KAPLAN & SADOCK'S POCKET HANDBOOK OF PSYCHIATRIC DRUG TREATMENT

Seventh Edition

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

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

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

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

Wolters Kluwer

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

РУКОВОДСТВО КАПЛАНА И СЭДОКА ПО МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ В ПСИХИАТРИИ

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

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

Москва
«МЕДпресс-информ»
2021

УДК 615.03:616.89
ББК 52.81:88.4
С97

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

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

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

Книга предназначена для медицинских работников.

Перевод с английского: ***Н.А.Зорин***.

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

Сэдок, Бенджамин Дж.
С97 Руководство Каплана и Сэдока по медикаментозному лечению в психиатрии / Бенджамин Дж. Сэдок, Норман Сассмэн, Вирджиния Э. Сэдок ; пер. с англ. под общ. ред. проф. А.С.Аведисовой. – М. : МЕДпресс-информ, 2021. – 480 с. : ил.
ISBN 978-5-00030-883-7

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

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

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

УДК 615.03:616.89
ББК 52.81:88.4

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

ISBN 978-1-49638-958-9

ISBN 978-5-00030-883-7

© 2019 Published by arrangement with Wolters Kluwer Health Inc., USA
© Издание на русском языке, перевод на русский язык, оформление, оригинал-макет. Издательство «МЕДпресс-информ», 2021

Предисловие

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

ЦЕЛИ КНИГИ

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

СТРУКТУРА КНИГИ

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

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

КАК ПОЛЬЗОВАТЬСЯ КНИГОЙ

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

ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ

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

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА

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

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

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

Предисловие к русскому изданию

Дорогие читатели!
Кое-кто из вас, наверное, помнит, что раньше на рабочем столе врача любой специальности обязательно лежал двухтомник М.Д.Машковского «Лекарственные средства». Без этого справочника была невозможна работа как научного работника, так и практикующего специалиста. Этот справочник при жизни автора переиздавался 14 раз, а его тираж доходил до 200 000 экземпляров. Средствам, влияющим на центральную нервную систему, в последнем издании книги определено всего 9% текста.

Прошло одно поколение. И вот перед нами карманный справочник, посвященный только лекарственной помощи пациентам с психическими расстройствами, который издан под брендом двух известных всему миру психиатров – KAPLAN & SADOCK, авторов культовых, переведенных на множество языков (в том числе и на русский) руководств, учебников и справочников. Инициатором этого тандема был Harold Irwin Kaplan, в 21 год получивший докторскую степень в Медицинском колледже Нью-Йорка и вплоть до своей смерти в 1998 г. являющийся профессором психиатрии в Медицинской школе Нью-Йоркского университета, пожизненным членом Американской психиатрической ассоциации, Американской коллегии врачей и Нью-Йоркской медицинской академии, основоположником Психиатрической ассоциации Нью-Йоркского университета и практикующим врачом нескольких клиник. Его коллега – Benjamin J. Sadock – доктор медицины, президент психиатрического общества Нью-Йоркского университета до настоящего времени работает в частных психиатрических клиниках и продолжает руководить переизданием ряда наиболее востребованных книг. К числу последних относится переведенный на одиннадцать языков «Глобальный учебник психиатрии» Kaplan & Sadock (8 изданий), который считается одной из самых важных и влиятельных работ в современной психиатрии, представляя собой энциклопедический сборник научных и практических знаний, которым пользуются целые поколения психиатров во всем мире. Другая книга сейчас перед вами – это обновленная версия «Руководства Каплана и Сэдока по медика-

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

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

Содержание

Предисловие 6

Предисловие к русскому изданию 9

Благодарности 11

Сокращения 12

Таблица А 16

1. Общие принципы психофармакологии 23
2. Агонисты α_2-адренорецепторов, антагонисты α_1-адренорецепторов 59
3. Антагонисты β-адренорецепторов 70
4. Антихолинергические средства 78
5. Антиконвульсанты 83
6. Антигистаминные средства 98
7. Барбитураты и препараты со сходным механизмом действия ... 104
8. Бензодиазепины и средства, действующие на ГАМК-рецепторы 115
9. Бупропион 131
10. Буспирон 139
11. Блокаторы кальциевых каналов 144
12. Карбамазепин и окскарбазепин 149
13. Ингибиторы холинэстеразы и мемантин 160
14. Дисульфирам и акампросат 169
15. Агонисты дофаминовых рецепторов и предшественник дофамина 175
16. Антипсихотики первого поколения 184
17. Ламотриджин 210
18. Литий 215
19. Агонисты мелатониновых рецепторов 238
20. Миртазапин 245

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

Таблица А



Алфавитный указатель препаратов по их международному непатентованному наименованию

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

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

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

1 Общие принципы психофармакологии

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

КЛАССИФИКАЦИЯ

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

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

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

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

Фармакокинетика

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

25 Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы ФДЭ-5, например силденафил (Виагра), вызывают вазодилатацию в половом члене, тем самым пролонгируя эрекцию. Они произвели революцию в лечении самого частого сексуального расстройства у мужчин – эректильной дисфункции. Силденафил (Виагра) был первым препаратом этого класса, впоследствии на рынке появились два его аналога: варденафил (Левитра) и тадалафил (Сиалис). Эти лекарственные средства изменили ожидания людей от половой жизни. Хотя они показаны только для лечения эректильной дисфункции у мужчин, имеются отдельные примеры того, что они эффективны и у женщин. Они также используются в качестве рекреационных препаратов, поскольку считается, что они повышают половые возможности. Эти препараты принимают 20 млн мужчин во всем мире, если не больше.

Все эти лекарственные средства работают одинаково. Разработка силденафила позволила лучше понять физиологию эрекции. Сексуальная стимуляция вызывает выделение нейромедиатора оксида азота NO, который усиливает синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), вызывая расслабление гладких мышц в кавернозных телах, что увеличивает кровоток и приводит к приливу крови и набуханию. Концентрация цГМФ регулируется ферментом ФДЭ-5, ингибирование которого позволяет цГМФ продлевать и усиливать эрекцию. Поскольку для высвобождения NO необходима сексуальная стимуляция, при ее отсутствии ингибиторы ФДЭ-5 не оказывают никакого эффекта – этот момент важно донести до пациента. Препараты того же класса, варденафил и тадалафил, действуют аналогичным образом, ингибируя ФДЭ-5, что позволяет увеличить количество цГМФ и усилить сосудорасширяющие эффекты NO. По этой причине эти препараты иногда называют усилителями NO.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Все три вещества достаточно быстро всасываются из ЖКТ: при приеме натощак максимальная концентрация в плазме достигается через 30–120 мин (медиана 60 мин). Поскольку эти препараты липофильные, то одновременное употребление пищи с высоким содержанием жира задерживает скорость всасывания до 60 мин и снижает пиковую концентрацию на $^1/_4$. Эти препараты в основном метаболизируются системой CYP3A4, что может привести к клинически значимым лекарственным взаимодействиям, не все из которых описаны. 80% дозы выводится с калом и еще 13% – с мочой. Выведение препаратов у лиц старше 65 лет уменьшается, что приводит к повышению на 40% их концентрации в плазме по сравнению с лицами в возрасте 18–45 лет. Выведение также снижается при тяжелой почечной или печеночной недостаточности.

Средний период полувыведения силденафила и варденафила составляет 3–4 ч, тадалафила – около 18 ч. Тадалафил можно обнаружить в крови через 5 дней после приема внутрь. Из-за длительного периода полувыведения тадалафил рекламируется как действующий в течение 36 ч – так называемая таблетка на выходные. После приема натощак силденафил начинает действовать примерно через 30 мин; тадалафил и варденафил действуют несколько быстрее.

Лечащие врачи должны понимать важную вещь: сами по себе эти препараты не создают эрекцию. В реальности последовательность событий такова: вначале в ответ на эротическую стимуляцию возникает психическое состояние сексуального возбуждения, которое повышает активность в нервах полового члена, а та приводит к выбросу NO в кавернозные тела, запускающему эректильный каскад. Возникшая эрекция продлевается усилителями NO. Благодаря этому можно в полной мере воспользоваться сексуально возбуждающим стимулом, но препарат не может заменить прелюдию и эмоциональное возбуждение.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Расстройства эрекции традиционно подразделяются на органические, психогенные и смешанные. Органические причины эректильной дисфункции включают сахарный диабет, артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию, заболевания периферических сосу-

26 Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

ВВЕДЕНИЕ

В США для использования в качестве антидепрессантов зарегистрированы четыре СИОЗСН: венлафаксин (Велаксин, Венлаксор), дезвенлафаксина сукцинат (Pristiq), дулоксетин (Симбалта®) и левомилнаципран (Fetzima). Пятый СИОЗСН, милнаципран (Иксел), доступный в других странах как антидепрессант, в США зарегистрирован FDA только для лечения фибромиалгии. Аббревиатура СИОЗСН отражает представление о том, что терапевтические эффекты этих препаратов опосредованы одновременной блокадой обратного захвата серотонина (5-НТ) и норадреналина. СИОЗСН иногда относят к двойным ингибиторам обратного захвата – более широкому функциональному классу антидепрессантов, который включает ТЦА, например кломипрамин и в меньшей степени имипрамин и амитриптилин. СИОЗСН отличаются от ТЦА относительным отсутствием сродства к другим рецепторам, особенно м-холинорецепторам, гистаминовым, α- и β-адренорецепторам. Это различие важно, поскольку СИОЗСН имеют более благоприятный профиль переносимости, чем ТЦА.

ВЕНЛАФАКСИН И ДЕЗВЕНЛАФАКСИН

Показания к применению

Венлафаксин зарегистрирован для лечения четырех психических расстройств: БДР, генерализованного тревожного расстройства, социального тревожного расстройства и панического расстройства. Дезвенлафаксина сукцинат в настоящее время зарегистрирован FDA только для терапии БДР.

Депрессия. FDA не считает какой-либо класс антидепрессантов более эффективным, чем любой другой. Это не означает, что раз-

личий между ними не существует, но до сих пор ни одно исследование не продемонстрировало превосходства в достаточной степени. Утверждалось, что прямая модуляция серотонина и норадреналина может оказывать большее антидепрессивное действие, чем препараты, избирательно усиливающие только норадренергическую или серотонинергическую передачу. Такое терапевтическое преимущество может быть результатом ускорения постсинаптической адаптации к усилению нейронной активности; одновременной активации двух путей внутриклеточной передачи сигнала; дополнительного влияния на активность соответствующих генов (например, кодирующего нейротрофический фактор головного мозга) или просто охвата более широкого спектра симптомов депрессии. Клинические данные, подтверждающие эту гипотезу, впервые появились в результате исследований, проведенных группой ученых из университета Дании, которые показали преимущество кломипрамина в качестве двойного ингибитора обратного захвата перед циталопрамом и пароксетином, относящимися к СИОЗС. Дополнительную поддержку предоставило другое проспективное исследование, в котором сравнивали результаты лечения больных, получавших комбинацию дезипрамина и флуоксетина, с группой исторического контроля, принимавшей только дезипрамин. Самые убедительные доказательства получены в метаанализе 25 исследований, в которых эффективность ТЦА и СИОЗС сравнивалась у госпитализированных больных. Несмотря на небольшое преимущество по общим показателям ТЦА, она почти полностью объяснялась исследованиями, в которых использовались ТЦА, считающиеся двойными ингибиторами обратного захвата: кломипрамин, амитриптилин и имипрамин. Метаанализы работ, в которых проводились прямые сравнения препаратов (head-to-head studies), показывают более высокую частоту ремиссии депрессии у больных, получающих венлафаксин, по сравнению с СИОЗС. Преимущество венлафаксина составило около 6%. Эффективность дезвенлафаксина в сравнении с другими классами антидепрессантов в условиях клинических исследований подробно не изучалась.

Генерализованное тревожное расстройство. Для лечения генерализованного тревожного расстройства зарегистрирован венлафаксин с продленным высвобождением. В длившихся 6 мес. клинических исследованиях дозы венлафаксина 75–225 мг были эффективны в терапии таких симптомов генерализованного тревожного рас-

27 Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении почти трех десятилетий СИОЗС остаются наиболее широко применяемым классом психофармакологических средств; их используют для лечения депрессии и тревоги. Слово «селективные» в названии указывает на то, что эти средства незначительно влияют на обратный захват норадреналина и дофамина; терапевтическое действие обусловлено ингибированием обратного захвата серотонина. С исторической точки зрения наиболее значительным результатом выхода на американский рынок флуоксетина (первого препарата из класса СИОЗС) стало положительное внимание к антидепрессантам со стороны популярной прессы и, как следствие, сокращение масштабов давней стигматизации и страха перед ними. Кроме того, флуоксетин не вызывал таких НЯ, характерных для ранних антидепрессантов (ТЦА и ИМАО), как сухость во рту, запоры, седация, ортостатическая гипотензия и тахикардия. Флуоксетин также оказался значительно безопаснее при передозировке, чем доступные ранее антидепрессанты.

За флуоксетином последовали другие СИОЗС: сертралин (Золофт), пароксетин (Паксил), флувоксамин (Феварин, Рокона), циталопрам (Ципрамил), эсциталопрам (Ципралекс, Элицея) и вилазодон (Viibryd). Вортиоксетин (Бринтелликс) неофициально тоже считается СИОЗС, поскольку его основной фармакологический эффект связан с ингибированием белка-переносчика обратного захвата серотонина. Однако, поскольку FDA отнесло вортиоксетин к модуляторам и стимуляторам серотонина, он в данной главе рассматривается отдельно. Независимо от фармакодинамических различий этих препаратов, все они одинаково эффективны при лечении депрессии. Некоторые из них зарегистрированы FDA по нескольким показаниям, таким как БДР, ОКР, ПТСР, предменструальное дис-



Таблица 27.1

Зарегистрированные в настоящее время в США показания к применению СИОЗС у взрослых и детей

	Циталопрам (Ципрамил)	**Эсциталопрам (Ципралекс)**	**Флуоксетин (Прозак)**	**Флувоксамин (Феварин, Рокона)**	**Пароксетин (Паксил)**	**Сертралин (Золофт)**	**Вилазодон (Viibryd)**
БДР	Взрослые	Взрослые	Взрослые[a] и дети	–	Взрослые[c]	Взрослые	Взрослые
Генерализованное тревожное расстройство	–	Взрослые	–	–	Взрослые	–	–
ОКР	–	–	Взрослые и дети	Взрослые и дети	Взрослые	Взрослые и дети	–
Паническое расстройство	–	–	Взрослые	–	Взрослые[c]	Взрослые	–
ПТСР	–	–	–	–	Взрослые	Взрослые	–
Социальное тревожное расстройство	–	–	Взрослые	–	Взрослые[c]	Взрослые	–
Булимия	–	–	Взрослые	–	–	–	–
Предменструальное дисфорическое расстройство	–	–	Взрослые[b]	–	Взрослые[d]	Взрослые	–

[a] Еженедельный прием флуоксетина одобрен в качестве длительной и поддерживающей терапии у взрослых.
[b] Продается под торговым названием Sarafem.
[c] Пароксетин с немедленным и контролируемым высвобождением.
[d] Пароксетин с контролируемым высвобождением зарегистрирован для лечения предменструального дисфорического расстройства.

35 Лекарственные двигательные расстройства

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

Лекарственный паркинсонизм

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

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

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

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

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



Таблица 35.1

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

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