингибиторами МАО.

Предварительное обследование: ЭКГ, состояние предстательной железы, заключение офтальмолога. В случаях необходимости: состояние щитовидной железы, ЭЭГ.

Возможные осложнения: тахикардия, ортостатическая гипотония, тремор, дизартрия, сухость во рту, запоры, потливость по ночам. Задержка мочи. **Редкие осложнения:** спутанность сознания у пациентов пожилого возраста, эпилептические припадки, инверсия аффекта – развитие маниакального состояния.

Параметры мониторинга при лечении ТЦА:

- Пульс, АД, физиологические отправления, неврологический статус.
- Состояние сна.

- Контроль за уровнем тревожности.
- Уменьшение заторможенности (риск совершения самоубийства на 10 день).
- Улучшение настроения (на 15–20 день): терапевтическая цель.
- Исчезновение глубокой тоски, меланхолических мыслей, улучшение концентрации внимания.

Длительность лечения антидепрессантами:

- от 6 до 8 недель – первичное лечение,
- от 4 до 6 месяцев – профилактика обострения,
- 18 месяцев и больше – профилактика рецидива при медленном снижении дозы на 25 мг каждые 2 недели.

1.3.2 Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

В многочисленных исследованиях показано, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) равны по эффективности ТЦА, однако лучше переносятся пациентами. Наиболее частые побочные эффекты СИОЗС: тошнота, головная боль, нервозность, нарушения сна и диарея, быстро преходящи. Лучшая переносимость препаратов этой группы делает возможным их использование для лечения пожилых и соматически ослабленных пациентов. Кроме того, по сравнению с ТЦА, СИОЗС имеют более широкие границы безопасности в случае передозировок. К селективным ингибиторам реаптейка серотонина относятся такие препараты, как пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин и циталопрам.

Флуоксетин (Fluoxetine). *Син.* Прозак, Флуксонил. Препарат полностью лишен антигистаминного, холинолитического и адренолитического эффектов. Препарат обладает отчетливым тимоаналептическим действием с преимущественно стимулирующим компонентом и особенно эффективен при обсессивно – фобической симптоматике. Применяется в основном при депрессиях невротического уровня, в том числе соматизированных и дистимических нарушениях, и неглубоких эндогенных депрессиях с заторможенностью. По данным Мосолова (1995), при применении флуоксетина редукция симптоматики развивается достаточно гармонично, постепенно редуцируются апатический депрессивный аффект, сомато – вегетативные проявления, идеи малоценности и другие симптомы. В общемедицинской практике при нерезко выраженных тревожных депрессиях применение препарата в стандартной дозировке дает отчетливый транквилизирующий эффект. Флуоксетин показан также при обсессивно – фобических расстройствах, синдроме предменструального напряжения, личностной патологии, сопровождающейся чрезмерной раздражительностью и повышенной агрессивностью. Побочные эффекты при применении флуоксетина следующие: диспепсические расстройства, аллергические реакции, нарушения половой функции. Поскольку флуоксетин является достаточно мощным ингибитором активности ферментов цитохромов P 450 1D6 и P 450 3A4, он может увеличивать клиренс, период полувыведения и уровень содержания в крови всех метаболизирующихся через них лекарственных средств. Ввиду длительного периода полувыведения из организма препарат применяется с осторожностью у пациентов с заболеваниями печени, почек, при беременности и в период лактации.

Дозы и применение. Препарат применяется 1 раз в день или 1 раз в 2–3 дня в средних дозах от 20 до 40 мг утром вместе с пищей. У пожилых больных препарат может приниматься в дозе 5–10 мг/сут. Клинический эффект развивается от конца 1 недели к 4 неделе терапии, а у некоторых больных через 8–12 недель терапии.

Выпускается в капсулах, содержащих 20 мг флуоксетина гидрохлорида (Прозак), или 10 и 20 мг флуоксетина.

Тразодон (Trazodone). Избирательный ингибитор обратного захвата серотонина; характеризуется умеренными антидепрессивным и транквилизирующим свойствами. Противопоказания: гиперчувствительность; беременность и грудное вскармливание. Побочные действия: повышенная утомляемость, сонливость, головная боль, головокружение, бессонница, снижение АД, тошнота, рвота, приапизм. Меры предосторожности. При эпилепсии, заболеваниях печени, почек, инфаркте миокарда препарат назначают с осторожностью и по строгим показаниям. Недопустимо применение тразодона, как и других СИОЗС с ИМАО и некоторыми другими лекарствами (фуразолидон, прокарбазин, селегилин). **Дозы и применение.** Разовая доза 25–50 мг, средняя суточная доза 100–300 мг. *Син.* Азона. Табл. По 25, 50 и 100 мг. Триттико. Таблетки ретард по 75 и 150 мг.

Флувоксамин (Fluvoxamine). Селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС). Оказывает антидепрессивное анксиолитическое и вегетостабилизирующее действие. Не оказывает холинолитического, антигистаминного и адренолитического действия. Не оказывает кардиотоксических и гипотензивных побочных эффектов. Показания: широкий круг депрессивных состояний, обсессивно – компульсивные расстройства. **Дозы и применение.** Средняя доза 100–200 мг 1 раз в сутки, максимальная доза 400 мг. *Син.* Феварин. Табл. По 50 и 100 мг.

Сертралин (Sertraline) *Син.* Золофт®, Стимулотон®. Является мощным селективным ингибитором реаптейка серотонина и не вызывает блокаду мускариновых, серотониновых, адренергических и ГАМК – ергических рецепторов. Основу профиля психотропной активности составляет отчетливое тимоаналептическое действие со слабым стимулирующим компонентом. По темпу редукции депрессивной симптоматики сертралин несколько уступает флуоксетину. Сертралин оказывает положительное действие на больных с тревожными депрессиями и при нарушениях сна. Препарат эффективен при соматизированных и атипичных депрессиях с явлениями булимии и увеличением массы тела, при обсессивно – фобических расстройствах, у пожилых больных или при сопутствующей соматической патологии без снижения эффективной дозы – 50–200 мг/сут. Из побочных эффектов отмечаются сухость во рту, задержка эякуляции у мужчин, тремор и потливость. Меры предосторожности. Недопустимо применение сертралина с ингибиторами МАО, так как возможно развитие серотонинового синдрома (спутанность сознания, гипоманиакальное состояние, психомоторное возбуждение, озноб, тремор, диарея). С момента прекращения терапии ИМАО до начала терапии сертралином должно пройти не менее 2 нед; после прекращения приема сертралина до начала терапии ИМАО – не менее 5 нед. Препарат назначают с осторожностью при эпилепсии. **Дозы и применение.** Начальная доза при депрессии и обсессивно – компульсивном расстройстве составляет 50 мг/сут независимо от приема пищи и времени суток. При паническом и посттравматическом стрессовом расстройстве начальная доза может составлять 25 мг/сут. При необходимости доза может быть увеличена постепенно в течение нескольких недель до максимальной – 200 мг/сут. Выпускается в виде таблеток 50 и 100 мг № 28.

Пароксетин (Paroxetine) (*син.* Паксил, Пароксин) – является одним из самых мощных специфических блокаторов обратного захвата серотонина среди СИОЗС. Препарат оказывает тимоаналептическое, анксиолитическое и стимулирующее действие. В отличие от других СИОЗС, пароксетин может с успехом применяться не только при легких, но и при выраженных классических эндогенных депрессиях. Редукция симптоматики происходит с 1 недели лечения. В отличие от флуоксетина, пароксетин не вызывает гиперстимуляции, усиления ажитации или нарушения сна. Он показан при болевом синдроме у больных с диабетической нейропатией и безопасен для больных пожилого возраста. **Дозы и применение.** Применяемые дозы составляют 10–50 мг/сут. Оптимальной дозой является 20 мг препарата, принимаемого вместе с пищей 1 раз в сутки. Препарат не следует назначать при нарушениях

функции печени и почек, в период беременности и лактации. Выпускается в таблетках по 20 мг № 30.

Циталопрам (Citalopram) — *in vitro* является «стандартом селективности» среди СИОЗС. Он не имеет или имеет очень слабую способность связываться с целым рядом рецепторов, включая гистаминовые, мускариновые и адренергические рецепторы. Этим обстоятельством в значительной степени объясняется отсутствие такого побочного действия, как кардиотоксичность, ортостатическая гипотензия, седативный эффект и сухость во рту. Ципраamil лишь в очень малой степени ингибирует цитохром Р 450 IID6 и, следовательно, не взаимодействует с лекарственными средствами, метаболизирующимися этим ферментом. Он не оказывает влияния на проводящую систему сердца и артериальное давление, на гематологические показатели, на функцию печени и почек. Ципраamil не снижает интеллектуальные способности и психомоторные реакции. Поэтому ципраamil является препаратом выбора для лечения депрессий в общемедицинской практике. Он превосходит по скорости наступления эффекта типичные СИОЗС, не токсичен и не приводит к летальному исходу даже при значительной передозировке. Удобен в применении и может использоваться для профилактики депрессий. **Дозы и применение.** Ципраamil принимается 1 раз в сутки независимо от приема пищи, в любое время суток. Начальная доза 20 мг. В зависимости от индивидуальной реакции пациента и тяжести депрессии доза может быть увеличена до 60 мг. В общемедицинской практике и пожилым пациентам назначается внутрь по 20–40 мг в сутки на один прием. Выпускается в таблетках по 20. № 14, 28, 56 и 40 мг № 28.

Эсциталопрам (Escitalopram) Син. Ципралекс® – S – энантиомер рацемического препарата циталопрама. Препарат представляет собой высокоселективный СИОЗС, действующий путем специфического конкурентного подавления мембранного транспортера серотонина. Исследования продемонстрировали эффективность эсциталопрама в дозе 10–20 мг/сут в лечении депрессии при более высокой эффективности и более ранней коррекции симптоматики по сравнению с циталопрамом. Эффективность эсциталопрама сравнима с эффективностью венлафаксина. Доказано, что эсциталопрам в дозе 10–20 мг/сут достоверно корректирует симптомы тревоги и депрессии у больных с тяжелым депрессивным расстройством, а также обуславливает более быстрое устранение тревожной симптоматики по сравнению с циталопрамом. Препарат также эффективен при панических атаках и генерализованном тревожном расстройстве. Неблагоприятные явления, которые могут возникать на первых неделях лечения, уменьшаются в процессе терапии. **Противопоказания:** беременность и кормление грудью. Выпускается в табл. 10 и 20 мг № 28.

Свойства препаратов и меры предосторожности при назначении серотонинергических антидепрессантов (СИОЗС)

Показаниями к назначению СИОЗС являются депрессивные состояния, обсессивно – компульсивное расстройство, паническое расстройство.

Противопоказания: в сочетании с ИМАО и суматрифтаном вызывает серотониновый синдром, выражающийся в повышении температуры тела и кровяного давления, состоянии спутанности, диарее.

Нежелательные эффекты. Не обладает антихолинергическим действием, но обнаруживает следующие побочные эффекты:

- Со стороны пищеварительного тракта (тошнота, рвота, диарея).
- Кожные высыпания.
- Нарушение сексуальных функций (10–15 %).
- Раздражительность, скачка идей при повышении дозы.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.