

**Д.И. МАЛИН**

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ  
ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ**

**Москва  
Вузовская книга  
2000**

**Малин Д.И.**

**Побочное действие психотропных средств. — М.: Вузовская книга, 2000. — 208 с.**

**ISBN 5—89522—076—2**

В книге Д.И. Малина с современных позиций дано систематизированное описание побочных эффектов и осложнений, возникающих в процессе лечения психотропными препаратами, представлены механизмы их развития, методы терапии и профилактики. Излагается ряд общих вопросов психофармакотерапии, касающихся классификации, механизмов действия и принципов применения психотропных средств, проблемы лекарственного взаимодействия препаратов. Достаточно подробно представлена клиника тяжелых осложнений психофармакотерапии, а также состояний, связанных с передозировкой и отравлением психотропными препаратами и экстренная помощь при них. Ряд представленных в книге данных впервые публикуется в отечественной литературе и являются результатом собственных научных исследований автора. Простота и наглядность изложения, наличие большого количества таблиц, схем, графиков позволяет обеспечить врачей, в том числе и не занимающихся специально вопросами психофармакотерапии, необходимой и доступной информацией. Все это делает книгу полезной как врачам психиатрам, так и широкому кругу практических врачей, а ее издание будет способствовать повышению эффективности и качеству лечения больных с различной формой психической патологии.

Рецензент: профессор, д.м.н. *А.Г. Гофман*

## ВВЕДЕНИЕ

Практически все лекарственные средства, оказывая лечебное действие, могут вызывать нежелательные реакции, приводящие в ряде случаев к тяжелым осложнениям и даже летальному исходу. По данным Ю.Б. Белоусова, В.С. Моисеева, В.К. Лепахина (1993) частота возникновения побочных реакций при приеме фармакологических средств достигает 10-20%, при этом от 0,5% до 5% больных нуждаются в госпитализации для лечения возникших осложнений. Актуальность проблемы побочного действия лекарственных средств возрастает с появлением препаратов, обладающих высокой биологической активностью, к числу которых относится большинство психотропных средств.

Упоминания о побочных эффектах и осложнениях психофармакотерапии появляются в литературе с 1952 года, со времени, когда первые нейролептики – аминазин и резерпин были применены в клинической практике [Delay J. et al., 1952; Deshamps A., 1952, и др.]. У части больных в процессе лечения этими препаратами возникали мышечная скованность, амимия, тремор, различные дискинезии и, сопровождающие их вегетативные нарушения, которые напоминали паркинсонический синдром, характерный для больных эпидемическим энцефалитом. По мере появления новых психотропных препаратов различных групп и классов и их широкого внедрения в клиническую практику, изучение побочных эффектов и осложнений психофармакотерапии становится важным разделом современной психофармакологии, а знание их клинических проявлений, методов лечения и профилактики – необходимым условием клинической практики.

В одних случаях, возникающие в процессе психофармакотерапии побочные расстройства выражены незначительно и быстро исчезают после уменьшения дозы принимаемых препаратов, в других – более стойки и продолжительны, в третьих – сопровождаются развитием опасных для жизни состояний, протекающих с тяжелыми соматическими расстройствами.

В отличие от быстро проходящих побочных эффектов, связанных с прямым фармакологическим действием препаратов (экстрапирамидным, антихолинергическим, гипотензивным, каталептогенным и др.), осложнения характеризуются включением новых патогенетических звеньев развития болезненного процесса, собственными законами течения, требуют применения интенсивной терапии и полной отмены психотропных средств.

Актуальность освещения побочного действия психотропных средств определяется прежде всего их широким применением не только в психиатрической, но и в неврологической и общесоматической практике, а также явно недостаточным знакомством многих врачей, не занимающихся специально вопросами психофармакологии, с побочными явлениями и осложнениями, возникающими в процессе психофармакотерапии.

В предлагаемой работе была предпринята попытка с современных позиций и в доступной для практических врачей форме дать систематизированное описание побочных эффектов и осложнений, возникающих в процессе лечения психотропными препаратами, объяснить механизмы их развития, указать пути и методы профилактики. Основной акцент сделан на описании тяжелых осложнений психофармакотерапии с подробным изложением методик лечения, основанных на современных принципах интенсивной терапии. Подробно представлена клиника, диагностика и терапия злокачественного нейролептического синдрома. Описана клиника тяжелых отравлений психотропными препаратами и методы оказания неотложной помощи при этих состояниях.

Книга структурно может быть разделена на несколько частей. Вначале излагается ряд общих вопросов, касающихся закономерностей действия психотропных средств, основных принципов их применения, механизмов развития побочных эффектов и их классификации, проблемы лекарственных взаимодействий и др. Затем дается описание основных классов психотропных средств, побочных эффектов и осложнений, возникающих при их применении, методика их терапии.

Предлагаемая работа явилась результатом обобщения данных литературы, материалов собственных научных исследований, проводимых в отделе терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии МЗ РФ, и многолетнего клинического опыта автора.

Все критические замечания автором будут приняты с благодарностью.

### **1.1. ПСИХОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ**

К психотропным препаратам относится большая группа лекарственных средств, оказывающих специфическое терапевтическое или профилактическое действие при психических заболеваниях. На психическую деятельность может оказывать влияние большое число лекарственных средств и химических соединений, используемых в различных областях медицины. Однако в отличие от других препаратов, психотропные средства обладают специфическим воздействием на психопатологические симптомы — «симптомы-мишени» [Freuhan F.A., 1965] и синдромы психических заболеваний.

Современная психофармакотерапия берет свое начало с 50-х годов XX столетия — с обнаружения у некоторых препаратов — хлорпромазина (аминазина) и резерпина специфической психотропной активности, позволяющей успешно воздействовать на различные виды психомоторного возбуждения и продуктивную психопатологическую симптоматику (бред, галлюцинации, психические автоматизмы) при различных формах психозов. До этого в лечении психически больных применялись лишь отдельные малоспецифичные лекарственные препараты-снотворные и седативные средства (главным образом бромиды и барбитураты), кофеин, инсулин и коразол для проведения инсулинокоматозной и медикаментозной судорожной терапии [Серейский М.Я., 1949].

За более чем 40 лет, благодаря бурному развитию фармацевтической промышленности, было синтезировано, изучено и внедрено в клиническую практику множество новых психотропных средств, обладающих разным спектром психотропной активности, охватывающих более 500 наименований. По мере появления новых психотропных средств были предложены их классификации, основанные на химическом строении, фармакологической активности и клиническом действии. Наибольшее распространение получила классификация психотропных средств, основанная на клиническом действии препаратов, учитывающая спектр и диапазон их терапевтической активности, предложенная в 1969г. научной группой Всемирной организации здравоохранения. Все

## КЛАССИФИКАЦИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Классы	Подгруппы ( по клиническому действию)	Группы (по химическому строению или механизму действия)
Нейролептики (антипсихотики)	I. Нейролептики с седативным действием II. Нейролептики среднего действия III. Поливалентные нейролептики с мощным антипсихотическим действием IV. Нейролептики с растормаживающим действием	I. Производные фенотиазина II. Производные бутирофенона III. Производные тioxантена IV. Производные дифенилбутилпиперидина V. Производные дибензодиазепина VI. Замещенные бензамиды VII. Производные других химических групп
Транквилизаторы (анксиолитики)	I. Транквилизаторы с преимущественно тормозным (седативным) компонентом действия II. Транквилизаторы со стимулирующим компонентом действия	I. Производные бензодиазепина II. Карбаминовые эфиры замещенного пропандиола III. Производные дифенилметана IV. Производные триметоксибензойной кислоты V. Транквилизаторы других химических групп.
Антидепрессанты (тимоаналептики)	I. Антидепрессанты с преимущественно седативным действием II. Антидепрессанты сбалансированного действия III. Антидепрессанты с преимущественно стимулирующим действием	I. Антидепрессанты неизбирательные ингибиторы нейронального захвата моноаминов А. Препараты трициклической структуры Б. Препараты тетрациклической структуры В. Препараты другой химической структуры II. Селективные ингибиторы нейронального захвата моноаминов А. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина Б. Селективные ингибиторы обратного захвата дофамина III. Антидепрессанты ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) А. Ингибиторы МАО необратимого действия Б. Ингибиторы МАО обратимого действия III. Антидепрессанты с другими механизмами действия
Психостимуляторы		I. Производные пурина II. Производные фенциклидина и их аналоги III. Препараты другой химической структуры

Психодизлептики		
Ноотропы (нейрометаболические стимуляторы)	Препараты с седативными свойствами Препараты со стимулирующими свойствами	
Нормотимики (тимоизолептики)		I. Препараты солей лития II. Антikonвульсанты III. Блокаторы кальциевых каналов

психотропные средства в соответствии с этой классификацией разделены на 7 классов.

**I. Нейролептики** (антипсихотики или большие транквилизаторы) – препараты, оказывающие редуцирующее воздействие на симптоматику психотического уровня и купирующие различные формы психомоторного возбуждения.

**II. Транквилизаторы** (анксиолитики, малые транквилизаторы) – препараты, оказывающие успокаивающее, противотревожное и антифобическое действие и применяемые преимущественно при лечении расстройств невротического уровня.

**III. Антидепрессанты** (тимоаналептики) – препараты, оказывающие влияние на патологически сниженное настроение и используемые в лечении различных депрессивных состояний.

**IV. Нормотимики** (тимоизолептики) – препараты, регулирующие аффективные расстройства и оказывающие профилактическое действие при фазно- и приступообразно протекающих эндогенных психозах аффективной и шизоаффективной структуры.

**V. Ноотропы** (нейрометаболические стимуляторы, церебропротекторы) – препараты, обладающие положительным нейрометаболическим действием и повышающие устойчивость мозга к агрессивным воздействиям, включая гипоксию. Препараты этого класса оказывают прямое положительное влияние на психические функции и, в первую очередь, механизмы памяти и перцепции. Они эффективны при сосудистых и органических заболеваниях ЦНС, оказывают активирующее действие при расстройствах сознания, связанных с экзо- и эндотоксикозом, обладают определенным психостимулирующим и антиастеническим эффектами.

**VI. Психостимуляторы** – лекарственные средства, оказывающие специфическое стимулирующее влияние на ЦНС и используемые при лечении ступорозных астено-динамических состояний, а также для коррекции побочного действия некоторых психотропных препаратов (транквилизаторов, гипнотиков).

**VII. Психодизлептики** (галлюциногены) — вещества, обладающие способностью вызывать психические нарушения — иллюзии, галлюцинации, расстройства мышления и настроения. Препараты этого класса применяются в научных экспериментах и не используются в клинической практике.

Выделяются также **снотворные средства** (гипнотики) — представляющие сборную группу препаратов различных классов, обладающих способностью вызывать сон или способствовать его более быстрому наступлению [Машковский М.Д., 1993]. Каждый из выделенных классов психотропных препаратов делится на подгруппы и группы в зависимости от фармакологических свойств, химического строения и терапевтической активности (табл. 1.1). Подробные описания различных классов и групп психотропных средств будут даны в соответствующих главах настоящего руководства, при описании вызываемых ими побочных эффектов.

Представленная классификация, основанная на клиническом действии психотропных препаратов, в первую очередь, целесообразна с точки зрения практической медицины, так как ориентирует на выбор лекарственного средства в зависимости от спектра его терапевтической активности и в соответствии с характером имеющихся психических нарушений. Вместе с тем, эта классификация как и любая другая, не может претендовать на универсальность, так как имеется ряд препаратов соединяющих свойства различных классов, например, эффекты нейролептиков и антидепрессантов (сульпирид), транквилизаторов и антидепрессантов (альпразолам), ноотропов и седативных средств (фенибут).

## **1.2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ**

### **1.2.1. Выбор препарата и длительность терапии**

Показания к назначению психотропных средств определяются в первую очередь **спектром их психотропной активности**, под которым подразумевается способность препарата избирательно воздействовать на отдельные психопатологические синдромы или симптомы. Психотропные препараты назначаются тогда, когда спектр их психотропной активности соответствует основным нарушениям психической деятельности — **ведущему психопатологическому синдрому**. Поэтому правильная квалификация ведущего психопатологического синдрома является решающим фактором при выборе психотропного средства.



Психотропные препараты отдельных классов обладают разным спектром психотропной активности или **избирательностью психотропного действия**. Избирательность действия психотропных средств обусловлена прежде всего их химической структурой и способностью воздействовать на определенные виды рецепторов (нейролептики, транквилизаторы) или изменять обмен отдельных нейромедиаторов (антидепрессанты) в ЦНС.

Нейролептики обладают антипсихотической активностью и оказывают терапевтическое действие как на отдельные симптомы психотического уровня (бред, галлюцинации, психические автоматизмы, кататонические симптомы, психомоторное возбуждение и др.), так и на психоз в целом, приводя к его постепенной редукции или резкому обрыву. Таким образом, нейролептики обладают одновременно **избирательным и общим антипсихотическим действием** [Авруцкий Г.Я., 1964; Смулевич А.Б. и др., 1964]. Препараты этого класса обнаруживают эффективность при широком круге психопатологических расстройств, однако, основным показанием для назначения нейролептиков являются психозы эндогенной и экзогенно-органической природы.

Психотропная активность препаратов других классов уже. Особенностью терапевтической активности транквилизаторов является их общеуспокаивающее и антитревожное (анксиолитическое) действие. Гипнотический эффект транквилизаторов выражается в облегчении наступления сна, увеличении его глубины и продолжительности. Препараты этого класса в основном показаны при расстройствах невротического и невротоподобного уровня. Психотропная активность антидепрессантов определяется их тимоаналептическим эффектом, т.е. способностью воздействовать на патологически сниженное настроение. Показанием к их применению являются различные депрессивные состояния. Психостимуляторы и ноотропы оказывают активирующее действие на функции головного мозга и применяются при астено-динамических состояниях и синдромах нарушенного сознания. Нормотимики оказывают регулирующее влияние на аффективные (циркулярные) проявления и обладают **профилактическим действием** при фазнопротекающих эндогенных психозах (шизофрения, шизоаффективное расстройство, маниакально-депрессивный психоз).

В каждом из выделенных классов психотропных средств существуют препараты с различными клиническими характеристиками. Например, среди нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов выделяют препараты с седативным и с

тимулирующим действием. Поэтому при выборе психотропного препарата, помимо учета ведущего психопатологического синдрома, следует ориентироваться и на его структурные особенности и отдельные образующие синдром **психопатологические симптомы**. Например, при заторможенных депрессиях назначаются антидепрессанты-стимуляторы, при тревожно-ажитированных депрессиях антидепрессанты-седатики. При депрессивных состояниях с полиморфизмом аффективных расстройств, в которых сочетаются и тревога и апатия, применяются антидепрессанты широкого сбалансированного действия.

При структурно сложных (больших) синдромах [Снежневский А.В., 1983], формирующихся из большого количества психопатологических симптомов разного регистра, как правило, требуется одновременное применение психотропных препаратов различных классов (тимонейролепсия) или нескольких препаратов одного класса (полинейролепсия, политимоаналепсия, политимонейролепсия). Комбинированная терапия применяется и у больных с явлениями терапевтической резистентности.

Помимо оценки ведущего психопатологического синдрома и составляющих его симптомов, при выборе психотропных средств следует ориентироваться и на **нозологию**. Лечение психических больных существенно различается в зависимости от формы течения заболевания и нозологии. Если при лечении психотических состояний у больных шизофренией базовыми препаратами являются нейролептики, то при психозах экзогенно-органической природы в схему терапии включаются препараты из класса ноотропов и транквилизаторов, а также методы детоксикационной терапии. Существенно различается лечение эндогенной и реактивной (психогенной) депрессии [Kielholz P., 1965].

Таким образом, при формировании схемы терапии следует дать нозологическую оценку заболевания, правильно квалифицировать ведущий психопатологический синдром, определить составляющие его отдельные психопатологические симптомы и выбрать исходя из этого одно или несколько психотропных средств с соответствующим психопатологическому состоянию больного спектром психотропной активности.

В процессе психофармакотерапии происходит редукция одних психопатологических симптомов и появление новых, изменяется клиническая картина заболевания. В результате этого терапия может вскоре исчерпать свои возможности и стать неэффективной, поскольку спектр психотропной активности препаратов

уже не будет соответствовать ведущему психопатологическому синдрому. Изменение клинической картины потребует назначения препаратов с другими клиническими свойствами, соответствующими изменившемуся состоянию.

Таким образом, **клиническая обоснованность и динамичность являются двумя главными условиями успешной психофармакотерапии** [Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988].

Лечение большинства психических заболеваний (особенно прогредиентных форм) проводится длительно и непрерывно. Постоянное психофармакотерапевтическое воздействие является одним из важных факторов, обеспечивающих успех лечения. Следует иметь в виду, что действие большинства психотропных средств развивается не сразу, а постепенно. Так, например, терапевтический эффект антидепрессантов обнаруживается к концу 2-й и достигает максимума к концу 4-6-й недели с момента начала терапии.

Нейролептики достаточно быстро (в первые дни) купируют состояние возбуждения и, сопровождающие острый психоз, аффективные расстройства — страх, тревогу, напряженность, растерянность. Воздействие на бредовую и галлюцинаторную симптоматику и психоз в целом происходит спустя некоторое время с момента начала нейролептической терапии. Р.Я. Вовин (1984) выделяет следующие основные компоненты действия психотропных средств: 1) быстрое непосредственное (прямое) действие, результатом которого является уменьшение аффективной насыщенности психических расстройств; 2) медленное непосредственное действие, приводящее к перестройке структуры клинических проявлений и изменению течения заболевания; 3) опосредованные, непрямые эффекты, возникающие вслед за прямыми эффектами и выражающиеся в ослаблении психопатологических симптомов, расслоении синдромов, распаде их связи с личностью и последующим исчезновением.

В последнее время большинство исследователей считает, что психотропное действие психофармакологических средств обусловлено медленно развивающейся адаптивной реакцией на уровне иональных рецепторов и нейромедиаторов в ЦНС, а не прямым воздействием на них.

В связи с этим, помимо клинической обоснованности и дифференцированности, **третьим главным принципом психофармакотерапии является непрерывность и длительность терапевтического воздействия.**

Терапию нельзя прекращать раньше, чем произойдет обратное развитие психопатологических расстройств. Больным с непрерывнотекущими формами шизофрении после купирования острого состояния требуется назначение поддерживающей нейролептической терапии, направленной на подавление продуктивной симптоматики и сдерживание прогрессивности процесса. При фазнопротекающих эндогенных психозах, при эндогенных депрессиях лечение должно проводиться до полного исчезновения шизоаффективных и аффективных расстройств и наступления истинной ремиссии или интермиссии. Вопрос о прекращении психофармакотерапии решается в каждом случае индивидуально. Обычно, по прошествии двух или более месяцев стабильного улучшения клинического состояния, осуществляют постепенное снижение дозы препаратов с последующей их отменой. При этом контроль за состоянием больного должен сохраняться еще на протяжении нескольких месяцев. При эксацербации нарушений некоторые авторы рекомендуют вторую попытку снижения дозы начинать лишь вернувшись на два или более месяцев к прежней схеме лечения [Мак Глинн Т.Д., Меткалфа Г.Л., 1989].

В последние годы при эндогенных депрессиях с униполярным течением (рекуррентное депрессивное расстройство) рекомендуется проводить противорецидивную терапию трициклическими или серотонинергическими антидепрессантами на протяжении 6 мес и более после достижения терапевтической ремиссии [Kupfer D., Frank E., 1992; Montgomery S. et al., 1994].

Психофармакотерапия является одним из наиболее важных, но не единственным способом терапии психических заболеваний. Успешное лечение психических расстройств невозможно без привлечения психотерапии, социально-трудовой реабилитации, а в ряде случаев и методов общебиологического воздействия, направленных на изменение реактивности организма, повышение его адаптационных возможностей. Поэтому, **комплексность терапевтического воздействия является четвертым основным принципом психофармакотерапии.**

### **1.2.2. Подбор дозы психотропных препаратов**

Лечение психотропными средствами начинается с малых доз с постепенным, в течение 6-10 дней, их увеличением до оптимальных терапевтических. Исключение составляют острые психотические состояния у больных эндогенными психозами, при

которых требуется назначение **интенсивной терапии** с использованием с самого начала высоких доз психотропных препаратов, вводимых внутримышечно, а иногда внутривенно. Ударная доза позволяет в короткое время создать высокую концентрацию лекарственного вещества в организме больного. При этом следует учитывать **правило Лабхгарда** [Labhard, 1954]: чем неблагоприятнее процесс и длительнее течение эндогенного заболевания, тем выше необходимая доза препаратов и длительней терапия.

Большинство психотропных средств назначают 2-3 раза в сутки. Некоторые препараты, например, серотонинергические антидепрессанты назначаются один раз в сутки. Существуют специальные препараты пролонгированного действия (модитен-депо; галоперидол-деканоат; пипортил L4 и др.), которые назначают 1 раз в 2-3 недели. **Частота или краткость приема психотропного средства зависит от длительности его периода полусуществования.**

В определении необходимой дозы препарата следует руководствоваться **принципом минимальной достаточности**, суть которого заключается в достижении равновесия между благоприятным терапевтическим действием и побочными эффектами. Как правило, терапевтический эффект достигается при создании терапевтически **эффективной концентрации препарата** в плазме крови. Для многих психотропных препаратов установлен диапазон эффективных концентраций, при которых обеспечивается фармакологическое действие препаратов. Существуют большие колебания эффективных концентраций психотропных средств (табл. 1.2). Во многих случаях не удается установить прямых корреляций между дозой препарата, его концентрацией в крови и клиническим эффектом. Коррелятивная зависимость обнаружена только между максимальным содержанием препаратов в крови и их периферическими побочными эффектами (холинолитическим, адренолитическим, кардиотоксическим и др.). Концентрация лекарственного вещества в крови у разных больных может различаться в десятки раз при использовании большинства психотропных средств. Фармакокинетику психотропных средств определяют четыре основных процесса: всасывание, распределение в организме, метаболизм и выделение. Из них значительные индивидуальные и этнические различия наблюдаются на уровне метаболизма (биотрансформации) препаратов, связанных с активностью ферментов микросомального окисления цитохромов P-450. У лиц с пониженным метаболизмом возможно появление высоких концентраций психотропных препаратов и их активных

метаболитов в крови, что приводит к развитию побочных явлений и тяжелых осложнений [Brosen K. et al., 1993].

Таблица 1.2.

**ЭФФЕКТИВНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ( $C_{эфф}$ ) НЕКОТОРЫХ  
ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ  
(по данным Л. Е. Холодова, В. П. Яковлева, 1985; Т. Okuma, 1991)**

Препарат	$C_{эфф}$
Аминазин (хлорпромазин)	50-300 нг/мл
Амитриптилин (триптизол)	100-250 нг/мл ( вместе с нортриптилином*)
Вальпроат натрия (депакин)	50-100 мкг/мл
Галоперидол	20-250 нг/мл
Диазепам (седуксен)	10-100 нг/мл
Дезипрамин	150-300 нг/мл
Имипрамин (мелипрамин)	100-250 нг/мл (вместе с дезипрамином**)
Клоназепам	30-60 нг/мл
Лития карбонат	0,6-1,2 ммоль/л
Лития оксид	0,8-1,0 ммоль/л
Карбамазепин (финлепсин)	5 - 10 мкг/мл
Нортриптилин	50-150 нг/мл
Оксазепам (тазепам)	1-2 мкг/мл
Синднокарб	100-400 нг/мл
Элениум (хлордiazепоксид)	1-3 мкг/мл

Примечание: \* Нортриптилин – активный метаболит амитриптилина

\*\* Дезипрамин – активный метаболит имипрамина.

Активность ферментов микросомального окисления цитохромов Р-450, участвующих в биотрансформации психотропных средств, существенно зависит от принадлежности к той или иной этнической группе, а также от индивидуальных особенностей. Установлено, что у жителей Средней Азии, Кавказа, у китайцев, японцев и африканцев число лиц с пониженным метаболизмом значительно больше, чем у представителей белой расы. Обнаружена связь интенсивности метаболизма с типом личности. У лиц с тревожно-мнительными чертами характера чаще наблюдается снижение уровня метаболизма, а значит и более низкая толерантность к психофармакотерапии [Lane R., 1996].

**Никотин** усиливает биотрансформацию большинства психотропных средств и снижает их концентрацию в плазме крови. Поэтому у курильщиков эффективность психофармакотерапии заметно снижается, а для достижения желаемого эффекта может потребоваться увеличение дозы принимаемых препаратов.

Идеальная доза для каждого больного может зависеть от многих факторов, включая возраст, соматическое состояние, церебральную органическую недостаточность, индивидуальную чувствительность и особенности метаболизма, прием других лекарственных средств и пр. Доза препаратов может со временем увеличиваться из-за **развития адаптации** [Недува А.А. и др., 1985]. Разным больным для достижения терапевтического эффекта требуются различные дозы, а для некоторых очень высокие. В любом случае дозы психотропных средств не должны превышать рекомендуемые высшие терапевтические.

В клинической фармакологии принято различать **разовую дозу** (количество лекарственного вещества на один прием), **среднетерапевтическую суточную дозу** и **высшую терапевтическую разовую и суточную дозы** (максимально безопасное количество лекарственного вещества не вызывающее токсические явления). Принято различать дозы препаратов для взрослых и дозы для детей [Харкевич Д.А., 1980].

Зависимость терапевтического ответа от дозы психотропного препарата можно представить графически (график 1.2).

- Первая часть графика (рефрактерный период) соответствует малым дозам, при которых терапевтический ответ отсутствует.

- Вторая часть (линейная зависимость) показывает зависимость терапевтического ответа от дозы.

- Третья, демонстрирует максимальный ответ в виде «эффекта потолка», при котором дальнейшее повышение дозы не вызывает терапевтических изменений.

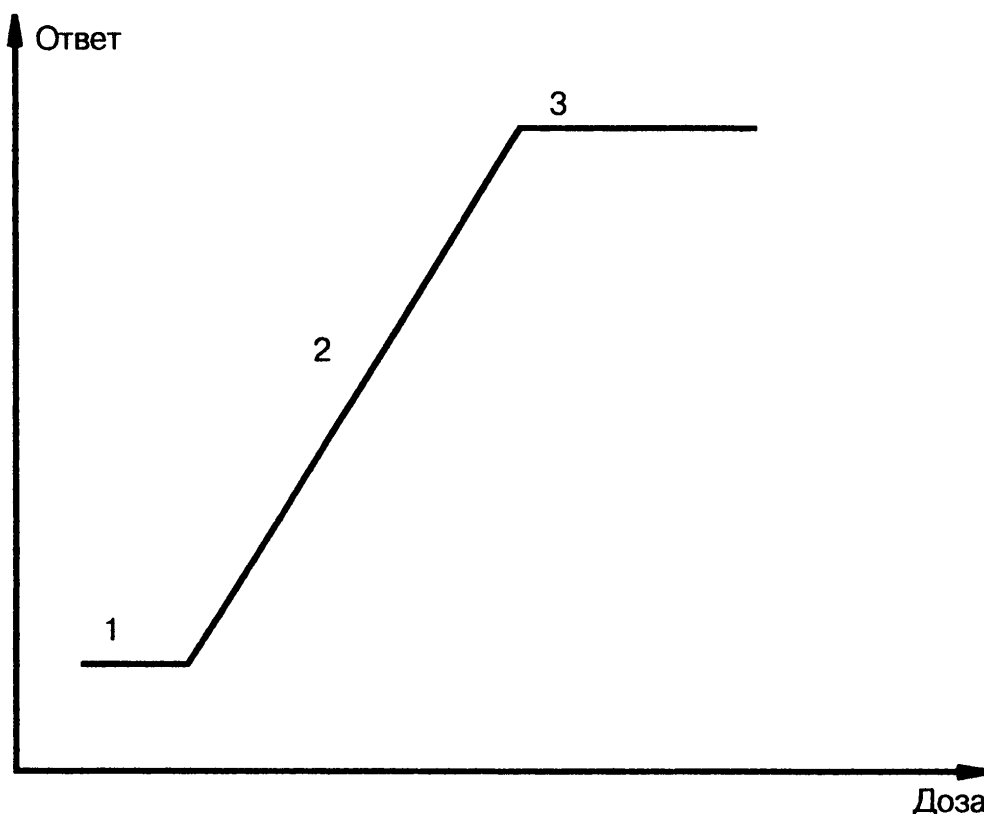
Каждый больной имеет свою индивидуальную кривую «доза/ответ», которая также меняется во времени (пунктирная линия на графике 1.2).

Характер действия психотропных средств во многом зависит от остроты психопатологического процесса. Больные шизофренией с острыми психотическими состояниями, как правило, хорошо переносят высокие дозы психотропных средств, в то время как в ремиссии эти же дозы препаратов приводят к развитию побочных эффектов.

Психотропные средства в разных дозах могут оказывать разное клиническое действие. Хорошо известно, что ряд нейролептиков и транквилизаторов в малых дозах обладают растормаживающим и стимулирующим эффектом, а в больших — затормаживающим и седативным. Действие психотропных средств может зависеть и от способа введения препаратов.

## ЗАВИСИМОСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА ОТ ДОЗЫ ПСИХОТРОННОГО ПРЕПАРАТА

(кривая «доза/ответ» по J. Davis, 1985)



Например, мелипрамин при внутривенном введении оказывает седативный эффект, а при приеме внутрь активирующий. Нейролептики сульпирид (эглонил) и френолон при внутримышечном введении в малых дозах оказывают растормаживающий эффект при состояниях кататонического ступора. При назначении этих же препаратов внутрь в тех же дозах подобного действия не наблюдается.

Все это говорит о том, что механизмы действия психотропных средств остаются еще мало изученными. Это подтверждается и тем фактом, что ряд экспериментально установленных характеристик психотропных препаратов (механизм действия, фармакодинамика, влияние препарата на те или иные физиологические процессы и психические функции) не имеет прямых корреляций с клиническим эффектом [Смулевич А. Б., 1983].

### 1.2.3. Методика соматического обследования и общие противопоказания к назначению психотропных препаратов

Перед началом психофармакотерапии всем больным проводится тщательное соматическое, неврологическое обследование,



а также исследование ряда лабораторных показателей: полный клинический анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови. У пожилых людей необходимо определение времени свертывания крови и протромбинового индекса. Следует также сделать ЭКГ- и ЭЭГ-обследования. При соматическом обследовании нужно в первую очередь обратить внимание на функцию печени и почек, состояние кровообращения и желудочно-кишечного тракта, а также на те заболевания, симптомы которых могут обостриться при проведении психофармакотерапии (глаукома, гипертрофия предстательной железы, нарушение сердечного ритма, судорожные расстройства, артериальная гипотония, миастения и др.). У женщин необходимо выяснить наличие беременности. В дальнейшем в процессе терапии психотропными препаратами нужно тщательно следить за соматическим состоянием больных. Контроль лабораторных показателей должен проводиться не реже 1 раза в месяц.

**Противопоказанием** для применения большинства психотропных средств являются сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, острый инфаркт миокарда, тяжелые заболевания печени и почек с нарушением их функции, заболевания крови. Для назначения нейролептиков противопоказанием являются заболевания ЦНС, сопровождающиеся пирамидной и экстрапирамидной симптоматикой. Ряд препаратов с холинолитическим действием (некоторые нейролептики, антидепрессанты и транквилизаторы) противопоказаны при закрытоугольной глаукоме, гипертрофии предстательной железы, атонии мочевого пузыря, кишечной непроходимости. Бензодиазепины противопоказаны при миастении, так как могут приводить к снижению мышечного тонуса и увеличивать нарушения функции дыхания. Психотропные препараты (за исключением ноотропов) противопоказаны при сопоре и коме любой этиологии. Абсолютным противопоказанием к назначению психотропных средств является алкогольная, барбитуровая и наркотическая интоксикация. Поскольку, большинство психотропных препаратов могут оказывать негативное воздействие на развитие плода, применение их в период беременности противопоказано. С осторожностью следует применять психотропные препараты у больных общим и церебральным атеросклерозом, а также при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки из-за местного раздражающего действия некоторых лекарственных средств при приеме внутрь.

### **1.3. ОСНОВНОЕ И ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ. КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ И ОСЛОЖНЕНИЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ**

Любые лекарственные средства, в том числе и психотропные препараты, оказывая основное положительное терапевтическое действие, вызывают различные нежелательные побочные эффекты, в ряде случаев приводящие к тяжелым осложнениям.

**Под основным действием лекарственного средства понимают желательное терапевтическое действие препарата, ради которого он назначается.** Для психофармакологических средств основным действием является их психотропная активность (общее и избирательное психотропное действие). Помимо основного, психотропные средства обладают и побочным действием.

Развитие неврологических и соматовегетативных побочных эффектов психотропных средств связано с их вмешательством в нейромедиаторный обмен, блокадой синаптической передачи, нарушающей нейротрансмиссию, и отражает биологические закономерности действия препаратов.

В табл. 1.3 представлена зависимость побочных эффектов от фармакодинамических свойств психотропных препаратов.

В некоторых случаях побочный эффект психотропных средств может быть полезным и дополнять основное действие препарата. Например, клозапин (лепонекс, азалептин), обладая умеренной центральной холинолитической активностью, при сочетании с другими нейролептиками (трифтазином, галоперидолом) в определенной степени может нивелировать, вызываемые ими экстрапирамидные проявления. Отмечена эффективность этого препарата при лечении больных с затяжным и хроническим экстрапирамидным нейролептическим синдромом (при поздней дискинезии).

Другой нейролептик — сульпирид (эглонил), воздействуя на гипофиз, способствует улучшению микроциркуляции в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, улучшает трофические процессы и тем самым ускоряет заживление язв. Антидепрессант тетрациклической структуры миансерин (леривон) за счет блокады серотониновых рецепторов и серотонинолитической активности уменьшает выраженность хронических болевых синдромов и интенсивность мигренозных головных болей [Pinder R., 1991].

**ЗАВИСИМОСТЬ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ОТ ФАРМАКО-  
ДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ  
(по данным литературы)**

<b>Фармакодинамические свойства</b>	<b>Возможные побочные эффекты</b>
Блокада дофаминовых D2-рецепторов	<ul style="list-style-type: none"> <li>- экстрапирамидные расстройства (паркинсонизм, гиперкинезы, дискинезии);</li> <li>- обменно-эндокринные нарушения, проявляющиеся в подавлении гипоталамических гипофизарных функций (геникомастия, аминорея, увеличение массы тела, снижение либидо, нарушение терморегуляции)</li> </ul>
Блокада альфа-адрено-рецепторов	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ортостатическая гипотония;</li> <li>- тахикардия;</li> <li>- нарушение сердечного ритма и сократительной способности миокарда;</li> <li>- гиперседация</li> </ul>
Блокада М-холинорецепторов	<ul style="list-style-type: none"> <li>- сухость во рту;</li> <li>- атония кишечника и мочевого пузыря (запоры, задержка мочеиспускания);</li> <li>- нарушение аккомодации;</li> <li>- синусовая тахикардия;</li> <li>- задержка эякуляции и нарушение эрекции у мужчин;</li> <li>- аноргазмия у женщин;</li> <li>- развитие холинолитического делирия при повышенной чувствительности к препаратам</li> </ul>
Блокада гистаминовых H1-рецепторов	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ортостатическая гипотония;</li> <li>- увеличение массы тела;</li> <li>- повышение аппетита;</li> <li>- гиперседация</li> </ul>
Блокада 5-HT2-серотониновых рецепторов	<ul style="list-style-type: none"> <li>- повышение аппетита</li> <li>- увеличение массы тела;</li> <li>- нарушение эякуляции и эрекции у мужчин</li> </ul>
Блокада обратного захвата серотонина нервными окончаниями	<ul style="list-style-type: none"> <li>- снижение аппетита;</li> <li>- задержка эякуляции у мужчин;</li> <li>- аноргазмия у женщин;</li> <li>- нарушение менструального цикла;</li> <li>- нарушения, связанные с серотониновой гиперстимуляцией (диспептические расстройства, диарея, сухость во рту, головная боль, тремор, дизартрия, нарушения походки);</li> <li>- серотониновый синдром (гипертермия, мышечная ригидность, судороги, нарушение сознания) при совместном назначении серотонинергических антидепрессантов с ингибиторами MAO кломипрамином, L-триптофаном и некоторыми другими серотонинергическими препаратами</li> </ul>

Другим примером являются транквилизаторы, которые одновременно с успокаивающим действием, благодаря вегетотропной активности, используются в терапевтических целях при психосоматических (соматоформных) расстройствах, а также в клинике внутренних болезней [Райский В.А., 1988].

Принято разделять понятия побочный эффект и осложнение. **Побочными эффектами** обычно называются расстройства, связанные с прямым фармакологическим действием медикаментов (адренолитическое, антихолинергическое, гипотензивное, каталептогенное и др.). Побочные эффекты, как правило, быстро исчезают после уменьшения дозы препаратов и назначения корректоров и не представляют серьезной опасности. В отличие от быстро проходящих побочных эффектов **осложнения** характеризуются включением новых патогенетических звеньев развития патологического процесса, собственными законами течения, представляют серьезную опасность для жизни больных и требуют специальной корригирующей терапии. К числу наиболее серьезных осложнений психофармакотерапии относятся: злокачественный нейролептический синдром, генерализованные токсикоаллергические реакции, хронический экстрапирамидный нейролептический синдром (поздние дискинезии), тимонейролептический делирий и др.

Предложено множество классификаций побочных эффектов психофармакотерапии, из которых ни одна не может являться совершенной. В клинической фармакологии наибольшее распространение получила классификация побочных эффектов лекарственных средств, основанная на патогенетическом принципе [Харкевич Д.А., 1980; Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Липахин В.К., 1997].

Этот же принцип может быть положен в основу классификации побочных эффектов и осложнений, связанных с приемом психотропных средств.

I. Побочные эффекты, связанные с фармакологическими свойствами психотропных средств.

II. Токсические осложнения, обусловленные абсолютной или относительной передозировкой психотропных средств.

III. Вторичные побочные эффекты, не связанные с прямым действием препаратов.

IV. Аллергические (иммунологические) реакции немедленного и замедленного типов.

V. Синдромы отмены, наблюдающиеся после прекращения длительного приема психотропных средств.

В зависимости от времени возникновения выделяют: ранние побочные эффекты и осложнения (появляются в начале терапии, иногда уже в первые часы), поздние (появляются в процессе терапии, через несколько недель после ее начала), отдаленные (наступают через несколько недель и месяцев, иногда уже после окончания терапии).

I. Наиболее часто в процессе психофармакотерапии возникают побочные эффекты, связанные со спектром фармакологической активности препарата при его применении в терапевтических дозах. Например, трициклические антидепрессанты вызывают сухость во рту, двоение в глазах, тахикардию, расстройство мочеиспускания и другие нарушения за счет холинолитической активности. Нейролептики приводят к развитию экстрапирамидных расстройств. Действуя на гипоталамус нейролептики вызывают эндокринные нарушения, стимулируют выработку пролактина и могут приводить к повышению массы тела и снижению либидо, они также тормозят секрецию кортикотропного и соматотропного гормона. Транквилизаторы, наряду с успокаивающим действием, оказывают влияние на полисинаптические спинальные рефлексy, вызывая миорелаксацию. Ряд препаратов, например, аминазин, при парентеральном введении оказывают раздражающее действие.

II. Токсические осложнения возникают при назначении препаратов в дозах, превышающих терапевтические. **Для оценки токсичности лекарственных средств определяют широту терапевтического действия или терапевтический индекс. Под терапевтическим индексом понимают разницу между дозами препарата, в которых он оказывает терапевтическое и токсическое действия.**

Психотропные препараты имеют большую широту терапевтического действия. Как правило, причиной токсических эффектов является передозировка — случайное или сознательное завышение максимально переносимых доз препаратов. Помимо этого, возможно накопление токсических концентраций психотропных средств в организме в результате нарушения их метаболизма (при поражении печени) или замедленном их выделении (при заболеваниях почек). У пожилых людей токсические эффекты часто возникают даже при применении психотропных средств в терапевтических дозах. Токсические эффекты могут возникать из-за несовместимости лекарственных препаратов или взаимном потенцировании их действия.

III. К вторичным побочным эффектам, не связанным с прямым действием психотропных препаратов относят прежде

всего тромбоэмболические осложнения, гипостатические и аспирационные пневмонии, развивающиеся в результате нейролепсии и обездвиженности у соматически ослабленных больных или из-за нарушения глотания [Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В., 1974].

IV. При приеме психотропных средств возможны и аллергические реакции, в основе развития которых лежат иммунопатологические процессы – аллергические реакции немедленного или замедленного типа. Особенностью аллергических реакций является то, что их трудно заранее предвидеть. Различают местные и генерализованные аллергические реакции, возникающие при проведении психофармакотерапии. Наиболее тяжело протекают генерализованные аллергические реакции с буллезным дерматитом, развивающиеся при лечении нейролептиками и особенно часто аминазином, которые могут приводить к летальному исходу [Равкин И.П., Голодец Р.Г., Самтер Н.Ф. и др., 1967].

V. **Синдром отмены** развивается после внезапного прекращения длительного приема психотропных средств всех классов – нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов, психостимуляторов и характеризуется появлением комплекса психопатологических, соматовегетативных и неврологических расстройств различной степени выраженности. Наиболее тяжело синдром отмены протекает у больных с резидуальной церебральной органической недостаточностью. У этих больных внезапная отмена психотропных средств может приводить к развитию тяжелого акинето-ригидного синдрома, вегетативным нарушениям в виде гиперсаливации, потливости, озноба, тахикардии, тошноты, головокружения, а также ортостатическим изменениям и эпилептиформным расстройствам [Нисс А.И., 1984]. Внезапное прекращение приема нейролептиков может приводить к развитию злокачественного нейролептического синдрома [Малин Д.И., Костицын Н.В., 1996].

С целью предотвращения развития синдрома отмены прекращать психофармакотерапию следует постепенно, путем медленного снижения дозы принимаемых препаратов. Уменьшения выраженности синдрома отмены при прекращении лечения нейролептиками и антидепрессантами можно добиться назначением транквилизаторов, ноотропов и финлепсина, а также инфузионной терапией и проведением плазмафереза [Малин Д.И., 1997]. Клиника и лечение синдрома отмены при терапии транквилизаторами описаны в разделе 3.5.

Одномоментное прекращение приема высоких доз психотропных средств является мощным стрессорным фактором, вызывающим перестройку обмена нейромедиаторов в ЦНС и может приводить к улучшению психического состояния больных эндогенными психозами, ранее обнаруживающих резистентность к психофармакотерапии. В связи с этим **одномоментная отмена психотропных средств была предложена как один из самостоятельных методов лечения, альтернативных непрерывной психофармакотерапии** [Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Прохорова И.С. и др., 1974].

#### **1.4. ПСИХОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ**

По данным Ю.Б. Белоусова, В.К. Моисеева, В.К. Лепехина (1997) у 1/3 новорожденных наблюдаются патологические реакции в результате лечения женщин во время беременности. Ряд лекарственных средств обладают эмбриотоксическим и тератогенным действием, результатом которого могут быть выкидыши, недоношенность, переносимость, пороки развития, а иногда и смерть плода и новорожденного. Последствия приема лекарственных средств зависят не только от вида препарата, дозы и длительности терапии, но и от срока беременности.

Выделяют три критических периода эмбриогенеза, когда наиболее опасно воздействие неблагоприятных факторов. Первый критический период эмбриогенеза приходится на начало 2-ой недели беременности, когда происходит дифференциация клеток, снижается их регенеративная способность и повышается чувствительность к лекарственным веществам. После имплантации начинается период органогенеза, который продолжается до 3-4-го месяца внутриутробной жизни. В этот период наиболее чувствительным к действию лекарственных средств является 3-8-я неделя (второй критический период эмбриогенеза). Третий критический период эмбриогенеза приходится на 18-22-ю неделю. В этот период происходят наиболее значительные изменения биоэлектрической активности мозга, гемопоэза, продукции гормонов.

Большинство психотропных препаратов (нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы) являются биологически высокоактивными веществами и могут оказывать нежелательное воздействие на плод в период беременности матери. Кроме того, психотропные средства и их активные метаболиты легко проникают

в молоко кормящей матери и воздействуют на новорожденного, вызывая седацию, угнетение деятельности ЦНС, дыхания, кровообращения.

Установлено, что нейролептики (представители фенотиазинового ряда и бутирофеноны) при длительном применении могут вызывать формирование пороков развития плода [Goldberg H. et al., 1994]. В связи с этим допускается лишь их однократное применение в качестве противорвотных средств при тяжелых токсикозах беременности.

Бензодиазепины способны проникать через плаценту и накапливаться в тканях плода. Токсическое действие бензодиазепинов на ЦНС вызвано их медленным метаболизмом в организме плода. Имеются сообщения, что постоянный прием бензодиазепинов (диазепама, нитразепама, хлордиазепоксида и др.) может вызывать врожденные аномалии и пороки развития (например, «заячья губа» и расщепление неба), хотя полностью такая возможность не доказана [Saxen I., Saxen L., 1975; Rosenberg L. et al., 1983]. Длительный прием бензодиазепинов в течение последних 3 месяцев беременности может приводить к развитию «синдрома отмены» у плода. Обычно допускается лишь однократное назначение бензодиазепинов при тяжелых токсикозах беременности, эклампсии или при обезболивании родов. Бензодиазепины проникают в молочные железы и молоко матери и могут оказывать нежелательное влияние на новорожденного, приводя к расстройству систем дыхания и кровообращения.

При беременности и лактации не рекомендуется проводить лечение антидепрессантами, включая и новый класс антидепрессантов с преимущественным угнетением обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам). Имеются сообщения о том, что трициклические антидепрессанты могут вызывать аномалии развития у новорожденных [Goldberg H. et al., 1994]. Особенно нежелателен прием трициклических антидепрессантов в первые 3 мес беременности. Следует избегать в период беременности назначение ингибиторов MAO из-за существующей опасности гипертензивных реакций, ведущих к тяжелым сосудистым поражениям у матери и у плода. В опытах на животных показан тератогенный эффект ингибиторов MAO.

Противопоказаны в период беременности препараты солей лития. Их прием может приводить к дефектам развития плода. Термин «литиевые дети» подразумевает наличие таких пороков,



как неправильное развитие трехстворчатого клапана или аномалию Эбштейна. На фоне приема лития отмечается тенденция к укорочению сроков беременности, снижение массы и увеличение смертности новорожденных [Kallen B., Tanberg A., 1983]. Карбамазепин (финлепсин) не рекомендуется назначать в первые 3 мес беременности. Назначение других психотропных средств в период беременности остается спорным и является предметом пристального изучения.

Согласно американской классификации все лекарственные средства по степени тератогенности делятся на категории А, В, С, D, X.

К категории А относятся препараты, у которых тератогенное действие не было выявлено ни в клинике, ни в эксперименте. Однако полностью исключить риск тератогенного действия не представляется возможным. Среди психотропных препаратов таких нет.

К категории В относятся препараты, у которых отсутствует тератогенность в эксперименте, однако клинических данных нет. К этой группе препаратов относятся серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин, флувоксамин, циталопрам, пароксетин, сертралин, тразадон), транквилизатор буспирон, нейролептики – рисперидон, клозапин (цит. по Д.Э. Выборных, 1996).

К категории С относятся препараты, которые при исследовании на животных оказывали неблагоприятное воздействие на плод, но адекватного клинического контроля не проводилось. Из психотропных средств к препаратам этой группы относится большинство нейролептиков, особенно производные фенотиазина, галоперидол, а также карбамазепин, транквилизаторы (клоназепам, лоразепам, оксазепам) и антидепрессант – кломипрамин.

К категории D относятся препараты, оказывающие тератогенное действие, но необходимость их применения превышает потенциальный риск поражения плода. Эти препараты назначаются только по жизненным показаниям и женщина должна быть информирована о возможных последствиях неблагоприятного действия на плод. Из психотропных средств к препаратам этой группы относятся транквилизаторы (хлордиазепоксид, альпразолам, диазепам) препараты солей лития, антидепрессанты необратимые ингибиторы МАО.

К категории X относятся препараты с доказанной тератогенностью в эксперименте и клинике. Их применение абсолютно противопоказано при беременности. В отношении психотропных средств подобных данных нет.

С учетом вышеизложенного, прием психотропных средств в период беременности и лактации должен быть строго ограничен.

Психотропные средства должны назначаться лишь тогда, когда потребность их применения превышает потенциальный риск неблагоприятного воздействия на плод. В любом случае следует избегать приема психотропных средств в критические периоды беременности, когда происходит закладка органов будущего ребенка (4-10-я неделя беременности). Если ситуация такова, что прием психотропных средств необходим, их следует назначать на короткий период, в более низких дозах, с временной их отменой за 5-10 дней до родов [Goldberg H. et al., 1994].

## **1.5. ПСИХОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И АЛКОГОЛЬ**

Алкоголь при однократном и длительном приеме оказывает выраженное действие на биотрансформацию различных лекарственных средств, снижает скорость их разрушения в печени и увеличивает их эффекты. Наиболее опасным является одновременный прием алкоголя и психотропных препаратов — нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов, гипнотиков. Алкоголь усиливает угнетающее воздействие психотропных средств на ЦНС, вызывая развитие тяжелых побочных эффектов и осложнений, с нарушением сознания и расстройством дыхания и кровообращения. Одновременно сами психотропные препараты усиливают токсическое действие алкоголя на ЦНС. При одновременном приеме алкоголя с амитриптилином отмечено появление экстрапирамидных расстройств — нарушений не свойственных этому классу психотропных средств. Парадоксальные реакции с развитием тяжелых осложнений описаны при сочетании алкоголя с другими психотропными препаратами. Тяжелая алкогольная интоксикация является абсолютным противопоказанием для назначения большинства психотропных средств.

Известно, что длительное употребление алкоголя приводит к увеличению активности окислительных ферментов в печени, участвующих в биотрансформации большинства психотропных препаратов, что приводит к снижению эффективности лекарственной терапии и может потребовать увеличения дозировок, превышающих терапевтические. В случае развития алкогольного поражения печени нарушается биотрансформация ряда психотропных препаратов. В результате увеличивается их период существования, что может способствовать кумуляции с развитием токсических явлений.

## **1.6. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ**

В пожилом возрасте изменяется реакция организма на действие большинства лекарственных средств, что связано с физиологическим старением и наличием разнообразных сопутствующих соматических заболеваний. У людей пожилого возраста происходит снижение скорости биотрансформации веществ в печени, в результате уменьшения активности ферментов, что приводит к замедлению метаболизма ряда психотропных средств. Установлена связь между уровнем метаболизма препарата и его концентрацией в плазме крови. У больных с пониженным метаболизмом препаратов отмечаются более выраженные побочные эффекты при проведении психофармакотерапии, чем у больных с нормальным или повышенным метаболизмом [Tacke J. et al., 1992; Brosen K., 1993; Pollack M. et al., 1995]. Снижение содержания в плазме крови альбумина ведет к нарушению связывания лекарственных препаратов и усилению их действия. С возрастом существенно изменяется выделение лекарственных веществ из организма вследствие снижения почечного кровотока, уменьшения массы почек и количества функционирующих почечных клубочков. Уменьшение массы тела за счет мышечной ткани и подкожной жировой клетчатки приводит к изменению распределения лекарственных препаратов и нарушению их метаболизма. Церебральный атеросклероз, которым часто страдают люди пожилого возраста, приводит к повышению чувствительности к действию большинства психотропных средств. Кроме того, пожилые люди принимают множество других лекарственных препаратов по поводу различных соматических заболеваний. По данным ряда авторов пожилые больные с психической патологией могут принимать от 4 до 8 препаратов, назначаемых по поводу соматических заболеваний. Поэтому следует учитывать нежелательные лекарственные взаимодействия. Все перечисленные факторы увеличивают риск развития побочных эффектов и лекарственных осложнений в процессе психофармакотерапии в пожилом и старческом возрасте. В то же время у людей пожилого возраста довольно часто развиваются психические нарушения аффективного, невротического и психотического уровня, требующие назначения психофармакотерапии.

По данным различных публикаций от 11% до 13% людей старше 65 лет страдают депрессиями [Gurlland B., 1996]. Еще чаще выявляются невротические состояния и нарушения сна. Для их коррекции используются психотропные препараты.

Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин), назначенные даже в невысоких дозах, могут за счет холинолитического и кардиотоксического действия вызывать у некоторых пожилых больных нарушение сердечной деятельности, острую задержку мочеиспускания, спутанность и делириозные расстройства сознания. Назначение транквилизаторов (без учета возрастных особенностей) может приводить к повышенной сонливости, резкой миорелаксации, выражающейся слабостью, адинамией, шаткой и неустойчивой походкой.

При назначении нейролептиков для купирования галлюцинозно-бредовых расстройств, особенно препаратов с выраженным общим и избирательным антипсихотическим действием и высокой экстрапирамидной активностью, быстро возникают побочные экстрапирамидные нарушения. Среди экстрапирамидных расстройств преобладают дискинезии и гиперкинезы (особенно часто появляются оральные гиперкинезы). Экстрапирамидная симптоматика приобретает затяжное и хроническое течение и обнаруживает резистентность к терапии антипаркинсоническими корректорами [Штенберг Э.Я., 1967; Шахматов Н.Ф., 1968].

В целом побочные эффекты и осложнения психофармакотерапии у пожилых больных наступают значительно чаще, развиваются быстрее при более низких дозировках, чем у больных более молодого возраста. Поэтому психофармакотерапия больных пожилого возраста имеет ряд особенностей. Лечение начинается с минимальных доз. Средняя терапевтическая доза психотропных препаратов (нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов) должна составлять  $1/2$ – $1/3$  обычной среднетерапевтической дозы для взрослого [Смулевич А.Б., Наджаров Р.А., 1983; Busse E., 1981]. Следует назначать препараты с минимально выраженным побочным действием. Из нейролептиков наименьшими побочными эффектами обладают: соннапакс, терален, френолон, эглонил, тиаприд, этаперазин. Для купирования психомоторного возбуждения и суетливости (у больных с атрофическими поражениями мозга) хорошо зарекомендовали себя аминазин, пропазин.

Хотя применение трициклических антидепрессантов в умеренных дозах у больных пожилого возраста оказывается во многих случаях эффективным, при выборе тимоаналептической терапии, особенно при неглубоких депрессиях, отдавать предпочтение следует антидепрессантам тетрациклической структуры (мапрогилину, миансерину), обратимым ингибиторам МАО (пиразидолу,

моклобемиду), антидепрессантам нового поколения с преимущественным угнетением обратного захвата серотонина — флуоксетину (прозак), флувоксамину (феварин), сертралину (золофт), пароксетину (паксил), циталопраму (ципрамил), а также новому трициклическому антидепрессанту, усиливающему обратный захват серотонина нейронами коры головного мозга и гиппокампа — тианептину (коаксил). Указанные препараты лишены холинолитических побочных эффектов свойственных классическим трициклическим антидепрессантам, а тианептин (коаксил) помимо тимоаналептического действия уменьшает соматовегетативные нарушения и выраженность ряда соматических симптомов, в частности, болей в эпигастральной области, ощущения тошноты, головокружения, сердцебиения, головной боли [Доброжиев М.Ю. и др., 1998; Guelfi J. et al., 1992; Cassano G. et al., 1996 и др.]. Из трициклических антидепрессантов следует назначать препараты с минимально выраженным холинолитическим и кардиотоксическим действием, например, доксепин (синекван) или оригинальный отечественный препарат азафен, практически лишенный серьезных побочных эффектов и хорошо зарекомендовавший себя при лечении больных ишемической болезнью сердца и в гериатрической практике [Зайцев В.Н., Кольцова Т.Н., 1980]. При выборе препаратов необходимо учитывать их клиническое действие — седативный или активирующий эффект и назначать с учетом характера депрессивной симптоматики.

Из бензодиазепинов лучше применять препараты с коротким или средним действием (с периодом полусуществования до 24 ч), без активных метаболитов и с минимально невыраженным миорелаксирующим эффектом (оксазепам, мезепам, альпразолам). Альпразолам (ксанакс) при достаточно сильном антитревожном действии не вызывает выраженной седации и обладает антидепрессивной активностью [Alexander P., Alexander D., 1986; Charney D. et al., 1986; Fawcett J. et al., 1987 и др.].

## **1.7. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ**

Большинство психических больных получают комбинированную психофармакотерапию. Одновременное использование психотропных средств различных групп и классов позволяет эффективно воздействовать на разные виды психических нарушений у больных со сложной полиморфной симптоматикой и добиваться

клинического улучшения в случаях резистентности к монотерапии каким-либо одним препаратом. Однако не во всех случаях одновременное назначение большого количества психотропных средств бывает клинически оправданным. У психических больных с сопутствующей соматической патологией психотропные средства назначаются в комбинации с другими лекарственными препаратами, применяемыми при лечении различных соматических заболеваний.

При совместном назначении нескольких фармакологических средств следует учитывать лекарственные взаимодействия препаратов. Установлено, что при назначении 1–5 препаратов побочные эффекты, связанные с их применением наблюдаются у 4% больных. При одновременном применении 16–20 медикаментов осложнения наблюдаются у 54% больных [Балткайс Я.Я., Фатеев В.А., 1991].

Под взаимодействием лекарственных препаратов подразумеваются такие явления, когда одновременное назначение двух или более лекарственных веществ дает эффект, отличающийся от эффекта, наблюдаемого при применении каждого из них в отдельности. Результатом взаимодействия лекарственных веществ чаще является изменение интенсивности эффекта препаратов, реже наблюдаются качественные изменения в их действии.

Отмечают разные виды лекарственных взаимодействий на клиническом уровне. Если при сочетании двух препаратов действие их равняется сумме эффектов, вызываемых каждым из препаратов в отдельности, то говорят о суммации или аддитивном синергизме ( $\text{ЭфАБ} = \text{ЭфА} + \text{ЭфБ}$ ). Например, при сочетанном назначении нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов, антигистаминных средств наблюдается суммация их седативного действия и увеличивается угнетающее влияние на ЦНС.

Если в результате взаимодействия лекарственных веществ наблюдается значительное усиление эффективности одного из них под влиянием другого и конечное действие препарата превышает сумму эффектов, вызываемых каждым препаратом в отдельности, то говорят о потенцировании и супрааддитивном синергизме ( $\text{ЭфАБ} > \text{ЭфА} + \text{ЭфБ}$ ). Примером супрааддитивного синергизма является усиление нейролептиками (аминазином, дроперидолом) и транквилизаторами (диазепамом, феназепамом) действия местных и центральных анестетиков и мышечных релаксантов, в связи с чем эти психотропные средства используются для премедикации перед проведением наркоза.

Явление, когда при сочетанном применении препаратов действие одного из них под влиянием другого уменьшается или устраняется полностью, называется антагонизмом, при этом суммарный эффект становится меньше суммы эффектов каждого препарата в отдельности ( $\text{ЭфАБ} < \text{ЭфА} + \text{ЭфБ}$ ). Например, при сочетании транквилизаторов с оральными контрацептивами усиливается метаболизм последних, в связи с чем ослабляется их эффект и повышается риск развития беременности.

Различают фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия лекарственных средств.

Фармакокинетические взаимодействия связаны с нарушением всасывания, распределения, связывания с белками плазмы крови и тканями, биотрансформации и выделения, возникающими у одного препарата под воздействием другого.

Нарушение всасывания (абсорбция) через желудочно-кишечный тракт при лекарственном взаимодействии препаратов может происходить либо в результате адсорбции одного из них на поверхности другого, либо в результате изменения рН среды. Психотропные средства адсорбируются на гель-структурах антацидных препаратов (альмагель, фосфолюгель и др.), вследствие чего нарушается их всасывание и снижается эффективность терапии. Повышение или снижение кислотности содержимого желудка и кишечника, возникающее при применении различных лекарственных средств (например, холинолитиков), может приводить к изменению ионизации молекул психотропных препаратов и влиять на скорость их абсорбции.

Другие лекарственные препараты могут влиять на механизмы распределения и связывания психотропных средств с белками плазмы крови.

Многие психотропные средства, попадая в кровь, обратимо связываются с белками. В этом виде препараты не активны и не оказывают фармакологического действия. Лекарственные препараты могут связываться с различными белками, но наиболее часто — с альбумином, у которого имеется не менее 10 участков с различным аффинитетом к разным препаратам. При нарушении связывания препарата с альбумином увеличивается его свободная, активная форма в крови и усиливается терапевтическое действие и побочные эффекты. Этим можно объяснить лечебный эффект плазмафереза у больных резистентных к психофармакотерапии [Малин Д.И., 1997]. Например, салицилаты могут повышать концентрацию трициклических антидепрессантов в крови

из-за отрицательного связывания с белками крови [Балткайс Я.Я., Фатеев В.А., 1991].

Действие психотропных средств может существенно зависеть от их выделения из организма. Отмечено, что тетурам может уменьшать выделение хлордиазепоксида (элениума). Фенотиазин стимулирует экскрецию солей лития, фенobarбитал увеличивает экскрецию аминазина [Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К., 1993; 1997].

В последние годы важное значение в механизмах лекарственных взаимодействий психотропных средств отводится процессам биотрансформации препаратов в печени с участием ферментов микросомального окисления цитохромов P-450 [Brosen K., et al., 1993; Pollack B., 1994; Ciraulo D. et al., 1994; Lane R., 1996; Carson S., 1996].

Ксенобиотики и многие лекарственные вещества, в том числе и психотропные препараты, подвергаются метаболизму в результате микросомального окисления, связываясь с цитохромами P-450. Эти цитохромы являются первичными компонентами в окислительной ферментативной системе. Дальнейшее окисление лекарственных препаратов происходит под влиянием оксидазы и редуктазы, при участии НАДФ и молекулярного кислорода

Разные лекарственные средства, могут повышать или снижать активность микросомальных ферментов, а некоторые даже их разрушают (табл. 1.4). При одновременном назначении психотропных средств с индукторами микросомальных ферментов (барбитураты, рифампицин, изониазид, карбамазепин, фенитоин) их метаболизм ускоряется, что приводит к снижению эффективности психофармакотерапии [Carson S., 1996].

При сочетании с ингибиторами микросомальных печеночных ферментов (циметидином, хинидином, эритромицином и другими макролидами) наоборот, метаболизм психотропных средств замедляется, что приводит к усилению терапевтического действия препаратов, при котором могут появляться их побочные эффекты. Например, вальпроат натрия за счет ингибирующего влияния на ферменты микросомального окисления может приводить к повышению содержания в плазме крови некоторых антидепрессантов. Неспецифический ингибитор микросомальных ферментов печени циметидин приводит к повышению концентрации ряда психотропных препаратов в плазме крови при их совместном назначении. Взаимодействия, приводящие к повышению концентрации препарата в плазме крови, имеют важное значение



## ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И НЕКОТОРЫХ ВЕЩЕСТВ НА АКТИВНОСТЬ МИКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ

### ФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P-450 ПЕЧЕНИ

(по данным Л. Е. Холовова, В. П. Яковлева, 1985; Я. Я. Балткайса, В. А. Фатеева, 1991; Ю. Б. Белоусова, В. С. Моисеева, В. К. Лепяхина, 1993, 1997; R. Lane 1996; S. Carson 1996)

Индукторы микросомального окисления	Ингибиторы микросомального окисления	Вещества разрушающие цитохром P-450
Барбитураты: амибарбитал, апобарбитал, барбитал, гексобарбитал, бутобарбитал, винбарбитал, фенобарбитал, пентобарбитал, гептабарбитал, секобарбитал. Психотропные средства: нейролептики, трициклические антидепрессанты, мепробамат, диазепам, кофеин. Ненаркотические анальгетики: бутадиион, амидопирин. Антikonвульсанты: фенитоин, карбамазепин, бензонал. Лекарственные средства других групп: зиксорин, рифампицин, изониазид, хлорциклизин, димедрол, хинин, кордиамин, спиронолактон. Вещества: этанол, никотин, хлорсодержащие пестициды	Циметидин, вальпроат натрия, антибиотики-макролиды (эритромицин, олеандомицин, тролендомицин, кларитромицин, азитромицин), тетурам, фуразолидон, оральные контрацептивы, хинидин и др.*	Ксикаин, совкаин, бенкаин, индерал, вискен, эралдин, и др.

**Примечание:** \*Ряд лекарственных средств – амфетамины, антиаритмические средства, стероидные гормоны, оральные контрацептивы, нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы и др. при совместном назначении вызывают конкурентное ингибирование ферментов микросомального окисления цитохрома P-450 печени, что приводит к повышению их концентрации в крови.

для лекарственных средств с узким терапевтическим индексом, при близости терапевтического и токсического уровней концентрации в плазме крови. Из психотропных средств к препаратам с узким терапевтическим индексом относятся трициклические антидепрессанты, препараты солей лития и вальпроевой кислоты, карбамазепин.

Разные препараты подвергаются биотрансформации при участии различных изоферментов цитохрома P-450 (табл. 1.5). Угнетение биотрансформации одного лекарственного вещества другим в результате конкурентного ингибирования микросомальных ферментов печени возможно в тех случаях, когда в метаболизме обоих веществ участвуют одни и те же ферменты. Так при совместном назначении кодеина и хинидина (оба препарата метаболизируются семейством изофермента цитохрома P-450D6) исчезает обезболивающий эффект кодеина в результате нарушения его метаболизма и превращения в морфин. Отмечено повышение (по этой же причине) уровня имипрамина, дезипрамина и карбамазепина при их совместном назначении с флуоксетином. Нейролептик клозапин (азалептин, лепонекс) предположительно является субстратом для цитохрома P-450IA2. При совместном назначении клозапина с флувоксамином, метаболизирующегося с помощью этого же изофермента, повышается концентрация клозапина в плазме крови [Lane R., 1996].

С целью профилактики нежелательных лекарственных взаимодействий, одновременное назначение средств, подвергающихся биотрансформации одним и тем же изоферментом семейства цитохромов P-450, следует избегать. Информация о том, какие препараты являются субстратами и ингибиторами изоферментов цитохрома P-450, может помочь врачам предвидеть возможные неблагоприятные лекарственные взаимодействия, предупредить нежелательные побочные эффекты и выбрать оптимальную терапевтическую тактику. Поэтому в последние годы The United States Food and Drug Administration (FDA) требует от производителей лекарств указывать какие основные изоферменты цитохрома P-450 участвуют в метаболизме нового препарата.

Психотропные препараты могут взаимодействовать между собой и с другими препаратами на уровне рецепторов или нейромедиаторов. При этом не происходит изменение биотрансформации лекарственных средств. Подобного рода взаимодействия называют фармакодинамическими.

**ИЗОФЕРМЕНТЫ ЦИТОХРОМА P-450 И МЕТАБОЛИЗМ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**  
 [Brosen K. et al., 1993; Pollack B. 1994; Ciraulo D. et al., 1995; Lane R., 1996; Carson S., 1996]

Препараты	P-450IA2	P-450IC19	P-450IC9/10	P-450ID6	P-450IIA4
Нейролептики	Клозапин, галоперидол			Клозапин, флуфеназин, галоперидол, перфеназин, ремоксиприл, респеридон, тиоридазин, тиотиксен, флупентиксол	
Антидепрессанты	Амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, флувоксамин	Амитриптилин, циталопрам, кломипрамин, имипрамин, моклобемид, флувоксамин, флуоксетин	Моклобемид, флуоксетин	Амитриптилин, кломипрамин, дезипрамин, имипрамин, тримипрамин, миансерин, тразадон, сертралин, флуоксетин, пароксетин, моклобемид, венлафаксин	Амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, дезипрамин, флуоксетин, флувоксамин
Транквилизаторы		Диазепам			Альпразолам, бромазепам, диазепам, мидазолам, триазолам
Барбитураты		Фенобарбитал, гексенал			
Антиконвульсанты		Дифенин			Карбамазепин
Антиаритмические препараты				Максилетин, пропафенон, энкаинид, флекаинид, хинидин	Хинидин, лидокаин, пропафенон, амиларон, дизопирамид

Бета-адрено-блокаторы	Анаприлин	Анаприлин		Анаприлин, метопролол, тимолол, буфаролол, апренолон	
Ненаркотические анальгетики	Парацетамол, фенацетин		Ибупрофен, напроксен, толбутамид		
Блокаторы кальциевых каналов	Верапамил				Нифедипин, верапамил, дилтиазем, фелодипин
Метилксантины	Кофеин, теофиллин, аминофиллин				
Антибиотики		Рифампицин			Эритромицин, кларитромицин
Гормоны					Кортизол, дексаметазон, этинилэстрадиол, тестостерон
Препараты других групп	Кокаин, такрин, S-варфарин	S-мефенитоин, омепразол, прогунил,	S-варфарин	Амфетамин, дебрисоквин, индорамин, пергексиллин, фенформин, томоксетин, спартеин, кодеин, морфин, декстрометорфан, брофаромин	Цисаприд, циклопорин, тамоксифен, ловастатин, дапсон, алфентанил, декстрометорфан, винбластин, астемизол, терфенадин
Продукты	Грейпфрутовый сок, петрушка, пастернак, сельдерей				

**Внимание!** С целью избежания конкурентного ингибирования микросомальных ферментов печени следует избегать совместного назначения препаратов метаболизируемых одним семейством изоферментов цитохрома P-450.

Примером фармакодинамического взаимодействия и конкурентного воздействия на рецепторы является сочетание нейролептиков производных фенотиазина и трициклических антидепрессантов с центральными альфа-2-адреномиметиками (клофелин, допегит), в результате чего уменьшается гипотензивный эффект последних. Другим примером является усиление выраженности центральных и периферических холинолитических эффектов при сочетании нейролептиков и трициклических антидепрессантов. В качестве примера влияния на медиаторы можно привести развитие артериальной гипертензии и других побочных явлений при сочетанном назначении трициклических антидепрессантов и адреномиметиков с антидепрессантами ингибиторами моноаминоксидазы.

Существуют также физико-химические и химические взаимодействия, которые могут происходить как в организме человека, так и вне его: в шприце или в системе для инфузий, в результате которых образуются соединения, обладающие или необладающие биологической активностью.

Наиболее важные лекарственные взаимодействия будут изложены в главах, касающихся описания побочных действий психотропных препаратов различных классов.

## **2.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЛЕПТИКОВ**

Нейролептические средства – нейролептики (Neuron [греч.] – нерв, Leptos [греч.] – нежный, тонкий) составляют одну из главных групп современных психотропных препаратов и занимают центральное место в клинической психофармакологии. Синонимами термина «нейролептики» являются «антипсихотические средства», «большие транквилизаторы», «нейроплегики» [plege (греч.) – удар].

К нейролептическим средствам относятся препараты различных химических групп, обладающие рядом общих психофармакологических свойств. Эти свойства наиболее полно были сформулированы J. Delay и P. Deniker (1961):

1. Психолептическое действие без снотворного влияния (способность оказывать успокаивающее действие и вызывать состояние эмоциональной индифферентности);
2. Купирующее действие в отношении различных видов возбуждения, включая и маниакальное;
3. Редуцирующее влияние на некоторые острые, хронические и экспериментальные психозы;
4. Способность вызывать характерные неврологические и вегетативные нарушения;
5. Преобладающее воздействие на подкорковые структуры ЦНС.

Позднее А. Carlsson и соавт. (1963) показали, что особенности клинического действия нейролептиков обусловлены, в первую очередь, их общими нейрохимическими свойствами, заключающимися в способности избирательно блокировать дофаминные рецепторы в ЦНС.

Нейролептики оказывают многостороннее действие на организм. Их психофармакологические свойства складываются не только из психотропного, но и из нейротропного и соматотропного действия (табл. 2.1). Нейротропные и соматотропные эффекты нейролептиков являются нежелательными и обуславливают развитие побочных эффектов.

**ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА  
НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

Психотропное (общее и избирательное антипсихотическое) действие	Нейротропное действие	Соматотропное действие
<p>1. Общее антипсихотическое действие нейролептиков проявляется в способности воздействовать на психоз в целом, вызывая приостановку его развития с последующей постепенной редукцией или резким обрывом.</p> <p>2. Избирательное антипсихотическое действие нейролептиков проявляется в способности воздействовать на отдельные продуктивные психопатологические симптомы - бред, галлюцинации, психические автоматизмы, психомоторное возбуждение, аффективную напряженность, кататонические расстройства и др.</p> <p>Некоторые нейролептики могут оказывать воздействие на специфические негативные симптомы шизофрении</p>	<p>Нейротропное действие нейролептиков проявляется в их способности вызывать характерные экстрапирамидные симптомы - паркинсонизм, дискинезии, гиперкинезы, и сопровождающие их вегетативные нарушения - сухость лица, себорея и др.</p>	<p>Соматотропное действие нейролептиков обусловлено их способностью вызывать характерные соматовегетативные и эндокринно-метаболические нарушения:</p> <p>1. Связанные с адренолитической (адреноблокирующей) активностью - снижение артериального давления, тахикардия, нарушение сердечного ритма и сократительной способности миокарда.</p> <p>2. Связанные с холинолитической (холиноблокирующей) активностью - сухость во рту, атония кишечника и мочевого пузыря, нарушение аккомодации, задержка эякуляции, синусовая тахикардия и др.</p> <p>3. Связанные с блокадой D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов метаболические и эндокринные нарушения, проявляющиеся в подавлении гипоталамических и гипофизарных функций - геникомастия, аминорея, увеличение массы тела, нарушения терморегуляции, снижение либидо и др.</p>

Влияние нейролептиков на психическую сферу характеризуется своеобразным успокаивающим действием, сопровождающимся уменьшением реакции на внешние раздражители, ослаблением аффективной напряженности с подавлением чувства страха, агрессивности и редукцией психомоторного возбуждения. Их главной особенностью является способность подавлять бред, галлюцинации, психические автоматизмы и другие продуктивные психопатологические расстройства при острых и хронических психозах и в первую очередь при шизофрении. Воздействуя на отдельные психопатологические симптомы, нейролептики одновременно оказывают

влияние и на психоз в целом, приводя сначала к приостановке его развития, а затем к постепенной редукции или быстрому обрыву. Таким образом, нейролептики обладают как избирательным, так и общим антипсихотическим действием [Авруцкий Г.Я., 1964; Смулевич А.Б. и др., 1964].

Характер действия нейролептиков зависит от уровня применяемых дозировок. При низких дозах чаще наблюдается преобладание стимулирующего эффекта, особенно у нейролептиков пиперазиновых производных фенотиазина и бутирофенонов. При увеличении дозы усиливается затормаживающее, собственно нейролептическое действие по J. Dalay, P. Deniker (1961).

Некоторым нейролептикам, применяемым в малых дозах (сонапаксу, френолону, эглонилу, флупентиксолу, карбидину и тералену) присущи антидепрессивные свойства. Для большинства нейролептиков характерно каталептогенное действие. Некоторые препараты этого класса, например, терален, обладают выраженными антигистаминными свойствами. Противорвотная активность нейролептиков (производные фенотиазина, бутирофеноны и др.) связана с их избирательным угнетением хеморецепторных пусковых (триггерных) зон продолговатого мозга.

**Показания к назначению нейролептиков** определяются профилем их психотропной активности. Основными показаниями являются острые и хронические психозы (главным образом в рамках шизофрении и шизоаффективного расстройства), с бредом, галлюцинациями, психическими автоматизмами, кататоническими расстройствами, состояния психомоторного возбуждения, включая и маниакальные. Больным шизофренией нейролептики назначаются как для подавления продуктивной симптоматики, так и в качестве поддерживающей терапии, направленной на сдерживание прогрессивности процесса, профилактику обострений и коррекцию негативных расстройств. Нейролептики со средним действием (по P. Deniker, D. Ginestet, 1975), такие как сонапакс, неупелтил, терален используются в лечении невротических, неврозоподобных, аффективных и психопатоподобных расстройств. Ряд препаратов с седативным действием (хлорпроксен, лепонекс, пропазин, терален, сонапакс) назначаются при расстройствах сна.

Нейролептики с атипичными свойствами: тиапридал, клозапин (лепонекс) используются при лечении больных «поздними» дискинезиями — тяжелом осложнении нейролептической терапии.

Нейролептик с кратковременным действием, но сильным



эффектом — дроперидол используется в анестезиологической практике при нейролептанальгезии. Аминазин, этаперазин, дроперидол в сочетании с амитриптилином и диазепамом применяются при каузальгическом и таламическом синдроме [Чазов Е. И., 1988].

**Нейролептики противопоказаны** при наркотической и алкогольной интоксикации, при любых видах сопора и комы, при тяжелых заболеваниях печени и почек, нарушениях функции органов кроветворения, сердечно-сосудистой и легочной недостаточности, прогрессирующих системных заболеваниях головного и спинного мозга, острых лихорадочных состояниях. Нейролептики с холинолитической активностью противопоказаны при закрытоугольной глаукоме и аденоме предстательной железы.

**Нейрохимические механизмы действия нейролептиков** обусловлены их влиянием на нейромедиаторные процессы в ЦНС. В основном «мишенью» для большинства нейролептиков являются дофаминовые рецепторы. Идентифицировано до пяти подтипов дофаминовых рецепторов. Нейролептики преимущественно оказывают воздействие на D<sub>2</sub>-рецепторы. Атипичный нейролептик клозапин (лепонекс), который обладая антипсихотическим действием не вызывает характерные для нейролептиков экстрапирамидные расстройства, воздействует преимущественно на D<sub>4</sub>-рецепторы и 5HT<sub>1</sub> и 5HT<sub>2</sub> (5hydroxytryptamine) серотониновые рецепторы [Meltzer H., 1989; Canton H. et al., 1990]. У типичного нейролептика галоперидола сродство к 5HT рецепторам значительно ниже. Развитие побочных экстрапирамидных эффектов, вызываемых нейролептиками, связано с блокадой D<sub>2</sub>-рецепторов в подкорковых образованиях мозга (черной субстанции, полосатом теле, в бугорной, межлимбической и мезокортикальных областях). Поэтому представляется перспективным поиск препаратов избирательно воздействующих на те мозговые структуры, влияние на которые приводит к положительному терапевтическому действию, но не вызывает развития побочных эффектов.

С влиянием на центральные дофаминовые рецепторы связано развитие эндокринных нарушений, вызываемых нейролептиками. Блокада дофаминовых рецепторов в гипофизе приводит к усилению секреции пролактина. Воздействие на гипоталамус тормозит секрецию кортикотропного и соматотропного гормонов.

Действие нейролептиков на дофаминовую передачу в ЦНС зависит от применяемой дозы. В низких дозах нейролептики, фиксируясь на пресинаптических рецепторах, ингибируют дофаминовый выброс, что приводит к эффекту дофаминергической

стимуляции и ускорению дофаминергической передачи. Клинически это проявляется стимулирующим растормаживающим действием. В высоких дозах они вызывают блокаду дофаминовых рецепторов, оказывая затормаживающий и антипсихотический эффект [Ruech A. et al., 1980]. Лечение низкими дозами нейролептиков особенно поливалентного и растормаживающего действия рекомендуется при так называемом дефицитарном – гиподофаминергическом варианте шизофрении [Andreasen N., 1985].

Имеется гипотеза существования двух типов шизофрении – позитивной-гипердофаминергической (тип 1) и дефицитарной-гиподофаминергической (тип 2). Каждый из выделенных типов шизофрении характеризуется особенностями клинических проявлений, морфологическими и патофизиологическими признаками и разными подходами к терапии [Andreasen N., 1985; Crow T., 1980]. Согласно гипотезе К. Davis и соавт. (1991) течение шизофрении может характеризоваться одновременно снижением дофаминергической активности в префронтальной зоне и повышением дофаминергической активности в мезолимбической зоне. Первое приводит к развитию дефицитарной симптоматики, второе – является причиной продуктивных расстройств.

Помимо воздействия нейролептиков на дофаминовую систему накопилось много данных об их влиянии на адренергические, серотонинергические, ГАМК-ергические, холинергические и другие нейромедиаторные процессы, включая и влияние на нейропептидные системы мозга. Предполагается, что с угнетением норадренергических рецепторов (в частности, в ретикулярной формации) связано специфическое седативное действие нейролептических средств, а также наблюдаемые при их применении гипотензивные эффекты. В последние годы важное значение в механизмах нейрохимического действия нейролептиков отводится их способности избирательно воздействовать на 5HT-серотониновые рецепторы. В ЦНС было выделено три основных типа 5HT-серотониновых рецепторов, которые обозначаются как 5HT<sub>1</sub>, 5HT<sub>2</sub> и 5HT<sub>3</sub>. Наиболее важное значение в патогенезе шизофрении отводится 5HT<sub>2</sub> и 5HT<sub>1</sub>-серотониновым рецепторам и их взаимодействию с дофаминовыми рецепторами [Кан Р.С., Ван Праг Х.М., 1996; Kelland M., 1990; Torck I., 1990]. Были синтезированы ряд новых нейролептиков с атипичными свойствами (рисперидон, оланзепин, зотепин, сероквел) которые одновременно с D<sub>2</sub>- и D<sub>4</sub>-дофаминовыми рецепторами блокируют и 5HT<sub>2</sub>-серотониновые рецепторы. Эти препараты обладают рядом

свойств, отличающих их от других нейролептиков. Они не вызывают выраженных экстрапирамидных расстройств и оказывают наряду с антипсихотическим действием, эффективное влияние на негативную симптоматику (аутизм, нарушения мышления, апато-абулические расстройства с падением энергетического потенциала) у больных шизофренией. Необходимо отметить, что взаимоотношения между блокадой серотониновых и дофаминовых рецепторов отводится важная роль в механизме действия атипичных нейролептиков, лежащих в основе антидефицитарного эффекта [Meltzer H., 1989]. Установлено, что блокада 5HT<sub>2</sub>-серотониновых рецепторов повышает концентрацию дофамина в nigростриальной системе и тем самым уменьшает выраженность экстрапирамидных эффектов, вызываемых нейролептиками.

Нейролептические средства объединяют препараты разных химических групп, обладающих рядом характерных общих клинических свойств или признаков. При этом у одних препаратов более выражены седативный или активирующий эффекты, у других — общее или избирательное антипсихотическое действие. Исходя из этого существуют классификации нейролептических средств, основанные как на их химической структуре, так и на клиническом действии.

В зависимости от химического строения различают нейролептики алифатические, пиперазиновые и пиперидиновые производные фенотиазина, производные бутирофенона, дифенилбутилпиперидина, дибензодиазепина, тиоксантина, замещенные бензамиды и нейролептики других химических групп.

В соответствии с клинической классификацией P. Deniker и D. Ginestet (1975), наиболее распространенной в Европе, все нейролептические препараты можно разделить на 4 подгруппы: 1) нейролептики седативного действия; 2) нейролептики со средним действием и умеренной антипсихотической и седативной активностью; 3) поливалентные нейролептики широкого спектра действия с выраженным общим и избирательным антипсихотическим действием; 4) растормаживающие (дезингибирующие) нейролептики. К нейролептикам седативного действия относятся аминазин, тизерцин, резерпин, локсапин, клотиапин; к нейролептикам со средним действием — неупелтил, сонапакс; к поливалентным нейролептикам — галоперидол, пипортил, межептил, модитен; к растормаживающим нейролептикам — триседил, этаперазин, трифтазин, эглонил, празинил. Этот список может быть дополнен новыми препаратами в соответствии с их клиническими

характеристиками. В зависимости от клинических свойств и химического строения меняется и характер вызываемых препаратами побочных эффектов – от преобладающих соматовегетативных до экстрапирамидных гиперкинетических (табл. 2.2).

В США широкое распространение получила концепция «хлорпромазинового эквивалента», согласно которой все нейролептические препараты рассматриваются как сравнимые между собой и отличающиеся только по уровню дозировки. Разные нейролептики при достижении определенной дозировки, соотнесенной с понятием «хлорпромазинового эквивалента» согласно этой концепции должны давать сходный клинический эффект. В отличие от классификации P. Deniker и D. Ginestet эта концепция игнорирует индивидуальные фармакологические свойства нейролептиков, отрицая целесообразность назначения сразу нескольких препаратов с разными клиническими характеристиками.

Г.Я. Авруцкий, А.А. Недува (1988) следуя европейским подходам и опираясь на многолетние исследования произвели ранжирование индивидуальных психофармакологических свойств нейролептиков:

Сила общего антипсихотического действия нейролептиков и выраженность экстрапирамидных побочных эффектов возрастает в следующем порядке: терален < сонапакс < пропазин < тизерцин < хлорпротиксен < аминазин < лепонекс < френолон < этаперазин < метеразин < трифтазин < галоперидол < фторфеназин < триседил < пипортил < мажептил.

Сила успокаивающего и затормаживающего действия нейролептиков и выраженность холинолитических и адренолитических побочных эффектов возрастает в следующем ряду: терален < сонапакс < неулептил < пропазин < хлорпротиксен < лепонекс < аминазин < тизерцин.

Сила растормаживающего и активирующего действия и частота возникновения гиперкинетических и дискинетических расстройств возрастает в следующем порядке: терален < сонапакс < карбидин < френолон < этаперазин < трифтазин < галоперидол < фторфеназин < метеразин < триседил < пипортил < мажептил.

Большинство нейролептиков имеют относительно небольшой период полусуществования в организме и оказывают непродолжительное действие после разового введения. Для достижения терапевтического эффекта у больных с хроническими психическими заболеваниями, в первую очередь, при шизофрении,

Таблица 2.2.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ НЕЙРОЛЕПТИКОВ**  
(по данным литературы и собственного опыта применения препаратов)

Препарат	Паркинсонизм	Гиперкинетические проявления (тремор, гиперкинезы, акатизия)	Дискинезии	Адренолитическое действие (блокада альфа-адренорецепторов)	Холинолитическое действие (блокада М-холинорецепторов)	Обменно-эндокринные нарушения
Алифатические производные фенотиазина						
Аминазин ( хлорпромазин)	++	+	+	+++	++	++
Пропазин (промазин)	+	+	+/-	++	+	+
Тизерцин (левомепромазин)	+	+	-	++++	+	+/-
Терален (алимемазин)	+	+	+/-	+	+	++
Пиперазиновые производные фенотиазина						
Френолон (метофеназин)*	+	+	+	+	+	+
Этаперазин (перфеназин)	++	+	+	+	+	+/-
Трифтазин (трифлуоперазин)	++	++	++	+	+	++
Мажептил (тиопроперазин)	++	+++	+++	++	+	++
Модитен (фторфеназин)	++	+++	++	+	+	++
Метеразин (прохлорперазин)	++	++	++	+	+	++
Пиперидиновые производные фенотиазина						
Сонапакс (тиоридазин)	+	+/-	+/-	++	++	+
Неулептил (перициазин)	++	+	+	++	+++	++
Пипортил (пипотиазин)	++	++	++	++	++	++
Производные бутирофенона						
Галоперидол	++	++	++	+/-	+/-	++
Триседил (трифлуперидол)	+++	+++	++	+	+	++

Производные дифенилбутилпиперидина						
Орап (пимозид)*	+	++	+	+	+/-	+/-
Имап (флуспирелен)*	+	+	++	+	+/-	+
Семап (пенфлюридол)*	+	++	+	+/-	+/-	+/-
Производные дибензодиазепина						
Лепонекс (клозапин)**	+/-	+/-	-	++	+++	+++
Оланзапин (зипрекса)**	+/-	+	+	+/-	++	+++
Производные тиоксантена						
Хлорпротиксен (труксал)	+	-	-	++	+++	++
Клопиксол (зуклопентиксол)	++	+	+	++	++	++
Флюанксол (флупентиксол)	++	+	+	++	++	++
Тиотиксен (наван)	++	++	++	++	++	++
Замешенные бензамиды						
Эглонил (сульпирид)	+/-	+	-	+	+	+++
Топрал (сультоприд)	++	++	+	+/-	+/-	++
Тиаприд (тиапридал)	+	+	+	++	+	++
Производные бензизоксазола						
Рисперидон (рисперлал)**	+	+	+	++	+/-	++

Примечание: Знаком (+) обозначена примерная выраженность эффекта при применении препарата в среднетерапевтических дозах; знаком (-) отсутствие эффекта.

\* в настоящее время препараты сняты с производства или не поставляются в Россию

\*\* атипичные нейролептики практически не вызывают развития экстрапирамидных побочных эффектов и не приводят к существенному повышению пролактина в плазме крови, но могут вызывать увеличение массы тела и развитие отеков за счет гиперсекреции антидиуретического гормона

требуется непрерывный прием нейролептических средств, обычно 2-3 раза в день, на протяжении многих месяцев и лет лечения. Этим обусловлены определенные сложности, связанные с контролем за приемом препаратов, особенно если лечение проводится в амбулаторных условиях. На основании непродолжительных форм нейролептиков были созданы **препараты продленного действия**, оказывающие при парентеральном введении длительный эффект и сохраняющие при этом свойства их «обычных» аналогов, в том числе и вызываемые ими побочные эффекты.

Пролонгированный эффект нейролептиков может быть обусловлен тремя разными механизмами:

1. Замедление высвобождения из тканевого депо в результате замедленного гидролиза при соединении действующего вещества с карбоновыми кислотами (энантановой, декановой, пальмитиновой, ундициленовой). К числу таких препаратов продленного действия относятся — трилафон-депо (перфеназин-энантан), модитен-депо (фторфеназин-деканоат), галоперидол-депо (галоперидол-деканоат), клопиксол-деканоат, флюпентиксол-деканоат, пипортил L4 (пипотиазина-пальмитат). Длительность действия препарата зависит от того, с какой карбоновой кислотой соединено действующее вещество. Продолжительность действия соединений с энантановой кислотой (энантан) — 10-14 сут, декановой (деканоат) — 16-25 сут, с пальмитиновой (пальмитат) — 25-28 сут (цит. по Г.Я. Авруцкому, А.А. Недуве, 1988). Пролонгированные препараты этого типа назначаются только внутримышечно.

2. Замедление метаболизма (распада) препаратов. К таким нейролептикам относятся семап (пенфлюридол), и орап (пимозид). Эти препараты назначаются внутрь. Длительность действия семапа — 7 дней, орапа — 1 сут.

3. Замедление всасывания препаратов в результате создания специального микрокристаллического депо (имап) или специальных капсул (меллерил-ретард). Препараты назначаются внутрь. Длительность действия имапа 7 дней, меллерила-ретарда — 1 сут.

Применение пролонгированных нейролептиков дает множество преимуществ, главным из которых являются: удобство для больных, облегчение наблюдения в процессе терапии, возможность создания стабильной концентрации препарата в крови, более низкая суммарная доза препарата.

Недостатком применения пролонгированных нейролептиков является невозможность повлиять на лечение в период между

двумя назначениями препарата в случае развития побочных эффектов и осложнения. Хорошо известно, что лечение нейролептиками может сопровождаться развитием тяжелых побочных эффектов и соматических осложнений, одним из которых является злокачественный нейролептический синдром. Это осложнение протекает значительно тяжелее и длится дольше, если развивается на фоне лечения нейролептиками пролонгированного действия [Caroff S., 1980]. С особой осторожностью следует применять нейролептики пролонгированного действия у больных с явлениями резидуальной, церебральной, органической недостаточности и у пожилых людей, у которых риск появления побочных эффектов в процессе психофармакотерапии максимально высок. Препараты пролонгированного действия следует назначать с минимальных доз после установления хорошей переносимости непродолжительных форм нейролептиков производными которых они являются. Следует иметь в виду, что нейролептики пролонгированного действия (например модифицированные депо) могут вызывать более выраженные экстрапирамидные побочные эффекты чем их непродолжительные аналоги [Смулевич А. Б. 1983].

## **2.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ**

Нейролептики обладают широким терапевтическим индексом и могут сочетаться с приемом других психотропных средств — транквилизаторов, антидепрессантов, нормотимиков, гипнотиков. При этом происходит взаимное потенцирование действия психотропных средств и усиление их угнетающего действия на ЦНС, что может потребовать уменьшения применяемых дозировок. Например, при совместном назначении нейролептиков фенотиазинового ряда и трициклических антидепрессантов может в среднем на 1/3 повышаться концентрация нейролептика в плазме крови, а также увеличивается и концентрация антидепрессанта. Нейролептики усиливают действие снотворных и других седативных средств, потенцируют действие наркотических анальгетиков, центральных и местных анестетиков и ослабляют эффекты психостимуляторов.

Антацидные препараты и холинолитики замедляют всасывание нейролептиков из желудочно-кишечного тракта. Концентрация нейролептиков в крови при этом может снижаться более чем на 20%.



Ряд препаратов — фенитоин (дифенин), карбамазепин, фенобарбитал ускоряют метаболизм нейролептиков и при совместном применении уменьшают их концентрацию в крови и снижают их действие. Наоборот, при сочетании нейролептиков с антидепрессантами необратимыми ингибиторами МАО их метаболизм замедляется, в связи с чем усиливается их основное действие и побочные эффекты. В связи с этим ингибиторы МАО не рекомендуется сочетать с нейролептиками. В результате конкурентного ингибирования печеночных ферментов при сочетании нейролептиков с оральными контрацептивами повышается уровень нейролептиков в крови. Препараты парацетамол, тетурам, циметидин, фуразолидон замедляют биотрансформацию фенотиазинов, увеличивают их концентрацию в крови, усиливают основное и побочное действие. Нейролептики фенотиазинового ряда и тиоксантены усиливают фармакологическое действие бета-адреноблокаторов (анаприлина, тразикора и др.). В связи с чем могут усиливаться их нежелательные эффекты (брадикардия, гипотензия, астматическая симптоматика, спазмы сосудов, аритмия, сонливость). В свою очередь бета-адреноблокаторы усиливают угнетающее действие нейролептиков на ЦНС. При сочетании нейролептиков с альфа-адреноблокаторами действие последних усиливается.

Галоперидол снижает эффективность антикоагулянтов непрямого действия (неодикумарина, фенилина, фепромарона), а производные фенотиазина усиливают их эффекты и могут приводить к гипопротромбинемии и снижению коагуляционных свойств крови.

Нейролептики резко снижают прессорное действие адреномиметиков (адреналина, норадреналина, мезатона и др.). В связи с чем их не рекомендуют назначать для купирования гипотензии, вызванной фенотиазинами. Назначение адреномиметиков в этих случаях может приводить к противоположному эффекту — усилению гипотензии.

При сочетании нейролептиков с клофелином и допегитом уменьшается гипотензивный эффект последних и усиливается их угнетающее действие на ЦНС. При парентеральном введении нейролептиков больным, принимающим клофелин, описаны случаи развития гипертонического криза. Развитие гипертонического криза предупреждается или ослабляется введением альфа-адреноблокаторов [Балткэйс Я.Я., Фатеев В.А., 1991].

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ**  
(по данным В. А. Райского, 1998; Я. Я. Балткайса, В. А. Фатеева, 1991;  
Ю. Б. Белоусова, В. С. Моисеева, В. С. Лепихина, 1993, 1997)

Препарат	Препарат, с которым отмечено взаимодействие	Результат взаимодействия
Нейролептики		
Всасывание	Антацидные препараты и холинолитики	Замедление всасывания нейролептиков из желудочно-кишечного тракта
Метаболизм	Фенамин	Угнетение метаболизма фенамина и увеличение продолжительности его действия
	Трициклические антидепрессанты	Угнетение метаболизма трициклических депрессантов и повышение их концентрации в крови с усилением их основного действия и побочных эффектов
	Антидепрессанты необратимые ингибиторы MAO	Сочетать не рекомендуется. При сочетании отмечается замедление метаболизма нейролептиков и усиление их побочного эффекта
	Противосудорожные препараты (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал)	Ускорение метаболизма нейролептиков, уменьшение их концентрации в крови и ослабление клинического действия
	Оральные контрацептивы	Повышение уровня фенотиазин в крови под влиянием оральных контрацептивов и усиление их действия
	Бета-адреноблокаторы	Фенотиазины замедляют метаболизм анаприлина, одновременно анаприлин замедляет метаболизм фенотиазин, что приводит к повышению концентрации этих препаратов в крови
	Антикоагулянты непрямого действия	Галоперидол снижает эффективность не прямых антикоагулянтов; производные фенотиазина усиливают их эффекты
	Парацетамол, циметидин, тетурам, фуразолидон	Угнетение метаболизма фенотиазин и повышение их концентрации в крови с усилением их основного действия и побочных эффектов
Выделение	Соли лития	Фенотиазины стимулируют экскрецию солей лития
	Фенобарбитал	Увеличение экскреции с мочей аминазина
Фармакодинамика	Трициклические антидепрессанты, снотворные, транквилизаторы, центральные и местные анестетики, наркотические анальгетики	Усиление действия центральных и местных анестетиков, седативных средств, наркотических анальгетиков. Усиление их угнетающего влияния на ЦНС

Адреномиметики (адреналин, норадреналин, мезатон, эфедрин)	Снижение прессорного эффекта симпатомиметиков. Адреналин и норадреналин могут усиливать гипотонию
Антигистаминные средства	Усиление угнетающего действия на ЦНС Усиление холинолитических эффектов
Препараты с холинолитической активностью (Н- и М- холиноблокаторы)	Суммация холинолитического действия
М-холиномиметики; антихолинэстеразные препараты	Наблюдается двусторонний антагонизм, проявляющийся уменьшением под влиянием нейролептиков эффектов М-холиномиметиков и антихолинэстеразных препаратов. Снижается холинолитическое действие нейролептиков
Антидепрессанты необратимые ингибиторы МАО	Сочетать не рекомендуется из-за усиления экстрапирамидных расстройств и развития артериальной гипертензии
Соли лития	При сочетании солей лития с производными фенотиазина и галоперидолом возможны нейротоксические эффекты, развитие экстрапирамидных нарушений, гиперкинезии. Сочетание возможно при усиленном контроле за состоянием больного и динамикой лабораторных показателей (содержание лития в крови)
Инсулин и противодиабетические препараты	Уменьшение гипогликемического действия препаратов
Диуретики	Усиление гипотензивного и кардиотоксического действия тиазидных диуретиков. Существует вероятность развития гипергидропексического синдрома
Противоэпилептические средства	Уменьшение эффективности противоэпилептических средств. Снижение под влиянием амиазина и тиоридазина порога судорожной активности
Вальпроат натрия	В обычных дозах потенцирует действие нейролептиков; в низких дозах уменьшает их побочные эффекты
Мидантан, леводопа, бромокриптин	Антагонизм в плане воздействия на экстрапирамидные нарушения
Анорексигенные вещества	Уменьшение анорексигенного эффекта
Миорелаксанты (дитилин)	Усиление действия миорелаксантов с увеличением продолжительности нервно-мышечной блокады
Хинидин	Ряд нейролептиков обладают хинидиноподобным действием, в связи с чем при совместном применении наблюдается синеризм и отрицательное ионотропное воздействие на сердце

Метилдопа	Имеются данные о повышении артериального давления при сочетании с трифтазином. Отмечены случаи развития деменции при сочетании с галоперидолом
Октадин	Снижение гипотензивного эффекта при сочетании с галоперидолом и аминазином, при сочетании с тиоридазином развитие гипотонии
Бета-адреноблокаторы	Устраняют негативные изменения ЭКГ, вызванные производными фенотиазина. Фенотиазины и тиоксантены усиливают нежелательные эффекты бета-адреноблокаторов. Сами бета-адреноблокаторы усиливают угнетающее действие нейролептиков на ЦНС. Сочетать следует с осторожностью
Альфа-адреноблокаторы	Усиление действия альфа-адреноблокаторов в связи с тем, что некоторые нейролептики обладают способностью блокировать альфа-адреноблокаторы
Клофелин	Уменьшение антигипертензивного действия клофелина и усиление его угнетающего влияния на ЦНС. При парентеральном введении нейролептиков больным, принимающим клофелин, возможно развитие гипертонического криза, который можно предупредить или ослабить альфа-адреноблокаторами
Психостимуляторы	Пролонгирование аминазином повышенной двигательной активности фенамина, что связано с увеличением его концентрации в мозге. Эффекты других психостимуляторов ослабляются. При сочетании нейролептиков с психостимуляторами возможно обострение шизофрении
Сердечные гликозиды	Ряд нейролептиков (тиоридазин и др.) обладают хинидоподобным действием и могут снижать положительное инотропное действие сердечных гликозидов
Тетрациклины	Увеличивается риск токсического поражения печени

Усиление действия нейролептиков отмечено под влиянием вальпроевой кислоты (депакин). В обычных дозах (900-1200 мг/сут) вальпроевая кислота потенцирует основное действие нейролептиков и их побочные эффекты, а в меньших дозах (400-600 мг/сут) наоборот купирует их побочные эффекты [Спивак Л. И., Райский В. А., Виленский Б. С., 1988]. Препараты солей лития могут приводить к усилению побочного действия галоперидола и производных фенотиазина. Имеются сообщения о развитии нейротокси-

ческих эффектов при сочетанной терапии галоперидолом и препаратами солей лития. Особенно часто нейротоксические эффекты возникают при наличии сопутствующих факторов (резидуальной церебральной органической недостаточности, инфекции, лихорадочных состояний, дегидратации), а также при применении высоких доз. При комбинированном назначении галоперидола и солей лития необходимо осуществлять тщательный контроль за состоянием больных и динамикой лабораторных показателей (концентрации лития в крови).

Нейролептики ослабляют действие анорексигенных средств (дезапимона, фепронона). Уменьшение анорексигенного эффекта связано с воздействием нейролептиков на моноаминергические, в том числе и на серотонинергические процессы в ЦНС, играющие важную роль в развитии анорексигенного эффекта [Балткайс Я.Я., Фатеев В.А., 1991].

Некоторые лекарственные взаимодействия нейролептиков представлены в табл. 2.3.

### **2.3. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ**

В большинстве случаев в процессе нейролептической терапии наблюдается развитие экстрапирамидных неврологических побочных эффектов (паркинсонизма, дискинезии, гиперкинезов). Механизм их возникновения связан с вызываемой нейролептиками блокадой дофаминовых рецепторов в подкорковых образованиях мозга (черная субстанция и полосатое тело, бугорная, межлимбическая и мезокортикальная области). Все побочные экстрапирамидные эффекты, возникающие в процессе лечения нейролептиками, можно разделить на 4 синдрома: акинето-гипертонический, гиперкинето-гипертонический, гиперкинетический и дискинетический [Delay J., Deniker P., 1961].

**Акинето-гипертонический синдром** характеризуется амиостатическим симптомокомплексом, с общей скованностью, бедностью и замедленностью мимических и моторных проявлений, мышечной гипертонией, отсутствием содружественных движений рук при ходьбе, вегетативными расстройствами, характерными для паркинсонизма — гиперсаливацией, себореей, потливостью.

**Гиперкинето-гипертонический синдром** характеризуется состоянием, когда помимо мышечной гипертонии наблюдаются различные виды тремора, иногда миоклонии, а также акатизия

(неусидчивость, стремление изменять положение тела) и тасикинезия (неудержимое стремление двигаться).

**Гиперкинетический синдром** характеризуется состоянием, в котором преобладают различные гиперкинезы – хореiformные, атетодные, оральные, а также акатизия и тасикинезия.

**Дискинетический синдром** проявляется внезапно возникающими дискинезиями (синдром Куленкамфа-Тарнова, окулогирные клизы, торсионные спазмы, кризы генерализованного возбуждения).

Установлено, что способность нейролептиков вызывать экстрапирамидные расстройства возрастает с известной закономерностью – от алифатических к пиперазиновым производным фенотиазина и к бутирофенонам. При этом изменяется характер побочных экстрапирамидных эффектов – от преобладающего акинето-гипертонического к гиперкинето-гипертоническому, гиперкинетическому и дискинетическому синдромам (табл. 2.2).

В соответствии с американской классификацией DSM-IV все экстрапирамидные двигательные расстройства, связанные с приемом нейролептиков, можно разделить на паркинсонизм (акинето-ригидный и гиперкинето-ригидный синдром), острую дистонию (дискинетический синдром), острую акатизию и поздние дискинезии (хронический гиперкинетический синдром).

Недостатком предложенной классификации является то, что она рассматривает все экстрапирамидные синдромы в статике и не учитывает особенности их развития и дальнейшее течение. С одной стороны, большинство авторов указывают, что в отличие от экстрапирамидных нарушений, свойственных больным эпидемическим энцефалитом, экстрапирамидные нейролептические расстройства имеют обратимый характер и быстро редуцируются после отмены терапии и назначения антипаркинсонических корректоров [Попов Е.А., Невзорова Т.А., 1956; Смулевич А.В., 1961; Авруцкий Г.Я., 1964; Freyhan F., 1957; Ayd F., 1967 и др.]. С другой – ряд исследователей обращали внимание на то, что экстрапирамидные расстройства, вызванные приемом нейролептиков, могут принимать затяжное течение и наблюдаться на протяжении многих месяцев и, даже, лет после отмены нейролептиков [Смулевич А.В., 1959; Гурович И.Я., 1967; Гурович И.Я., Флейс Э.П., 1969; Штернберг Э.Я., 1967; Kruse W., 1960; Deuber H., 1965 и др.].

Классификация экстрапирамидных нейролептических расстройств, предложенная И. Я. Гуровичем (1971) наряду с особенностями клинических проявлений учитывает и характер течения. В соответствии с этой классификацией все экстрапирамидные нейролептические расстройства разделены на пароксизмальные, острые, подострые, затяжные и хронические.

Острые, пароксизмальные и подострые экстрапирамидные синдромы являются естественной реакцией организма на нейролептическую терапию и отражают общие закономерности биологического действия препаратов. Затяжные и хронические синдромы формируются в основном у больных с церебральной органической недостаточностью, при наличии так называемой патологически измененной «почвы», в понимании С. Г. Жислина (1965) и являются «артефактной» реакцией на нейролептическую терапию.

Для лечения экстрапирамидных расстройств, возникающих при лечении нейролептиками, используются корректоры — препараты, обладающие специфическими антипаркинсоническими свойствами, а также ряд средств, оказывающих симптоматическое действие на экстрапирамидные нарушения (табл. 2.4).

Известно, что в патогенезе болезни Паркинсона и явлений паркинсонизма важную роль играют нарушения нейромедиаторных процессов в подкорковых образованиях мозга (*globus pallidus* и *substantia nigra*), сопровождающиеся повышением холинергической активности и снижением функциональной активности дофамина. Дофамин является одним из основных передатчиков нервного возбуждения в подкорковых образованиях и, в частности, в базальных ганглиях. Антипаркинсонические препараты «выравнивают» нейромедиаторные взаимодействия и за счет этого устраняют симптомы паркинсонизма. Антипаркинсонические препараты делятся на две группы: А. Средства, влияющие на холинергические системы (антихолинергические препараты); Б. Средства, влияющие на дофаминергические системы (препараты стимулирующие функцию дофаминовой системы).

По имеющимся данным центральные холинолитики могут не только влиять на холинергические структуры, но и усиливать действие дофамина, угнетая процесс его инактивации путем торможения его обратного захвата пресинаптическими нервными окончаниями [Машковский М. Д., 1993], что может приводить к снижению эффективности нейролептической терапии.

**ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ**

Побочный эффект	Препарат	Диапазон применяемых доз (мг)	Форма выпуска
Акинето-ригидный, гиперкинетический синдром (паркинсонизм)	Тригексифенидин (циклодол, паркопан)	2-18	Таблетки по 0,001; 0,002; 0,005 г
	Биперидин (акинетон)	2-24 (внутрь и внутримышечно)	Таблетки по 0,002 г; ампулы по 1 мл (0,005 г) драже по 0,004 г (акинетон-ретард)
	Дексетимид (тремблекс)	0,25-0,5 (2-4 мг внутримышечно 1 раз в 2-4 дня)	Ампулы по 2 мл (0,00025 г)
	Норакин	3-18	Таблетки 0,002 г
	Динезин	150-1000	Таблетки по 0,05; 0,01г
	Тропацин	10-40	Таблетки по 0,001; 0,003; 0,005; 0,01; 0,015 г
	Бензотропин (когентин)	3-9	Таблетки по 0,003 г
	Мидокалм	100-300	Драже по 0,05 г
Пароксизмальный экстрапирамидный синдром (ранние дискинезии)	Мидантан (амантадин)	200-300	Таблетки по 0,1 г
	Биперидин (акинетон)	5-10 (в/м; в/в)	Ампулы по 1 мл (0,005 г)
	Реланиум	10-20 (в/м)	Ампулы по 2 мл (0,01г)
	Аминазин	25-50 (в/м)	Ампулы по 2 мл (0,025 г)
	Кофеин	400 (2 мл - 20% р-р п/к)	Ампулы 1 мл, 2 мл (0,2; 0,4 г)
Хронический гиперкинетический синдром (поздние дискинезии)	Тригексифенидин (циклодол)	8-12	Таблетки по 0,001; 0,002; 0,005 г
	Тиоридазин (сонапакс)	50-150	Драже по 0,01; 0,025 и 0,1 г
	Клозапин (лепонекс)	25-100	Таблетки по 0,025 и 0,1 г
	Тиаприд (тиапридал)	200-400	Таблетки по 0,1 г Ампулы по 2 мл (0,1 г)
	Диазепам	10-30	Таблетки по 0,005 г
	Клоназепам	2-6	Таблетки по 0,001 и 0,002 г
	Баклофен	15-30	Таблетки по 0,01 и 0,025 г
Альфа-токоферол (Вит. Е)	100-300 (внутрь и внутримышечно)	Капсулы по 0,05 и 0,1 г, ампулы по 1 мл (0,05; 0,1, 0,3 г)	



	Вальпроат натрия (депакин)	400-600	Таблетки по 0,3 г, 5 % сироп во флаконе по 120 мл
	Фенибут	750-1500	Таблетки по 0,25 г
	Ноотропил	0,8-1,6	Капсулы по 0,4 г, таблетки по 0,2 г, ампулы по 5 мл (1 г)
Акатизия и тасикинезия	Диазепам	10-30	Таблетки по 0,005
	Феназепам	1,5-3	Таблетки по 0,0005 и 0,001 г
	Клоназепам	2-6	Таблетки по 0,001 и 0,002 г
	Мепробамат	600-1200	Таблетки по 0,2 г
	Димедрол	50-150	Таблетки по 0,02; 0,03 и 0,05 г, ампулы по 1 мл (0,01 г)
Тремор	Анаприлин (обзидан)	30-60	Таблетки по 0,01 и 0,04 г
	Тразикор (окспренолол)	30-80	Таблетки по 0,02 г
	Бромокриптин (парладель)	5-7,5	Таблетки по 2,5 мг, капсулы по 5 и 10 мг
	Клоназепам	1,5-6	Таблетки по 0,001 и 0,002 г
Злокачественный нейролептический синдром	Тригексифенидин (циклодол, паркопан)	6-12	Таблетки по 0,004; 0,002 и 0,005 г
	Биперидин (акинетон)	5-10 (в/м)	Ампулы по 1 мл (0,005 г)
	Бромокриптин (парладель)	7,5-15	Таблетки по 2,5 г
	Мидантан (амантадин)	50-100	Таблетки по 0,1 г
	Димедрол	20-100 (внутрь, внутримышечно)	Таблетки по 0,05 г, ампулы по 1 мл (0,01 г)
	Диазепам	30-80	Ампулы по 2 мл (0,01 г)
	Дантролен	75-100	Капсулы по 0,25 г
	Ноотропил	4000-6000 и больше внутривенно капельно	Ампулы по 5 мл (1 г)

В лечении экстрапирамидных расстройств (за исключением гиперкинетических), вызванных приемом нейролептиков используются в основном антихолинергические препараты, обладающие центральным Н-холинолитическим и умеренным периферическим М-холинолитическим действием: циклодол, акинетон, тремблекс и др. В связи с тем, что развитие гиперкинетического

синдрома связано с гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов, назначение антихолинергических средств оказывается малоэффективным. Исключение составляют те случаи, когда гиперкинетические расстройства сочетаются с явлениями паркинсонизма — амиостатическим симптомокомплексом с пластическим повышением мышечного тонуса. При лечении хронических гиперкинезов и дискинезий, вызванных приемом нейролептиков, рекомендуется применение следующих препаратов в небольших дозах — лепонекса 25-100 мг/сут, сонapakса 50-160 мг/сут и особенно тиаприда 200-400 мг/сут, а также вальпроевой кислоты 400-600 мг/сут, баклофена 15-30 мг/сут. Адреноблокаторы — анаприлин 30-60 мг/сут, а также бромокриптин 7,5 мг/сут и динезин 150-300 мг/сут назначаются при треморе. Бензодиазепины — диазепам 10-30 мг/сут, феназепам 1,5-3 мг/сут, клоназепам 2-6 мг/сут, мепрабомат 600-1200 мг/сут, димедрол 100-200 мг/сут рекомендуются при акатизии и тасикинезии.

**Пароксизмальный экстрапирамидный синдром или ранние дискинезии** возникают в первые 10 дней лечения при применении небольших доз нейролептиков и характеризуются внезапным появлением двигательных нарушений спастического тетаноформного характера. Моторные нарушения могут быть локальными и возникать в типичных областях, затрагивая изолированную группу мышц, или генерализованными, сопровождающимися общим моторным возбуждением с аффектами страха, тревоги, сужением сознания и вегетативными расстройствами (профузный пот, гиперсаливация, слезотечение, вазомоторные реакции, падение АД и др.).

При локальных дискинезиях возникают судороги языка, тризм, гиперкинезы мимической мускулатуры, спазмы взора (окулогирные кризы), кривошея, опистотонус, диспноэ и др. Описан также оральный синдром (Kulenkampff-Tarnow), который проявляется неожиданным тоническим сокращением мышц шеи, рта, высыванием языка, нарушением фонации и дыхания. В некоторых случаях эти симптомы могут быть расценены как проявления эпилепсии или инфекционных заболеваний ЦНС (менингита, энцефалита и др.).

**Лечение.** При развитии локальных дискинезий наиболее эффективным является внутримышечное или внутривенное введение акинетона (5 мг). При отсутствии препарата дискинетические реакции можно купировать аминазином — 25-50 мг внутримышечно и 2 мл 20% раствора кофеина подкожно. При генерализованном

пароксизмальном синдроме показано одновременное назначение аминазина или тизерцина в дозе до 50 мг внутримышечно и антипаркинсонических корректоров (акинетона 5 мг внутримышечно). Эффективным является назначение диазепама (реланиума) 20 мг внутримышечно. Для предупреждения повторного развития пароксизмального синдрома следует назначить антипаркинсонические корректоры или увеличить дозировку уже принимаемых препаратов.

**Острый экстрапирамидный синдром** (острый паркинсонизм) возникает в первые недели терапии и характеризуется появлением амиостатического симптомокомплекса в виде общей скованности с характерной позой с согнутыми в локтях и приведенными к туловищу руками, тремором конечностей, акатизией и тасикинезией и сопровождающими их вегетативными нарушениями (сальностью лица, потливостью, себореей). Характерно также появление различных гиперкинезов – хореиформных, атетоидных. Гиперкинезы не являются стойкими.

**Лечение.** Острый экстрапирамидный синдром легко устраняется назначением или увеличением дозы антипаркинсонических корректоров – циклодола (6-12 мг/сут внутрь), акинетона (6-12 мг/сут внутрь), тремблекса (0,25-0,5 мг внутримышечно). Продолжительность действия тремблекса после разовой внутримышечной дозы достигает 2-4 дней.

**Подострый экстрапирамидный синдром** в отличие от острого характеризуется постепенным развитием неврологической симптоматики на более отдаленных этапах терапии (40-60-й день) и характеризуется гипокинезией с повышением мышечного тонуса, бедностью и однообразием моторных и мимических проявлений, постоянным тремором, стереотипными гиперкинезами, вегетативными расстройствами, характерными для паркинсонизма. В психической сфере преобладают: вялость, адинамия, пассивность больных с тревожно-депрессивной окраской настроения при наличии акатизии.

**Лечение.** Назначение антипаркинсонических корректоров в малых дозах обычно малоэффективно. Редукции экстрапирамидных явлений удастся добиться при назначении более высоких доз препаратов (циклодол 12-18 мг/сут, акинетон 12-24 мг/сут). При преобладании акатизии рекомендуется применение динезина в дозе от 200 до 300 мг/сут внутрь [Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., 1970]. Эффективным является назначение димедрола, диазепама, клоназепама в среднетерапевтических дозах.

**Затяжной экстрапирамидный синдром** возникает на ранних стадиях терапии, преимущественно у больных с церебральной органической недостаточностью, и характеризуется массивностью и торпидностью экстрапирамидных проявлений в виде акинето-гипертонического, гиперкинето-гипертонического или гиперкинетического синдромов. После отмены нейролептиков, экстрапирамидная симптоматика, особенно оральные гиперкинезы, может сохраняться в течение недель и месяцев, несмотря на терапию корректорами. Экстрапирамидные двигательные нарушения сочетаются с вегетативными расстройствами: гиперсаливацией, потливостью, себореей. В некоторых случаях возникают вегетативные дисфункции — задержка, произвольное мочеиспускание, нарушение глотания. Со стороны психического статуса отмечается апато-адинамическая или тоскливая депрессия со снижением инициативы, продуктивности, назойливостью и суетливостью. Часто наблюдается бессонница, нарушение ритма сна.

**Лечение.** Антипаркинсонические корректоры циклодол, акинетон, тремблекс в средних и высоких дозах, препараты нейрометаболического действия (ноотропил 1,6-2,4 г/сут, пикамилон 0,1-0,2 г/сут, фенибут 0,5-1,5 г/сут), общеукрепляющая и витаминотерапия. Эффективным является проведение плазмафереза. В среднем за одну операцию может удаляться от 800 до 1500 мл плазмы с последующим переливанием плазмозамещающих растворов. Курс лечения состоит из 2-3-х операций плазмафереза. Проведение плазмафереза у больных шизофренией с затяжным акинето-гипертоническим или гиперкинето-гипертоническим синдромом позволяет значительно уменьшить или полностью купировать имеющиеся экстрапирамидные расстройства. В процессе лечения существенной редукции подвергаются практически все симптомы, входящие в структуру затяжного экстрапирамидного синдрома — акинезия, мышечный гипертонус, тремор, акатизия, гиперкинезы. Одновременно с экстрапирамидными двигательными нарушениями уменьшаются или полностью исчезают сопровождающие их тоска, апатия, астения [Малин Д.И., 1997].

**Хронический экстрапирамидный нейролептический синдром или поздние дискинезии** являются одними из наиболее тяжелых неврологических осложнений нейролептической терапии. Поздние дискинезии наблюдаются примерно у 20% больных, постоянно принимающих нейролептическую терапию, и развиваются примерно у 5% больных, принимающих нейролептики в течение года [Kane J. et al., 1995].

По мнению И.Я. Гуровича (1971) к хроническому экстрапирамидному нейролептическому синдрому относятся те расстройства, которые не обнаруживают тенденцию к обратному развитию на протяжении 6 мес после отмены нейролептиков.

Клиническая картина этого осложнения характеризуется постепенным развитием (на фоне многолетней терапии нейролептиками) разнообразных гиперкинезов (оральных, атетоидных, хореоформных, торсионно-дистонических) с тенденцией к их генерализации. Часто гиперкинезы имеют «функциональный» оттенок, усиливаются в перерывах между курсами терапии, в то время как другие экстрапирамидные расстройства подвергаются обратному развитию. Одновременно с неврологическими стойкие изменения возникают и в психической сфере. Их совокупность описана как проявление психофармакотоксической энцефалопатии [Гурович И.Я., Флейс Э.П., 1969]. Они характеризуются пассивностью больных, повышенной психофизической истощаемостью, аффективной неустойчивостью, замедлением интеллектуальных процессов, назойливостью, а также явлениями «истеризации» психики с тенденцией к демонстративному усилению имеющихся гиперкинезов.

Лечение. Применение антипаркинсонических корректоров с центральной холинолитической активностью при хроническом экстрапирамидном нейролептическом синдроме малоэффективно. Некоторое уменьшение выраженности гиперкинезов можно добиться при применении акинетона, который, по нашему мнению, по сравнению с другими антипаркинсоническими препаратами более эффективно действует на гиперкинетические проявления. Кроме того, наличие ампулированной формы позволяет использовать акинетон для парентерального-внутримышечного и внутривенного капельного введения, что усиливает терапевтический эффект [Авруцкий Г.Я., Малин Д.И., 1994]. Ряд авторов отмечает возможность усиления дискинезий при применении антихолинергических корректоров [Friis T., Gerlach J., 1983; Greil W. et al., 1984]. Наши исследования показали, что антихолинергические корректоры оказывают положительный эффект, если одновременно с дискинезиями наблюдаются явления паркинсонизма в виде амиостатического симптомокомплекса с пластическим повышением мышечного тонуса. Для лечения хронического экстрапирамидного синдрома рекомендуется применение невысоких доз некоторых нейролептиков — сонapakса 50-150 мг/сут, лепонекса 50-100 мг/сут и особенно тиаприда 200-400 мг/сут, а также

бензодиазепинов — диазепам 20-30 мг/сут, клоназепам 2-6 мг/сут. Резкая отмена нейролептиков может привести к усилению гиперкинезов. Эффективным является применение антиоксиданта альфа-токоферола (витамина Е). В связи с наличием у многих больных церебральной органической недостаточности в схему терапии должны включаться препараты нейрометаболического действия (ноотропил, пикамилон, пантогам, фенибут и др.). Рекомендуется также баклофен 15-30 мг/сут, вальпроат натрия 400-600 мг/сут. При применении указанных препаратов удается добиться лишь ослабления выраженности гиперкинезов, случаи полного излечения крайне редки.

Патогенез хронического экстрапирамидного синдрома до настоящего времени не изучен. Предполагается, что развитие хронических гиперкинезов связано с гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов. Не исключено, что в этот процесс могут вовлекаться аутоиммунные механизмы. В последнее время было установлено, что аутоиммунный процесс может затрагивать непосредственно структуры дофаминовой системы на уровне дофаминовых рецепторов с образованием антирецепторных антител со стимулирующим и блокирующим действием [Коляскина Г.И., Секирина Т.П., 1990]. С этих позиций теоретически оправданным может являться применение методов экстракорпоральной детоксикации, оказывающих детоксикационное и иммунокорригирующее действие. Результаты собственных исследований показали, что проведение нескольких операций плазмафереза с удалением от 800 до 1600 мг плазмы и с последующим замещением плазмы коллоидными и кристаллоидными растворами позволяет добиться существенного уменьшения выраженности гиперкинезов. Одновременно с уменьшением двигательных нарушений при проведении плазмафереза наблюдается улучшение психического и общего физического состояния — уменьшение вялости, апатии, повышение активности, улучшение сна, аппетита. Таким образом, вместе с экстрапирамидной симптоматикой при проведении плазмафереза редуцируются и проявления психоорганического синдрома [Малин Д.И., 1997].

Профилактика осложнения должна строиться на основе учета факторов риска. Установлено, что хронический экстрапирамидный нейролептический синдром возникает наиболее часто при следующих предрасполагающих факторах: 1) наличие церебральной органической недостаточности; 2) пожилой возраст; 3) длительность применения нейролептиков, особенно пиперазиновых

производных фенотиазина и бутирофенонов; 4) склонность к развитию массивной экстрапирамидной симптоматики с преобладанием затяжных гиперкинезов. При наличии указанных факторов, особенно при их сочетании, терапия должна проводиться с особой осторожностью с учетом возможности возникновения осложнения [Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В., 1974].

**Судорожный синдром.** Появление судорожных припадков от малых до генерализованных может наблюдаться на фоне лечения аминазином [Зак Н.А., 1957; Schlieter S., 1956]. Чаще развитие припадков, при лечении аминазином, наблюдается у больных с повышенной судорожной активностью головного мозга [Lehman H., Naugban C., 1954]. Имеются указания на понижение порога судорожной активности при лечении неуплептилом, трифтазином, рисперидоном и рядом других нейролептиков.

Отмечено, что у больных, принимающих клозапин (лепонекс, азалептин), судорожные припадки развиваются чаще, чем у лиц, получающих другие препараты. Это явление имеет связь с дозой клозапина. При низких и умеренных дозах частота судорожных припадков сопоставима с частотой припадков при лечении фенотиазинами (примерно 1-2% леченных больных). При дозе 600-900 мг клозапина судорожные припадки наблюдаются более чем у 5% больных [Morrison D., 1996]. В связи с этим назначать клозапин больным, страдающим эпилепсией, нужно с осторожностью.

**Лечение.** Уменьшение дозы или отмена нейролептика. Назначение антиконвульсантов. Эпилептический припадок можно купировать внутривенным введением реланиума в дозе 10-20 мг на 10 мл 40% раствора глюкозы. Эписиндром необходимо дифференцировать с пароксизмальным экстрапирамидным синдромом (ранние дискинезии), так как в последнем случае лечебная тактика будет иметь принципиально иной характер (см. Лечение пароксизмального экстрапирамидного синдрома).

## **2.4. ПСИХИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ**

**Нейролептические депрессии.** Способность нейролептиков вызывать развитие депрессивных состояний отмечалась с самого начала применения психофармакологических средств. Наиболее часто развитие депрессивных расстройств отмечалось при применении аминазина и резерпина [Невзорова Т.А., 1959;

Смулевич А.Б., 1961; Жислин С.Г., 1962; Labhardt F., 1954; Auld F., 1958 и др.). Обусловленные нейролептиками депрессии были в последующем описаны и при применении пиперазиновых производных фенотиазина и бутирофенонов. Хотя эти препараты обладают значительно меньшими по сравнению с аминазином «депрессогенными» свойствами. Дифференцированное применение аминазина привело к снижению частоты развития нейролептических депрессий, хотя эта проблема не потеряла актуальности до настоящих дней.

Формирование депрессивных состояний в процессе нейролептической терапии обусловлено не столько «депрессогенным» действием нейролептиков, наличие которого признается не всеми исследователями, сколько особенностями их психотропной активности, приводящей к расщеплению «сложных» или «больших» [Снежневский А.В., 1985] синдромов. Нейролептики, оказывая специфическое успокаивающее, общее и избирательное антипсихотическое действие, приводят к редукции бреда, галлюцинаций, психических автоматизмов, аффектов страха, тревоги, растерянности, маниакального аффекта при полной интактности депрессии, на которую они не только не действуют, но и могут даже усиливать. В результате как бы «прикрытые» другой симптоматикой признаки депрессии начинают выступать на первый план, определяя клиническую картину заболевания. Подобные закономерности трансформации острых бредовых приступов согласуются с общими закономерностями лекарственного нейролептического патоморфоза шизофрении [Авруцкий Г.Я., 1976].

В зависимости от характера клинических проявлений И.Я. Гурович (1971) выделяет три варианта нейролептических депрессий:

1. **«Гипервита́льная» депрессия** с преобладанием выраженного почти «физического» чувства тоски. Могут сохраняться редуцированные продуктивные психопатологические расстройства (бред, галлюцинации, психические автоматизмы, сенестопатии, навязчивости). Содержание бредовых и галлюцинаторных переживаний носит депрессивный характер. В большинстве случаев обнаруживаются экстрапирамидные расстройства.

2. **«Назойливая» или «персеверирующая» депрессия.** Главной ее особенностью является преобладание в психическом статусе однообразной назойливости, стереотипного повторения депрессивных и тревожных жалоб, вялости и тугоподвижности мышления.



Во всех случаях депрессивная симптоматика сочетается с экстрапирамидными расстройствами и остаточной галлюцинаторно-бредовой симптоматикой.

**3. Апато-динамические постпсихотические или «остаточные» депрессии.** Возникают у больных периодической и приступообразной шизофренией, после купирования острой психотической симптоматики. В клинической картине преобладает заторможенность, апатия, астения, часто в сочетании с экстрапирамидными нарушениями.

**Нейролептические депрессии следует дифференцировать с эндогенной депрессией, а при апато-динамических состояниях с симптоматикой шизофренического дефекта.** Выраженная витализация аффекта, наличие психоорганических проявлений (назойливость, персеверация), связь с экстрапирамидной симптоматикой характерны для нейролептической депрессии. В отличие от симптоматики шизофренического дефекта, при постпсихотических апато-динамических депрессиях выявляются хотя и мало выраженные суточные колебания настроения, критическое отношение к болезни с ощущением чуждости имеющихся расстройств и восприятием собственной измененности. Обращает на себя внимание сохранность личности больных и несоответствие выраженности симптоматики «дефекта» типу течения и степени прогрессивности процесса [Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В., 1974].

**Лечение.** Лечение нейролептических депрессии заключается в назначении антидепрессантов, уменьшении дозы нейролептиков, замене одного нейролептика (седативного действия) на другой (растормаживающего или поливалентного действия). Также назначаются антипаркинсонические корректоры, препараты нейрометаболического действия. При нейролептических депрессиях, особенно при апато-динамическом варианте, эффективным является проведение плазмафереза [Малин Д.И., 1997].

**Состояние пассивности и психической индифферентности.** Способность оказывать специфическое успокаивающее действие и вызывать состояние эмоциональной индифферентности является неотъемлемым свойством всех нейролептиков [Delay J., Deniker P., 1961]. Эти свойства наиболее выражены у нейролептиков седативного действия и особенно часто наблюдаются при применении аминазина. Клинические проявления характеризуются снижением активности, апатией, гипокинезией. Состояние пассивности и психической индифферентности следует

дифференцировать с дефицитарной шизофренической симптоматикой. Ощущение чуждости возникшего состояния, элементы психоорганического синдрома в интеллектуальной сфере (обстоятельность, персеверативность мышления), сохранность «ядра» личности больного говорят против шизофренического дефекта.

**Лечение.** Снижение дозы или отмена нейролептика. Замена одного нейролептика (седативного действия) на другой (растормаживающего или поливалентного действия). Например, аминазина, тизерцина на трифтазин, этаперазин. Назначение ноотропов (ноотропил, ацефен, энцефабол), психостимуляторов (кофеин, сиднокарб), при наличии экстрапирамидной симптоматики антипаркинсонических корректоров.

**Транзиторные экстрапирамидно-психотические обострения.** Транзиторные экстрапирамидно-психотические обострения представляют собой фармакогенно (экзогенно) обусловленные состояния, являющиеся в то же время результатом трансформации психоза. Структура транзиторных обострений разнообразна и зависит от формы течения шизофрении, особенности клинических проявлений и характера экстрапирамидных синдромов. По характеру проявлений и связанных с ними экстрапирамидных расстройств принято разделять: 1) обострения, возникающие одновременно с пароксизмальным экстрапирамидным синдромом; 2) длительные обострения, связанные с острым или затяжным экстрапирамидным синдромом [Гурович И.Я., 1971].

Обострения, отнесенные к 1-й группе, возникают одновременно с пароксизмальным экстрапирамидным синдромом и характеризуются внезапным усилением симптоматики психоза с развитием психомоторного возбуждения. Эти обострения кратковременны, продолжительностью 15-30 мин, они быстро исчезают после купирования острых дискинезий и возникают вновь при их появлении.

Транзиторные обострения, возникающие одновременно с острым или затяжным экстрапирамидным синдромом, в отличие от кризов психомоторного возбуждения более продолжительны — от нескольких часов до 1-6 дней. В зависимости от клинических проявлений выделяют аффективно-параноидные, галлюцинаторно-параноидные и кататонические обострения. Наиболее часто транзиторные обострения возникают у больных с церебральной органической недостаточностью.

**Лечение.** При пароксизмальном экстрапирамидном синдроме назначаются антипаркинсонические корректоры — акинетон

5 мг внутримышечно или внутривенно, аминазин 25-30 мг внутримышечно, 2мл 20% раствора кофеина. Для купирования возбуждения можно использовать реланиум 20 мг внутримышечно.

При длительных обострениях, связанных с острым или затяжным экстрапирамидным синдромом, назначаются антипаркинсонические корректоры (циклодол, акинетон, тремблекс) в терапевтических адекватных дозах. В некоторых случаях может потребоваться уменьшение дозы нейролептиков и замена одного препарата (с выраженной экстрапирамидной активностью) другим (с более «мягким» действием). Следует отличать экстрапирамидно-психотические обострения от спонтанных обострений шизофренического процесса, а также от так называемых **психозов «гиперчувствительности»**, при которых требуется принципиально иная терапевтическая тактика. Психозы «гиперчувствительности» проявляются внезапным усилением галлюцинаторно-бредовой симптоматики при назначении нейролептиков с выраженным общим и избирательным антипсихотическим действием, как правило, в невысоких дозах. Эти состояния возникают наиболее часто у больных с церебральной органической недостаточностью или в пожилом возрасте и напоминают, описанные И.Я. Гуровичем (1971) эпизоды кататоно-гебефренного и маниакально-гебефренного возбуждения. Они не сопровождаются экстрапирамидными нарушениями.

**Лечение.** Увеличение дозы нейролептика, назначение нейролептиков седативного действия. Для снижения гиперчувствительности дофаминовых рецепторов рекомендуется применение солей лития, апоморфина [Мосолов С.Н., 1996].

## **2.5. СОМАТИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ**

**Вегетативные нарушения.** Развитие вегетативных нарушений обусловлено адренолитической и холинолитической активностью нейролептиков. Адренолитическая и холинолитическая активность наиболее выражена у нейролептиков седативного действия, алифатических производных фенотиазина, а также у сонapakса, неуплептила, хлорпротиксена, лепонекса.

Адренолитическое действие нейролептиков проявляется ортостатической гипотонией, головокружением, тахикардией, нарушениями сердечной проводимости.

С холинолитической активностью нейролептиков связано появление сухости во рту, задержка мочеиспускания, обусловленная спазмом сфинктера и атонией мочевого пузыря, атония кишечника, приводящая к запорам, снижение секреции желудочного сока, понижение аппетита с изменением или потерей вкусовых ощущений, нарушения аккомодации, задержка эякуляции. При лечении клозапином (азалептин, лепонекс) возможно появление слюнотечения.

Изменение ЭКГ при лечении нейролептиками характеризуется закругленностью, зазубренностью, выраженной деформацией и инверсией зубца Т, удлинением интервала Q-T, появлением волны U, снижением сегмента ST [Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С., 1988].

Лечение. Лечение вегетативных нарушений заключается в снижении дозы или смене нейролептика. При артериальной гипотонии назначаются кордиамин (2 мл 25% раствора внутримышечно), сульфокамфокаин (2 мл 10% раствора внутримышечно), кофеин (1-2 мл 10% раствора внутримышечно). При тяжелом коллапсе внутривенно капельно назначаются 400 мл раствора полиглюкина, глюкокортикоиды – преднизолон 30-150 мг, дексаметазон 4-20 мг внутримышечно или внутривенно. При гипотензии, вызванной производными фенотиазина, прессорное действие норадреналина и мезатона выражено слабо. Адреналин или эфедрин в этих случаях могут вызвать парадоксальную реакцию и усилить гипотензию. Для уменьшения тахикардии назначают бета-адреноблокаторы – анаприлин 30-60 мг/сут внутрь, тразикор 30-60 мг/сут внутрь. Бета-адреноблокаторы в сочетании с нейролептиками следует применять с осторожностью, так как нейролептики потенцируют нежелательные эффекты бета-адреноблокаторов и могут вызывать гипотензию, брадикардию, сонливость, аритмию, астматические симптомы. Вместе с тем, бета-адреноблокаторы устраняют изменения ЭКГ, вызываемые производными фенотиазина. Под влиянием нейролептиков замедляется метаболизм и выделение анаприлина [Балткайс Я.Я., Фатеев В.А., 1991].

Периферические холинолитические эффекты снимаются прозерин (1 мл 0,05% раствора подкожно); центральные – физостигмином (0,5-1 мл 0,1% раствора подкожно) или галантомином (0,25-1мл 1%). При отсутствии эффекта инъекции прозерина, физостигмина и галантомина могут повторяться с интервалами в 3-4 ч. [Виленский Б.С., 1986].

Поскольку, соматовегетативные побочные эффекты наиболее часто возникают у больных с церебральной органической недостаточностью и в пожилом возрасте, то эффективным как с целью профилактики, так и для лечения является назначение препаратов нейрометаболического действия (ноотропила, пикамилаона, фенибуты).

**Обменные и эндокринные нарушения.** Развитие метаболических и эндокринных нарушений связано с блокадой нейролептиками дофаминовых рецепторов в гипофизе и гипоталамусе. Воздействие на гипофиз приводит к усилению секреции пролактина, развитию геникомастии у мужчин. С влиянием на гипоталамус связаны нарушение терморегуляции, торможение секреции, кортикотропного и соматотропного гормона и другие расстройства. У женщин во время лечения нейролептиками может возникать лакторея, аменорея, дисменорея, усиление либидо. Одной из отрицательных сторон действия нейролептиков является увеличение массы тела.

Влияние нейролептиков на углеводный обмен характеризуется гипергликемическим эффектом, связанным с угнетением секреции инсулина.

Метаболические и эндокринные нарушения возникают наиболее часто при лечении алифатическими, пиперазиновыми производными фенотиазина и замещенными бензамидами. Атипичные нейролептики клозапин (лепонекс, азалептин), оланзапин (зипрекса), рисперидон (рисполепт) практически не приводят к увеличению содержания пролактина в плазме крови, но при длительной терапии могут вызывать увеличение массы тела и развитие отеков, вызванных гиперсекрецией антидиуретического гормона [Meltzer H., 1989; Casey D., 1996].

**Лечение.** Уменьшение дозы нейролептика или смена препарата. Назначение специфического агониста дофаминовых рецепторов (главным образом D2) бромокриптина (парлодел). Препарат назначают с минимальных доз 1,25 мг (1/2 таблетки) 2-3 раза в день, при необходимости дозу повышают до 2,5 мг (1 таблетка) 2-3 раза в день. Бромокриптин может приводить к обострению продуктивной психопатологической симптоматики.

**Токсикоаллергические реакции.** Нейролептики, как и любые другие фармакологические средства, могут вызывать аллергические реакции. Аллергические реакции развиваются у 0,1-0,5% больных, получающих нейролептическую терапию. Наиболее часто аллергические реакции (в виде дерматитов) возникают при

лечении аминазином [Смулевич А.Б., 1960; Каламкарян А.А., 1960; Соколова-Левкович А.П., 1960]. Они могут проявляться зудом, отеком и покраснением кожи, сыпью петехиального характера, макулезно-папулезными высыпаниями, повышением температуры тела, эозинофилией. Чаще поражаются открытые части тела при контакте с солнечным светом (фотосенситивность). Дерматиты могут сопровождаться проявлением ангионевротического отека, распространяющегося на лицо, шею, руки и другие части тела.

Контактные дерматиты наблюдаются у медицинского персонала (раздача нейролептиков) и протекают в виде хронической экземы при частом соприкосновении с аминазином, солнечным излучением и водой.

Описаны аллергические реакции с буллезным дерматитом, характеризующиеся появлением пузырей величиной от горошины до грецкого ореха с серозным или серозно-гемморагическим содержимым, которые лопаются и подсыхают [Смулевич А.Б., 1961]. Появление булл сопровождается температурной реакцией и эозинофилией. Хотя аллергические дерматиты появляются наиболее часто при лечении аминазином, они могут возникать и при применении пиперазиновых производных фенотиазина и бутирофенонов.

Особую опасность представляют так называемые генерализованные аллергические реакции с буллезным дерматитом [Равкин И.Г. и др., 1967]. Это осложнение сопровождается гипертермией, нарушением сознания, тяжелыми расстройствами гомеостаза и гемодинамики и представляет собой, по нашему мнению, один из наиболее неблагоприятных вариантов течения злокачественного нейролептического синдрома.

**Лечение.** Отмена нейролептика или замена на препарат другой химической структуры, не вызывающей аллергии. Назначаются антигистаминные средства (димедрол, супрастин, тавегил, кларитин, фенкарол и др.). Эффективным является проведение плазмафереза. Лечение генерализованных токсикоаллергических реакций с буллезным дерматитом описано в главе, посвященной лечению злокачественного нейролептического синдрома.

**Поражения печени.** Токсические поражения печени возникают относительно редко и наблюдаются в основном на фоне лечения аминазином. Пиперазиновые и пиперидиновые производные фенотиазина гораздо реже вызывают печеночную патологию. Предполагается, что развитие гепатитов связано с изменениями

аллергического характера в желчных канальцах, вызывающими закупорку желчных ходов с нарушением оттока желчи, разрывом мелких желчных канальцев, приводящими к некрозу гепатоцитов из-за токсического действия желчи. Относительно благоприятно протекающие холестатические гепатиты характеризуются появлением желтухи, субфебрилитета, анорексии и общего недомогания. Часто отмечается кожный зуд, возможны и диспептические расстройства. Печень увеличена незначительно. В лабораторных анализах отмечается повышение билирубина различной степени выраженности, увеличение активности трансаминаз (как правило умеренное), щелочной фосфатазы и эозинофилия. Длительность — 2-3 недели с последующим полным выздоровлением [Савичева Т.С., Хмелевский Д.А., 1969].

В некоторых случаях поражение печени протекает без клинических симптомов и проявляется лишь в изменении лабораторных показателей (повышении билирубина и трансаминаз).

Помимо относительно благоприятно протекающих холестатических гепатитов очень редко наблюдаются аминазиновые гепатиты с паренхиматозно-некротическим поражением печени с тяжелым течением. Поражение печени возникает в результате тяжелой токсико-аллергической реакции, протекающей с высокой лихорадкой, нарушением гемодинамики. Характерны кожные проявления — от единичных мелкоточечных высыпаний до сливной генерализованной пятнисто-папулезной сыпи, сопровождающейся зудом. В крови наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз с токсической зернистостью лейкоцитов. Печень нормальных размеров или слегка увеличена. Характерная для гепатитов желтуха не является постоянным признаком.

**Лечение.** Отмена препарата при появлении печеночной патологии должна проводиться обязательно. Назначается диета №5, проводится витаминотерапия (витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, РР, С). В схему терапии включаются антигистаминные препараты, внутривенно капельно гемодез 200-400 мл, 5-10% растворы глюкозы 400 мл. При тяжелом течении проводится интенсивная терапия, направленная на коррекцию параметров гомеостаза и гемодинамики (см. лечение злокачественного нейрорептического синдрома).

**Пигментные нарушения.** Они возникают не часто, в основном при лечении производными фенотиазина, в первую очередь аминазина, и связаны с нарушением обмена меланина. Клинические проявления характеризуются изменением цветового оттенка кожных покровов. Наиболее характерными считаются

аспидно-синий и коричневые цвета. Точечные отложения пигмента могут возникать в хрусталике, радужной оболочке в склере, а также на конъюнктиве и сетчатке (пигментная ретинопатия), которые обнаруживают при освещении щелевой лампой [Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В., 1974].

**Лечение.** Специфического лечения не существует. Рекомендуется отмена препарата или назначение препарата другой химической структуры. Ограничивается пребывание больных на солнце.

**Гематологические осложнения.** Многие нейролептики обладают так называемыми факультативными цитопеническими свойствами, т.е. способностью вызывать непостоянную цитопению и в первую очередь агранулоцитоз. В развитии лекарственного агранулоцитоза важное значение придается аллергическим и токсическим механизмам. Нейролептики оказывают преимущественно токсическое действие на клетки крови. Около половины описанных случаев агранулоцитоза относится к больным, принимающим аминазин. Среди других препаратов опасность, в плане развития агранулоцитоза, представляют промазин (пропазин), клозапин (лепонекс) и тиоридазин (сонапакс). Другие нейролептики вызывают лейкопению и агранулоцитоз заметно реже (цит. по Л.И. Спиваку, В.А. Райскому, Б.С. Виленскому, 1988).

Данные эпидемиологических исследований показали, что агранулоцитоз возникает примерно у 1% больных, лечившихся клозапином. Из них в 92% случаев в течение первых 20 недель терапии. У больных в возрасте 50-60 лет вероятность развития агранулоцитоза в 15 раз больше, чем у лиц молодого возраста. Частота развития агранулоцитоза у женщин в два раза больше, чем у мужчин. В то же время развитие агранулоцитоза не зависит от дозы препарата [Morrison D., 1996].

**Лечение.** При появлении признаков лейкопении следует отменить все препараты. Лечение лекарственного агранулоцитоза, помимо обязательной отмены нейролептиков, включает (особенно в тяжелых случаях) назначение кортикостероидов, лейкоцитарной массы, витаминов группы В, РР и должно проводиться под контролем врачей гематологов. При присоединении инфекционных заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, назначаются антибиотики широкого спектра действия.

**Профилактика.** Больным, получающим нейролептики, не реже 1 раза в мес проводится общий анализ крови. При изменении в клиническом анализе крови (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) дальнейшая терапия должна проводиться с особой осторож-



ностью или полностью прекращаться. Если у больного, получающего нейролептики (аминазин, тиоридазин, лепонекс), возникло инфекционно-воспалительное заболевание, сопровождающееся лихорадкой, контроль формулы крови следует проводить еженедельно, чтобы не пропустить начало развития агранулоцитоза.

**Внезапная смерть** больных психической патологией при лечении нейролептическими препаратами описывалась неоднократно в зарубежной литературе. При этом при патологоанатомическом исследовании не удавалось обнаружить очевидной патологии, приведшей к летальному исходу. Случаи внезапной смерти отмечены при лечении различными нейролептиками [Smith R. et al., 1980]. Предполагается, что случаи внезапной смерти психических больных в процессе нейролептической терапии связаны с развитием острой коронарной недостаточности и нарушением сердечного ритма (мерцанием желудочков) при бессимптомно протекающей ишемической болезни сердца. Сопоставление частоты случаев внезапной смерти в общей популяции и у психических больных, длительно принимающих нейролептики, составило соответственно 0,2% и 0,07%, что не позволяет считать нейролептическую терапию фактором, повышающим риск внезапной смерти [Ungvari G., 1981, Leber P., 1980].

## **2.6. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

### **2.6.1. Факторы риска и ранняя диагностика злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС)**

Злокачественный нейролептический синдром, впервые описанный J. Delay и соавт. (1960), является одним из наиболее опасных осложнений нейролептической терапии. Смертность при ЗНС по данным различных авторов составляет от 15 до 38 % [Caroff S., 1980; Levenson J., 1985].

Эпидемиологическое исследование, проведенное на материале одной из крупнейших психиатрических больниц г. Москвы – Клинической психиатрической больницы №4 им. П. Б. Ганнушкина, показало, что в течение года развитие ЗНС наблюдается в среднем у 3-4 больных. За этот период в больнице лечатся более 9 тысяч человек, из них нейролептическая терапия назначается около 7 тысячам больных. Если подсчитать частоту развития ЗНС, она составит 0,03-0,04% от числа всех лечившихся,

независимо от нозологии. Сходные данные по частоте развития ЗНС приводят V. Neppe (1984) и P. Kesk и соавт. (1991).

Злокачественный нейролептический синдром, как правило, развивается у больных приступообразнотекущей формой шизофрении и шизоаффективным психозом (F 20.0x1 и F 25.0-F 25.2 по критериям МКБ-10). Появление симптомов ЗНС происходит на фоне лечения различными нейролептиками, вне зависимости от их дозировок (табл. 2.5). Более чем в одной трети случаев возникновение осложнения можно связать с быстрым наращиванием дозы препарата или с добавлением новых препаратов более мощного антипсихотического действия. Например, при добавлении к аминазину галоперидола или мажептила. В некоторых случаях ЗНС развивается после резкого прекращения нейролептической терапии.

Таблица 2.5.

**НЕЙРОЛЕПТИКИ, ВЫЗВАВШИЕ РАЗВИТИЕ ЗНС**  
[Малин Д.И, Костицын Н.В., 1996]

Препарат	Количество больных абс. (%)
Галоперидол + аминазин	20 (24,7)
Галоперидол	17 (21,0)
Аминазин	13 (16,0)
Мажептил	7 (8,6)
Триседил	5 (6,2)
Трифтазин	4 (4,9)
Трифтазин + галоперидол	4 (4,9)
Модитен-депо	3 (3,7)
Мажептил + галоперидол	2 (2,5)
Пипортил	2 (2,5)
Семап	1 (1,2)
Сонапакс	1 (1,2)
Эглонил	1 (1,2)
Лепонекс	1 (1,2)

Определенной зависимости возникновения симптомов ЗНС от времени начала терапии не отмечается. Осложнение появляется в разные сроки с момента начала нейролептической терапии, но чаще на 2–3-й неделе лечения. Как видно из представленных в таблице данных, наиболее часто осложнение развивается при применении нейролептиков с выраженным общим и избирательным антипсихотическим действием и высокой экстрапи-

рамидной активностью. Однако не исключена возможность возникновения ЗНС и при применении нейролептиков с минимально выраженной экстрапирамидной активностью, таких как сонапакс, эглонил, лепонекс, рисперидон, что не противоречит литературным данным [Levenson J., 1985; Pope H. et al., 1986; Lee H. et al., 1994].

Необходимо отметить, что факторы, вызывающие непереносимость нейролептиков и приводящие к развитию осложнения, до настоящего времени остаются мало изученными. Н. Itoh и соавт. (1977) предполагают, что физическое истощение и дегидратация могут приводить к повышению чувствительности к нейролептикам и способствовать появлению ЗНС. Многие исследователи указывают на церебральную органическую недостаточность, как на фактор, способствующий развитию осложнения [Meltzer H., 1973; Geller B., Greydarus D., 1979; Levenson J., 1985]. J. Delay, P. Deniker (1968) отметили, что ЗНС развивается чаще у лиц, в анамнезе которых имели место черепно-мозговая травма, психическое недоразвитие и другие признаки церебральной органической недостаточности.

Наши исследования показали [Малин Д.И., 1989], что ЗНС, как правило, развивается у больных приступообразнотекущей шизофренией или шизоаффективным психозом (рекуррентная шизофрения) при наличии так называемой патологически измененной почвы в понимании С.Г. Жислина (1965), обусловленной церебральной органической недостаточностью со слабостью диэнцефальных структур головного мозга и склонностью к аллергическим реакциям. Изучение особенностей реагирования больных на психофармакотерапию в предшествующих развитию ЗНС приступах выявило плохую переносимость нейролептиков, проявлявшуюся в раннем возникновении экстрапирамидных расстройств, экстрапирамидно-психотических обострений, аллергических реакций на препараты.

В целом же течение эндогенных психозов до развития ЗНС не отличалось от закономерностей течения, описанных А.В. Снежневским (1969), Р.А. Наджаровым (1972), Т.Ф. Пападопулосом (1975) при приступообразно-прогредиентной и рекуррентной шизофрении. Развитию гипертермии и тяжелых соматовегетативных нарушений предшествует появление экстрапирамидного побочного эффекта в виде акинето-ригидного или гиперкинето-ригидного синдрома, с одновременным обострением психопатологической симп-

томатики и появлением выраженных кататонических расстройств. Так, на фоне повышения мышечного тонуса с симптомом «зубчатого колеса», тремора, акатизии, усиливается страх, тревога, растерянность, нарастает психомоторное возбуждение, которое сразу же приобретает кататонический характер – с импульсивностью, негативизмом, речевыми и двигательными стереотипиями, сменяющееся ступором с мутизмом и явлениями каталепсии. Развитие ступора с явлениями мутизма, каталепсии и активного негативизма может происходить и без предшествующего периода кататонического возбуждения.

Параллельно с появлением кататонических нарушений происходит развитие иллюзорно-фантастических и онейроидно-кататонических расстройств. В ряде случаев, одновременно с обострением психоза, происходит инверсия аффекта. При этом депрессивно-параноидные расстройства, имевшиеся до развития осложнения, сменяются экспансивно-парафреническими, а экспансивно-парафренические – депрессивно-бредовыми. Подобный феномен был описан И.Я. Гуровичем (1971) как один из вариантов экстрапирамидно-психотического обострения. Кататоническая симптоматика, выраженность которой в процессе развития ЗНС нарастает, перекрывает экстрапирамидные нарушения и доминирует в статусе.

В последующем, по мере нарастания выраженности экстрапирамидных и кататонических расстройств, присоединяются соматовегетативные нарушения, появляется и нарастает гипертермия, возникают изменения гомеостаза. В ряде случаев может происходить практически одновременное острое развитие экстрапирамидных нарушений, преимущественно в рамках пароксизмального экстрапирамидного синдрома, кататонических расстройств и гипертермии.

Таким образом, при развитии ЗНС динамика психопатологической симптоматики приобретает закономерный, стереотипный характер, независимо от особенностей предшествующего течения заболевания и имеющихся психопатологических расстройств.

**Инициальный период ЗНС** характеризуется появлением выраженной экстрапирамидной симптоматики с одновременным обострением психоза по экстрапирамидно-психотическому типу с преобладанием кататонических расстройств. Сочетание кататонической и экстрапирамидной симптоматики является характерным признаком инициального периода ЗНС, важным для ранней диагностики осложнения.

## 2.6.2. Клиническая картина развернутого периода ЗНС

Клиническая картина развернутого периода ЗНС характеризуется сложным симптомокомплексом, слагающимся из нарушений в психической, неврологической и соматической сферах.

**Психические нарушения при ЗНС**, характеризуются кататоническими расстройствами и различными синдромами нарушенного сознания.

Кататонические расстройства, выраженность которых в процессе развития ЗНС нарастает, доминируют в психическом статусе и, наряду с синдромами помраченного сознания, определяют психопатологическую картину приступа. В подавляющем большинстве случаев (82,7% больных) кататоническая симптоматика характеризуется ступором. Развитию ступорозных явлений может предшествовать период кататонического возбуждения, вслед за которым, происходит повышение мышечного тонуса, нарастание заторможенности, появление мутизма, явлений каталепсии. Ступор с восковой гибкостью быстро переходит в ступор с негативизмом. Любая попытка изменить положение тела больного встречает резкое сопротивление. Мутизм на короткое время может сменяться речевым возбуждением с эхоталией, вербигерацией, двигательными и речевыми стереотипиями, на фоне сохраняющейся генерализованной мышечной ригидности. Развитие кататонического ступора может происходить без предшествующего периода кататонического возбуждения.

Одновременно с появлением кататонической симптоматики обнаруживались иллюзорно-фантастические расстройства или онейроидное помрачение сознания.

При ухудшении состояния, нарастании соматовегетативных нарушений, усилении гипертермии и утяжелении расстройств сознания до аментивного и сопорозно-коматозного, происходит понижение мышечного тонуса, исчезновение каталепсии, негативизма, спастический ступор сменяется вялым. При аменции возникает хаотическое возбуждение, ограниченное пределами постели, немое или с речевой инкогеренцией.

**Неврологические расстройства при ЗНС**, характеризуются как экстрапирамидными нейрорептическими синдромами, так и нарушениями иного характера, указывающими на заинтересованность различных структур ЦНС.

Так в ряде случаев наблюдается расстройства черепномозговой иннервации – недостаточность и нарушения конвергенции,

появление нистагма. Исследование сухожильных и периостальных рефлексов обнаруживает их патологическое оживление и неравномерную выраженность. Часто отмечается ослабление брюшных рефлексов. В некоторых случаях определяются нестойкие патологические кистевые и стопные пирамидные симптомы: Бабинского, Оппенгейма, Россолимо, Шефера, Гордона, Якобсона–Ласка.

Описанная выше очаговая неврологическая симптоматика является на высоте развития осложнения, сочетается с экстапирамидными расстройствами, не обнаруживает тенденции к дальнейшему развитию и, как правило, бывает нестойкой.

На электроэнцефалограмме у больных ЗНС выявляются выраженные диффузные изменения корковой активности, указывающие на нарушения глубоких, преимущественно мезо- и диэнцефальных структур мозга (снижение амплитуды и дезорганизация альфа-ритма, обилие медленных дельта- и тета-волн, генерализованная бета-активность, отсутствие региональных различий).

**Соматические нарушения при ЗНС** характеризуются гипертермией центрального генеза в диапазоне 37,5-40°C, с неправильным характером температурной кривой в течение суток. Повышение температуры тела сопровождается выраженными соматовегетативными нарушениями: тахикардией от 90 до 180 уд в мин с характерной пульсо-температурной диссоциацией, учащением дыхания до 25-40 в мин, нарушением микроциркуляции, сопровождающейся бледностью и потливостью кожных покровов, колебанием АД. Если в первые сутки с момента развития ЗНС отмечается тенденция к повышению АД, то в последующем, по мере нарастания тяжести соматического состояния, происходит его снижение, вплоть до коллапса.

В процессе развития ЗНС происходит нарастание гипертермии, утяжеление соматовегетативных расстройств, появляются гемодинамические сдвиги, нарушения основных параметров гомеостаза и, в первую очередь, водного и электролитного баланса.

Течение ЗНС сопровождается развитием гиповолемии. Клинически признаки дегидратации проявляются сухостью языка, слизистых оболочек, снижением тургора кожи, заострением черт лица, которое приобретает характерный для токсикоза вид. О наличии дегидратации свидетельствует понижение центрального венозного давления, уменьшение диуреза, сгущение крови с повышением гематокрита и фибриногена.

Электролитные нарушения характеризуются снижением концентрации ионов калия ниже 3,5 ммоль/л (при норме 3,5

-5,5 ммоль/л) в плазме крови, при нормальной или несколько пониженной концентрации ионов натрия (норма 135-145 ммоль/л).

**Нарастание гемодинамических расстройств, нарушений водно-электролитного баланса на фоне гипертермии, приводят к развитию отека мозга, падению сердечной деятельности и являются непосредственной причиной смерти у больных ЗНС.**

При патологоанатомическом исследовании в этих случаях обнаруживается отек и набухание головного мозга, полнокровие и дистрофия внутренних органов.

В общем анализе крови у больных ЗНС отмечаются характерные изменения, которые наряду с клиническими симптомами могут использоваться для диагностики осложнения. Характерным является ускорение СОЭ от 15 до 70 мм/ч (в среднем  $36,1 \pm 3,9$  мм/ч), снижение количества лимфоцитов до 3-17% (в среднем  $12,3 \pm 1,6\%$ ), при незначительном лейкоцитозе от  $7 \times 10^9$ /л до  $14 \times 10^9$ /л (в среднем  $10,3 \pm 0,29 \times 10^9$ /л). Биохимический анализ крови выявляет снижение белка до 45-65 г/л (в среднем  $60,2 \pm 4,7$  г/л), повышение мочевины до 5,8-12,3 ммоль/л (в среднем  $9,8 \pm 0,73$  ммоль/л), креатинина до 0,15 ммоль/л (в среднем  $0,157 \pm 0,01$  ммоль/л). Наблюдается также повышение концентрации основных тканевых ферментов в плазме крови – креатинфосфокиназы (КФК), аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз, что свидетельствует о деструкции клеточных мембран и поражении гематоэнцефалического барьера и внутренних органов [Б.Д. Цыганков, 1988]. Изменение лабораторных показателей у больных эндогенными психозами, осложненными ЗНС, представлено в табл. 2.6.

В ликворе у больных ЗНС специфических изменений – цитоза и высокого содержания белка, характерных для инфекционных заболеваний ЦНС, не обнаруживается. В некоторых случаях отмечается незначительное повышение ликворного давления, что, по нашему мнению, может быть связано с отеком мозга.

Клиническая картина и течение ЗНС зависят от присоединившихся соматических осложнений. В 48,2% случаях течение ЗНС осложнялось пневмонией. Для развития пневмонии, по нашему мнению, имелся ряд предрасполагающих моментов: а) неподвижное положение больных, находящихся в кататоническом ступоре; б) нарушение экскурсии грудной клетки из-за выраженного мышечного гипертонуса, распространяющегося и на дыхательные мышцы; в) нарушение акта глотания, приводящего к аспирации пищи; г) понижение иммунитета на фоне лимфопении.

**ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
У БОЛЬНЫХ ЭНДОГЕННЫМИ ПСИХОЗАМИ,  
ОСЛОЖНЕННЫМИ ЗНС  
[Малин Д.И., Костицын Н.В., 1996]**

Изучаемый показатель	Больные (М(м))	Норма (М(м))	p
СОЭ (мм в час)	36,1±3,9	8,1±1,5	p<0,001
Лимфоциты (%)	12,3±1,6	28,4±4,1	p<0,05
Лейкоциты 10 <sup>9</sup> /л	10,3±0,29	6,1±0,18	p<0,001
Общий белок (г/л)	60,2±4,7	72,5±5,5	p>0,05
Мочевина (ммоль/л)	9,8±0,73	5,4±0,13	p<0,001
Креатинин (ммоль/л)	0,157±0,01	0,075±0,0015	p<0,001
Фибриноген (ммоль/л)	13,63±2,75	7,7±2,5	p>0,05
АЛТ (ммоль/л)	431,5±60,2	84,3±18,3	p<0,001
АСТ (ммоль/л)	280,3±39,0	64,1±19,5	p<0,001
КФК (ммоль/л)	256,3±59,7	85,3±12,1	p<0,001

Нарушение микроциркуляции и реологических свойств крови при общей обездвиженности способствуют развитию кожно-трофических расстройств. В 40,7% случаев течение ЗНС осложнялось развитием восходящей инфекции мочевыделительной системы (уретритом, циститом, пиелонефритом). Среди других соматических осложнений наблюдаются сердечные аритмии, явления отека легких и мозга, тромбогеморрагический синдром, сепсис.

Во всех случаях выявляется строгий параллелизм между степенью выраженности соматических расстройств, уровнем нарушенного сознания, лабораторными изменениями, длительностью течения и исходом осложнения. Это позволяет, с одной стороны, использовать динамику синдромов помраченного сознания и характер лабораторных сдвигов для прогноза течения ЗНС, а с другой, способствует выделению различных вариантов течения по степени тяжести (табл. 2.7).

**Для легкого варианта течения ЗНС** характерны следующие признаки: подъем температуры до субфебрильных цифр, умеренные соматовегетативные нарушения (тахикардия до 100 ударов/мин, колебание АД в пределах 150/90-110/70 мм рт. ст.), и сдвиги в лабораторных показателях (повышение СОЭ до 18-30 мм/ч, нормальное или несколько пониженное количество лимфоцитов от 15 до 19%). Отсутствуют нарушения гомеостаза и гемодинамические изменения. Психопатологическая картина определяется аффективно-бредовым или онейроидно-кататоническими расстройствами.



Таблица 2.7.

**ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ЗНС ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

Тяжесть течения ЗНС	Ведущий синдром	Температура тела (С °)	СОЭ (мм/ч)	Количество лимфоцитов (%)	Нарушения гемодинамики	Нарушения гомеостаза
Легкое	Аффективно-бредовой Онейроидно-кататонический	37-38	20-30	15-19	Отсутствуют	Отсутствуют
Средней тяжести	Онейроидный аментивноподобный	37-39	35-50	10-16	Выражены слабо	Выражено слабо
Тяжелое	Аментивный Сопорозный Коматозный	37-40	40-70	3-10	Выражены в достаточной степени	Выражены в достаточной степени

Примечание: Состояние гемодинамики оценивалось на основании артериального и венозного давления, частоты сердечных сокращений. Состояние параметров гомеостаза оценивалось на основании диуреза, гематокрита, содержания белка, натрия и калия в плазме крови, кислотно-щелочного состояния крови и клинических признаков гиповолемии

Для течения ЗНС средней тяжести характерно повышение температуры тела до фебрильных цифр ( $38^{\circ}$ - $39^{\circ}$ С), выраженные соматовегетативные нарушения (одышка с тахикардией до 120 уд/мин), существенные сдвиги в лабораторных показателях (повышение СОЭ до 35-50 мм/ч, лейкоцитоз до  $10 \times 10^9$ /л, снижение количества лимфоцитов до 10-15%). Отмечаются умеренно выраженная гиповолемия и гипокалиемия, повышение уровня трансаминаз и креатинфосфокиназы в плазме крови. Психопатологическая картина определяется расстройствами сознания онейроидного и аментивноподобного уровня. Кататоническая симптоматика представлена ступором с негативизмом или оцепенением, с появлением в вечернее время эпизодов возбуждения с импульсивностью, речевыми и двигательными стереотипиями.

При тяжелом течении ЗНС на фоне гипертермии, которая может достигать высоких цифр, происходит усиление соматовегетативных нарушений (тахикардия достигает 120-140 уд/мин, одышка до 30 дыханий в мин), нарастают водно-электролитные нарушения, усиливаются гемодинамические расстройства, максимальные сдвиги обнаруживаются в лабораторных показателях (повышение СОЭ до 40-70 мм/ч, лейкоцитоз до  $12 \times 10^9$ /л, понижение количества лимфоцитов до 3-10%, значительное повышение уровня аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, креатинфосфокиназы в плазме крови). Помрачение сознания может достигать аментивного, сопорозного и коматозного уровней. Ступор с оцепенением и негативизмом сменяется нецеленаправленным, ограниченным пределами постели, хаотическим возбуждением или вялым ступором с понижением мышечного тонуса, а в крайне тяжелых случаях – полной обездвиженностью с арефлексией.

Необходимо отметить, что выделение вариантов течения ЗНС по степени тяжести было условным, так как тяжесть течения – понятие динамическое. По сути дела, выделенные варианты течения ЗНС были этапами развития осложнения. В зависимости от прогностически неблагоприятных факторов, адекватности проводимой терапии, присоединения соматических заболеваний, течение ЗНС может остановиться на любом из выделенных этапов.

**Течение ЗНС в значительной степени зависело от того, насколько быстро диагностировалось осложнение, отменялись нейролептики и назначалась интенсивная инфузионная терапия.** Отмена нейролептиков в первые сутки с момента развития ЗНС и назначение интенсивной инфузионной терапии способствуют значительному

уменьшению тяжести и длительности течения осложнения, уменьшению частоты летальных исходов.

Течение и исход ЗНС во многом зависят от присоединившихся соматических заболеваний инфекционно-воспалительного генеза (пневмонии, цистита, пиелонефрита).

Прогностически неблагоприятным является появление буллезного дерматита, характеризующегося появлением пузырей различной величины в местах, подвергающихся сдавлению — в пояснично-крестцовой области, на пятках, локтях. Пузыри, наполненные серозно-гемморагическим содержимым, быстро лопаются и на их месте образуются пролежни с участками некроза, которые быстро нагнаиваются и могут приводить к развитию сепсиса. Возможность появления такого осложнения (по нашим данным) составляет 10-15%. Появление буллезного дерматита сопровождается резким ухудшением состояния больных с нарастанием гипертермии. Буллы могут появляться с первых дней развития ЗНС или присоединяться через несколько дней после его развития, особенно в тех случаях когда продолжается нейролептическая терапия. Некоторые авторы рассматривают буллезный дерматит как самостоятельное осложнение нейролептической терапии в виде генерализованной токсикоаллергической реакции [Равкин И.Г. и др., 1967; Цыганков Б.Д., 1997].

### **2.6.3. Диагностика и дифференциальная диагностика ЗНС.**

#### **Злокачественный нейролептический синдром и фебрильная шизофрения**

Диагностика ЗНС строится на основании появления связанных с приемом нейролептиков основных симптомов осложнения, описанных выше, а также характерных изменений в крови (ускорение СОЭ, лимфопения, умеренный лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига). DSM-IV дает следующие критерии для диагностики ЗНС.

А. Развитие выраженной мышечной ригидности, в том числе и кататонической, с одновременным повышением температуры тела на фоне нейролептической терапии.

В. Наличие двух или более сопутствующих симптомов: потливость, нарушение глотания, тремор, нарушение мочеиспускания, изменение сознания от бредового до коматозного, мутизм, тахикардия, повышение или нестабильность АД, лейкоцитоз, повышение активности креатинфосфокиназы.

С. Симптомы группы А и В не должны быть обусловлены развитием какого-либо неврологического заболевания (вирусным энцефалитом, сосудистым или объемным поражением ЦНС), а также приемом других препаратов, которые могут давать сходную с ЗНС симптоматику (фенциклидин, амфетамины, ингибиторы моноаминоксидазы, блокаторы дофаминергических структур и др.)

Д. Симптомы группы А и В не должны быть следствием психопатологических состояний, протекающих с кататонической симптоматикой (кататоническая форма шизофрении, аффективные расстройства с кататонической симптоматикой).

Для исключения инфекционно-воспалительных и неврологических заболеваний все больные должны подвергаться тщательному динамическому соматическому, неврологическому и лабораторному обследованию. С целью объективизации диагностики помимо общего и биохимического анализа крови, анализа мочи, особенно в спорных случаях, необходимо проводить исследования спинномозговой жидкости, осуществлять посев крови на стерильность. Для исключения воспалительных респираторных заболеваний, которые могли бы явиться причиной лихорадки, необходимо проводить рентгеноскопию и рентгенографию грудной клетки. На инфекционно-воспалительный генез лихорадочной реакции могут указывать специфические воспалительные изменения формулы крови — высокий лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, а также быстрая нормализация температуры тела после назначения антибактериальной терапии.

В отличие от ЗНС при неврологических инфекционных заболеваниях (вирусный энцефалит, менингит), при сосудистых и объемных поражениях ЦНС характерна выраженная очаговая неврологическая симптоматика, а также преобладание общемозговых симптомов (сомнолентности, оглушения, сопора, комы, делириозных расстройств сознания). Для исключения объемного поражения ЦНС в спорных случаях необходимо провести электроэнцефалографическое и М-ЭХО-исследование, а также компьютерную томографию.

**Наиболее сложной является дифференциальная диагностика ЗНС и гипертоксической (фебрильной) шизофрении, известной в мировой литературе как «летальная кататония». В 1934 г. К. Stauder описал 27 случаев заболевания, протекавшего с выраженным кататоническим возбуждением, помрачением сознания, лихорадкой и закончившегося летальным исходом, которое он назвал «летальная кататония». «Летальную кататонию» К. Stauder относил к одному из вариантов бурно протекающей шизофрении.**

Для фебрильных приступов шизофрении, так же как и для ЗНС, характерен ряд общих признаков: сочетание тяжелых психопатологических расстройств и помрачения сознания с соматическими нарушениями, гипертермией центрального генеза, нарушениями параметров гомеостаза, изменениями формулы крови (лейкоцитозом, ускорением СОЭ, лимфопенией). Установлено, что фебрильный характер могут приобретать острые приступы в рамках рекуррентной или приступообразно-прогредиентной шизофрении [Снесарев П.Е., 1934; Полищук И.А., 1937; Сухарева Г.Е., 1937; Юдин Т.И., 1939; Кербинов О.В., 1949; Дружинина Т.А., 1955; Шмарьян А.С., 1961; Ромасенко В.А., 1967; Ермолина Л.А., 1971; Тиганов А.С., 1982, и др.].

На основании особенностей клинической картины заболевания А.С. Тиганов (1982) выделяет 4 варианта течения фебрильных приступов шизофрении: протекающих с типично кататоническим возбуждением, с картиной кататонического субступора и ступора, с аментивным возбуждением и с гиперкинетическим возбуждением. Данная последовательность вариантов течения фебрильных приступов соответствует нарастанию степени тяжести эндотоксикоза и потому может рассматриваться как отражающая этапы развития заболевания.

Дифференциальная диагностика ЗНС и фебрильной шизофрении имеет прежде всего важное практическое значение, так как в случаях фебрильной шизофрении нейролептическая терапия являлась терапией выбора и назначение нейролептиков рекомендовалось рядом авторов [Тиганов А.С., 1960, 1982; Ромасенко В.А. 1967; Ермолина Л.А., 1971; Laskowska D. et al., 1965; Regestein D., 1977; Ainsworth P., 1987; Castillo E., 1989]. Если в допсихотропическую эру летальность при фебрильной шизофрении приближалась к 100% [Stauder K., 1934], то при использовании аминазина она сократилась до 18,9% [Тиганов А.С., 1982]. Однако, несмотря на это, лечение фебрильной шизофрении не могло считаться удовлетворительным. Работами Г.Я. Авруцкого и соавт. (1985), И.Д. Еникеева (1985), Б.Д. Цыганкова (1988) было доказано, что эффективное лечение больных фебрильной шизофренией, позволяющее свести к минимуму риск развития летального исхода, возможно на основе применения методов интенсивной инфузионной терапии, направленной на коррекцию конкретных нарушений параметров гомеостаза, с использованием всего арсенала средств современной реаниматологии, при полной отмене нейролептиков.

При ЗНС необходима полная отмена нейролептиков, причем чем быстрее они будут отменены и назначена корректирующая терапия, тем благоприятнее прогноз. Отмена нейролептической терапии в инициальном периоде ЗНС (на этапе экстрапирамидно-психотического обострения) может предупредить развитие осложнения.

Таким образом, отмена нейролептиков при ЗНС является не только лечебным, но и диагностическим мероприятием.

Выделенные различия между больными ЗНС и фебрильной шизофренией представлены в табл. 2.8. Они могут служить критерием для дифференциальной диагностики этих двух состояний.

Таблица 2.8

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ  
ЗНС И ФЕБРИЛЬНОЙ (ГИПЕРТОКСИЧЕСКОЙ) ШИЗОФРЕНИИ  
[Малин Д.И., Костицын Н.В., 1996]**

Критерий	ЗНС	Фебрильная шизофрения
Длительность дофебрильного периода приступа	Дофебрильный период продолжительный (в среднем 43,8 (4,2 дней): как правило, осложнение возникает на 2-3-й неделе терапии нейролептиками	Дофебрильный период короткий (в среднем $4,5 \pm 0,8$ дней); как правило, развитие фебрильного статуса происходит с первых дней манифестации приступа
Связь повышения температуры тела и появления соматовегетативных расстройств с применением нейролептиков	Имеется	Отсутствует
Экстрапирамидная симптоматика	Имеется	Может отсутствовать
Клиническая картина острого (фебрильного) периода	Кататонический ступор с восковой гибкостью или негативизмом	Преобладание кататонического возбуждения
Возраст	Возникает независимо от возраста	Чаще возникает в молодом возрасте (до 30 лет)
Порядковый номер приступа	Чаще в повторных приступах	Чаще в манифестном приступе

### 2.6.4 Патогенез ЗНС

Патогенез ЗНС до настоящего времени остается неизученным. Большинство исследователей объясняют развитие ЗНС блокадой дофаминергических структур в базальных ганглиях и гипоталамусе, а не прямым токсическим действием нейролептиков

[Levenson J., 1985]. Предполагается, что в патогенезе развития ЗНС ключевую роль играют иммунологические нарушения и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, приводящее к нейросенсибилизации организма с последующим аутоиммунным поражением ЦНС и висцеральных органов [Цыганков Б.Д., 1988; Чехонин В.П. и др., 1988]. Возникающее на определенном этапе течения ЗНС нарушения гомеостаза и, в первую очередь, водно-электролитного баланса являются одной из основных причин развития тяжелых нарушений гемодинамики, глубоких расстройств сознания и летального исхода.

Исследования, проведенные нами в последние годы, установили важную роль повышения активности серотонина в патогенезе ЗНС, что сближает его с «серотониновым синдромом» — другим тяжелым осложнением психофармакотерапии, возникающим при лечении серотонинергическими антидепрессантами.

#### **2.6.5. Общие принципы интенсивной терапии больных эндогенными психозами, осложненными ЗНС**

Лечение ЗНС начинается с немедленной отмены нейролептиков и назначения интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии, направленной на коррекцию гомеостаза: водно-электролитного баланса, гемодинамики, кислотно-щелочного состояния, белкового состава, коагуляционных и реологических свойств крови.

Лечение больных проводится по принципам интенсивной терапии с круглосуточными капельными инфузиями в центральную или периферическую вену. **Инфузионная терапия** проводится в определенной последовательности. Одной из основных задач терапии является борьба с дегидратацией.

Инфузионная терапия начинается с восполнения объема циркулирующей крови и улучшения ее реологических свойств с помощью белковых и плазмозамещающих растворов — сухой и нативной плазмы, альбумина, протеина, а также растворов полиглюкина и реополиглюкина. Наряду с этими препаратами вводится гемодез, обладающий наиболее сильным детоксикационным действием.

Дальнейшая коррекция водно-солевого баланса осуществляется вливаниями физиологических растворов, раствора Рингера, Рингера-Локка, хлосоля, дисоля, трисоля, ацесоля, растворами глюкозы в различной концентрации в зависимости от осмотических показателей крови. Чаще всего применяется 5% раствор глюкозы и

10% глюкозо-инсулино-калиевая смесь, обладающая наиболее высокими возможностями для утилизации глюкозы и калия.

Электролитные нарушения корректируются, как вышеперечисленными солевыми растворами, так и препаратами калия, магния и кальция, вводимыми на основе 5% раствора глюкозы или физиологического раствора.

Расчет дефицита жидкости производится по общепринятой формуле [Рябов Г.А., 1976]:

$D = (1 - 40/H) \times 0,2P$ , где  $D$  – дефицит жидкости в литрах,  $H$  – показатель гематокрита,  $P$  – масса тела больного. В оценке степени дефицита жидкости и выборе объема инфузии необходимо ориентироваться и на клинические признаки дегидратации: олигоурию, снижение центрального венозного давления, сухость языка и слизистых оболочек, снижение тургора кожи. Средний суточный объем вводимых растворов обычно колеблется от 3 до 7 л.

В процессе терапии учитываются объемы введенной жидкости и выделенной мочи (с поправкой на потоотделение и испарение с поверхности легких, особенно выраженное при одышке). При появлении симптомов, свидетельствующих об отеке мозга (головной боли, тошноты, рвоты, менингеальных знаков, расстройств глазодвигательной иннервации, прежде всего смена мидриаза миозом в сочетании с вялой реакцией зрачков на свет, вестибулярных нарушений с нистагмом, судорожных припадков) назначаются диуретики (лазикс 2-4 мл 15% внутримышечно, маннитол внутривенно 100-200 мл 10-20% раствора в течение 20-30 мин), гипертонические растворы глюкозы, глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон).

Нарушения АД у больных ЗНС проявляются как его повышением, так и понижением. Повышение АД, возникающее в первые дни заболевания, обычно носит умеренный характер и не требует специальной терапии.

**При снижении АД**, в случае недостаточного эффекта от проводимой инфузионной терапии, возможно применение мезатона (1-2 мл 1% раствора), норадреналина (1-2 мл 0,2% раствора), допамина (2-5 мл 4% раствора внутривенно капельно), сердечных гликозидов (строфантин 0,25-0,5 мл 0,05% раствора, коргликон 1-2 мл 0,06% раствора) глюкокортикоидов (преднизолона 60-90 мг/сут, дексаметазона 4-20 мг внутримышечно или внутривенно).

Преднизолон применяется также при выраженных геморрагиях, так как он уменьшает проницаемость сосудистой стенки, и



к тому же обладает противошоковым и антиаллергическим действием. С другой стороны, кортикостероидные препараты, являющиеся сильными иммунодепрессантами, понижают сопротивляемость к инфекции, замедляют процессы регенерации, а также повышают свертываемость крови, с возможностью тромбообразования. Поэтому они могут активизировать имеющиеся в организме скрытые очаги инфекции, увеличивать опасность развития пневмонии, тромбозов, риск возникновения которых у больных ЗНС и так высок. Исходя из этого, целесообразность назначения преднизолона или других кортикостероидных гормонов в каждом конкретном случае решается индивидуально.

Показанием для применения гепарина является выраженная гиперкоагуляция. Препарат вводится в дозе 25000-30000 ЕД под контролем времени свертываемости крови.

Существенное значение в системе интенсивных терапевтических мероприятий имеет борьба с гиперпирексией, на фоне которой быстро наступают угрожающие нарушения гомеостаза, и отек мозга. Парантеральное введение анальгина оказывает некоторое жаропонижающее действие – температура тела снижается на 0,5-1,0°С, но полностью не нормализуется. Поэтому введение лекарственных средств должно сочетаться с **физическими методами охлаждения** – краниоцеребральной и общей гипотермией, наложением пузырей со льдом на область крупных сосудов, влажными холодными обертываниями и т.п.

Частое развитие у больных ЗНС глубокого помрачения сознания с переходом онейроидно-кататонического статуса в аментивный, появление признаков оглушения и сопора обуславливает необходимость применения **препаратов нейрометаболического действия** (ноотропов). Применение ноотропных препаратов, обладающих способностью улучшать энергетические обменные процессы в ЦНС и повышать устойчивость мозговых тканей к патогенному воздействию, способствует уменьшению последствий гипоксии и профилактике отека мозга у больных ЗНС. Наиболее эффективным среди этих препаратов является пирацетам (ноотропил). Он вводится внутривенно капельно в дозе 5-10 г (25-50 мл 20% раствора).

Для борьбы с **психомоторным возбуждением** эффективными и в то же время безопасными препаратами являются седуксен (в дозе до 80 мг/сут, гексенал (до 1 г/сут) и оксибутират натрия (до 10 г/сут), вводимые внутривенно капельно и внутримышечно. Сочетанное их применение оказывает мощное седативное

действие и успешно купирует тяжелые формы кататонического возбуждения. Кроме седации, эти препараты обладают рядом других ценных эффектов, в частности уменьшают мышечную ригидность, способствуют снижению гипертермии, повышают устойчивость организма (в том числе тканей мозга и сердца) к кислородной недостаточности, и тем самым являются профилактическими и лечебными средствами при отеке мозга. Помимо этого, оксибутират натрия как противошоковый препарат нормализует гемодинамику, а седуксен является вегетостабилизатором. Оксибутират натрия и седуксен могут применяться не только при возбуждении, но и при ступоре с мышечной ригидностью с учетом их миорелаксирующего действия.

В схему комплексной интенсивной терапии включаются также антигистаминные средства (димедрол 1% – 2-5 мл/сут, тавегил 1% – 2-5 мл/сут, супрастин 2% – 2-3 мл/сут), витамины (В<sub>1</sub> 2,5% – 1-3 мл, В<sub>6</sub> 5% – 2-3 мл), а также **препараты для парентерального питания**, включающие, наряду с глюкозой, аминокислотные смеси (аминон, аминазол и др.), гидролизаты белков (гидролизат казеина, аминокептид, аминокровин, гидролизин). При присоединении инфекционно-воспалительных заболеваний, значительно утяжеляющих течение и прогноз ЗНС (пневмонии, цистита, пиелонефрита, тромбоза и др.), назначается **антибактериальная терапия** с использованием антибиотиков широкого спектра действия в адекватных дозах.

Вышеописанная методика комплексной терапии является принципиальной схемой. Объем, последовательность и интенсивность терапевтических мероприятий в каждом случае должны быть строго индивидуальными и определяться динамикой лабораторных показателей и рядом описываемых ниже клинических показателей.

Основой для клинически дифференцированной терапии ЗНС является разделение его по степени тяжести на основании глобальной выраженности психических расстройств (глубины помрачения сознания), соматовегетативной патологии и лабораторных сдвигов с выделением трех вариантов – тяжелого, среднетяжелого и легкого течения осложнения.

**При тяжелом течении ЗНС** состояние больных с первых же дней требует максимальной интенсификации терапевтической помощи, общий объем внутривенно вводимых жидкостей достигает 5-6 л/сут. Наибольшей эффективностью обладают полиглюкин, длительно циркулирующий в крови и оказывающий положительное

гемодинамическое действие, а также реополиглюкин и гемодез. Последние два препарата весьма ценны при выраженной коагулопатии и нарушениях капиллярного кровообращения, которые практически всегда в той или иной мере наблюдаются при тяжелом течении ЗНС. Наряду с ними применяется гепарин, под контролем времени свертываемости крови. Терапия также включает сердечные гликозиды, симпатомиметические амины, жаропонижающие средства и методы физического охлаждения, диуретики, пираретам до 20 г/сут, при тенденции к стойкому снижению АД вводятся кортикостероидные гормоны.

Таким образом, при тяжелом течении ЗНС используются все составляющие перечисленного выше терапевтического комплекса.

**При средней тяжести течения ЗНС** требуемый объем инфузий составляет от 3 до 4 л/сут. В схеме инфузионной терапии в большей мере, чем в предыдущей группе, могут использоваться солевые растворы и глюкоза (в виде 5% и 10% раствора). Редко возникает необходимость в применении кортикостероидных гормонов, сердечных гликозидов, симпатомиметических средств, гепарина. Антипиретики и средства физического охлаждения используются при подъеме температуры выше 38-39°. Дозы ноотропов составляют 5-10 г/сут.

**При легком течении ЗНС** объем вводимых растворов составляет 1,5-3 л/сут. Так как соматические нарушения и изменения гомеостаза в данной группе больных (по сравнению с двумя предыдущими) выражены минимально, или вообще отсутствуют, то многие компоненты комплексной интенсивной терапии (кортикостероидные, сердечно-сосудистые, антипиретические, мочегонные препараты) не используются. Основной акцент терапии делается на предупреждении возможного утяжеления состояния и осложнений.

Следует еще раз подчеркнуть, что терапия в каждом случае должна быть строго дифференцированной. Наряду с соблюдением общих положений — соответствие интенсивности терапии тяжести течения — удельный вес различных компонентов комплексной интенсивной терапии (в рамках необходимого объема) варьируется в зависимости от особенностей клинических и лабораторных данных. В то же время тяжесть течения в значительной мере является понятием динамическим и зависит от сроков применения и адекватности проведения комплексной интенсивной терапии. Использование критериев ранней диагностики ЗНС создает возможность для применения интенсивной терапии в первые часы и дни развития ЗНС, и более того, превентивно, за несколько

дней до развития фебрильного статуса может предотвратить его появление как такового.

Другим фактором, способствующим оптимизации терапии, является учет прогностически неблагоприятных признаков. К ним относятся: появление аментивного помрачения сознания с развитием хаотического возбуждения и инкогеренцией мышления, нарастание оглушения со сменой спастического и негативистического ступора вялым, а также изменения лабораторных показателей (нарастание СОЭ до 50 мл/ч и выше, лимфопения ниже 6-8%, значительное повышение активности тканевых ферментов в сыворотке крови (аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, креатинфосфокиназы).

Их наличие ориентирует на возможность тяжелого течения еще в то время, когда состояние больных является относительно легким и требует неослабного, особо тщательного контроля за клиническими и параклиническими показателями, даже при наступлении относительного улучшения. Состояние больных, особенно в ночное время, может угрожающе ухудшаться, с развитием отека мозга или коллапса.

Фактором, крайне неблагоприятным для прогноза ЗНС, является развитие тяжелой **аллергической реакции с буллезным дерматитом**. Возможность такого осложнения составляет 10-15%.

Появление буллезного дерматита сопровождается резким ухудшением психического состояния с переходом онейроидно-кататонического статуса в аментивный и сопорозный. Утяжеляется и соматическое состояние, нарастают симптомы интоксикации, часто наблюдается появление труднокурабельных коллаптоидных состояний.

С момента диагностики у больных тяжелой аллергической реакции должны немедленно отменяться нейролептики. Назначается комплексная интенсивная терапия, объем вводимых растворов составляет 3-5 л/сут, используются все необходимые компоненты. Развитие тяжелой аллергической реакции служит абсолютным показанием к применению преднизолона в дозе 90-120 мг/сут, даже при наличии пневмонии и других очагов интеркуррентной инфекции. Кроме того, используются антигистаминные препараты (димедрол до 0,15 г/сут внутримышечно, пипольфен до 0,25 г/сут внутримышечно, супрастин до 0,08 г/сут внутривенно или внутримышечно), хлорид или глюконат кальция (до 20 мл 10% раствора внутривенно), тиосульфат натрия (до 10 мл 30% раствора внутривенно), аскорбиновая кислота (до 5 мл 50% раствора внутримышечно).

Проведение комплексной интенсивной терапии можно осуществлять в условиях обычного психиатрического отделения, так как имеется возможность контролировать ее эффективность и адекватность с помощью клинических признаков и лабораторных тестов в объеме традиционного обследования. Об адекватности и эффективности терапевтических мероприятий свидетельствует редукция тахикардии, цианоза, нормализация АД, тургора кожи, влажности слизистых и кожи, в первую очередь языка и подмышечных впадин, исчезновение налета на языке и корочек на губах, увеличение диуреза, нормализация удельного веса мочи с исчезновением белка, восстановление нормальной концентрации мочевины, креатинина, альбуминов и глобулинов крови, гематокрита. Важным показателем является подъем центрального венозного давления (ЦВД) до нормальных цифр – 50-120 мм водного столба (4,9-11,76 кПа). Измерить ЦВД относительно точно можно с помощью капельницы – при опускании ее вниз находится точка, когда прекращается капание, и разница в мм между уровнем жидкости в капельнице и уровнем сердца, является показателем ЦВД. Безусловно, что проведение комплексной интенсивной терапии в условиях специализированных отделений или палат интенсивной терапии, имеющих специальную диагностическую и лечебную аппаратуру, расширяет потенциал метода, создавая возможность проводить более точную диагностику соматовегетативных нарушений и их адекватную коррекцию под постоянным лабораторным контролем.

Критериями для уменьшения объема и последующей отмены комплексной интенсивной терапии являются уменьшение глубины помрачения сознания до иллюзорно-фантастических и аффективно-бредовых расстройств, с появлением светлых промежутков, нормализация температуры (с возможными ее подъемами до субфебрильных значений) и важнейших биохимических и гемодинамических показателей.

Вопрос о назначении **антипаркинсонических корректоров** - акинетона, циклодола и других – в комплексной терапии ЗНС остается до настоящего времени дискуссионным. Многие исследователи отмечают их неэффективность, кроме того, периферический холинолитический эффект этих препаратов может снижать теплоотдачу и усиливать гипертермию. Мы рекомендуем назначение антипаркинсонических корректоров в невысоких дозах (акинетон – 5-10 мг/сут в/в, циклодол – 6-12 мг/сут). В указанных дозировках эти препараты не усиливают вегетативных

нарушений, в первую очередь, тахикардию и гипертермию. Более эффективным, по нашему мнению, является применение периферического блокатора кальциевых каналов — дантролена, обладающего умеренными миорелаксирующими и вегетостабилизирующими эффектами. Дантролен мы назначали в дозе 100 мг/сут, на фоне проводимой интенсивной инфузионной терапии. При применении дантролена мы наблюдали уменьшение мышечной ригидности и вегетативных нарушений, хотя ни в одном случае не видели критической редукции симптомов ЗНС после назначения этого препарата, отмечаемой в ряде зарубежных публикаций [Coons D. et al., 1982; May D. et al., 1983; Khan A., Jaffe J., 1985 и др.].

В соответствии с гипотезой патогенеза ЗНС, объясняющей развитие осложнения блокадой дофаминергических структур в гипоталамусе, ряд исследователей рекомендует назначение специфического агониста дофаминовых рецепторов — бромокриптина (парлодела) в дозе от 7,5 до 25 мг внутрь.

В оказании помощи больным в остром периоде ЗНС наряду с основными терапевтическими мероприятиями, направленными на поддержание функций жизненно важных органов и систем, большая роль должна отводиться уходу.

**Полноценный уход** за больными включает ряд мероприятий: санитарно-гигиенический режим, полноценное питание, выполнение лечебных назначений, наблюдение за больными, предупреждение возможных осложнений. В психиатрической практике вопросы ухода за больными, находящимися в критическом состоянии, имеют особое значение. Как показывает опыт, жизнь больных шизофренией, осложненной ЗНС, в значительной степени зависит от правильности ухода.

Частыми осложнениями, развивающимися на 3-7-й день течения ЗНС, являются трофические нарушения в виде пролежней или распространенного **буллезного дерматита**. Типичные места возникновения пролежней и булл — крестец, ягодицы, боковые поверхности таза и бедер, области пяток, а также места фиксации больных.

Области поражения достигают 15x20 см с глубиной некроза до 2-2,5 см. Эффективно лечение пролежней по следующей схеме: обработка пролежней 3% раствором перекиси водорода до очищения пораженного участка от гноя и свободно отделяющихся некротизированных тканей, высушивание раневой поверхности сухой стерильной салфеткой, обработка 4% раствором перманганата

калия, которая проводится 2 раза в сут до образования плотного струпа. Обычно струп образуется на 2-3-и сутки. Образовавшийся струп частично иссекается. На пораженное место накладываается повязка с картолином, которая меняется 1 раз в сут, или специальные бактерицидные пленки. Эффективно также использование медовых аппликаций или солкосерила. Через 3-4 дня струп полностью лизируется, а на 7-8-е сутки от начала терапии появляются свежие грануляции.

При буллезном дерматите производится вскрытие булл с удалением нежизнеспособной ткани. Дальнейшее лечение не отличается от лечения пролежней. Первые 2 дня накладываается повязка с антисептическими растворами (фурацилин, риванол), в последующие дни — повязка с картолином или бактерицидные пленки. При данной терапевтической тактике сроки лечения буллезного дерматита сокращаются до 8-10 сут. Ко 2-3-у дню рана становится чистой и формируются свежие грануляции.

Больным ЗНС с первых же дней должны проводиться мероприятия по предупреждению кожных трофических нарушений. Одной из основных мер профилактики пролежней является частая, не реже 6-8 раз в сут, смена положения тела, вибромассаж, тщательная обработка кожи.

При оказании экстренной помощи больным, находящимся в возбужденном состоянии, необходима жесткая фиксация, исключающая самоповреждения и дающая возможность проведения интенсивной терапии в полном объеме. Методика фиксации больных, принятая в обычной психиатрической практике, не оправдывает себя при работе с тяжелыми возбужденными больными, у которых нарушен гомеостаз, так как приводит к дальнейшему нарушению кровообращения тканей и быстро вызывает трофические нарушения. С целью предупреждения возможных трофических нарушений эффективна фиксация больных за верхние и нижние конечности путем бинтования голеностопного и лучезапястного суставов в виде 8-образной повязки, под которой пропущена широкая матерчатая лента, фиксируемая к кровати. Система щадящей фиксации ограничивает движения больных, дает возможность проведения лечебных мероприятий и исключает самоповреждения. При необходимости фиксировать больного в строго лежащем положении используется отрезок широкой материи, пропущенный под спиной больного, выходящий на переднюю поверхность через подмышечные впадины и крепящийся у головного конца кровати. С целью профилактики сдавления

подкрыльцовой артерии и вены, подмышечная впадина заполняется ватным валиком. При необходимости проведения длительных инфузий в локтевую вену используется гипсовая лангета, в которую укладывается и фиксируется в ней путем бинтования руки больного. Повязка открывает доступ к пунктируемой вене и ограничивает сгибание руки, исключая самоповреждение.

В ряде случаев для проведения длительной интенсивной инфузионной терапии применяется методика катетеризации подключичной вены, которая требует особого ухода. Место катетеризации дважды в сутки обрабатывается раствором йода и спиртом, накладывается асептическая наклейка. В перерыве между инфузиями катетер заполняется раствором гепарина. Длительность пребывания катетера ограничивается 7-12-ю сутками, затем при необходимости производится его замена с изменением места введения.

Профилактические меры по предупреждению интеркуррентных инфекций, в первую очередь пневмоний, включают назначение антибиотиков и бронхолитиков, баночный, вибрационный массаж, частую смену положения тела. Важным аспектом профилактики гнойно-септических осложнений является своевременная катетеризация мочевого пузыря, что значительно снижает возможность инфицирования трофических поражений кожи. Проводится она пластиковым катетером типа Фаллея. Промывание мочевого пузыря осуществляется антисептическими растворами, либо растворами антибиотиков 2 раза в сут. Манжета катетера опорожняется 2 раза в сут на 2-3 ч для профилактики пролежней мочевого пузыря и восходящей инфекции мочеполовых путей.

Полноценное питание является важной задачей в ведении больных ЗНС. Сохранение функциональных возможностей желудочно-кишечного тракта предопределяет проведение наряду с парентеральным, более физиологичного энтерального питания высококалорийными смесями через зонд. Для этого может быть использован пластиковый назогастральный зонд, длительность пребывания которого составляет 7-10 сут.

Описанные в этой главе общие принципы интенсивной терапии, разработанные в отделении интенсивной терапии Московского НИИ психиатрии Г.Я. Авруцким, Б.Д. Цыганковым, В.А. Райским и соавт. (1987), Д.И. Малиным (1989, 1994), И.А. Бульманом (1989) на основе современных методов реаниматологии и трансфузиологии, являются универсальными и могут использоваться не только для лечения больных ЗНС и фебрильной



шизофренией, но и при других критических состояниях, возникающих в психиатрической практике.

### **2.6.6. Место электросудорожной терапии в лечении больных ЗНС**

Традиционным показанием для назначения электросудорожной терапии (ЭСТ) является фебрильная шизофрения [Молохов А. Н., 1963; Тиганов А. С., 1982; Авруцкий Г. Я., Недува А. А., 1988; Смулевич А. Б., Наджаров Р. А., 1983; Rogot A., 1954; Tolsma E., 1967; и др.]. М. Я. Упенице (1970) отмечает, что если ЭСТ начата в первые дни заболевания, то она помогает после 1-3-го сеанса. На более поздних сроках даже при напряжении 225 В и экспозиции 0,8 с судорожного припадка вызвать не удастся, как полагает автор, из-за ареактивности мозговых структур вследствие начавшегося отека мозга.

О. Arnold и соавт., Н. Stepan (1952) указывают на необходимость проведения в первые же сутки 5 сеансов ЭСТ, причем трех из них в течение получаса, а на протяжении 1-ой недели острого периода предлагается проводить до 15 сеансов.

А. С. Тиганов (1982) рекомендует проведение от 3 до 12 сеансов ЭСТ после неэффективности аминазинотерапии.

В последнее время в литературе появился ряд публикаций, в которых указывается на возможность применения ЭСТ и для купирования ЗНС. Эффективность ЭСТ при лечении больных ЗНС можно объяснить воздействием на диэнцефальную область с последующей мобилизацией катехоламинов – норадреналина и дофамина в ЦНС, если считать одним из ключевых механизмов развития осложнения блокаду дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях и гипоталамусе [Powers P. et al., 1976; Lazarus H., 1986]. С этой позиции понятна неэффективность ЭСТ при продолжающейся терапии нейролептиками. При условии ранней диагностики и своевременной отмены нейролептиков ряд авторов указывает на возможность критической редукции проявлений ЗНС в ближайшие 1-2 дня с момента начала ЭСТ [Addonizio G., Susman V., 1987; Anderson G., 1983]. Описан случай критической редукции гипертермии и экстрапирамидной симптоматики после проведения ЭСТ через неделю после отмены нейролептиков и неэффективности предшествующей лекарственной терапии [Hermesh H. et al., 1987]. Ряд исследователей считает, что применять ЭСТ следует только в случае неэффективности дантролена и бромокриптина.

Однако, в далеко зашедших случаях, при наличии тяжелых соматически нарушений ЭСТ не способна предотвратить летальный исход (Regestein Q. et al., 1977). Таким образом, анализ имеющихся публикаций показал, что место ЭСТ в современном лечении ЗНС остается неопределенным.

Наши исследования показали, что дополнительное применение ЭСТ на фоне интенсивной инфузионной и симптоматической терапии позволяет значительно повысить эффективность лечения ЗНС. Применение ЭСТ в целом приводит к более быстрому купированию осложнения, более чем в 2 раза сокращает длительность его течения и длительность постфебрильного периода приступа. Эффективность терапии в первую очередь зависит от исходной тяжести состояния больных, и, главным образом, от глубины измененного сознания. В тех случаях, когда доминируют эндогенные – иллюзорно-фантастические и онейроидно-кататонические расстройства, эффективность ЭСТ бывает достаточно высокой. Если в статусе больных преобладают аментивные расстройства на фоне выраженных изменений в гомеостазе, ЭСТ оказывается малоэффективной и может приводить к ухудшению состояния больных [Малин Д.И., 1989].

### **2.6.7. Применение плазмафереза в лечении ЗНС**

В основу предоперационной подготовки больных и разработки методики проведения плазмафереза при злокачественном нейрорептическом синдроме положены методические рекомендации по применению плазмафереза в лечении соматических заболеваний [Скачилова Н.Н. и др., 1985; Гриненко Н.Н., Гуревич К.Я., 1988].

Предоперационное обследование, помимо клинического осмотра, включает определение группы крови и резус-принадлежности, исследование на антиген гепатита В, сифилис, СПИД, полный клинический анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов, определение общего белка сыворотки крови и белковых фракций, фибриногена, времени свертывания крови, протромбинового индекса.

Противопоказаниями для проведения плазмафереза являются нарушения свертывающей системы крови, все виды кровотечений, сердечно-легочная недостаточность, наличие гнойно-септических осложнений, тяжелая гиповолемия и гипопротеинемия, нарушения гемодинамики. Во всех случаях проведению плазмафереза

должна предшествовать предварительная корреляция параметров гомеостаза – объема и реологических свойств крови, кислотно-щелочного состояния, электролитного баланса, белкового состава крови и гемодинамики. С этой целью в предоперационном периоде проводится интенсивная инфузионно-трансфузионная терапия с использованием изотонических растворов, растворов глюкозы, гемодеза, реополиглюкина и полиглюкина, хлорида калия, альбумина, сухой и нативной плазмы, донорской крови. В определении необходимого объема удаляемой плазмы и количества сеансов плазмафереза (на курс терапии) необходимо ориентироваться на динамику клинических проявлений, соматическое состояние больного и лабораторные показатели (содержание общего белка, белковых фракций, фибриногена, гамма-глобулинов в сыворотке крови). Во избежание осложнений, связанных со снижением гамма-глобулинов и фибриногена, в послеоперационном периоде объем удаляемой плазмы может быть рассчитан по специальной формуле [Бульман И.А., 1989]:

$$P = [(x-15)/c + (y-5,7/c)]/2,$$

где

P – предполагаемый объем удаляемой плазмы, выраженный в л;

c – объем циркулирующей плазмы;

x – содержание гамма-глобулинов в сыворотке крови;

y – содержание фибриногена в сыворотке крови;

15 – минимальное содержание гамма-глобулинов (%) у здоровых лиц;

5,7 – минимальное содержание фибриногена в ммоль/л у здоровых лиц.

Объем циркулирующей плазмы (ОЦП) вычислялся по формуле:

$$\text{ОЦП} = \text{ОЦК} \cdot (100 - \text{Гк})/100,$$

где

ОЦК – объем циркулирующей крови;

Гк – гематокрит.

ОЦК определялся по номограммам Дюбуа и Моллисона и рассчитывался по формуле:

$$\text{ОЦК} = \text{СОЦК} \cdot \text{МТ},$$

где

СОЦК – средний объем циркулирующей крови, который составляет у мужчин 0,07 л/кг и у женщин 0,065 л/кг;

МТ – масса тела в кг.

В среднем за одну операцию может удаляться от 500 до 1500 мл плазмы. Курс лечения состоит из 1-3-х операций плазмафереза, с интервалами между ними в 3-6 дней. Плазмазамещение осуществляется комбинацией коллоидных и кристаллоидных растворов из расчета 3/4 кристаллоидных (физиологический раствор и другие солевые растворы) и 1/4 коллоидных растворов (сухая и нативная плазма, альбумин, протеин).

Динамика психопатологических расстройств (при проведении плазмафереза) в большинстве случаев характеризуется критической (в течение первых суток) или литической редукцией кататонических и экстрапирамидных расстройств с понижением мышечного тонуса, исчезновением активного негативизма, мутизма, каталепсии и прояснением сознания. Отмечается переход симптоматики на более легкий регистр психопатологических расстройств. Аментивные и онейроидно-кататонические синдромы сменяются аффективно-бредовыми и аффективными. Больные начинают вступать в речевой контакт, вставать с постели, передвигаться по отделению, самостоятельно принимать пищу, контролировать физиологические отправления.

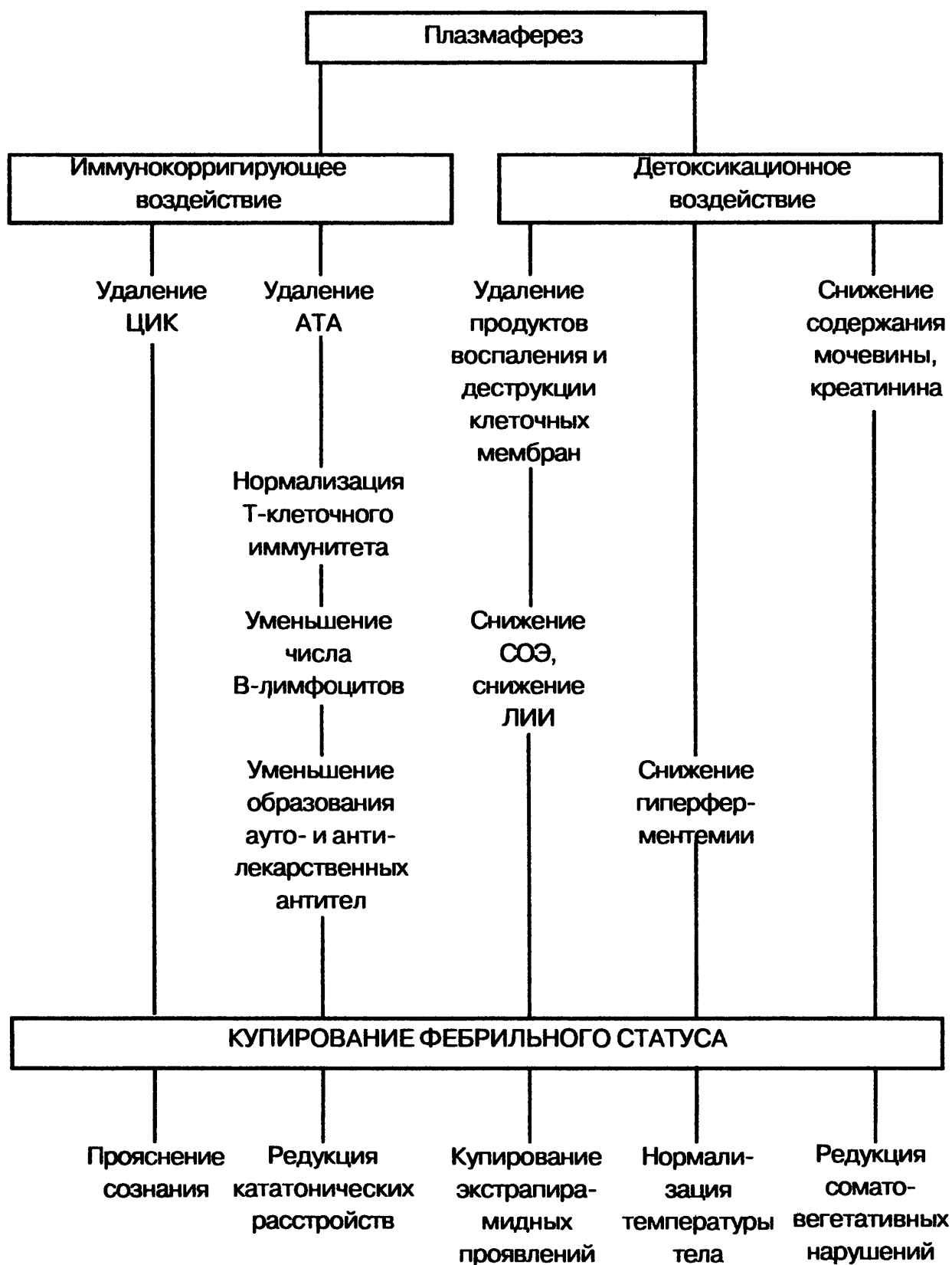
Одновременно с улучшением психического состояния положительные изменения наблюдаются и в соматическом статусе. Динамика соматовегетативных расстройств в течение первых 2 сут после проведения плазмафереза характеризуется снижением температуры тела, уменьшением тахикардии, одышки. Стабилизируется АД, улучшается микроциркуляция.

Проведение плазмафереза приводит к быстрой нормализации лабораторных показателей. После проведения плазмафереза отмечается статистически достоверное снижение СОЭ, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), концентрации в плазме крови аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ, АСТ), мочевины и креатинина, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), антитемических антител (АТА) в плазме крови, нормализация клеточного иммунитета (схема 2.1). Таким образом применение плазмафереза позволяет значительно повысить эффективность лечения больных ЗНС.

Летальность у больных ЗНС при применении плазмафереза в сочетании с интенсивной инфузионно-трансфузионной и симптоматической терапией составила 4,2%, что намного ниже данных, приводимых в литературе [Малин Д.И., Костицын Н.В., 1996].

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА У БОЛЬНЫХ ЗНС**

[Малин Д.И., Костицын Н.В., 1996]



### **2.6.8. Клиника и терапия эндогенных психозов после купирования ЗНС**

После купирования ЗНС у больных сохраняются различные психопатологические расстройства, требующие активной терапии. Однако вопрос о возможности возобновления нейролептической терапии больным, перенесшим ЗНС остается открытым. R. Virke и соавт. (1981) отметили хорошую переносимость галоперидола, назначенного через 6 нед после купирования ЗНС. На хорошую переносимость этаперазина, после перенесенного ЗНС, указывает J. Levenson (1985). В тоже время имеются публикации, в которых указывается на возможность повторного развития ЗНС после возобновления нейролептической терапии [Bernstein R., 1979; Abbot P., Loizon L., 1986; Pope H. et al., 1986].

Изучение динамики психопатологических проявлений у больных эндогенными психозами, после перенесенного ЗНС, позволило выделить три варианта дальнейшего течения приступов.

**При первом варианте течения**, который имеет место в 25% случаев одновременно с купированием симптомов ЗНС, нормализацией соматического состояния и снижением температуры тела, происходит быстрая (в течение первых дней) критическая редукция онейроидно-кататонических, фантастически-бредовых и аффективно-бредовых расстройств до уровня аффективных. Состояние больных определяется депрессивными, субдепрессивными и гипоманиакальными синдромами. У больных с депрессивными расстройствами отмечается тоска с витальными ощущениями, суточные колебания настроения, тревога, нарастающая к вечеру. В ряде случаев наблюдаются ипохондрические сверхценные высказывания, отрывочные идеи самообвинения и самоуничужения, сенситивные идеи отношения. У большинства больных отмечаются нарушения сна. При гипоманиакальном синдроме, наряду с повышенным настроением, отмечаются многоречивость, повышенная двигательная активность, некритичность с недооценкой тяжести перенесенного состояния.

**При втором варианте течения**, который наблюдается в 40% случаев (после купирования основных симптомов ЗНС) на протяжении длительного времени сохраняются фантастически-бредовые и аффективно-бредовые расстройства. Наблюдающиеся вначале острые шизоаффективные синдромы, сопровождающиеся тревогой, растерянностью, острым диффузным чувственным бредом с дезориентировкой и ложными узнаваниями, уступают

место подострым, редуцированным, характеризующимся меньшей аффективной напряженностью, ограниченностью и упрощенностью бредовых переживаний и относительно упорядоченным поведением. Первый и второй варианты течения постфебрильного периода отмечаются у больных шизоаффективным расстройством (рекуррентная шизофрения).

**При третьем варианте течения**, который наблюдается в 35% случаев (наряду с шизоаффективными расстройствами) имеется симптоматика параноидного регистра с преобладанием в клинической картине психических автоматизмов, вербального истинного и псевдогаллюциноза, бреда преследования, воздействия. Если в первые дни после купирования ЗНС преобладают симптомы шизоаффективного круга, то в последующем параноидные расстройства начинают доминировать в психическом статусе. Обратное развитие приступа и формирование ремиссии происходит медленно, в течение 3-6 мес после купирования осложнения. Этот вариант течения наблюдается у больных параноидной шизофренией.

При всех вариантах выявляется **экстрапирамидная симптоматика**, течение которой принимает затяжной характер, несмотря на назначение корректоров. На протяжении от 1 до 3 нед, а в отдельных случаях и дольше, сохраняется скованность с пластическим повышением мышечного тонуса, тремор, наблюдаются явления акатизии.

Другой характерной особенностью клиники этих состояний является наличие проявлений **психоорганического синдрома**, причем их выраженность бывает прямо пропорциональна тяжести перенесенного осложнения. Они обнаруживаются в наиболее выраженной форме у больных, перенесших тяжелый вариант течения ЗНС, сопровождающийся глубоким уровнем помрачения сознания (аменией, сопором, комой) на фоне выраженных сдвигов в гомеостазе, и бывают минимальными или отсутствуют при легком течении осложнения. На протяжении первых недель после купирования ЗНС наблюдается вялость, повышенная утомляемость с гиперестезией, эмоциональная лабильность со слезливостью. Обращают на себя внимание нарушения мышления в виде брадифрениии, а также расстройства памяти. Как правило, больные амнезируют часть событий острого периода заболевания, воспоминания о фантастических онейроидных переживаниях бывают крайне фрагментарными. Они долгое время остаются дезориентированными во времени, не в состоянии запомнить число,

день недели, имя и отчество лечащего врача. Во время беседы отмечается повышенная истощаемость, затруднения в осмыслении задаваемых вопросов.

Сочетание экстрапирамидных и психоорганических расстройств с аффективными, аффективно-бредовыми и галлюцинаторно-бредовыми синдромами является характерной особенностью резидуального (постфебрильного) периода ЗНС. Это сочетание определяет своеобразие клинической картины, значительно видоизменяет основной психопатологический синдром, придавая экзогенно-органическую окраску эндогенному (по этиологии) состоянию. Постепенно, в течение 1-3 нед, часто одновременно с экстрапирамидной симптоматикой, описанные психоорганические проявления подвергаются редукции.

Выделенные особенности обратного развития приступов (после купирования ЗНС) позволили разработать **дифференцированную систему терапии** с учетом характера динамики психопатологических симптомов.

При 1-м варианте течения, когда состояние больных определяется аффективными (депрессивными) и астеническими расстройствами в сочетании с экстрапирамидной симптоматикой, объем терапевтических мероприятий ограничивается назначением корректоров (циклодола, в дозе от 6 до 12 мг/сут, акинетона от 6 до 18 мг/сут), антидепрессантов (анафранил 50-150 мг/сут, мелипрамин – от 75 до 150 мг/сут, amitриптилин – от 50 до 150 мг/сут, лудиомил 50-150 мг/сут, флуоксетин 20-40 мг/сут и др.), препаратов нейрометаболического действия (пирацетам – от 1,2 до 2,4 г/сут), транквилизаторов (седуксен – от 10 до 30 мг/сут, феназепам – от 0,5 до 3 мг/сут) без применения нейролептиков. При гипоманиакальных состояниях назначается карбонат лития 0,6-0,9 г/сут, финлепсин 200-600 мг/сут.

При 2-м и 3-м вариантах течения наличие острых и редуцированных аффективно-бредовых и галлюцинаторно-бредовых расстройств требует интенсификации терапии с назначением нейролептиков. Однако попытка возобновления лечения нейролептиками с высокой экстрапирамидной активностью – галоперидолом, трифтазином, триседилом, аминазином в обычных терапевтических дозах приводит к повторному развитию ЗНС у большинства больных.

С целью профилактики рецидивов осложнения и обеспечения эффективного лечения больных, перенесших ЗНС, нами был использован принцип «щадящей» терапии. Он включает применение,



в зависимости от ведущего психопатологического синдрома, нейролептиков с минимально выраженными экстрапирамидными побочными эффектами — лепонекса, френолона, сонапакса, этаперазина, тералена, эглонила, хлорпротиксена. Дозировки препаратов постепенно повышаются, одновременно назначаются антипаркинсонические корректоры и ноотропы. Лепонекс назначается после полной нормализации соматического состояния и лабораторных показателей и, в первую очередь, формулы крови с понижением СОЭ и повышением количества лимфоцитов до нормы.

**Электросудорожная терапия** также может назначаться при 2-3-м вариантах течения постфебрильного периода для купирования продуктивных психопатологических расстройств. Для уменьшения выраженности проявлений психоорганического синдрома нами был разработан «щадящий» метод проведения ЭСТ [Малин Д. И., Костицын Н. В., 1996]. Курс ЭСТ должен быть коротким и в среднем составлять 4-6 сеансов. Обычно количество сеансов, назначаемых на курс лечения, зависит от быстроты редукции психопатологической симптоматики. Сначала сеансы проводятся ежедневно, а в последующем — с интервалами в 1-3 дня. При отсутствии какого-либо эффекта от первых 3-4 сеансов, проведение ЭСТ прекращается. Всем больным в ходе применения ЭСТ назначаются ноотропы (пирацетам по 2,4-3,6 г/сут). Для уменьшения выраженности ваготонических проявлений до начала ЭСТ вводится 0,5 мл 0,1% раствор атропина под кожу. Предпочтение отдается монолатеральной методике, как наиболее щадящей. Ослабленным и пожилым больным, а также больным с наличием относительных противопоказаний (нарушения опорно-двигательного аппарата), ЭСТ проводится под общим наркозом с применением мышечных релаксантов. Соблюдение вышеперечисленных принципов проведения ЭСТ позволяет избежать осложнений, уменьшить до минимума выраженность психоорганических нарушений и, в первую очередь, расстройств памяти у больных, перенесших ЗНС.

Положительный эффект от проведения ЭСТ отмечался нами у большинства больных. Критический обрыв приступа в течение первых 1-6 дней (с момента начала терапии) или литический выход с постепенной редукцией психопатологической симптоматики в течение первых 7-15 дней (с момента лечения) наблюдался у больных рекуррентной шизофренией (шизоаффективное расстройство). У больных параноидной шизофренией с полиморфной психопатологической симптоматикой, когда сочетались

шизоаффективные и параноидные расстройства с преобладанием последних, эффект от проведения ЭСТ был неполным. В процессе назначения ЭСТ удавалось добиться уменьшения остроты состояния за счет купирования шизоаффективных проявлений. Довольно быстро редуцировались страх, тревога, растерянность, острый диффузный, чувственный бред с дезориентировкой и бредовым восприятием окружающей обстановки. На первый план выступали редуцированные галлюцинаторно-параноидные переживания с бредом преследования и вербальными псевдогаллюцинациями, малодоступностью, напряженностью и отсутствием критики при внешне упорядоченном поведении. В последующем эта симптоматика купировалась назначением нейролептической терапии. Интересно отметить, что возобновление лечения нейролептиками в этих случаях не вызывало каких-либо серьезных побочных эффектов, в то время как до проведения ЭСТ применение этих же препаратов приводило к развитию экстрапирамидных расстройств и гипертермии. По всей видимости, в ходе проведения ЭСТ, одновременно с уменьшением остроты психопатологического состояния изменялась и реактивность больных, а вслед за ней и чувствительность к нейролептическим препаратам, что давало возможность продолжить терапию без рецидива ЗНС.

**Вторичная профилактика ЗНС** строится по двум направлениям: 1) профилактика развития повторных психотических приступов, 2) назначение адекватной терапии в случае их развития.

Для профилактики повторных психотических состояний всем больным, перенесшим ЗНС, следует назначать превентивную терапию нормотимиками (соли лития, финлепсин и др.)

В случае развития повторных приступов наиболее эффективным представляется использование принципов терапии, применение которых позволяет избежать рецидива ЗНС и обеспечить максимальную эффективность лечения [Малин Д.И., 1989].

Эти принципы заключаются в следующем:

- недопустимость назначения «стандартной» психофармакотерапии с применением нейролептиков, обладающих выраженной экстрапирамидной активностью;

- необходимость применения «щадящего» принципа терапии, предусматривающего назначение лепонекса или «малых» нейролептиков с постепенным повышением дозировок и одновременным назначением корректоров и ноотропов;

- осуществление контроля в ходе проводимой терапии за соматическим и неврологическим состоянием, температурой тела и

Таблица 2.9.

**КЛИНИКА И ТЕРАПИЯ ПРИСТУПОВ ЭНДОГЕННЫХ ПСИХОЗОВ, ОСЛОЖНЕННЫХ ЗНС**  
**[Малин Д. И., Костицын Н. В., 1996]**

	<b>I Инициальный (дофебрильный) период</b>	<b>II Развернутый (фебрильный) период</b>	<b>III Резидуальный (постфебрильный) период</b>
<b>Клинические проявления</b>	Характеризуется появлением, на фоне лечения нейролептиками, экстрапирамидной симптоматики в виде акинето-ригидного или гиперкинетно-ригидного синдрома с одновременным обострением психоза по экстрапирамидно-психотическому типу с преобладанием кататонических расстройств	Характеризуется нарастанием экстрапирамидных и кататонических расстройств с развитием ступора, появлением центральной гипертермии с комплексом вегетативных нарушений и синдромов нарушенного сознания – онейроида, сменяющегося по мере утяжеления состояния аменцией, сопором и комой на фоне изменений гомеостаза	Характеризуется сочетанием аффективно-бредовых и аффективных расстройств с экстрапирамидными нарушениями и проявлениями психоорганического синдрома
<b>Терапия</b>	Отмена нейролептиков, назначение корректоров, ноотропов, транквилизаторов	Отмена нейролептиков, назначение интенсивной инфузионной терапии, направленной на коррекцию гомеостаза, в сочетании с антипаркинсоническими корректорами, бромкриптином, дантроленом, ноотропами, транквилизаторами, оксибутиратом натрия и гексеналом; проведение плазмафереза, при наличии инфекционно-воспалительных осложнений – антибиотикотерапия	а) При аффективно-бредовых состояниях проведение ЭСТ или назначение лепонекса, “малых” нейролептиков (сонапакса, тералена) в сочетании с корректорами - ноотропами, антидепрессантами или препаратами лития (в зависимости от преобладающего аффекта), транквилизаторами б) При аффективных синдромах назначение антидепрессантов или препаратов лития, финлепсина, транквилизаторов, корректоров, ноотропов без применения нейролептиков

лабораторными показателями, а при их изменении немедленное прекращение приема нейролептиков;

- в случае непереносимости нейролептиков использование шоковых методов лечения электросудорожной и инсулинокоматозной терапии (при отсутствии соматических противопоказаний к их назначению).

Разработанные принципы терапии могут быть с успехом использованы и для первичной профилактики осложнения путем учета факторов риска развития ЗНС.

### *Глава 3.*

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ**

### **3.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ**

Транквилизаторы (от лат. *tranquillo-(are)* – делать спокойным, безмятежным) или анксиолитики являются одним из наиболее широко применяемым классом психотропных средств. По некоторым данным от 10 до 20% населения стран Запада регулярно принимают транквилизаторы для снятия невротических расстройств и коррекции нарушений сна [Robins A., 1984]. В США каждый десятый мужчина и каждая пятая женщина в течение года какое-то время принимают бензодиазепины. При этом более чем в 60% случаях прием транквилизаторов происходит без назначения врача. Широкое применение транквилизаторов определяется прежде всего спектром их психотропной активности, низкой токсичностью и отсутствием серьезных побочных эффектов. В то же время эти положительные свойства являются причиной их бесконтрольного применения и злоупотребления.

В отличие от нейролептиков, действие транквилизаторов адресуется главным образом к психопатологическим расстройствам аффективного, невротического и неврозоподобного уровня. Транквилизаторы способствуют уменьшению аффективной напряженности, страха, тревоги, невротического происхождения, возникающих при отсутствии продуктивной психотической симптоматики. Острые бредовые и галлюцинаторные расстройства, сопровождающиеся аффектом тревоги и страха, при назначении транквилизаторов существенной редукации не подвергаются [Александровский Ю.А., 1973].

Выделяют следующие основные фармакологические свойства транквилизаторов: 1) седативное; 2) анксиолитическое или анти-тревожное; 3) антифобическое (способность подавлять страх, приступы панических атак, фобии); 4) гипнотическое (способность облегчать наступление сна и увеличивать его глубину и продолжительность; 5) стимулирующее; 6) вегетотропное (способность купировать вегетативные нарушения функционального характера в том числе вегетативные диэнцефальные пароксизмы); 7) миорелаксирующее; 8) противосудорожное [Машковский М.Д., 1993]. Некоторые транквилизаторы (альпразолам, буспирон, клоназепам) обладают определенной антидепрессивной активностью [Fawcett J. et al. 1987; Fabre L.F., 1990; Okuma T., 1991].

Сравнительная характеристика основных фармакологических свойств транквилизаторов представлена в табл. 3.1.

По своему строению транквилизаторы относятся к разным химическим группам. Основными препаратами этого класса являются бензодиазепины. Кроме этого, выделяют карбаминовые эфиры замещенного пропандиола (мепротан), производные дифенилметана (амизил), производные триметоксибензойной кислоты (триоксазин), производные азапирона (буспирон). Последний является представителем нового класса анксиолитиков. Он не обладает миорелаксирующим и седативным действием и не вызывает лекарственной зависимости, что делает препарат безопасным при длительном применении. Терапевтический эффект развивается через 2 нед с момента начала терапии. Все эти фармакологические свойства позволяют использовать буспирон у больных с хроническим тревожным расстройством [Feighner J., 1987].

Г.Я. Авруцкий, А.А. Недува (1988) выделяют транквилизаторы с преимущественно тормозным (седативным) и стимулирующим действием, к числу последних относятся так называемые дневные транквилизаторы.

Характер действия транквилизаторов в большой степени зависит от личностных характеристик больных с невротическими расстройствами. Они оказывают преимущественно транквилизирующе-седативное влияние при наличии гиперстенических типологических черт и транквилизирующе-стимулирующий эффект у больных с гипостеническими личностными особенностями [Александровский Ю.А., 1997].

Механизм действия транквилизаторов связан с их взаимодействием с бензодиазепиновыми рецепторами в подкорковых областях мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус),

ретикулярной формации, вестибулярном аппарате и спинном мозге. Существует тесная связь между бензодиазепиновыми рецепторами, для которых бензодиазепины являются экзогенными лигандами, и ГАМК-рецепторами. Считается, что действие транквилизаторов на бензодиазепиновые рецепторы приводит к увеличению активности ГАМК-ергической системы, оказывающей тормозящее влияние на другие нейромедиаторные системы мозга, что приводит к изменению активности норадреналина, серотонина, дофамина и ацетилхолина в ЦНС. С угнетением адренергических и норадренергических систем мозга предположительно связывают гипнотическое (снотворное) и седативное действие транквилизаторов, с воздействием на серотонинергическую систему — анксиолитическое действие препаратов. Миорелаксирующий эффект транквилизаторов связан с тормозящим влиянием на передачу нервного возбуждения в спинном мозге и восходящей ретикулярной формации, а не с периферическим курареподобным действием препаратов [Машковский М.Д., 1993; Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К. 1993; 1997; Kostowski W. 1988].

**Показанием для назначения транквилизаторов** является широкий круг психопатологических расстройств невротического уровня, возникающих у больных неврозами и реактивными состояниями при декомпенсации психопатий, а также при эндогенных, органических, соматических и других заболеваниях. В отличие от нейролептиков, транквилизаторы, интенсивно действуя на позитивную невротическую симптоматику, не усугубляют астенических расстройств и не вызывают свойственных нейролептикам экстрапирамидных нарушений и состояния психической индифферентности.

Клиническое применение транквилизаторов (при невротических и неврозоподобных состояниях) основывается на спектре их психотропной активности (табл. 3.1). Однако в отличие от нейролептиков при выборе транквилизатора учитывается не столько избирательность, сколько сила их психотропного действия (анксиолитическая и антифобическая активность) [Смулевич А.Б. 1983]. К транквилизаторам, обладающим наиболее сильным действием, относятся — феназепам, альпразолам, лоразепам, клоназепам.

Большая группа транквилизаторов (см. табл. 3.1), обладающих выраженными гипнотическими свойствами, используется в качестве снотворных для коррекции нарушений сна. **Снотворные средства** принято различать по силе гипнотического действия.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ**  
(по данным литературы и собственного опыта применения препаратов)

Препарат	Гипнотический эффект	Седативный эффект	Анксиолитический эффект	Антифобический эффект	Миорелаксирующий эффект	Вегетотропный эффект	Стимулирующий эффект	Противосудорожный эффект
Альпразолам (ксанакс, кассадан)	++	+	++++	++++	+	++	++	+
Амизил	+	+	++	+	-	+	-	-
Бромазепам* (лексотан)	+	+	++	+	++	+	-	-
Гидазепам*	+	+-	++	+	+-	++	++	+
Диазепам (реланиум, седуксен)	+++ (в больших дозах)	++ (в больших дозах)	+++	++	+++	++++	++ (в малых дозах)	++++
Зопиклон** (имован)	++++	-	-	-	-	-	-	-
Клобазан* (фризиум)	+	+	++	+	+	++	++	++
Клоназепам (антилепсин, ривотрил)	++	++	+++	++++	++	+	-	+++++
Лоразепам (ативан, мерлит)	+++	++	++++	++++	+	++	-	++
Мидазолам** (лормикум)	++++	+	+	-	+	-	-	+
Медазепам* (мезепам, рудотель)	+-	+-	++	+	+-	++	+	+-
Мепробомат (мепротан)	+	++	++	+	++	+	-	-
Нитразепам** (эуноктин, раледорм)	++++	+++	++	+	++	+	-	++++
Оксазепам (тазепам, нозепам)	++	+	++	+	+	+	-	+

Реладорм** (комбинированный препарат, содержащий диазепам и циклобарбитал)	+++++	+++	++	+	+++	++	-	++++
Гемазепам** (сигнопам)	+++	+	++	+	+	++	-	++
Триазолам** (хальцион)	++++	+	+	+	+	-	-	+
Тофизепам* (грандаксин)	-	-	+	+/-	-	+++	++	-
Триоксазин*	+/-	-	++	+/-	-	+	++	-
Феназепам	+++	++	++++	+++	+++	++++	-	+++
Флунитразепам** (рогипнол)	+++++	+++	+++	+	++	-	-	++
Флуразепам** (далман)	++++	++	-	-	-	-	-	-
Хлоразепат** (транксен)	++++	+++	+++	++	++	-	-	++
Хлордиазепоксид (элениум)	++	++	++	++	+++	++	-	+
Эстазолам** (дольнаמיד)	++++	++	++	+	++	-	-	+++

Примечание: \* дневные транквилизаторы;

\*\* снотворные препараты;

знаком (+) обозначена примерная выраженность эффекта при применении препарата в среднетерапевтических дозах;

знаком (-) отсутствие эффекта.



К транквилизаторам с сильными снотворными свойствами относятся — реладорм, флунитразепам (рогипнол), мидазолам (дормикум). К снотворным умеренной силы — нитразепам (радедорм), флуразепам (далман), эстазолам, триазолом (хальцион), зопиклон (имован), феназепам. К более слабым снотворным — темазепам (сигнопам), лоразепам (ативан), диазепам (реланиум). В отличие от других снотворных и, в первую очередь барбитуратов, транквилизаторы с гипнотическими свойствами вызывают меньше побочных эффектов и в меньшей степени изменяют физиологическую структуру сна.

Ряд транквилизаторов (дiazepam, клоназепам, нитразепам, эстазолам) благодаря высокой противосудорожной активности находят применение в **лечении больных эпилепсией** [Александровский Ю.А., 1997]. Эстазолам применяется как вспомогательное средство при малых припадках у детей. Диазепам и феназепам назначают при **купировании вегетативных нарушений** функциональной и смешанной структуры, при диэнцефальных пароксизмах [Александровский Ю.А., Бенькович Б.И., 1984]. Транквилизаторы находят широкое применение при лечении алкогольного делирия и абстинентных нарушений у больных хроническим алкоголизмом. Положительное влияние транквилизаторов на разные соматические функции позволяет использовать их в клинике внутренних болезней [Райский В.А., 1988].

**Противопоказанием к назначению транквилизаторов** является алкогольная и наркотическая интоксикация, тяжелые нарушения сознания с угнетением дыхания и нарушением гемодинамики, почечная и печеночная недостаточность, миастения, закрытоугольная глаукома, повышенная чувствительность к препаратам, склонность к злоупотреблению лекарственными средствами. Транквилизаторы следует назначать с осторожностью лицам, профессиональная деятельность которых требует концентрации внимания, быстрых реакций и точных движений (например, водителям транспорта). Транквилизаторы противопоказаны в период беременности (особенно в первые 3 мес).

### **3.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ**

Фармакологические свойства транквилизаторов и показания к их применению существенно зависят от фармакокинетических характеристик препаратов.

К наиболее важным фармакокинетическим характеристикам относятся: 1) быстрота действия или всасываемость при приеме внутрь (определяется по времени достижения пика концентрации препарата в крови; 2) длительность действия (оценивается на основании периода полусуществования препарата с учетом его активных метаболитов; 3) липофильность или растворимость в жирах.

Основные фармакокинетические характеристики транквилизаторов представлены в табл. 3.2.

Разные транквилизаторы обладают разной быстротой действия и разной скоростью всасывания из желудочно-кишечного тракта. Достижение максимальной концентрации препарата в крови (пик концентрации) у различных транквилизаторов варьирует от 0,5 до 10 ч. Быстродействующие препараты – такие как альпразолам, оксазепам, лоразепам и др. обнаруживают быстрое наступление терапевтического действия. Быстрота наступления терапевтического эффекта имеет наиболее важное значение для транквилизаторов-гипнотиков, назначаемых для коррекции нарушений сна, связанных с трудностью засыпания.

Следует иметь в виду, что у некоторых больных при быстрой всасываемости препарата возможно появление выраженной вялости, сонливости, мышечной релаксации. Для этих больных предпочтительнее назначать препараты с медленной всасываемостью и применять их после еды.

Важное значение имеет и период полусуществования препарата с учетом его активных метаболитов. Выделяют транквилизаторы короткодействующие с периодом полусуществования препарата и его активных метаболитов до 10 ч (триазолам, тофизепам, бромизолам и др.), транквилизаторы среднего действия с периодом полусуществования до суток (альпразолам, темазепам, эстазолам, клобазан, флуниотразепам и др.) и препараты длительного действия с периодом полусуществования свыше 24 ч (диазепам, клоназепам, нитразепам, медазепам, паразепам, флуразепам, хлоразепат, хлордиазепоксид и др.). Как правило, все препараты с длительным действием имеют активные метаболиты. Следует иметь в виду, что метаболизм транквилизаторов может существенно

замедляться у лиц пожилого возраста, при заболеваниях печени, почек. При повторном применении транквилизаторов длительного действия возрастает риск развития кумуляции (график 3.1.).

Таблица 3.2.

**ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА  
НЕКОТОРЫХ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ**

(по данным М. Д. Машковского, 1993; 1997; Ю. Б. Белоусова, В. С. Моисеева, В. К. Лепяхина, 1997; справочника Видаль 1995-1997; А. Nicholson, J. Marks, 1983)

Препарат	Всасываемость, пик концентрации в плазме крови (часы)	Период полусуществования препарата с учетом его активных метаболитов (Т 1/2 ч)	Наличие активных метаболитов
Альпразолам (ксанакс)	1-2	12-16	+
Бромизолам* (лендормил)	1	4,5	+
Диазепам (седуксен)	2-6	43 (20-90)	+
Зопиклон* (имован)	1,5-2	3,5-6	-
Клобазан (фризиум)	1,5	20	+
Клоназепам (антилепсин)	1-2	15-40	+
Лоразепам (ативан)	2	8-25	-
Медазепам (рудотель)	0,5-10	>73	+
Мепрабомат (мепротан)	2	11,3	-
Мидазолам* (дормикум)	0,5-1	2	-
Нитразепам* (эуноктин)	2-2,4	26 (18-34)	-
Оксазепам (тазепам)	1-2	6-28	-
Паразепам	4	>73	+
Темазепам* (сигнопам)	2	10-17	-
Тофизепам (грандаксин)	2	6	-
Триазолам* (хальцион)	1-2	1,5-3	-
Флунитразепам* (рогипнол)	1-2	15-20	+
Флуразепам* (далман)	1	48-100	+
Хлоразепат* (транксен)	0,75-1	>75	+
Хлордиазепоксид (элениум)	6-8	20-30	+
Эстазолам*	0,3-0,5	17	-

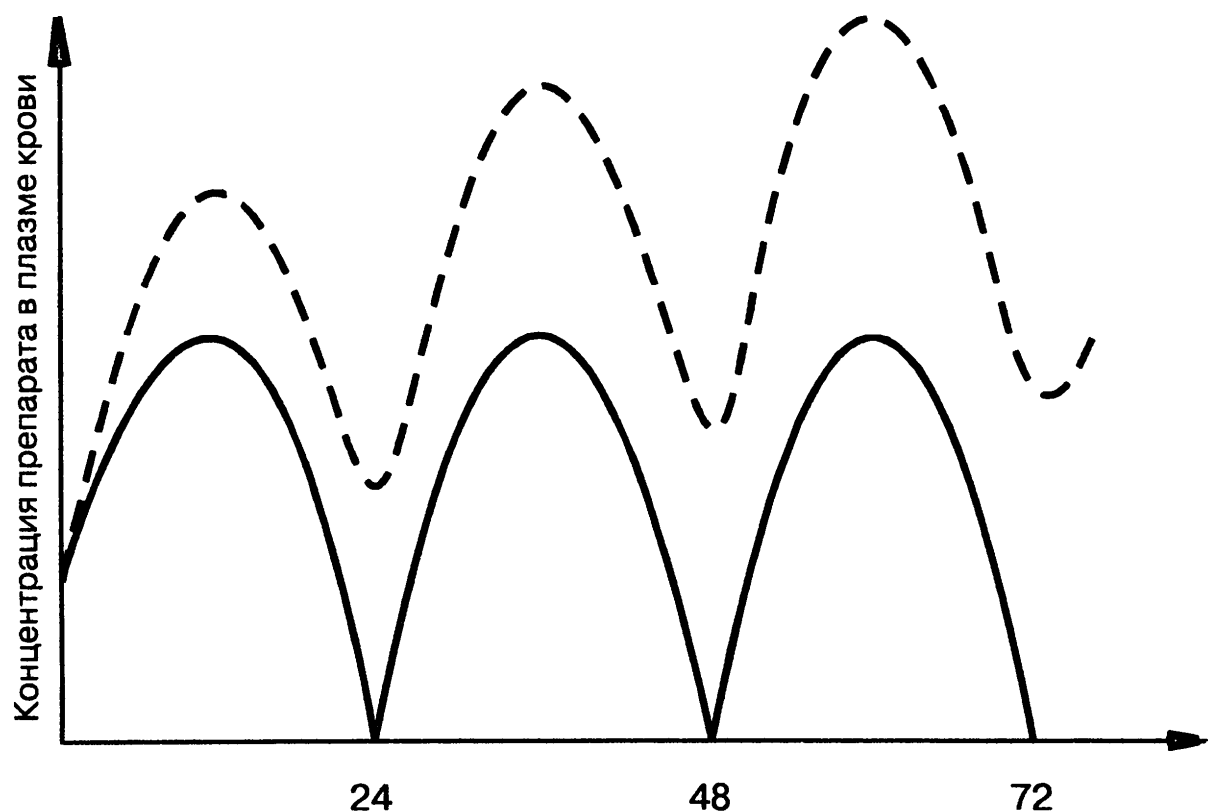
Примечание: \* снотворные препараты

Липофильность (или растворимость в жирах) бензодиазепинов существенно влияет на скорость их всасывания при пероральном приеме, а также на продолжительность терапевтического эффекта [Greenblatt D.S. et al., 1983]. Более липофильные соединения быстрее всасываются из желудочно-кишечного тракта, легче проходят

гематоэнцефалический барьер, но зато скорее распределяются в периферических тканях и теряют свою активность. Поэтому препараты с большим периодом полусуществования, но высокой липофильностью обнаруживают более кратковременный эффект, чем препараты с более коротким периодом полусуществования, но низкой липофильностью. Например, диазепам благодаря высокой липофильности обнаруживает более короткий период действия, чем лоразепам, хотя его период полусуществования значительно меньше.

График 3.1.

**КУМУЛЯТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ**  
(по А. Nicholson, J. Marks , 1983)



Фармакокинетические характеристики транквилизаторов имеют важное значение для выбора препарата. Например, для достижения противосудорожного и седативного эффекта преимущества имеют препараты длительного действия с большим периодом полусуществования основного вещества и его активных метаболитов. Пожилым и ослабленным больным с сопутствующей соматической патологией следует назначать транквилизаторы со средним или коротким действием, не имеющие активных метаболитов [Nicholson A., Marks J., 1983].

Наиболее важное значение фармакокинетические характеристики имеют при выборе гипнотика. В качестве снотворных назна-

чаются транквилизаторы с выраженным гипнотическим эффектом, обладающие быстрым и коротким действием ( быстрой всасываемостью из желудочно-кишечного тракта и коротким периодом полусуществования препарата и его активных метаболитов). Принцип выбора транквилизатора-гипнотика, в зависимости от его фармакокинетических и клинических свойств, при разных видах нарушения сна представлен в табл. 3.3.

Таблица 3.3.

**ВЫБОР ТРАНКВИЛИЗАТОРА С ГИПНОТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА НАРУШЕНИЯ СНА**  
(составлена на основе клинических и фармакокинетических характеристик препаратов)

Препарат	Показания к применению	Возможные побочные действия
Нитразепам (раледорм) Флуразепам (далман) Флунитразепам (рогипнол) Реладорм* Эстазолам	Поддерживают длительность и глубину сна. Эффективны при частых утренних пробуждениях	Возможна утренняя или дневная сонливость
Лорметазепам (ноктамид) Оксазепам (тазепам) Бромизолам (лендормил) Зопиклон** (имован)	Поддерживают длительность и глубину сна. Эффективны при частых ночных и ранних утренних пробуждениях	Не вызывает утренней и дневной сонливости
Флунитразепам (рогипнол) в малых дозах до 0,5 мг Темазепам (сигнопам) Триазолам (хальцион) Мидазолам (дормикум) Зопиклон** (имован)	Быстро вызывают сон. Эффективны при затруднении засыпания	Не вызывают утренней и дневной сонливости
Феназепам Клоназепам (антилепсин) Диазепам (реланиум) Хлордиазепоксид (элениум) Оксазепам (тазепам) Хлоразепат (транксен) Альпразолам (ксанакс)	Нарушения засыпания и глубины сна, связанные с тревогой	При повторном введении препарата возможна кумуляция с появлением утренней сонливости

Примечание: \* Реладорм - комбинированный препарат, содержащий 0,1 г циклобарбитала и 0,1 г диазепама.

\*\* Зопиклон (имован) - является представителем нового класса снотворных средств, структурно отличных от бензодиазепинов и барбитуратов, который условно может быть отнесен к транквилизаторам. Действие зопиклона осуществляется на уровне ГАМК - ергической нервной передачи. Препарат эффективен при всех видах нарушения сна. Короткий период полусуществования ( $T_{1/2}$  3,5 - 6 ч), быстрота действия, отсутствие влияния на продолжительность парадоксальной фазы сна и побочных эффектов, в том числе утренней и дневной сонливости, выгодно отличают зопиклон от других снотворных средств.

### **3.3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ**

Транквилизаторы являются достаточно безопасными препаратами, обладают низкой токсичностью, большим терапевтическим индексом и могут сочетаться с другими психотропными средствами (антидепрессантами, нейролептиками, нормотимиками). За счет синергизма транквилизаторы усиливают действие других лекарственных средств, оказывающих тормозящее влияние на ЦНС. При одновременном назначении транквилизаторов и нейролептиков отмечается взаимный синергизм. При сочетании транквилизаторов с амитриптилином отмечается повышение концентрации амитриптилина в крови и удлинение времени его полусуществования ( $T_{1/2}$ ). При сочетании транквилизаторов с антацидными препаратами и холинолитиками замедляется всасывание бензодиазепинов и уменьшается быстрота наступления терапевтического эффекта. Транквилизаторы потенцируют действие наркотических анальгетиков, местных анестетиков и миорелаксантов, в связи с чем их применяют для премедикации перед наркозом. При сочетании транквилизаторов с препаратами, обладающими холинолитической активностью (антидепрессанты, нейролептики, антипаркинсонические корректоры) происходит суммирование холинолитического эффекта.

Транквилизаторы выполняют роль индукторов микросомальных печеночных ферментов (ферментов цитохромов P-450), поэтому при их сочетании с некоторыми лекарственными средствами, метаболизирующимися через систему различных ферментов цитохромов P-450, наблюдается быстрая инактивация последних. Так при сочетании транквилизаторов с оральными контрацептивами, уменьшается концентрация в крови и снижается эффективность оральных контрацептивов — повышается риск возникновения беременности. Одновременно замедляется биотрансформация транквилизаторов и повышается их содержание в крови за счет связывания синтетическими эстрогенами цитохромов P-450, участвующих в метаболизме транквилизаторов. По этой же причине снижается активность кортикостероидов, противосудорожных средств (дифенина) и непрямых антикоагулянтов (кумаринов) при их совместном приеме с транквилизаторами. Противоязвенный препарат циметидин (тагамет), основными свойствами которого является угнетение секреции желудочного сока, связанного с блокадой  $H_2$ -рецепторов стенки желудка, подавляет активность

цитохрома Р-450 и других ферментов печени, обеспечивающих метаболизм многих лекарственных средств, в связи с чем повышается их токсичность и увеличивается возможность появления побочных эффектов. Циметидин (тагамет) замедляет метаболизм некоторых бензодиазепинов, подвергающихся гидроксильрованию и деалкилированию (диазепам, хлордиазепоксид, нитразепам, медазепам, альпразолам, триазолам) и увеличивает период их полусуществования, усиливая их основное терапевтическое действие и побочные эффекты. Тетурам замедляет метаболизм некоторых бензодиазепинов и усиливает их терапевтическое действие. Имеются указания, что тетурам замедляет экскрецию хлордиазепоксида.

Установлено, что при взаимодействии бензодиазепинов с сердечными гликозидами возрастает кардиотоксичность последних.

Транквилизаторы нельзя сочетать с антидепрессантами необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы. При сочетании транквилизаторов с алкоголем возможно резкое угнетение деятельности ЦНС с расстройством сознания, нарушением функции дыхания и кровообращения. Описаны случаи с летальным исходом.

Лекарственные взаимодействия транквилизаторов представлены в табл. 3.4.

*Таблица 3.4.*

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ**  
(по данным В.А. Райского, 1988; Я.Я. Балткайса, В.А. Фатеева, 1991;  
Ю.Б. Белоусова, В.С. Моисеева, В.К. Лепихина, 1993; 1997)

Препарат	Препарат с которым отмечено взаимодействие	Результат взаимодействия
Транквилизаторы бензодиазепиновые		
Всасывание	Антацидные препараты, холинолитики	Замедление всасывания бензодиазепинов из желудочно-кишечного тракта. Замедление быстроты начала их действия
Метаболизм	Дифенин, непрямые антикоагулянты, кортикостероиды	За счет индукции транквилизаторами микросомальных ферментов печени, ускоряется метаболизм перечисленных препаратов, снижается их концентрация в крови и уменьшаются клинические эффекты
	Оральные контрацептивы	Ускоряется метаболизм оральных контрацептивов, снижается их контрацепция в крови. Повышается риск возникновения беременности. Одновременно замедляется метаболизм транквилизаторов, увеличивается их период полусуществования и усиливается их основное действие и побочные эффекты

	Амитриптилин	Повышение концентрации амитриптилина в крови под влиянием диазепама за счет угнетения его метаболизма
	Циметидин, тетурам	Резкое угнетение метаболизма бензодиазепинов, подвергающихся гидроксилированию и деалкилированию (диазепам, хлордиазепоксид, нитразепам, медазепам, альпразолам, триазолам), усиление их основного действия и побочных эффектов. Фармакокинетика оксазепам и лоразепам не меняется
	Вальпроат натрия	Замедление метаболизма диазепама и увеличение его содержания в крови
Фармакодинамика	Алкоголь	Возможно резкое угнетение ЦНС с развитием тяжелых форм расстройств сознания, описаны летальные исходы
	Седативные, снотворные, нейролептики, антидепрессанты	Взаимное потенцирование седативного эффекта. Усиление угнетающего влияния на ЦНС
	Психостимуляторы	Антагонизм
	Наркотические анальгетики, центральные и местные анестетики, мышечные релаксанты	Потенцирование анальгетического эффекта, усиление и пролонгирование эффекта миорелаксантов
	Антипаркинсонические препараты	Повышение эффективности антипаркинсонических препаратов
	Холинолитики, ганглиоблокаторы, препараты с холинолитическим действием	Суммация холинолитического эффекта. При сочетании с амитриптилином за счет усиления холинолитического действия возможны делириозные расстройства сознания
	Адреномиметики, кортикостероиды	Антагонизм
	Антидепрессанты необратимые ингибиторы MAO	Несовместимость
	Антигистаминные препараты	Усиление седативного и холинолитического действия
	Фенамин	Увеличение под действием бензодиазепинов двигательной активности и стереотипий
	Сердечные гликозиды	Возрастание под влиянием бензодиазепинов кардиотоксичности сердечных гликозидов
Сукцинилхолин	Увеличение под влиянием бензодиазепинов нервно-мышечной блокады	



### **3.4. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ**

**Психические побочные эффекты.** Транквилизаторы редко вызывают серьезные психические побочные эффекты. Основные психические побочные эффекты транквилизаторов обусловлены их фармакологическими свойствами. Наиболее часто транквилизаторы вызывают явления гиперседации, проявляющиеся утренней и дневной сонливостью, заторможенностью, замедлением психического реагирования, нарушением памяти, недостаточности концентрации внимания [Александровский Ю.А., 1973].

Явления гиперседации наблюдаются при лечении транквилизаторами с выраженными тормозными (седативными) свойствами и длительным периодом полусуществования, приводящими (при повторных введениях) к кумуляции. Наиболее чувствительны к лечению транквилизаторами пожилые люди и больные с церебральной органической и сосудистой недостаточностью. У них высокие дозы транквилизаторов могут приводить к спутанности и делириозным расстройствам сознания, выраженной седации и миорелаксации.

В редких случаях (при применении транквилизаторов) могут возникать непредсказуемые и парадоксальные реакции в виде усиления тревоги, страха, раздражительности, бессонницы, двигательного беспокойства. Парадоксальные реакции наблюдаются у 0,5-0,7% больных, получающих транквилизаторы. Механизм их возникновения остается до конца не ясен, хотя есть предположение, что они могут быть связаны с понижением обмена серотонина, который играет роль тормозящего нейромедиатора [Kostowski W., 1988]. Как парадоксальную реакцию можно расценивать и усиление депрессивной симптоматики в редких случаях наблюдающееся при применении транквилизаторов.

**Лечение.** При появлении гиперседации следует уменьшить дозу препарата или произвести замену на препарат с более коротким действием и менее выраженным седативным эффектом. Для купирования явлений гиперседации можно прибегнуть к назначению средств, оказывающих активирующее воздействие на ЦНС — ноотропила, кофеина, сиднокарба, применяемых в терапевтических дозах. При развитии парадоксальных реакций следует уменьшить дозу или полностью отменить транквилизаторы. Вместо них можно назначить антидепрессанты с седативным компонентом действия, не вызывающие выраженных побочных эффектов

(например, азафен, доксефин, миансерин, тразадон, коаксил и др.) или некоторые нейролептики (сонапакс, терален, хлорпро-тиксен).

**Неврологические побочные эффекты.** Неврологические побочные эффекты при применении транквилизаторов наблюдаются крайне редко. Наиболее характерным побочным действием является мышечная релаксация, выражающаяся в шаткости и неустойчивости походки. Иногда появляется нистагм, дрожание, дизартрия, нарушения фонации и глотания, связанные с релаксацией глотательных мышц, а также недержание кала и мочи при расслаблении мышечных сфинктеров. Эти явления возникают, как правило, при передозировке транквилизаторов у ослабленных больных пожилого и старческого возраста [Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С., 1988].

**Лечение.** Уменьшение дозировки транквилизаторов или их отмена. В тяжелых случаях применяют антихолинэстеразные препараты – прозерин 1 мл 0,05% раствора подкожно 1-2 раза в день. Положительный эффект может оказать назначение ноотропила внутрь или внутривенно капельно в среднетерапевтических дозах.

**Соматические побочные эффекты.** Транквилизаторы, как правило, не вызывают побочные эффекты со стороны соматического состояния. Влияние на сердечно-сосудистую систему наблюдается обычно при внутримышечном и особенно внутривенном введении диазепама и проявляется в замедлении сердечного ритма, незначительном понижении АД и уменьшении сократительной активности миокарда. На ЭКГ при парантеральном введении диазепама могут возникать: синусовая аритмия, смещение интервала S-T, уменьшение амплитуды положительных и появление отрицательных зубцов Т. Чаще эти нарушения отмечаются у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [Райский В.А. и др., 1972; Лебедева Р.Н. и др., 1973; Granata A., Broussard G., 1968; Shaller K., 1973 и др.].

При внутривенном струйном вливании седуксена описаны случаи остановки дыхания [Kirchmair W., Drexel H., 1983].

Желудочно-кишечные расстройства могут проявляться запорами из-за способности некоторых транквилизаторов (особенно диазепама) замедлять перистальтику кишечника. Помимо этого транквилизаторы снижают секрецию и кислотность желудочного сока, понижают аппетит. По всей видимости, эти эффекты связаны со слабой холинолитической активностью некоторых транквилизаторов [Машковский М.Д., 1993]. При внутримышечном

назначении диазепама возможно появление икоты. При применении зопиклона (имована) наиболее частым побочным эффектом является ощущение умеренного горького или металлического вкуса во рту. Реже может отмечаться тошнота и крайне редко рвота [Справочник Видаль, 1995].

**Влияние на функцию печени.** Поражения печени при приеме транквилизаторов представляют большую редкость. Имеются единичные описания появления холестатической желтухи и повреждения паренхимы печени на фоне лечения хлордиазепоксидом (элениумом) и диазепамом (реланиумом).

**Изменения со стороны крови** крайне редки. При лечении мепробаматом описаны случаи апластической анемии, тромбоцитопении, агранулоцитоз, лимфоцитоз с эозинофилией. Единичные наблюдения изменения крови описаны при лечении хлордиазепоксидом, диазепамом, однако, при этом больные принимали и другие препараты, в том числе условно гемотоксичные [Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С., 1988]. Хотя изменения со стороны крови крайне редки и не представляют серьезной угрозы, при их возникновении необходима отмена препаратов.

**Метаболические и гормональные нарушения.** Во время лечения транквилизаторами может наблюдаться снижение массы тела в результате уменьшения аппетита и мышечной активности. В редких случаях может наблюдаться гипергликемия и глюкозурия, однако эти симптомы не имеют существенного значения и бензодиазепины, в основном, могут применяться у больных страдающих сахарным диабетом и другими эндокринными заболеваниями. Бензодиазепины могут незначительно усиливать выделение пролактина, что связано с угнетением дофаминергической передачи в гипофизе и гипоталамусе [Kostowski W., 1988]. На фоне лечения транквилизаторами может отмечаться снижение либидо и задержка эякуляции.

**Аллергические реакции.** Транквилизаторы, как и любые другие препараты, могут вызывать аллергические реакции, хотя их появление бывает крайне редким. Среди аллергических реакций может наблюдаться крапивница, аллергический отек, эритема, экзема, сверхчувствительность к свету, приступы бронхиальной астмы.

**Лечение.** При развитии аллергических реакций следует отменить препарат, назначить антигистаминные средства (супрастин, тавегил, димедрол, задитен, диазолин и др.). При тяжелых аллергических реакциях показано применение глюкокортикоидов, проведение плазмафереза.

### **3.5. СОВРЕМЕННЫЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ И ПРОБЛЕМА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ**

Отмена психотропных средств после длительного применения может приводить к развитию своеобразных психических и соматических нарушений, расцениваемых как проявление лекарственной зависимости. Лекарственная зависимость может развиваться к различным классам психотропных средств (гипнотикам, транквилизаторам, психостимуляторам, антипаркинсоническим корректорам). Лекарственную зависимость следует отличать от обостренных психопатологической симптоматики, наступающих после отмены психотропных препаратов и обусловленных недостаточно стойким эффектом терапии.

Термин «лекарственная зависимость» (drug dependence) был предложен в 50-х годах N. Eddy и соавт. взамен термина «наркомания». По мнению авторов, термин «лекарственная зависимость» является наиболее приемлемым для характеристики состояния наркотической зависимости организма от используемых наркотических и не относящихся к «классическим» наркотическим веществ. Таким образом, термин «лекарственная зависимость» объединяет все формы злоупотребления лекарственными препаратами.

Согласно дефиниции, данной в 16-м докладе (1969) Комитета экспертов ВОЗ по лекарственным средствам, вызывающим зависимость, под лекарственной зависимостью подразумевается «психическое», а иногда и «физическое» состояние, характеризующееся настоятельной потребностью в постоянном или периодическом возобновлении приема определенного лекарственного средства для того, чтобы испытать его действие на психику или чтобы избежать неприятных симптомов, обусловленных прекращением приема этого средства. Принято различать психическую и физическую зависимость.

Под психической зависимостью N. Eddy и соавт. (1965) предлагают понимать состояние, при котором лекарственное средство вызывает чувство удовлетворения или психического подъема и которое требует периодически возобновляемого или постоянного введения лекарственных средств для того, чтобы испытать удовольствие или избежать дискомфорта. Под физической зависимостью понимается адаптивное состояние, которое проявляется интенсивными физическими расстройствами и возникает при прекращении введения соответствующего лекарственного средства. Эти расстройства, обозначаемые как абстинентный

синдром, представляют собой комплекс специфических психических и физических нарушений или симптомов, которые характерны для действия каждого вида наркотика или вещества, вызывающего токсикоманию.

Продолжительное применение больших доз транквилизаторов может приводить к развитию психической и физической зависимости. По сравнению с барбитуратами у транквилизаторов эта способность выражена в значительно меньшей степени. Довольно часто привыкание отмечается к мепротану, диазепаму, хлордиазепоксиду, нитразепаму, а также тазепаму, медазепаму [Энтин Г.М., Крылов Е.Н., 1994]. Опасность привыкания при длительном и неосмотрительном применении транквилизаторов возрастает — клоназепам < оксазепам < темазепам < хлордиазепоксид < нитразепам < диазепам [Вельбель Л., 1984]. Из гипнотиков наиболее сильную зависимость вызывает реладорм. Злоупотребление транквилизаторами чаще наблюдается у больных хроническим алкоголизмом и склонных к токсикомании. У больных алкоголизмом может быстро развиваться привыкание и болезненное пристрастие к транквилизаторам, обусловленное эйфоризирующим эффектом больших доз транквилизаторов и перекрестной толерантностью, вследствие которой алкоголики принимают большие дозы этих препаратов [Найденова Н.Г., 1983]. Транквилизаторы могут приниматься вместе со спиртными напитками для усиления опьяняющего эффекта.

• При двойном слепом исследовании оценки «лекарственного предпочтения» у здоровых лиц и больных тревожными расстройствами и у токсикоманов и наркоманов оказалось, что здоровые лица и больные тревожными расстройствами не сочли бензодиазепины более привлекательными, чем плацебо. Токсикоманы и наркоманы находили бензодиазепины привлекательнее плацебо. Седативный эффект транквилизаторов может оказаться нежелательным как здоровым лицам, так и больным с тревожными расстройствами. Наркоманам и токсикоманам он обычно нравится и они стремятся к его достижению [Мак Глинн Т.Д., Меткалфа Г.Л., 1989]. Толерантность к седативному действию транквилизаторов развивается достаточно быстро, в то время как к анксиолитическому действию не возникает [Rickels K. et al., 1983, Uhlenhuth E., 1988]. Поэтому больные с тревожными расстройствами не стремятся наращивать дозы препаратов. Дозы транквилизаторов у токсикоманов достигают 10-25 кратной, т.е. 100-250 мг/сут [Еникеева Д.Д., 1980].

С целью профилактики лекарственной зависимости транквилизаторы и гипнотики должны назначаться короткими (менее одного месяца) курсами.

При некоторых состояниях у больных с хронической тревогой может быть показано их долговременное назначение. При длительном лечении бензодиазепинами следует периодически оценивать безопасность, эффективность и обоснованность проводимой терапии. Безопасность и клиническая обоснованность длительной терапии транквилизаторами может быть оценена при помощи анкеты, предложенной P. Du Pont (1986). С целью избежания рецидива тревожных расстройств и развития синдрома отмены рекомендуется отмену препаратов проводить постепенно, снижая дозу в течение 2-6 нед, а в отдельных случаях и дольше (до 12 нед).

Симптоматика отмены может возникать при резком прекращении приема транквилизаторов длительного, среднего и короткого действия [Rickels K. et al., 1986; Salzman C. et al., 1987]. В целом абстинентный синдром при злоупотреблении транквилизаторами протекает значительно легче, чем при злоупотреблении барбитуратами и психостимуляторами. В большинстве случаев синдром отмены развивается между 2-10-м днем после прекращения приема препаратов и характеризуется соматоневрологическими и психическими нарушениями. Отмечается бледность, гипергидроз, расширение зрачков с вялой реакцией на свет, неприятные ощущения в животе, повышение мышечного тонуса и АД, тахикардия. В тяжелых случаях, при употреблении высоких доз препаратов, возможно развитие судорожных припадков. Изменения в психическом статусе характеризуются раздражительностью, злобностью, агрессивностью, бессонницей, депрессией. При многолетнем злоупотреблении транквилизаторами отмечается формирование органического психосиндрома.

Лечение. При злоупотреблении большими дозами транквилизаторов лечение проводится в стационаре. Рекомендуется постепенное, но более быстрое, по сравнению с барбитуратами, снижение доз препаратов — в течение 5-7 дней. Для купирования абстинентных явлений используются пирроксан и бутироксан, детоксикационная терапия с введением внутривенно капельно растворов глюкозы, сульфата магния, хлорида и глюконата кальция. В схему терапии включают кордиамин, кофеин, большие дозы витаминов группы В и С, кокарбоксылазу. С целью седации и для коррекции расстройств сна назначаются нейролептики — аминазин или галоперидол внутримышечно с последующим

переходом на прием внутрь [Найденова Н.Г., 1983]. Рекомендуются также антидепрессанты (амитриптилин, азафен, пиразидол), ноотропы, не высокие дозы инсулина 16-24 ЕД подкожно [Энтин Г.М., Крылов Е.Н., 1994]. При болях в суставах и мышцах назначаются ненаркотические анальгетики (анальгин, парацетамол, бутадиион и др.), папаверин, баралгин, теплые ванны, физиотерапевтические процедуры, массаж.

**Анкета оценки безопасности и обоснованности длительной терапии бензодиазепинами**

(цит. по Т.Д. Мак Глинн, Г.Л. Меткалфа, 1989)

**1. Оценка адекватности проводимой терапии.**

Оправдывают ли существующие психические нарушения продолжающуюся терапию бензодиазепинами?

да (оправдывает)                       нет (не оправдывает)

Улучшилось ли психическое состояние больного на фоне терапии бензодиазепинами?

да (улучшилось)                       нет (не улучшилось)

**2. Соблюдение рекомендованной врачом схемы терапии.**

Соблюдает ли больной рекомендуемые дозировки и продолжительность курса терапии?

да (соблюдает)                       нет (не соблюдает)

Избегает ли больной приема других, предписанных ему психотропных препаратов?

да (не избегает)                       нет (избегает)

**3. Признаки токсикомании.**

Наблюдались ли у больного какие-либо признаки злоупотребления транквилизаторами, сопровождающиеся интоксикацией или нарушением сознания, связанные с приемом бензодиазепинов или их комбинации с другими средствами?

да (не наблюдались)                       нет (наблюдались)

4. Объективная оценка ответственного члена семьи, который в состоянии независимо оценить характер употребления или возможное злоупотребление больным бензодиазепинов.

Подтверждает ли ответственный член семьи, что прием бензодиазепинов не создал никаких проблем и больному стало лучше в процессе терапии?

да (подтверждает)                       нет (не подтверждает)

Внимание: любое «нет» в этих ответах является сигналом бедствия и может указывать на необходимость прекращения терапии бензодиазепинами.

При ответах «да» на все вопросы, прием бензодиазепинов безопасен.



## **4.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ**

### **4.1.1. Механизм действия и классификация антидепрессантов**

Общим свойством для всех антидепрессантов является их тимоаналептическое действие, т.е. способность оказывать влияние на патологически сниженное настроение. Антидепрессанты не обладают эйфоризирующим эффектом и не вызывают повышение настроения у лиц не страдающих депрессией.

**Нейрохимические механизмы действия антидепрессантов** остаются недостаточно изученными. Одна из наиболее распространенных гипотез объясняет развитие депрессии дефицитом моноаминов в ЦНС [Schildkraut J., 1965; McClure D., 197; Segal et al., 1974; Heninger G.R., Charney D.S., 1987, и др.]. Известно, что вещества, снижающие моноаминергическую передачу, такие как резерпин и альфаметилтирозин, вызывают депрессию, в то время как классические антидепрессанты ингибиторы моноаминоксидазы и обратного захвата моноаминов (норадреналина, серотонина, дофамина) повышают общую моноаминергическую активность в ЦНС и оказывают антидепрессивный эффект. Так называемая моноаминовая гипотеза, объясняющая развитие депрессии дефицитом моноаминов в ЦНС, основывается на непосредственном быстром нейрохимическом эффекте антидепрессантов. В тоже время хорошо известно, что их клинический эффект обнаруживается не сразу, а постепенно, как правило, через 1-3 нед с момента начала терапии.

В последнее время считается, что в основе механизма действия антидепрессантов лежит комплекс адаптивных реакций на уровне различных нейромедиаторных и рецепторных систем мозга, с постепенным изменением в процессе терапии функциональной активности постсинаптических нейрональных рецепторов. Особое значение отводится влиянию антидепрессантов на адренергические и 5-НТ серотонинергические рецепторы. Обнаружено, что в процессе длительной терапии антидепрессантами происходит уменьшение плотности и функциональной активности постсинаптических бета-адренорецепторов и серотониновых рецепторов типа 2 в коре головного мозга, гиперчувствительность

альфа-1-адренорецепторов и снижение чувствительности альфа-2-адренорецепторов, а также изменение активности циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), участвующего в регуляции обменных процессов на рецепторном уровне. Эти изменения коррелируют с эффектом терапии [Каплан Г.И., Седок Б.Дж., 1994; Banerjee S. et al., 1997; Peroutka S., Snyder S., 1980; Brunello N. et al., 1988; 1991; Leonard V., 1991; 1993, и др.]. Сходные изменения на рецепторном уровне обнаруживаются при проведении ЭСТ, которая, как известно, является одним из эффективных методов лечения депрессии, что говорит об общих нейрохимических механизмах реализации антидепрессивного эффекта [Каплан Г.И., Седок Б.Дж., 1994; Leger V. et al., 1992].

Кроме того большинство антидепрессантов способны непосредственно связываться с постсинаптической мембраной нейрональных рецепторов, препятствуя действию нейромедиаторов и оказывая тем самым прямое действие.

Разные антидепрессанты по-разному влияют на моноаминергические структуры и обладают различными фармакодинамическими характеристиками. По механизму действия все антидепрессанты могут быть разделены на 2 основные группы: 1-я – антидепрессанты-ингибиторы моноаминоксидазы необратимого и обратимого действия; 2-я – антидепрессанты-ингибиторы нейронального захвата моноаминов неизбирательного и избирательного действия. Выделяют также антидепрессанты с другим или еще до конца не известным механизмом действия (табл. 4.1).

Антидепрессанты – фенелзин (нардил), транилципромин (трансамин), ниаламид (нуредаль) обладают способностью необратимо ингибировать моноаминоксидазу (МАО)-фермент, вызывающий окислительное дезаминирование и инактивацию моноаминов (норадреналина, дофамина, серотонина) – основных нейромедиаторов, способствующих передаче нервного возбуждения в ЦНС. Ингибирование МАО приводит к накоплению моноаминов и усилению их активирующего влияния. Выделяют два типа фермента МАО – тип А и тип Б. МАО типа А активирует большей частью дезаминирование норадреналина, адреналина, дофамина, а МАО типа Б – дезаминирование фенилэтиламина и некоторых других аминов. Антидепрессанты необратимые ингибиторы МАО оказывают влияние на два типа фермента одновременно. При их применении наблюдается большое количество побочных эффектов, так как препараты этой группы полностью разрушают МАО и для ресинтеза фермента требуется не менее

2 нед. Они назначаются в основном при резистентности к другим антидепрессантам.

Таблица 4.1.

### ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

(составлена на основании принципа классификации,  
предложенного М. Д. Машковским, 1993)

I. Антидепрессанты – ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)		
А. Ингибиторы МАО необратимого действия	Б. Ингибиторы МАО обратимого действия	
Фенелзин (нардил) Транилципромин (трансамин) Ниаламид (нуредаль)	1. Избирательные ингибиторы МАО типа А Пиразидол Моклобемид (аурорикс) Тетриндол Бефол и др	2. Неизбирательные ингибиторы МАО типа А и Б Инказан Индопан Сиднофен и др
II. Антидепрессанты – ингибиторы нейронального захвата моноаминов		
А. Неизбирательные ингибиторы нейронального захвата моноаминов*	Б. Избирательные ингибиторы нейронального захвата моноаминов	
Препараты трициклической структуры: Имипрамин (мелипрамин) Дезипрамин (петилил) Кломипрамин (анафранил) Амитриптилин (триптизол) Азафен Тримипрамин (герфонал) Доксепин (синекван) и др Препараты тетрациклической структуры: Мапротилин (людиомил) Миансерин (леривон) Миртазапин (ремерон) Амоксапин и др.	1. Избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина Тразадон (триттико) Циталопрам (ципрамил) Сертралин (золофт) Флуоксетин (прозак) Флувоксамин (феварин) Пароксетин (паксил)	2. Избирательные ингибиторы обратного захвата дофамина** Аминептин Бупропион Номифензин
III. Антидепрессанты с другими механизмами действия различных химических групп.		
1. Тианептин (коаксил)*** и др		

Примечание:

\* Антидепрессанты этой группы ингибируют обратный захват разных нейромедиаторных аминов (норадреналина, дофамина, серотонина). Вместе с тем различные препараты относительно избирательно (неравномерно) ингибируют захват различных моноаминов.

\*\* Препараты – избирательные ингибиторы обратного захвата дофамина цитируются по С.Н. Мосолову (1995).

\*\*\* В отличие от серотонинергических антидепрессантов, тианептин (коаксил) не угнетает, а наоборот повышает обратный захват серотонина пресинаптической мембраной нейронов коры головного мозга и гиппокампа.

Существует большая группа антидепрессантов, оказывающих обратимое ингибирующее воздействие на МАО типа А или одновременно на два типа А и Б. К числу таких препаратов относятся: пиразидол, моклобемид, тетриндол, бифол, инказан, индопан, сиднофен. Это препараты умеренной тимоаналептической активности с преобладанием активирующего действия, они не вызывают развития серьезных побочных эффектов и осложнений, характерных для антидепрессантов необратимых ингибиторов МАО.

Другая группа антидепрессантов стимулирует моноаминергическую активность коры головного мозга за счет торможения обратного захвата моноаминов. При этом различают препараты, которые избирательно и неизбирательно угнетают обратный захват моноаминов. К группе препаратов неизбирательно угнетающих обратимый захват моноаминов относятся: трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин и др.) и антидепрессанты тетрациклической структуры (мапротилин, миансерин, амоксапин и др.). Антидепрессанты этой группы ингибируют обратимый захват разных нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, серотонина). Вместе с тем различные препараты относительно избирательно ингибируют захват разных моноаминов. Например, дезипрамин, мапротилин, нортриптилин более активно тормозят захват норадреналина; амитриптилин, имипрамин, доксепин тормозят преимущественно захват норадреналина и серотонина, а кломипрамин в 5 раз сильнее блокирует обратимый захват серотонина, чем норадреналина [Машковский М.Д., 1993, Мосолов С.Н., 1995].

Достижением последних лет явилось создание нового поколения антидепрессантов избирательно ингибирующих обратный захват серотонина (флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам, тразадон). Эти препараты (при достаточно выраженном тимоаналептическом действии) не вызывают холинолитических, кардиотоксических и других побочных эффектов, характерных для классических трициклических антидепрессантов, что значительно расширяет возможности их применения.

Поскольку развитие побочных эффектов напрямую зависит от фармакодинамических характеристик препаратов, то современные научные разработки нейрофармакологических средств вообще и антидепрессантов в частности идут по двум основным направлениям: 1) получение препаратов с узким избирательным механизмом действия, например, избирательно воздействующих на отдельные подтипы серотониновых рецепторов; 2) создание препаратов с

широким диапазоном нейрофармакологической активности, но оказывающих избирательное воздействие на те мозговые структуры, влияние на которые приводит к положительному терапевтическому действию, но не вызывает развития побочных эффектов и осложнений.

#### **4.1.2. Клиническое применение антидепрессантов**

Основными показаниями к назначению антидепрессантов (тимоаналептиков) являются депрессивные расстройства в рамках циклотимии, маниакально-депрессивного психоза (аффективные расстройства настроения по критериям МКБ-10), шизоаффективного расстройства, шизофрении, органических заболеваний ЦНС, а также психогенно и соматогенно обусловленные депрессии.

Согласно отчету Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) депрессией страдают 200 миллионов человек в мире и с каждым годом это число больных увеличивается. Поэтому антидепрессанты являются наиболее широко применяемым классом психотропных средств, уступающим по частоте назначения пожалуй только транквилизаторам.

В последние годы показания к назначению антидепрессантов значительно расширились. Их стали успешно применять при обсессивно-фобических расстройствах, панических атаках и социальной фобии, у больных с хроническим болевым синдромом, нервной анорексией и булимией, в комплексной терапии алкоголизма и наркомании, при соматоформных расстройствах и ряде других патологических состояний [Каплан Г.И., Седок Б.Дж., 1994; Мосолов С.Н., 1995].

**Выбор антидепрессанта, тактика и стратегия тимоаналептической терапии прежде всего зависят от клинических особенностей депрессивного синдрома.** В настоящее время наибольшее распространение получила психофармакологическая концепция лечения депрессий Р. Kielholz (1965, 1979). Согласно этой концепции антидепрессанты-стимуляторы назначаются при заторможенных апато-динамических депрессиях, а при тревожно-ажитированных депрессиях антидепрессанты-седатики. В клинической практике такой подход представляется несколько ограниченным, поскольку может быть применен только при четко очерченных полярных состояниях, протекающих или с выраженной тревогой или с выраженной заторможенностью.

**КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И  
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АНТИДЕПРЕССАНТОВ**  
(по данным литературы и собственного опыта применения препаратов)

Название препарата	Стимулирующее действие	Седативное действие	Тимоаналептическое действие
Антидепрессанты со стимулирующим действием			
Фенелзин* (нардил)	+++++	-	+++
Транилципромин* (трансамин)	++++	-	+++
Ниаламид* (нуредаль)	++++	-	+++
Сиднофен	++++	-	++
Индопан	++++	-	++
Дезипрамин (петилил)	+++	-	+++
Имипрамин (мелипрамин)	+++	+	++++
Нортриптилин	++	+	+++
Флуоксетин** (прозак)	++	+	+++
Моклобемид *** (аурорикс)	++	+-	++
Бефол***	++	+-	++
Инказан***	++	+-	++
Тетриндол***	++	+-	++
Антидепрессанты со сбалансированным действием			
Пиразидол	++	++	+++
Кломипрамин (анафранил)	++	++	+++++
Циталопрам (ципрамил)	+	+	+++
Сертралин** (золофт)	+	+	+++
Пароксетин** (паксил)	+	+	+++
Тианептин (коаксил)	+	+	+++
Мапротилин (людиомил)	++	+++	++++
Флувоксамин** (феварин)	+	++	+++
Антидепрессанты с седативным действием			
Тразадон** (триттико)	-	++	+++
Азафен***	-	++	+++
Миансерин*** (леривон)	-	+++	+++
Доксепин *** (синекван)	-	+++	++
Амитриптилин (триптизол)	-	++++	++++
Тримипрамин (герфонал)	-	+++++	+++

Примечание:

\* Антидепрессанты – необратимые ингибиторы МАО

\*\* Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

\*\*\* Так называемые малые антидепрессанты. Эти препараты лишены выраженных побочных эффектов и обладают умеренной тимоаналептической активностью. Показанием к их назначению являются неглубокие

депрессии циклотимического уровня и атипичные невротические депрессии. Препараты ингибиторы МАО обратимого действия: бифол, инказан, индопан, тетриндол в настоящее время сняты с производства. Знаком (+) обозначена примерная выраженность эффекта при применении препарата в среднетерапевтической дозе, знаком (-) отсутствие эффекта.

При депрессивных синдромах с полиморфной структурой аффективных расстройств, при которых апатия, тоска, тревога, деперсонализация и другая депрессивная симптоматика сосуществует вместе и неравномерно меняет свою интенсивность в течение времени, показаны антидепрессанты сбалансированного или широкого спектра действия, равномерно влияющие на различные симптомы депрессивного синдрома. При подобного рода депрессивных состояниях возможно одновременное назначение антидепрессантов седативного и стимулирующего действия. Наиболее частой комбинацией является сочетание мелипрамина и amitриптилина. Первый препарат назначается утром и днем, второй вечером.

А. Б. Смудевич (1983) рекомендует назначать антидепрессанты широкого спектра со сбалансированным действием при следующих состояниях: 1) сочетание в клинической картине неоднородных аффективных расстройств (например, апатии и тревоги); 2) сочетание аффективных расстройств с нарушениями других психопатологических регистров (навязчивостями, сенестопатиями и др.); 3) при изменчивости и неустойчивости симптоматики с частой сменой эпизодов улучшения и эксацербации депрессивных явлений.

**Важное значение при выборе антидепрессанта имеет глубина депрессивного аффекта.** Принято выделять тяжелые депрессии с психотическими симптомами и без них, с достаточно выраженной глубиной измененного аффекта, и депрессии умеренной и легкой выраженности — невротические или циклотимические. При глубоких депрессиях показано назначение антидепрессантов с выраженным тимоаналептическим действием, так называемых больших антидепрессантов (амитриптилина, мелипрамина, кломипрамина, мапротилина), которые являются «эталонными» по отношению к антидепрессантам нового поколения и прежде всего — к серотонинергическим антидепрессантам.

При неглубоких депрессиях, депрессиях циклотимического уровня могут применяться антидепрессанты с меньшей тимоаналептической активностью, так называемые малые антидепрессанты, преимущество которых является хорошая переносимость и меньшая выраженность побочных эффектов. К их числу относятся: азафен, доксепин, миансерин, тразадон, коаксил, моклобемид и др.).

**Лечение больных депрессиями существенно зависит от нозологии.** При лечении психогенных депрессий помимо антидепрессантов назначаются транквилизаторы, препараты нейрометаболического действия, адаптогены [Корнетов Н.А., 1993], ведущую роль играет психотерапия [Kielholz P., 1965]. В лечении соматогенных депрессий основной акцент делается на лечение соматической патологии, антидепрессанты и психотерапия играют при этом вспомогательную роль, и назначаются симптоматически. Длительная терапия антидепрессантами, часто в сочетании с нейрореплептиками, показана при лечении депрессивных и депрессивно-бредовых состояний у больных маниакально-депрессивным психозом, шизофренией и шизоаффективным расстройством.

В последнее время появились данные об эффективности применения антидепрессантов с определенными нейрорхимическими свойствами при лечении нарушений не депрессивного характера.

Высокая эффективность антидепрессантов обратимых и необратимых ингибиторов МАО (моклобемида, фенелзина) обнаружена при лечении социальной фобии [Монтгомери Д.Н., 1998; Levin A., Liebowitz M., 1987; Versioni M. et al., 1992; Bissesse J., 1994].

Для лечения панического расстройства используются мелипрамин, кломипрамин, ингибиторы монооксидазы необратимого действия (фенелзин) и антидепрессанты избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина [Калинин В.В., Максимова М.А., 1993; Аведисова А.С., 1997; Sheehan D., 1984; Charney D. et al., 1986; Marks I., 1987 и др.].

Обсессивно-компульсивные расстройства достаточно хорошо реагируют на антидепрессанты с высокой серотонинергической активностью — кломипрамин и избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина — флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам [Montgomery S.A., 1996; Fineberg N., 1996 и др.]. При булимическом неврозе эффективным оказалось применение флуоксетина. Имипрамин (мелипрамин) с успехом применяется при энурезе, нервной анорексии [Каплан Г.И., Седок Б.Дж., 1994]. Антидепрессанты в сочетании с транквилизаторами и нейрореплептиками успешно применяют при хронических болевых синдромах. Имеются указания о применении антидепрессантов в клинике внутренних болезней при лечении синдрома раздражения толстого кишечника, пептической язве, астме, нейродермите, вегетодиэнцефальных кризах [Райский В.А., 1988; Мосолов С.Н., 1995].

**Общими противопоказаниями** для назначения антидепрессантов являются острые и хронические заболевания печени и почек



с нарушениями их функции, острые инфекционные заболевания, тяжелые заболевания органов кроветворения, острый инфаркт миокарда, нарушения сердечной проводимости, сердечно-легочная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения, расстройства сознания любой этиологии, алкогольная и наркотическая интоксикации, а также повышенная чувствительность к антидепрессантам.

Трициклические антидепрессанты из-за выраженного холинолитического действия противопоказаны больным с кишечной непроходимостью, атонией кишечника и мочевого пузыря, аденомой предстательной железы и закрытоугольной глаукомой, а также при тиреотоксикозе, активной форме туберкулеза легких, сахарном диабете в стадии декомпенсации, гипертонической болезни III стадии. С осторожностью их следует применять при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Большинство трициклических антидепрессантов и особенно amitriptilin, mелипрамин, кломипрамин, доксепин, дезипрамин могут вызывать нарушения сердечной проводимости, в связи с чем у больных сердечно-сосудистой патологией их применение должно быть ограниченным.

Поскольку ряд антидепрессантов (мапротилин, тримипрамин, имипрамин, кломипрамин) понижают порог судорожной активности, их следует назначать с осторожностью больным с повышенной судорожной готовностью. Исключение составляет amitriptilin, который может использоваться в комбинации с противоэпилептическими препаратами при лечении больных эпилепсией [Вольф М.Ш., 1991].

Из-за возможного негативного влияния на развитие плода применения практически всех антидепрессантов следует избегать в период беременности и особенно в первые ее 3 мес. Следует также отказаться от приема антидепрессантов в период лактации, так как сами препараты и их активные метаболиты попадают в молоко кормящей матери и могут оказывать отрицательное влияние на новорожденного.

## **4.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ**

**Лекарственные взаимодействия трициклических и тетрациклических антидепрессантов.** К препаратам этой группы относятся — amitriptilin, имипрамин, кломипрамин, дезипрамин, миансерин,

тримипрамин, мапротилин, и др. Три- и тетрациклические антидепрессанты могут сочетаться с нейрорептиками, транквилизаторами, нормотимиками и другими антидепрессантами аналогичной химической группы.

При сочетании антидепрессантов с нейрорептиками и транквилизаторами происходит усиление седативного эффекта препаратов и их угнетающего влияния на ЦНС, потенцируются холинергические эффекты. При этом замедляется метаболизм препаратов и повышается их концентрация в крови. При сочетании антидепрессантов с карбамазепином за счет индукции карбамазепином микросомальных печеночных ферментов происходит более быстрая биотрансформация антидепрессантов и уменьшение их концентрации в плазме крови. При сочетании с ноотропами (пирацетамом) возможно усиление тимоаналептического эффекта и уменьшение нежелательных побочных эффектов трициклических антидепрессантов [Машковский М.Д. и др., 1989]. Уменьшение побочного эффекта трициклических и тетрациклических антидепрессантов наблюдается при их сочетании с витамином В<sub>6</sub> [Балткайс Я.Я., Фатеев В.А., 1991].

Три- и тетрациклические антидепрессанты уменьшают антигипертензивные эффекты гипотензивных средств и в некоторых случаях могут приводить к парадоксальным реакциям и повышению АД. Они в 2-10 раз потенцируют прессорные эффекты симпатомиметиков прямого действия — норадреналина, адреналина, мезатона и могут вызывать при сочетанном применении тяжелые осложнения в виде гипертонического криза с кровоизлиянием в мозг [Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С., 1988].

Три- и тетрациклические антидепрессанты замедляют метаболизм антикоагулянтов непрямого действия (неодикумарина, фенилина и др.). Оральные контрацептивы, противовоспалительные препараты (салицилаты, амидопирин, бутадиион), циметидин, изониазид угнетают биотрансформацию антидепрессантов, повышают их концентрацию в крови и усиливают их основное действие и побочные эффекты.

Трициклические антидепрессанты обладают хинидино-подобным и кардиотоксическим эффектом. Поэтому при их сочетании с антиаритмическими препаратами (хинидином, новокаином, аймалином, верапамилем), сердечными гликозидами и бета-адреноблокаторами возможно усиление кардиотоксического и отрицательного инотропного действия последних [Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К., 1993; 1997].

**Лекарственные взаимодействия антидепрессантов необратимых ингибиторов моноаминоксидазы (МАО).** К числу этих препаратов относятся фенелзин, транилципромин (трансамин), ниламид (нуредаль). В связи с большим количеством побочных эффектов и неблагоприятным взаимодействием с рядом лекарственных средств и определенными пищевыми продуктами, антидепрессанты этой группы имеют ограниченное применение и, в основном, назначаются при резистентности к другим препаратам.

При сочетании необратимых ингибиторов МАО с нейролептиками и транквилизаторами, за счет резкого угнетения метаболизма препаратов повышается их концентрация в крови, что приводит к развитию тяжелых побочных эффектов. Поэтому сочетать необратимые ингибиторы МАО с нейролептиками и транквилизаторами не рекомендуется. При сочетании необратимых ингибиторов МАО с карбамазепином возможно появление нежелательных побочных эффектов. Не рекомендуется сочетать необратимые ингибиторы МАО с антидепрессантами избирательными ингибиторами обратного захвата серотонина и кломипрамином из-за развития серотониновой гиперстимуляции и «**серотонинового синдрома**», клинически проявляющегося тревогой, желудочно-кишечными расстройствами, мышечным гипертонусом с миоклоническими подергиваниями, гипертермией, тахикардией, колебанием АД, спутанностью сознания [Sternbach H., 1991; Ames D., Wirsching W.C., 1993; Lane R., Fischler B., 1995].

Нельзя назначать необратимые ингибиторы МАО вместе с трициклическими антидепрессантами из-за риска развития гипертонического криза, повышения внутриглазного давления, стенокардии. При назначении трициклических антидепрессантов необходим 2-3-х недельный перерыв после последнего приема необратимых ингибиторов МАО. Этот период нужен для ресинтеза фермента моноаминоксидазы. При резистентных депрессиях допускается возможность присоединения к трициклическим антидепрессантам (за исключением кломипрамина и имипрамина) необратимых ингибиторов МАО, при соблюдении соответствующих правил: 1) присоединять ингибиторы МАО к трициклическим антидепрессантам, а не наоборот; 2) назначать умеренные дозы препаратов; 3) соблюдать диету (исключить продукты, содержащие тирамин); 4) осуществлять постоянный контроль за состоянием больных [Балткайс Я.Я., Фатеев В.А., 1991; Schmauss M. et al., 1988; Schmauss M., Meller I., 1989]. Наиболее эффективным является сочетание амитриптилина с транилципромином (Schmauss M. et al., 1988).

**Необратимые ингибиторы МАО несовместимы с некоторыми пищевыми продуктами, содержащими тирамин.** Поэтому при лечении этими препаратами должна соблюдаться особая диета. Из пищевого рациона исключаются копчености, сыр, кефир, сметана, кофе, шоколад, дрожжи, бобовые, пиво, красное вино, консервированные финики, бананы, авокадо, говяжья и куриная печень. Нельзя назначать необратимые ингибиторы МАО вместе с симпатомиметиками (адреналином, мезатоном, эфедрином, нафтизином, изадрином), аналептиками (лобелином, цититоном, бемигридом). При совместном назначении указанных выше пищевых продуктов и лекарственных средств с необратимыми ингибиторами МАО отмечается развитие гипертонического криза, острое повышение внутриглазного давления, приступы стенокардии, сердечные аритмии, гипертермия, судороги и другие тяжелые расстройства.

**Тираминовые реакции** можно купировать назначением блокаторов кальциевых каналов — нифедипина (коринфара), 10-20 мг сублингвально. Подобно другим антагонистам ионов кальция нифедипин расширяет коронарные и периферические сосуды, оказывает отрицательное инотропное действие и успешно купирует гипертонический криз и приступы стенокардии. Альфа-адреноблокаторы уменьшают гипертензию, наблюдаемую при совместном назначении необратимых ингибиторов МАО с некоторыми пищевыми продуктами и лекарственными препаратами [Балткайс Я.Я., Фатеев В.А., 1991]. При развитии гипертонического криза может назначаться тропафен 0,5-1 мл 1% и 2% раствора внутримышечно или подкожно, бутироксан 1-2 мл 1% раствора внутримышечно или подкожно; в тяжелых случаях фентоламин вводится внутривенно — 10 мг в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида (скорость введения 1,3 мг/мин или внутривенно капельно по 10 мг/ч) [Машковский М.Д., 1993]. При тяжелом гипертоническом кризе возможно также применение ганглиоблокаторов — пентамина (0,5-1,0 мл 5% раствора внутримышечно).

Сочетанное применение необратимых ингибиторов МАО с наркотическими анальгетиками, центральными анестетиками, барбитуратами, алкоголем приводит к развитию гипотонии, угнетению дыхания, тяжелым расстройствам сознания. При сочетании необратимых ингибиторов МАО с оральными контрацептивами усиливается гепатотоксичность последних. Необратимые ингибиторы МАО потенцируют холинолитические эффекты антихолинергических средств и антипаркинсонических корректоров. При

сочетании с гормонами щитовидной железы усиливаются нежелательные эффекты необратимых ингибиторов МАО из-за повышения чувствительности адренорецепторов к адреномиметикам. Необратимые ингибиторы МАО потенцируют гипогликемические эффекты инсулина и антидиабетических препаратов, усиливают гипотензивные и мочегонные эффекты диуретиков. Нельзя сочетать ингибиторы МАО с леводопой из-за опасности серьезных осложнений.

**Лекарственные взаимодействия антидепрессантов обратимых ингибиторов МАО.** К антидепрессантам обратимым ингибиторам МАО относятся: моклобимид, пиразидол, бифол, тетриндол и др. Эти препараты, в отличие от антидепрессантов ингибиторов МАО необратимого действия, лишены серьезных побочных эффектов и не обладают неблагоприятными взаимодействиями с пищевыми продуктами и большинством лекарственных средств.

Обратимые ингибиторы МАО не рекомендуется назначать с трициклическими антидепрессантами и особенно с имипрамином и кломипрамином, а также антидепрессантами, избирательно угнетающими обратный захват серотонина, из-за возможного развития неблагоприятных эффектов, связанных с серотониновой гиперактивностью. Назначать эти антидепрессанты можно сразу после отмены обратимых ингибиторов МАО.

При сочетании обратимых ингибиторов МАО с вазопрессорными аминами, продуктами, содержащими тирамин, гормонами щитовидной железы возможно повышение АД. Нельзя сочетать антидепрессанты обратимые ингибиторы МАО с необратимыми ингибиторами МАО. При сочетании с декстрометорфаном (лекарственным препаратом, применяемым при простудных заболеваниях) возможны токсические реакции со стороны ЦНС. Циметидин замедляет метаболизм антидепрессантов и повышает их концентрацию в крови.

**Лекарственные взаимодействия антидепрессантов, избирательно ингибирующих обратный захват серотонина.** К препаратам этой группы относятся: флуоксетин (прозак), флувоксамин (феварин), пароксетин (паксил), сертралин (золофт) и циталопрам (ципрамил).

Благодаря избирательности фармакологического действия, ингибиторы обратного поглощения серотонина меньше взаимодействуют на фармакодинамическом уровне с другими препаратами, чем ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты. Известно, что фармакодинамические взаимодействия появляются

тогда, когда механизм действия одного препарата пересекается с механизмом действия другого. Поэтому, чем на большее число рецепторов и нейротрансмитерных систем влияет препарат, тем выше вероятность фармакодинамического взаимодействия. Тем не менее фармакодинамические взаимодействия могут наблюдаться и при применении антидепрессантов избирательно ингибирующих обратный захват серотонина. Эти препараты нельзя сочетать друг с другом, а также с антидепрессантами обратимыми и необратимыми ингибиторами МАО, кломипрамином, L-триптофаном и рядом других серотонинергических препаратов из-за развития серотониновой гиперстимуляции и «серотонинового синдрома», проявляющегося гипертермией, спутанностью сознания, повышением рефлексов, миоклонусом, желудочно-кишечными расстройствами. При сочетании антидепрессантов этой группы с солями лития возможно усиление серотонинергических побочных эффектов, усиление побочных эффектов солей лития и изменение концентрации лития в крови. При совместном назначении серотонинергических антидепрессантов с седативными и снотворными препаратами, алкоголем возможно усиление угнетающего влияния последних на ЦНС с развитием нежелательных эффектов. Фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин усиливают метаболизм антидепрессантов и снижают их содержание в крови и клиническую эффективность. Циметидин, наоборот, угнетает метаболизм серотонинергических антидепрессантов, повышает их содержание в плазме крови и усиливает их основное действие и побочные эффекты.

Антидепрессанты, избирательно ингибирующие обратный захват серотонина, в основном, метаболизируются в печени. Разные препараты этой группы оказывают различное ингибирующее влияние на систему печеночных ферментов микросомального окисления цитохромов Р-450. Флуоксетин является самым активным и мощным ингибитором цитохрома Р-450IID6 и Р-450IIA3/4 и может также влиять на цитохромы Р-450IIC19 и Р-450IIC9/10. Вследствие длительного периода полувыведения препарата и его активного метаболита, ингибирующее влияние на ферменты микросомального окисления может сохраняться в течение многих недель после отмены флуоксетина. Пароксетин также сильно угнетает активность цитохрома Р-450IID6. Флувоксамин сильно угнетает активность цитохрома Р-450IA2 и Р-450IIC19 и умеренно — Р-450IIA3/4. В отличие от вышеуказанных препаратов сертралин и циталопрам в терапевтических дозах слабо угнетают

активность цитохрома P-450IID6, и не вызывают существенного угнетения других изоферментов. Поэтому фармакокинетические взаимодействия у этих препаратов выражены минимально [Lane R., 1996]. Большинство психотропных средств и лекарственных препаратов также метаболизируются через систему различных цитохромов P-450 (табл. 1.4). Одновременное назначение нескольких препаратов, метаболизирующихся одним и тем же изоферментом в результате конкурентного ингибирования ферментов микросомального окисления, может приводить к замедлению биотрансформации лекарственных средств, увеличению их концентрации в крови и усилению основного действия и побочных эффектов.

В последнее время появились сообщения о возможности комбинации серотонинергических антидепрессантов с другими психотропными препаратами — солями лития, трициклическими антидепрессантами, транквилизаторами (буспироном и клоназепамом) для повышения эффективности терапии [Stokes P., Holtz A., 1997]. При сочетании серотонинергических антидепрессантов с солями лития, обладающими серотонинергической активностью, возрастает риск усиления побочных эффектов препаратов (особенно у больных пожилого возраста). Поскольку, при присоединении трициклических антидепрессантов к серотонинергическим антидепрессантам, концентрация первых в плазме крови может значительно возрасти, во избежание развития побочных эффектов трициклические антидепрессанты назначаются только в низких дозах (например, 50 мг/сут мелипрамина или амитриптилина).

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ**  
 (по данным В.А. Райского, 1988; Я.Я. Балткайса, В.А. Фатеева, 1991;  
 Ю.Б. Белоусова, В.С. Моисеева, В.К. Лепихина, 1993; 1997;  
 R. Lane, V. Fishler, 1995; R. Lane, 1996)

Препарат	Препарат с которым отмечено взаимодействие	Результат взаимодействия
Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, мелипрамин, кломипрамин, дезипрамин, тримипрамин и др.)		
Метаболизм	Нейролептики	Замедление метаболизма нейролептиков и антидепрессантов, усиление их клинических эффектов и побочного действия
	Транквилизаторы	Замедление метаболизма транквилизаторов с усилением их основного и побочного действия
	Антидепрессанты селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Замедление метаболизма некоторых трициклических антидепрессантов и повышение их концентрации в крови. Замедляется метаболизм и серотонинергетических антидепрессантов
	Противосудорожные препараты: фенитоин, карбамазепин, и др.	Усиление метаболизма трициклических антидепрессантов и снижение их концентрации в крови
	Вальпроат натрия	Замедление метаболизма трициклических антидепрессантов и усиление их основного действия и побочных эффектов
	Барбитураты	Усиление метаболизма трициклических антидепрессантов и снижение их концентрации в крови
	Соли лития	Задержка мочеиспускания за счет холинолитического эффекта трициклических антидепрессантов и повышение содержания лития в крови
	Оральные контрацептивы и эстрогенные препараты	Замедление метаболизма трициклических антидепрессантов, повышение их концентрации в крови, усиление основного действия и побочных эффектов
	Фенамин	Подавление метаболизма фенамина и повышение его концентрации в крови
	Фуразолидон	Описаны случаи возникновения острого психоза при сочетании амитриптилина с фуразолидоном. Нарушение метаболизма фуразолидона с блокадой печеночных ферментов



	Непрямые антикоагулянты (кумарины)	Подавление метаболизма антикоагулянтов и усиление их действия
	Циметидин	Замедление метаболизма трициклических антидепрессантов, усиление их основного действия и побочных эффектов
	Противовоспалительные препараты: салицилаты, амидопирин, бутадион	Повышение (под влиянием противовоспалительных препаратов) концентрации трициклических антидепрессантов в крови, усиление их основного действия и побочных эффектов. Описан летальный исход после приема высокой дозы аспирина на фоне лечения мелипрамином
Выделение	Соли лития	Замедление выделения солей лития, повышение их концентрации в крови, возможно появление токсических эффектов
Фармакодинамика	Нейролептики, транквилизаторы, наркотические анальгетики, центральные и местные анестетики	Усиление седативного и угнетающего действия нейролептиков, транквилизаторов, наркотических анальгетиков на ЦНС. Потенцирование анальгетического эффекта
	Психостимуляторы	Усиление психостимулирующего действия фенамина и тимоаналептического эффекта антидепрессантов. Периферические симпатомиметические эффекты фенамина ослабляются
	Препараты с холинолитической активностью (антихолинэргические средства, антигистаминные препараты, антипаркинсонические корректоры, некоторые нейролептики, транквилизаторы)	Суммирование холинолитического действия. При сочетании с нейролептиками, антипаркинсоническими корректорами за счет усиления центрального и периферического холинолитического действия возможно развитие делирия (тимонейролептического синдрома)
	Антихолинэстеразные препараты: прозерин, галантамин, физостигмин и др.	Двусторонний антагонизм. Снижается миотонический эффект антихолинэстеразных препаратов. Токсические явления, наблюдаемые при передозировке трициклических антидепрессантов устраняются при помощи антихолинэстеразных средств (центральные эффекты - галантамином и физостигмином, периферические - прозеринном)
	Антиаритмические препараты: хинидин, новокаинамид, верапамил, аймалин. Сердечные гликозиды: дигоксин и др.	Трициклические антидепрессанты обладают хинидино-подобным действием и могут усиливать кардиотоксическое и отрицательное иотропное действие антиаритмических средств и сердечных гликозидов

Противоэпилептические препараты: фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин и др.	Под влиянием трициклических антидепрессантов (особенно мелипрамина) готовность к судорожным реакциям повышается, что может потребовать увеличения дозы противоэпилептических средств. Возможно усиление угнетающего действия препаратов на ЦНС. Однако, имеются указания на усиление терапевтического эффекта противосудорожных средств при их сочетании с амитриптилином
Антидепрессанты необратимые ингибиторы МАО: фенелзин, транилципрамин, ниаламид	Из-за развития серьезных осложнений сочетать не рекомендуется. Имеются данные о возможности присоединения ингибиторов МАО к трициклическим антидепрессантам (за исключением мелипрамина) у больных с резистентными депрессиями при соблюдении некоторых условий
Адреномиметики	Повышение прессорной активности адреномиметиков
Витамин В <sub>6</sub>	Уменьшение побочных эффектов антидепрессантов
Гипотензивные средства: клофелин, октадин, метилдофа, резерпин	Уменьшение гипотензивного эффекта. Возможны парадоксальные эффекты в виде повышения АД. Усиление седативного эффекта
Диуретики	Увеличение секреции антидиуретического гормона с развитием гипергидропексического синдрома (сонливость, вялость, головная боль, анорексия, рвота и др.). Антигипертензивный эффект диуретиков может усиливаться
Периферические вазодилататоры: гидралазин, диазоксид, миноксидил, нитропруссид натрия	Усиление тахикардии, развитие артериальной гипотензии
Бета-адреноблокаторы	Возможно усиление отрицательного инотропного действия бета-адреноблокаторов. Уменьшение тахикардии, вызываемой трициклическими антидепрессантами. Усиление угнетающего действия на ЦНС и седативного эффекта трициклических антидепрессантов
Гормоны щитовидной железы	Усиление адренергических эффектов, возможно развитие аритмии, приступов стенокардии
Ноотропы	Усиление тимоаналептического действия и уменьшение побочных эффектов трициклических антидепрессантов. Возможно усиление тревоги

	Тетурам, цикофосфан	Возможны токсические реакции
Тетрациклические антидепрессанты - мапротилин (людиомил), мiansерин (лери-вон), амоксапин и др.		
Метаболизм	Противосудорожные препараты: барбитураты, фенитоин, карбамазепин	Усиление метаболизма антидепрессантов, снижение их концентрации в крови и уменьшение антидепрессивной активности. Возможно повышение содержания фенитоина в крови и усиление его побочного действия
	Транквилизаторы, бета-адреноблокаторы	Замедление метаболизма антидепрессантов и бета-адреноблокаторов и повышение их концентрации в крови
Фармакодинамика	Алкоголь, седативные снотворные препараты	Усиление угнетающего влияния на ЦНС, потенцирование седативного действия
	Адренотиметики	Усиление прессорного эффекта симпатотиметиков
	Антихолинергические препараты, леводопа	Усиление действия антихолинергических препаратов и леводопы
	Гипотензивные средства: октадин, резерпин, метилдопа	Ослабление антигипертензивного действия и усиление угнетающего влияния на ЦНС
	Противосудорожные препараты	Ослабление эффекта противосудорожных средств, так как людиомил понижает порог судорожной активности
Антидепрессанты необратимые ингибиторы MAO: фенелзин, транилципромин, ниаламид		
Метаболизм	Нейролептики, бензодиазепины, антигистаминные препараты	Угнетение под влиянием ингибиторов MAO метаболизма препаратов с усилением их действия и развитием тяжелых побочных эффектов
Фармакодинамика	Наркотические анальгетики, центральные анестетики, барбитураты, алкоголь	Сочетание с этими препаратами может вызывать гипотонию, токсические явления, коматозные состояния, угнетение дыхания, гипертермию, судороги
	Гипотензивные препараты	Парадоксальный эффект с повышением АД

Бета-адреноблокаторы	Опасность развития гипертонического криза
Адреномиметики, продукты, содержащие тирамин, analeптики: лобелин, цититон, бемигрид	При сочетании с этими препаратами возможно развитие гипертонического криза, повышение внутричерепного давления, сердечные аритмии, стенокардия, судороги. Описаны случаи с летальным исходом. Опасность осложнений сохраняется 2 нед
Оральные контрацептивы	Повышение гепатотоксичности оральных контрацептивов
Антихолинергические средства, антипаркинсонические корректоры	Потенцирование холинолитического действия, возможно развитие делирия
Гормоны щитовидной железы	Усиление нежелательных эффектов ингибиторов МАО за счет повышения чувствительности адренорецепторов к адреномиметикам
Карбамазепин	При сочетанном применении возможно появление токсических эффектов. Сочетать не рекомендуется
Антидепрессанты ингибиторы МАО необратимого действия	Два антидепрессанта ингибитора МАО нельзя назначать одновременно. Между их последовательным применением должен соблюдаться интервал в 2 нед
Трициклические и тетрациклические антидепрессанты	Из-за развития побочных эффектов сочетать не рекомендуется. Необходим 2-3-х недельный перерыв после последнего приема ингибиторов МАО. При резистентных депрессиях возможно присоединение к трициклическим антидепрессантам (за исключением кломипрамина, имипрамина) ингибиторов МАО, при соблюдении соответствующих правил
Антидепрессанты избирательно ингибирующие обратный захват серотонина, кломипрамин	Сочетать нельзя из-за развития тяжелого осложнения "серотонинового синдрома"
Инсулин и антидиабетические препараты	Потенцирование гипогликемического действия инсулина и антидиабетических препаратов
Диуретики	Потенцирование гипотензивного и мочегонного эффекта диуретиков
Леводопа	Сочетать противопоказано из-за развития опасных осложнений
Анорексигенные вещества: дезопимон, фепранон	Комбинация нерациональная из-за развития побочных эффектов

Антидепрессанты обратимые ингибиторы МАО (моклобемид, пиразидол и др.)		
Метаболизм	Циметидин	Замедление метаболизма антидепрессантов с усилением их основного действия и побочных эффектов
Фармакодинамика	Адреномиметики, продукты, содержащие тирамин	Усиление вазопрессорного эффекта
	Гормоны щитовидной железы	Возможно развитие гипертонии
	Кломипрамин, серотонинергические антидепрессанты	Возможно появление симптомов свидетельствующих о серотонинергической гиперактивности (гипертермия, спутанность сознания, повышение рефлексов, миоклонус)
	Трициклические антидепрессанты	Совместное назначение не рекомендуется из-за возможности развития неблагоприятных эффектов. Назначать трициклические антидепрессанты можно сразу после отмены обратимых ингибиторов МАО
	Антидепрессанты необратимые ингибиторы МАО	Совместное назначение не рекомендуется из-за возможности развития неблагоприятных эффектов. Необратимые ингибиторы МАО можно назначать сразу после отмены обратимых ингибиторов МАО
	Декстраметорфан (лекарственное средство, применяющееся при простудных заболеваниях)	Сочетать нельзя из-за возможности токсических реакций со стороны ЦНС
Антидепрессанты ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам)		
Метаболизм	Противосудорожные препараты: фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин	Усиление метаболизма антидепрессантов, повышение их концентрации в крови с усилением их основного действия и побочных эффектов
	Циметидин	Угнетение метаболизма антидепрессантов, повышение их концентрации в крови с усилением их основного действия и побочных эффектов

Фармакодинамика	Антидепрессанты необратимые ингибиторы МАО, L-триптофан, декстраметафан	Сочетать нельзя из-за развития тяжелого осложнения - "серотонинового синдрома". После приема ингибиторов МАО назначать серотонинергические антидепрессанты можно через 2 нед. После приема флуоксетина назначать ингибиторы МАО можно только через 5 нед
	Антидепрессанты обратимые ингибиторы МАО	Сочетать следует с осторожностью из-за возможности развития серотонинергической гиперстимуляции
	Соли лития	Усиление серотонинергических эффектов антидепрессантов. Усиление побочных эффектов солей лития и изменение их концентрации в крови
	Алкоголь, седативные и снотворные средства	Усиление угнетающего влияния седативных снотворных средств и алкоголя на ЦНС с развитием нежелательных эффектов
Лекарственные взаимодействия отдельных серотонинергических антидепрессантов на уровне метаболизма		
Пароксетин (паксил)	Вальпроат натрия	Замедление метаболизма пароксетина и повышение его концентрации в крови
	Трициклические антидепрессанты, нейролептики	Замедление метаболизма трициклических антидепрессантов и некоторых нейролептиков (пимозид, этаперазин и др.) и повышение их концентрации в крови с возможным усилением их побочного действия
Флувоксамин (феварин)	Нейролептики производные бутирофенона	Замедление метаболизма галоперидола и увеличение его концентрации в крови в 2 раза. Одновременно увеличивается концентрация флувоксамина в 2-10 раз
	Клозапин (лепонекс)	Угнетение метаболизма клозепина и повышение его концентрации в крови
	Трициклические антидепрессанты	Замедление метаболизма некоторых трициклических антидепрессантов, возможно значительное повышение их концентрации в крови и развитие токсических явлений
	Бета-адреноблокаторы, теofilлин, кофеин, альпразолам, карбамазепин	Замедление (под влиянием флувоксамина) биотрансформации этих веществ с повышением их концентрации в крови и возможным развитием токсических явлений
Флуоксетин (прозак)	Антибиотики-макролиды: эритромицин, кларитромицин и др.	Замедление метаболизма флуоксетина и повышение его концентрации в крови с возможным развитием токсических явлений

	Трициклические антидепрессанты, тразадон, альпразолам, карбамазепин, вальпроат натрия, бета-адреноблокаторы	Замедление метаболизма указанных препаратов под влиянием флуоксетина. Возможно значительное повышение их концентрации в крови с развитием токсических явлений
Сертралин (золот)	Трициклические антидепрессанты: имипрамин, дезипрамин	Замедление метаболизма дезипрамина и увеличение его концентрации в крови на 50 %
	Диазепам, толбутамид	Снижение плазменного клиренса диазепам и толбутамида и незначительное повышение их концентрации в крови
	Соли лития	Усиление побочных эффектов солей лития. Влияние на концентрацию солей лития в крови не обнаружено

#### **4.3. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРИЦИКЛИЧЕСКИМИ И ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИМИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, доксепин, тримипрамин, дезипрамин, мапротилин и др.)**

В лечении депрессивных состояний различной природы наиболее часто используются трициклические и тетрациклические антидепрессанты. По данным разных авторов, выраженные побочные эффекты при лечении трициклическими антидепрессантами могут наблюдаться в 15-30% случаев, хотя некоторые исследователи считают, что эти цифры намного преувеличены [Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С., 1988]. Следует иметь в виду, что ряд нарушений соматического характера могут быть обусловлены симптомами основного заболевания и не являться побочными эффектами препаратов. Они исчезают по мере улучшения психического состояния больных и редукции депрессивной симптоматики. Наиболее часто побочные эффекты (при лечении антидепрессантами) возникают у больных с церебральной органической недостаточностью, у пожилых и ослабленных больных, у лиц с пониженным метаболизмом и при сочетании антидепрессантов с другими психотропными средствами – нейролептиками, транквилизаторами, потенцирующими эффекты друг друга.

**Психические побочные эффекты три- и тетрациклических антидепрессантов.** Одним из неблагоприятных действий три- и

тетрациклических антидепрессантов является их **седативный эффект**, сопровождающийся вялостью, повышенной сонливостью, снижением концентрации внимания и работоспособности. Наибольшими седативными свойствами обладают амитриптилин, тримипрамин, доксефин, миансерин. Имипрамин, амоксапин, нортриптилин, кломипрамин и мапротилин обладают слабым седативным действием и редко вызывают эффект гиперседации.

Другим нежелательным психическим побочным эффектом антидепрессантов является возможность **инверсии аффекта** с развитием **маниакальных состояний**. Подобный феномен отмечается наиболее часто при лечении антидепрессантами со стимулирующим компонентом действия – имипрамином, кломипрамином, дезипрамином, нортриптилином и др. у больных с биполярными аффективными расстройствами.

Назначение антидепрессантов с преобладающим стимулирующим компонентом действия у больных шизофренией может приводить к обострению тревоги, бредовой и галлюцинаторной симптоматики, а при суицидальных тенденциях способствовать, за счет уменьшения моторной заторможенности и общей активизации, реализации суицида.

Профилактика и лечение описанных выше нарушений заключается в правильном подборе антидепрессанта с учетом особенностей его клинического действия (преобладание стимулирующего или седативного эффектов). У больных с биполярными расстройствами назначение антидепрессантов целесообразно комбинировать с нормотимиками (например, с карбамазепином), что может предотвратить инверсию аффекта. В случае эффекта гиперседации целесообразно уменьшить дозу препарата или назначить антидепрессант с менее выраженным седативным действием. Явления гиперседации уменьшаются при назначении пирацетама (ноотропила) в среднетерапевтических дозах.

Наиболее тяжелым осложнением терапии трициклическими антидепрессантами является развитие **делириозной симптоматики** (психофармакологического делирия), обусловленной центральной антихолинергической активностью этих препаратов. Делириозная симптоматика появляется, как правило, при применении высоких доз препаратов и в случаях их передозировки. У больных с церебральной органической недостаточностью, сосудистой патологией и у лиц пожилого и старческого возраста делириозные расстройства могут возникать и при применении антидепрессантов в среднетерапевтических дозах. Состояние характеризуется



спутанность сознания, дезориентировкой, появлением тревоги, зрительных галлюцинаций.

При сочетании антидепрессантов с нейролептиками и антипаркинсоническими корректорами происходит взаимное потенцирование действия препаратов и усиление их центральных и периферических холинолитических эффектов. В связи с этим риск развития психофармакологического делирия увеличивается.

И. Я. Гурович (1971) описал так называемый тимонейролептический синдром — осложнение, возникающее при проведении комбинированной терапии различными производными фенотиазина в сочетании с трициклическими антидепрессантами. Как правило «**тимонейролептический синдром**» развивается у психических больных позднего возраста. Состояние характеризуется экстрапирамидной симптоматикой и тяжелыми вегетососудистыми расстройствами. Обычно течение осложнения бывает затяжным, волнообразно усиливается и сопровождается тахикардией, колебанием АД с возможностью развития коллапса, спутанностью и делириозными расстройствами сознания. Вегетососудистая неустойчивость с общей слабостью и склонностью к коллапсам может сохраняться от 1 до 1,5 мес. Имеются указания на возможность смертельного исхода (Helmchen H., 1961).

Лечение психофармакологического делирия заключается в полной отмене антидепрессантов, нейролептиков и антипаркинсонических корректоров. Внутривенно капельно назначаются 5-10% раствор глюкозы 400-800 мл, физиологический раствор, гемодез 200-400 мл. В схему терапии включаются ноотропы (пирacetam 2,5-10 г внутривенно капельно), витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, С (внутримышечно), сульфат магния 10 мл 25% раствора (внутривенно). Центральные холинолитические эффекты купируются назначением 1-2 мл 0,1% раствора физостигмина или 0,5-1 мл 1% раствора галантамина (подкожно), периферические — 0,5-1 мл 0,05% раствора прозерина. При падении АД и коллапсе назначаются внутривенно капельно 400 мл раствора полиглюкина, 2 мл 20% раствора кофеина в сочетании с 20 мл 40% раствора глюкозы внутривенно, кордиамин 2 мл подкожно или внутримышечно. Трициклические антидепрессанты в 2-10 раз потенцируют пресорный эффект парентерально введенных симпатомиметиков прямого действия — норадреналина, адреналина, мезатона — и могут вызвать гипертонический криз, сопровождающийся потливостью, сильной головной болью. Поэтому применять их для повышения АД не рекомендуется. Психофармакологический делирий, как

правило, разрешается без последствий, «тимонейролептический синдром» — длительным периодом вегетососудистой неустойчивости. В ряде случаев, после купирования делирия отмечается астенизация, проявления психоорганического синдрома.

Профилактика психофармакологического делирия заключается в учете факторов, предрасполагающих к его развитию (органическая и сосудистая патология мозга, пожилой возраст, совместное назначение препаратов, обладающих центральной и периферической антихолинергической активностью). При лечении больных с церебральной органической недостаточностью, лиц пожилого и старческого возраста следует избегать назначения антидепрессантов с выраженным холинолитическим действием (табл. 4.4).

Таблица 4.4.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ  
ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ И ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ**  
(по данным N. Cassem, 1982; М.Д. Машковского, 1993 и  
собственного опыта применения препаратов)

Препараты	Ортостатическая гипотония (блокада альфа-адренорецепторов)	Антихолинергическое действие (блокада М-холинорецепторов)	Нарушение сердечной проводимости
Амитриптилин (триптизол)	++	++++	- +
Доксепин (синекван)	++	+++	+ -
Имипрамин (мелипрамин)	++	+++	+
Кломипрамин (анафранил)	++	+++	+
Тримипрамин (герфонал)	++	+++	+
Дезипрамин (петилил)	++	++	+
Мапротилин* (людиомил)	++	++	+
Миансерин* (лэрифон)	++	+ -	+ -
Амоксапин*	++	+ -	+
Азафен	-	+ -	-
Тианептин**(коаксил)	-	+	-

Примечание: \* антидепрессанты тетрациклической структуры;

\*\* атипичный антидепрессант трициклической структуры стимулирует обратный захват серотонина, не обладает выраженным альфа-адреноблокирующим холинолитическим и кардиотоксическим действием [Дробижев М.Ю. и др., 1998].

Знаком (+) обозначена примерная выраженность эффекта при применении препарата в среднетерапевтической дозе, знаком (-) отсутствие эффекта.

**Соматические побочные эффекты три- и тетрациклических антидепрессантов.** Три- и тетрациклические антидепрессанты обладают разной степени выраженности альфа-адреноблокирующей активностью и могут вызывать **ортостатическую гипотонию**, проявляющуюся слабостью, головокружением, обморочными состояниями. Наиболее часто ортостатическая гипотония (при лечении антидепрессантами) возникает у больных с сердечно-сосудистой патологией [Jefferson J., 1977]. Развитие тяжелой гипотензии является показанием для прекращения терапии антидепрессантами или замене одного препарата на другой, обладающий меньшей адреноблокирующей активностью и не вызывающий снижение АД. Для повышения АД используются кофеин 1-2 мл 20% раствора, кордиамин 2 мл подкожно или внутримышечно. Симпатомиметики (норадреналин, мезатон, адреналин) противопоказаны из-за их несовместимости с трициклическими антидепрессантами.

В некоторых случаях на фоне лечения антидепрессантами возможно повышение АД [Dunn F., 1982].

Три- и тетрациклические антидепрессанты обладают центральной и периферической антихолинергической активностью, которая выражена в разной степени у различных препаратов (табл. 4.4). Обычно **холинолитические побочные эффекты** наблюдаются при назначении препаратов в высоких дозах. Однако у пожилых больных, у больных с органической церебральной недостаточностью, сосудистой патологией, холинолитические эффекты могут возникать при применении антидепрессантов и в среднетерапевтических дозах. Холинолитические побочные эффекты три- и тетрациклических антидепрессантов характеризуются появлением сухости во рту, тахикардией, атонией кишечника и мочевого пузыря, приводящих к запорам и задержке мочеиспускания, нарушению аккомодации. Атония мочевого пузыря может сопровождаться спазмом его сфинктера. Редким осложнением является угнетение перистальтики кишечника с развитием паралитического илеуса.

**Лечение.** Как правило холинолитические побочные эффекты исчезают после уменьшения дозы препаратов. Периферические холинолитические эффекты купируются 0,5-1 мл 0,05% прозерина. При задержке мочи ставится грелка на область мочевого пузыря, в тяжелых случаях проводится катетеризация мочевого пузыря. При расстройствах мочеиспускания рекомендуется также назначение холиномиметических средств (карбахолин, ацеклидин), альфа-адреноблокаторов (пирроксана) и бета-адреноблокаторов (анаприлин, тразикор) в среднетерапевтических дозах

[Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С., 1988]. Для уменьшения сухости и других неприятных ощущений во рту рекомендуется сосание леденцов или жевательная резинка без сахара. Ноотропы и витамин В<sub>6</sub> уменьшают холинолитические эффекты антидепрессантов. У больных с повышенной чувствительностью следует назначать препараты не обладающие выраженным холинолитическим эффектом (табл. 4.4).

**Кардиотоксические побочные эффекты.** Трициклические антидепрессанты, назначаемые в высоких дозах, могут оказывать кардиотоксическое действие, вызывая нарушение сердечной проводимости и снижение сократительной способности миокарда у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. С нарушением сердечной проводимости связывают случаи внезапной смерти, описанные на фоне лечения трициклическими антидепрессантами [Robinson D., Barker E., 1976; Schwartz P., Wolf S., 1978]. В механизмах кардиотоксического действия значительная роль отводится хинидино-подобному эффекту трициклических антидепрессантов, отрицательному инотропному и хронотропному действию. Влияние антидепрессантов трициклической структуры на сердечную деятельность характеризуется нарушением ритма, замедлением атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. На электрокардиограмме это проявляется увеличением интервалов P-R, Q-T, комплекса QRS, блокадой предсердно-желудочкового пучка, суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолией, изменениями зубца Т [Cassem N., 1982; Glassman A., 1984 и др.]. В тоже время в ряде исследований, проведенных у больных ишемической болезнью сердца, при назначении amitriptyline и imipramine в среднетерапевтических дозах изменений на электрокардиограмме и обострения клинической симптоматики не наблюдалось [Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С., 1988]. Вместе с тем, у больных с сердечно-сосудистой патологией лечение трициклическими антидепрессантами следует проводить с осторожностью, не используя высоких доз, под контролем электрокардиограммы. Бета-адреноблокаторы (анаприлин, тразикор), назначаемые в невысоких дозах, могут уменьшать тахикардию, вызванную приемом антидепрессантов. Однако следует иметь в виду, что при сочетанном применении трициклических антидепрессантов с бета-адреноблокаторами возможно усиление отрицательного инотропного действия с уменьшением сократительной активности миокарда. Кроме того, бета-адреноблокаторы усиливают седативное действие трициклических антидепрессантов.

**Влияние три- и тетрациклических антидепрессантов на систему крови.** Лейкопения и эозинофилия являются крайне редкими осложнениями тимоаналептической терапии. Описаны отдельные случаи развития агранулоцитоза при лечении имипрамином в комбинации с другими лекарственными препаратами.

**Аллергические реакции.** Кожные аллергические реакции, а также гепатиты токсикоаллергического характера являются крайне редкими осложнениями терапии три- и тетрациклическими антидепрессантами и возникают у больных с повышенной чувствительностью к препаратам. Наиболее часто кожные аллергические реакции наблюдаются при лечении мапротилином (людиомилом). По данным Г.И. Каплан, Б.Д.Седок (1994) появление экзантематозной сыпи наблюдается у 4-5% больных, получающих лечение мапротилином.

**Обменно-эндокринные нарушения.** Наиболее часто при длительном приеме антидепрессантов три- и тетрациклической структуры наблюдается увеличение массы тела, что связано с блокадой гистаминовых рецепторов типа 2. Среди других обменно-эндокринных расстройств отмечаются нарушение секреции антидиуретического гормона, снижение либидо, нарушение эрекции, задержка эякуляции у мужчин, аноргазмия у женщин и крайне редко импотенция. Развитие нарушений половой функции при лечении три- и тетрациклическими антидепрессантами связывают с их холинолитической и адренолитической активностью. Эти расстройства в большинстве случаев исчезают после прекращения терапии [Deleo D., Magni G., 1984].

**Неврологические побочные эффекты.** Из неврологических побочных эффектов при лечении трициклическими антидепрессантами наиболее часто отмечается тремор, реже атаксия, миоклонические подергивания, парестезии. Тремор уменьшается при назначении бета-адреноблокаторов (анаприлина, тразикора). Тетрациклический антидепрессант амоксапин блокирует дофаминовые рецепторы в ЦНС и может вызывать экстрапирамидные нарушения.

#### **4.4. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ ДРУГИХ ГРУПП**

**Побочные эффекты при лечении антидепрессантами необратимыми ингибиторами МАО** (ниаламид, транилципромин, фенелзин). В отличие от три- и тетрациклических антидепрессантов

необратимые ингибиторы МАО из-за несовместимости со многими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами (см. лекарственные взаимодействия необратимых ингибиторов МАО) используются значительно реже, в основном при резистентности к другим препаратам. По данным Л. И. Спивак, В. А. Райского, Б. С. Виленского (1988) частота побочных эффектов при применении необратимых ингибиторов МАО (ниаламида, транилципромина, фенелзина) составляет от 11 до 27%. Побочный эффект зависит от дозировки и длительности терапии. У больных с сопутствующей соматической патологией (сердечно-сосудистые заболевания, туберкулез легких, опухолевый процесс) побочные эффекты возникают особенно часто.

Побочные эффекты антидепрессантов необратимых ингибиторов МАО сходны с побочными эффектами трициклических антидепрессантов. При лечении ингибиторами МАО (обычно при употреблении больших доз препаратов) может наблюдаться ортостатическая гипотония и головокружение. Развитие ортостатической гипотонии связывают со снижением активности нейротрансмиссии в симпатических ганглиях.

По данным В. А. Райского и соавт. (1977) внутривенное введение ниаламида вызывает умеренное снижение частоты сердечных сокращений. В единичных случаях может наблюдаться повышение АД на 20-30 мм рт. ст. При назначении препарата внутрь влияние на сердечный ритм не обнаруживается, при длительном применении отмечается тенденция к гипотонии.

При лечении необратимыми ингибиторами МАО возможно появление холинолитических эффектов — сухость во рту, нарушение перистальтики кишечника, приводящее к запорам, атония мочевого пузыря с расстройством мочеиспускания. За счет холинолитического действия может наблюдаться понижение эрекции и нарушение эякуляции у мужчин и аноргазмия у женщин (Каплан Г. И., Седок Б. Д., 1994).

К обменно-эндокринным нарушениям можно отнести прибавку в весе, появление отеков. Поражение печени и гематологические нарушения встречаются крайне редко. На фоне лечения ниаламидом возможно появление умеренно выраженной лейкопении.

Из неврологических нарушений наиболее характерно появление тремора интенционного характера. У больных органической и сосудистой патологией мозга может наблюдаться атаксия.

Необратимые ингибиторы МАО являются антидепрессантами с выраженным активирующим компонентом действия. В связи с

чем, их применение у больных эндогенными психозами может приводить к обострению психопатологической симптоматики с появлением бредовых и галлюцинаторных расстройств, аффекта страха, тревоги, нарушению сна, развитию маниакального состояния с инверсией аффекта.

Лечение побочных эффектов, возникающих при применении необратимых ингибиторов МАО, в целом не отличается от лечения побочных эффектов трициклических антидепрессантов, описанных выше.

При сочетании антидепрессантов необратимых ингибиторов МАО с рядом лекарственных препаратов и пищевых продуктов возможно развитие тяжелых осложнений (см. раздел 4.2.).

**Побочные эффекты при лечении антидепрессантами обратимыми ингибиторами МАО** (пиразидол, моклобемид, тетриндол, индопан, инкозан, сиднофен, бефол и др.). В отличие от необратимых ингибиторов МАО антидепрессанты обратимые ингибиторы МАО не обладают неблагоприятными взаимодействиями с рядом пищевых продуктов и большинством лекарственных средств. Поэтому при их применении не нужно соблюдать особой диеты. Эти препараты могут сочетаться с другими психотропными средствами, транквилизаторами и нейролептиками.

Антидепрессанты обратимые ингибиторы МАО обычно хорошо переносятся и лишены серьезных побочных эффектов. Вместе с тем, лечение этими антидепрессантами может сопровождаться нерезко выраженными холинолитическими проявлениями (сухостью во рту, тахикардией, нарушением аккомодации, желудочно-кишечными нарушениями). В редких случаях возможно появление головокружения, потливости, тремора рук. Как правило эти нарушения проходят после уменьшения дозы препаратов. Описаны также аллергические реакции (сыпь, зуд, крапивница). Следует иметь в виду, что некоторые побочные эффекты могут быть обусловлены симптомами основного заболевания и в большинстве случаев исчезают в процессе терапии по мере улучшения психического состояния больных.

В спектре психотропной активности антидепрессантов обратимых ингибиторов МАО преобладает стимулирующее действие. Поэтому они могут приводить к обострению продуктивной психопатологической симптоматики у больных эндогенными психозами и вызывать инверсию аффекта с развитием маниакального состояния.

**Побочные эффекты при лечении антидепрессантами, избирательно ингибирующими обратимый захват серотонина** (флуоксетин,

флувоксамин, циталопрам, сертралин, пароксетин). Антидепрессанты этой группы обладают минимально выраженными побочными эффектами. Они не оказывают заметного холинолитического и седативного действия, лишены адренолитической активности и кардиотоксических свойств, присущих трициклическим антидепрессантам [Мосолов С.Н., 1995]. Побочные эффекты, возникающие при лечении этими препаратами, в основном связаны с серотонинергической гиперактивностью и обнаруживаются редко. Известно, что серотонин является биогенным амином, образующимся в организме в результате гидроксирования аминокислоты L-триптофана. Серотониновые рецепторы содержатся в центральной и периферической нервной системе и в периферических тканях (гладкая мускулатура желудочно-кишечного тракта, стенок сосудов, бронхов и др.). С возбуждением серотониновых рецепторов в периферических тканях связаны желудочно-кишечные расстройства (диспептические явления, сухость во рту, потеря аппетита, диарея). Нарушения со стороны половой сферы характеризуются в основном задержкой эякуляции у мужчин и аноргазмией у женщин.

Возбуждение серотониновых рецепторов в центральной и периферической нервной системе может приводить к тремору дизартрии, гиперрефлексии, нарушению координации движений, акатизии, головной боли. Предполагается, что развитие тошноты и рвоты может быть обусловлено стимуляцией серотониновых рецепторов в области рвотного центра [Машковский М.Д., 1993].

Серотонинергические антидепрессанты (особенно флуоксетин) за счет стимулирующего компонента действия могут приводить к появлению тревоги, ажитации, бессоннице, вызывать инверсию аффекта с развитием маниакального состояния. В некоторых случаях (чаще при применении флувоксамина и пароксетина) возможно появление повышенной сонливости [Вовин Р.Я. и др., 1992; Калинин В.В., 1994; Мосолов С.Н., 1995; Справочник «Видаль», 1996-1999; Lipinski J. et al., 1989; Gommans H., 1990; Choov C., 1993; Ottevanger E., 1994; Wagner W. et al., 1994; 1996; Torres J. et al., 1996; Sciascio G. et al., 1996; Kolling P. et al., 1996, и др.].

Сравнительная характеристика побочных эффектов серотонинергических антидепрессантов представлена в табл. 4.5.

Редким, но опасным осложнением является **«серотониновый синдром»**, который может возникать при совместном назначении серотонинергических антидепрессантов и кломипрамина с ингибиторами МАО обратимого и необратимого действия, L-триптофаном, декстраметофаном и некоторыми другими серотонинергическими



препаратами, а также при одновременном назначении двух серотонинергических антидепрессантов.

«Серотониновый синдром» обусловлен гиперстимуляцией как центральных так и периферических серотониновых рецепторов и характеризуется на начальном этапе развития желудочно-кишечными расстройствами (тошнотой, рвотой, жидким стулом, болями в животе, метеоризмом) и появлением психомоторного возбуждения, тахикардии, гипертермии, мышечной ригидности, судорог, миоклонуса, гиперрефлексии, потливости, нарушения сознания от делирия до сопора и комы в развернутом периоде осложнения. Летальный исход может наступить от нарушения сердечной деятельности на фоне тяжелых расстройств сознания, гемодинамики и гомеостаза [Sternbach H., 1991; Ames D., Wirshing W., 1993; Lane R., Fischler B., 1995].

Таблица 4.5.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАИБОЛЕЕ ЧАСТО  
ОТМЕЧАЕМЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ  
СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ**

(по данным: Справочника Видаль 1996-1999; J. Lipinski и соавт., 1989; H. Gommans, 1990; C. Choov, 1993; E. Ottevanger, 1994; W. Wagner и соавт., 1994; 1996; S. Torres и соавт., 1996; G. Sciascio и соавт., 1996; P. Kolling и соавт., 1996)

	<b>Флувоксамин (феварин)</b>	<b>Флуоксетин (прозак)</b>	<b>Пароксетин (паксил)</b>	<b>Циталопрам (ципрамил)</b>	<b>Сертралин (золофт)</b>
Тошнота	+++	+++	+++	+++	+++
Диарея	+	++	+	+	+++
Снижение аппетита	+ / 0	+++	+ / 0	+ / 0	+
Запор	+	(+)	++	++	(+)
Бессонница	++	+++	++	+++	++ / +
Сонливость	+++	++	+++	++ / +	++ / +
Раздражительность	++	++	(+)	(+)	+
Тревога	+	++	(+)	(+)	(+)
Мания	(+)	++	+	(+)	(+)
Нарушения половой функции (снижение полового влечения), нарушение эякуляции, аноргазмия, нарушения менструального цикла)	(+)	+++	+++	++	+++ / +
Головная боль	++	++	+	+++	+++ / +

Тремор	++	++	+++	+++	++/(+)
Гипергидроз	+	++	+++	+++	++
Сухость во рту	++	++	++/(+)	+++	++
Кожная сыпь	(+)	++	(+)	(+)	(+)
Аллергические реакции	(+)/0	(+)	(+)	(+)	(+)/0
Экстрапирамидные расстройства (акатизия, дискинезия, паркинсонизм)	(+)	(+)	+	(+)	+
Гипонатриемия	(+)	+	+	(+)	+
Отеки	(+)	(+)	+	(+)	(+)
Судорожный синдром	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)/0

Примечание: +++ - часто встречающийся побочный эффект (частота до 15% и более)

++ - редко встречающийся побочный эффект (частота 2-7%)

+ - очень редко встречающийся побочный эффект (частота менее 2%)

(+) - возможный, но крайне редко встречающийся побочный эффект

0 - побочное действие не обнаружено.

**Лечение.** При «серотониновом синдроме» необходимо немедленное прекращение приема антидепрессантов. После отмены антидепрессантов обычно в течение 24 ч удается добиться улучшения состояния больных. При развитии «серотонинового синдрома» рекомендуется назначение антагонистов серотониновых рецепторов — метесергида и ципрогептадина, бета-адреноблокатора анаприлина, миорелаксанта дантролена. Для снижения мышечной ригидности и купирования судорог эффективно применение бензодиазепинов [Lane R., Fischler B., 1995]. Клиническая картина и характер возникающих нарушений при тяжелом течении «серотонинового синдрома» сходен с проявлениями злокачественного нейрорептического синдрома. Клиническое сходство этих двух тяжелых осложнений психофармакотерапии можно объяснить некоторыми общими механизмами их патогенеза. Исследования, проведенные нами в последние годы, обнаружили значительное повышение содержания серотонина в остром периоде злокачественного нейрорептического синдрома и снижение концентрации этого нейромедиатора после купирования осложнения. В связи с этим, при тяжелых формах «серотонинового синдрома» могут использоваться принципы интенсивной

терапии, описанные при лечении злокачественного нейролептического синдрома ( см. раздел 2.6.5).

Умеренно выраженные побочные эффекты, связанные с активацией периферических серотониновых рецепторов являются дозозависимыми и обычно исчезают после снижения дозы антидепрессантов. Они могут быть уменьшены назначением антигистаминных препаратов [Машковский М.Д., 1993]. Ряд антигистаминных препаратов (бикарфен, астемизол) обладают антисеротониновой активностью. Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея) могут быть устранены назначением домперидона (мотилиума), являющегося блокатором периферических дофаминовых и серотониновых рецепторов.

Вызванные серотонинергическими антидепрессантами нарушения половой функции могут быть быстро купированы назначением агониста дофаминовых рецепторов амантадина в суточной дозе 100-200 мг [Balogh S. et al., 1992]. Прием блокатора серотониновых рецепторов ципрогептадина в дозе 4-12 мг до половой близости является эффективным средством коррекции нарушений функций оргазма [Zajacka J. et al., 1991; Aizenberg D. et al., 1995].

Профилактика «серотонинового синдрома» заключается в соблюдении определенных правил при назначении серотонинергических антидепрессантов [Lane R., Fischler B., 1995]:

1) строгое соблюдение рекомендуемых дозировок и режима приема антидепрессантов;

2) недопустимость одновременного назначения серотонинергических антидепрессантов друг с другом, а также с кломипрамином, необратимыми и обратимыми ингибиторами MAO, L-триптофаном, декстраметафаном и другими серотонинергическими препаратами;

3) назначать серотонинергические антидепрессанты можно через 2 нед после отмены ингибиторов MAO необратимого действия и через 24 ч после отмены ингибиторов MAO обратимого действия;

4) лечение ингибиторами MAO можно начинать через 2 нед после отмены серотонинергических антидепрессантов и через 5 нед после отмены флуоксетина;

5) при переходе с флуоксетина на другой серотонинергический препарат необходим интервал не менее 2 нед (этот период может быть увеличен у больных пожилого возраста).

### **5.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОРМОТИМИКОВ**

К нормотимикам или тимоизолептикам относятся препараты, регулирующие аффективные (циркулярные) расстройства и оказывающие вторичное профилактическое действие при фазно- и приступообразно протекающих эндогенных психозах. Препараты этого класса психотропных средств при длительном непрерывном применении способны предотвращать развитие или значительно смягчать проявления аффективных (депрессивных и маниакальных) фаз и шизоаффективных (депрессивно-бредовых и маниакально-бредовых) приступов у больных с аффективными расстройствами (циклотимия, маниакально-депрессивный психоз), шизоаффективным психозом и приступообразно протекающей шизофренией.

Впервые нормотимические свойства были обнаружены у солей лития, которые, купируя маниакальное состояние и выравнивая настроение, при длительном применении предотвращали повторное развитие аффективных нарушений [Schou M. et al., 1954; Vaastup P., Schou M., 1967].

В последующем нормотимические свойства были выявлены у антиконвульсантов – карбамазепина [Okuma T. et al., 1973; 1979; 1981; Ballenger J., Post R., 1980], солей вальпроевой кислоты [Emrich H. et al., 1980]. В последнее время нормотимическое действие обнаружено у блокаторов кальциевых каналов – верапамила, нифедипина [Каплан Г.И., Седок Б.Д., 1994; Пантелеева Г.Л. и др., 1995; Снедкова Л.В., 1996].

Классификация препаратов с нормотимическим действием представлена на схеме 5.1.

**Нейрохимические механизмы** реализации нормотимического действия препаратов остаются неизученными. Установлено, что нормотимики затрагивают большинство нейромедиаторных систем мозга. Предполагается, что в развитии нормотимического эффекта разных препаратов лежат общие механизмы, связанные с тормозящим влиянием на дофаминергическую, ГАМК-ергическую и холинергическую системы в области диэнцефальных структур мозга, включая гипоталамус и лимбическую систему (Okuma T., 1991).

Действие нормотимиков в последнее время пытаются объяснить их способностью восстанавливать и синхронизировать биоло-

гические ритмы организма [Schou M., 1971], в том числе и циркадный ритм «сон-бодрствование», нарушенный у больных фазнопротекающими эндогенными психозами [Мосолов С.Н., 1992].

Схема 5.1.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ С НОРМОТИМИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Препараты солей лития	Противосудорожные средства	Блокаторы кальциевых каналов
Карбонат лития (микалит*, контемнол**) Оксибутират лития	Карбамазепин (финлепсин) Оксабазепин (трилептал) Вальпроат натрия (депакин) Клоназепам*** (антилепсин) Ламотриджин*** (ламиктал)	Верапамил Нифедипин

Примечание: \* Микалит - препарат, представляющий микрокапсулированный карбонат лития. Содержит 80% карбоната лития и 20% ацетата целлюлозы.  
 \*\* Контемнол - таблетки лития карбоната ретард по 500 мг  
 \*\*\* Обнаружена нормотимическая активность клоназепама и ламиктала без указания на профилактический эффект этих препаратов [Okuma T., 1991; Ahmed M., Morris R., 1997].

**Основными показаниями** для назначения препаратов с нормотимической активностью являются эндогенные психозы, протекающие в вид повторных аффективных фаз или шизоаффективных приступов. Препараты солей лития, вальпроевой кислоты, карбамазепин обладают антиманиакальным действием и используются не только в профилактических целях, но и в комплексном лечении маниакальных и маниакально-бредовых состояний у больных эндогенными психозами. Антиманиакальные свойства больше выражены у солей лития, по сравнению с карбамазепином и солями вальпроевой кислоты [Emrich H. et al., 1980].

Карбамазепин (помимо антиманиакальных свойств) обладает и антидепрессивным действием и может применяться в лечении депрессивного эпизода у больных биполярным аффективным расстройством, в комплексной терапии атипичных депрессий и дистимий [Ballenger J., 1988].

В отличие от карбамазепина, литий не обладает отчетливым антидепрессивным действием, но при добавлении к антидепрессантам усиливает их эффект. Назначение лития одновременно с антидепрессантами рекомендуется при резистентных депрессиях [Helmchen H., 1991]. Литий может также назначаться с целью

уменьшения аффективных проявлений — взрывчатости, агрессивности у больных эндогенными психозами, при декомпенсации психопатий, при наркоманиях и хроническом алкоголизме [Смулевич А. Б., 1983; Schou M., 1991].

J. Angst (1977) считает, что превентивную терапию литием следует начинать после второго приступа при биполярном течении заболевания и не ранее чем после третьего приступа при монополярном течении.

По данным А. Б. Смулевича (1988) эффективность солей лития тем выше, чем более типична и менее полиморфна картина приступа. Она мало связана с таким параметром, как моно- и биполярный характер течения аффективных приступов.

Согласно данным С. Н. Мосолова (1996) карбонат лития наиболее эффективен при биполярном течении маниакально-депрессивного психоза (биполярное аффективное расстройство по критериям МКБ-10) с классическими маниакальными и депрессивными фазами и отчетливыми интермиссиями, а также в случаях преобладания в клинической картине маниакальных состояний. В отличие от лития, карбамазепин более эффективен у больных с континуальным течением фазнопротекающих эндогенных психозов с преобладанием в клинической картине депрессивных состояний и расстройств шизоаффективного уровня. Вальпроат натрия так же обнаруживает большую эффективность при континуальном течении эндогенного заболевания, однако, в отличие от карбамазепина его эффективность выше в случаях преобладания в клинической картине маниакальных состояний.

Следует иметь в виду, что от 30 до 40% больных обнаруживают резистентность к профилактической терапии солями лития и карбамазепином. В случаях резистентности к терапии этими препаратами рекомендуется их сочетанное применение [Inoue K., 1981; Okuma T., 1991]. Дополнительное назначение карбамазепина приводит к терапевтическому эффекту у 65% больных, ранее резистентных к профилактической терапии солями лития [Fawcett J. et al., 1985].

## **5.2. МЕТОДИКА ТЕРАПИИ НОРМОТИМИКАМИ**

Лечение солями лития проводится под контролем его содержания в плазме крови. Лечебный эффект солей лития реализуется при наличии определенного количества препарата в крови. Концентрация лития в крови, при которой возникает профилактический

эффект, — 0,5-0,8 ммоль/л. При лечении маниакальных состояний концентрация препарата в крови должна быть выше и составляет в среднем 0,8-1,2 ммоль/л, но не должна превышать 1,5 ммоль/л [Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988].

Для профилактического курса карбонат лития назначают начиная с 0,3-0,6 г/сут, затем дозы повышают до 0,9-1,2 г/сут (3-4 таблетки в день). Следует внимательно следить за тем, чтобы концентрация препарата в крови была в пределах 0,5-0,8 ммоль/л. При увеличении концентрации следует уменьшить дозу препарата и подобрать такую дозировку, которая будет соответствовать необходимой концентрации лития в плазме крови. Пожилым людям в связи со снижением уровня клубочковой фильтрации для достижения необходимой концентрации препарата требуется применение значительно меньших доз чем молодым. При этом концентрация лития в крови должна быть в пределах 0,3-0,4 ммоль/л [Schou M., 1991].

При купировании маниакальных состояний доза карбоната лития должна быть выше и может составлять 1,5-2,1 г/сут, а иногда 2,4 г/сут, а концентрация препарата в крови в пределах 0,8-1,2 ммоль/л. Если концентрация лития в крови не определяется, назначение высоких доз препарата противопоказано. После купирования маниакального состояния суточную дозу постепенно снижают до уровня профилактической.

При подборе дозы препарата определение концентрации лития в крови должно проводиться еженедельно, затем 1 раз в мес, а в последующем 1 раз в 2-3 мес. При изменении концентрации лития в крови в сторону повышения или снижения необходима коррекция применяемых дозировок. Карбонат лития назначается внутрь после еды для уменьшения его раздражающего действия на слизистую оболочку желудка.

Препарат **микалит** представляет собой пролонгированную лекарственную форму, содержащую микрокапсулы с карбонатом лития (0,4 г препарата). В одной капсуле содержится 80% карбоната лития и 20% ацетата целлюлозы. По сравнению с карбонатом лития препарат создает более длительную и стабильную концентрацию лития в крови. Микалит назначается внутрь после еды. Для купирования маниакального состояния назначают обычно по 2 капсулы в день в один или два приема, при необходимости дозу увеличивают до 4-5 капсул в день под контролем концентрации лития в крови. С профилактической целью микалит назначают по 1-2 капсулы в день [Машковский М.Д., 1993].

Препарат лития **оксибутират** сочетает антимианиакальные свойства карбоната лития и седативные, гипнотические и ноотропные свойства оксибутирата натрия. При внутримышечном и внутривенном введении оксибутират лития позволяет купировать состояния маниакального возбуждения. С профилактической целью этот препарат не назначается. Имеются данные, что по сравнению с карбонатом лития, оксибутират лития менее токсичен и более активен [Любимов Б.И. и др., 1982]. При купировании маниакального возбуждения обычно назначают от 1600 до 3200 мг (8-16 мл 20% раствора) оксибутирата лития в сутки, внутримышечно или внутривенно капельно. Не рекомендуется внутривенно одномоментно вводить более 1200-1600 мг, из-за того, чтобы не создать избыточной концентрации препарата в крови. Суточную дозу целесообразно распределить равномерно на 2-3 инъекции. Внутримышечное введение оксибутирата лития болезненно и может вызвать развитие абсцесса. Рекомендуется начинать лечение с небольших доз (800-1200 мг/сут), постепенно повышая дозировку на 400-800 мг/сут ежедневно до получения клинического эффекта. Необходим контроль концентрации лития в крови. Концентрация препарата не должна быть выше 0,8-1 ммоль/л. Обычно положительный эффект удается получить на 2-3 сут от начала терапии. Как правило, полная редукция маниакальных расстройств достигается к 1-2-й неделе лечения. После этого оксибутират лития может быть заменен на карбонат лития [Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988].

Лечение **карбамазепином** (финлепсином) начинают с небольших доз 200-400 мг (1-2 таблетки) в течение 1-й недели. Постепенно, по мере адаптации к препарату, доза увеличивается на 1 таблетку в нед. При хорошей переносимости карбамазепина рекомендуется дозу увеличивать до тех пор, пока не будет достигнут уровень эффективной концентрации препарата в крови, составляющий 6-8 мг/л [Каплан Г.И., Седок Б.Д., 1994]. Диапазон рекомендуемых дозировок составляет от 600 до 1600 мг карбамазепина в сутки. У некоторых больных дозы могут достигать до 2000-3000 мг/сут (Ballenger J., 1988). Обычно среднетерапевтическая доза составляет от 200 до 900 мг/сут. При этом концентрация препарата в крови составляет около 7 мг/л [Okuma T., 1991]. В процессе терапии карбамазепином, за счет индукции печеночных ферментов происходит усиление метаболизма препарата. Поэтому его эффективная концентрация в плазме крови снижается на 20-40%, что может потребовать увеличения дозы препарата.



Следует, однако, иметь в виду отсутствие прямой зависимости между дозами карбамазепина и его концентрацией в крови. Не обнаружено и достоверной корреляции между уровнем карбамазепина в крови и эффектом терапии. При подборе оптимальной дозы карбамазепина рекомендуется прежде всего ориентироваться на достижение максимального терапевтического эффекта при минимальном побочном действии [Ballenger J., 1988].

**Комбинированная терапия солями лития в сочетании с карбамазепином** назначается в случаях неэффективности применения каждого препарата в отдельности или когда из-за развития побочных эффектов не возможно применение адекватных доз лития. В первом случае карбамазепин присоединяется к литию или наоборот литий к карбамазепину (без уменьшения дозы ранее применявшегося нормотимика). При присоединении карбамазепина к литию его доза должна наращиваться в более медленном темпе, чем при монотерапии этим препаратом. В случаях плохой переносимости карбоната лития доза его снижается вдвое, а затем дополнительно назначается карбамазепин [Мосолов С. Н., 1996]. Обычно отмечается хорошая переносимость препаратов при совместной терапии литием и карбамазепином [Brewerton T. et al., 1987]. Однако имеются указания о случаях нейротоксических реакций, проявляющихся тремором, атаксией, гиперрефлексией, нистагмом, мышечными подергиваниями. Фактором, способствующим появлению нейротоксических реакций, является применение достаточно высоких начальных доз карбамазепина — 600-1200 мг/сут (Ghose K., 1978).

**Окскарбазепин** (трилептал) по химической структуре сходен с карбамазепином, однако в отличие от последнего не вызывает индукции печеночных ферментов. Начинают терапию окскарбазепином с 200 мг/сут. В течение недели дозу повышают до 600 мг/сут. Оптимальная профилактическая доза обычно составляет 600-900 мг/сут, в некоторых случаях она может быть повышена до 1200-1400 мг/сут. В отличие от карбамазепина окскарбазепин менее токсичен, не имеет существенных лекарственных взаимодействий и поэтому хорошо переносится. Предполагается, что по нормотимической активности окскарбазепин сходен с карбамазепином [Веденяпина Е. А., 1995].

**Вальпроат натрия** (конвулекс, депакин) назначают с минимальных доз 150-300 мг/сут, с последующим медленным повышением дозы препарата до оптимальной терапевтической. Средняя профилактическая доза обычно составляет 600-1400 мг/сут.

Терапевтически эффективная концентрация вальпроата натрия в плазме крови составляет 50-100 мкг/мл [Холодов Л.Е., Яковлев В.П., 1985; Ahmed M., Morris R., 1997].

**Блокаторы кальциевых каналов** верапамил (изоптин) и нифединин (коринфар) могут назначаться при маниакальных состояниях и с профилактической целью (при непереносимости или неэффективности других нормотимиков) [Пантелеева Г.П. и др., 1995]. Рекомендуемые среднетерапевтические дозы для верапамила составляют 160-400 мг/сут, для нифединина 30-120 мг/сут.

**Противопоказания к применению нормотимиков.** Препараты солей лития противопоказаны при заболеваниях почек, сопровождающихся нарушением их функции и снижением клубочковой фильтрации. Лечение солями лития противопоказано при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях в стадии декомпенсации, при сердечных аритмиях и нарушении сердечной проводимости, при заболеваниях щитовидной железы. У лиц пожилого возраста, страдающих катарактой, литий может способствовать ускорению ее развития. С осторожностью следует назначать препараты лития больным с дегидратацией, связанной с повышенной потерей жидкости (повышенное потоотделение, прием диуретиков), при гипонатриемии любой этиологии, в том числе и у больных, находящихся на бессолевой диете. Беременность и кормление грудью являются противопоказанием для лечения препаратами лития.

**Карбамазепин** противопоказан при нарушении сердечной проводимости, поражении печени, почек, заболеваниях крови и костного мозга, водно-электролитных нарушениях, при глаукоме. С осторожностью следует назначать препарат при простатите, больным, склонным к аллергическим реакциям. Из-за сходства химического строения трициклических антидепрессантов (имипрамина) и карбамазепина при непереносимости трициклических антидепрессантов, токсико-аллергические реакции могут возникать и при лечении карбамазепином. Не рекомендуется назначать карбамазепин в период беременности и кормления грудью. Во время лечения карбамазепином необходимо систематически не реже 1 раза в мес следить за формулой крови.

**Вальпроат натрия** (депакин) противопоказан при повышенной чувствительности к препарату, тяжелых заболеваниях печени и почек, протекающих с нарушением их функций, заболеваниях поджелудочной железы, геморрагическом диатезе, при беременности и кормлении грудью. С осторожностью следует применять препарат у больных с сердечно-сосудистой патологией.

**Блокаторы кальциевых каналов** – верапамил (изоптин), нифедипин (коринфар) противопоказаны при тяжелых формах сердечной недостаточности, выраженной тахикардии, слабости синусового узла и атриовентрикулярной блокаде, при артериальной гипотензии, при беременности и кормлении грудью и при повышенной чувствительности к препаратам.

В процессе длительной терапии нормотимиками необходим динамический контроль за соматическим состоянием больных. Следует не реже 1 раза в 2-3 мес, а в начале лечения и ежемесячно, проводить общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, электрокардиографическое исследование.

### **5.3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НОРМОТИМИКОВ**

**Соли лития.** Препараты солей лития могут сочетаться с другими психотропными средствами – нейролептиками, антидепрессантами, транквилизаторами. При сочетании нейролептиков с солями лития возможно появление нейротоксических эффектов с усилением побочного действия лития или нейролептических средств. Как правило, нейротоксические эффекты появляются у больных при наличии предрасполагающих факторов, к которым относятся: органическая церебральная недостаточность, инфекции, лихорадка, интоксикация, дегидратация, высокие дозы препаратов [Балткайс Я.Я., Фатеев В.А., 1991]. Препараты солей лития усиливают терапевтическое действие трициклических антидепрессантов и могут назначаться больным с депрессиями с резистентностью к тимоаналептической терапии. При сочетании препаратов солей лития с диазепамом имеются сообщения о развитии гипотермии. Соли лития могут назначаться в сочетании с карбамазепином, при этом следует иметь в виду возможность усиления побочного действия препаратов. Ненаркотические анальгетики (бутадиион, вольтарен, индометацин и др.) угнетают почечную экскрецию лития и повышают его концентрацию в крови. Под влиянием спиронолактона, тиазидных диуретиков, фуросемида концентрация лития в крови может значительно повышаться. Диакарб и осмотические диуретики (маннит) ускоряют выделение лития и могут применяться при отравлении этим препаратом. Натрия гидрокарбонат также ускоряет выделение солей лития с мочой и может применяться при его интоксикации. Ослабление нежелательных эффектов солей лития может наблюдаться при

применении бета-адреноблокаторов. Из-за развития побочных эффектов не рекомендуется сочетать соли лития с сердечными гликозидами, ингаляционными анестетиками, препаратами иода, леводопой, метилдофой. При сочетании солей лития с антидепрессантами избирательными ингибиторами обратного захвата серотонина, возможно появление побочных эффектов, связанных с усилением серотонинергической активности этих препаратов.

**Карбамазепин** может назначаться вместе с другими психотропными препаратами – нейролептиками, антидепрессантами, транквилизаторами без развития каких-либо серьезных побочных эффектов. Карбамазепин является индуктором ферментов микросомального окисления печени и может приводить к ускоренному метаболизму некоторых психотропных средств (антидепрессантов, нейролептиков) и снижению их концентрации в крови. Нельзя сочетать карбамазепин с антидепрессантами необратимыми ингибиторами MAO. При сочетании карбамазепина с антикоагулянтами непрямого действия, ослабляется эффект антикоагулянтов за счет усиления их метаболизма. Верапамил, эритромицин, циметидин, изониазид замедляют метаболизм карбамазепина и повышают его концентрацию в плазме крови с возможностью развития токсических явлений. Из-за появления побочных эффектов не рекомендуется сочетать карбамазепин с сердечными гликозидами и фуразолидоном. Карбамазепин ускоряет метаболизм и ослабляет действие оральных контрацептивов. При сочетании карбамазепина с бета-адреноблокаторами возможно усиление брадикардии.

**Вальпроевая кислота** угнетает метаболизм бензодиазепинов, повышает их концентрацию в крови и усиливает их основное и побочное действие. Под влиянием вальпроевой кислоты усиливается действие нейролептиков, антидепрессантов, противосудорожных препаратов и алкоголя.

**Верапамил** может усиливать побочные эффекты сердечных гликозидов, бета-адреноблокаторов, антиаритмических препаратов и ингаляционных анестетиков, гипотензивных средств, вызывая брадикардию, гипотонию, атриовентрикулярную блокаду, сердечную недостаточность. Нельзя сочетать верапамил с антидепрессантами необратимыми ингибиторами MAO. При сочетании верапамила с трициклическими антидепрессантами возможны нарушения сердечной проводимости.

**Нифедипин** усиливает гипотензивные эффекты бета-адреноблокаторов, гипотензивных средств, алкоголя, нитратов, ингаля-

ционных анестетиков, эффекты диуретиков, сердечных гликозидов.

Лекарственные взаимодействия нормотимиков представлены в табл. 5.1.

Таблица 5.1.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НОРМОТИМИКОВ**  
(по данным Я.Я. Балткайса, В.А. Фатеева, 1991; Справочника Видаль 1993-1997; R. Lane, 1996)

Препарат	Препарат с которым отмечено взаимодействие	Результат взаимодействия
Соли лития		
Выделение	Алкализирующие мочу средства	При щелочной реакции мочи действие солей лития уменьшается, так как его выделение с мочой ускоряется
	Трициклические антидепрессанты	Уменьшение выделения солей лития под влиянием трициклических антидепрессантов и повышение его концентрации в крови
	Ненаркотические анальгетики (бутадиион, индометацин и др.)	Угнетение почечной экскреции лития, повышение его концентрации в крови
	Диуретики	Под влиянием спиронолактона, тиазидных диуретиков, фуросемида концентрация лития в крови может значительно повышаться. Диакарб и осмотические диуретики (маннит) ускоряют выделение лития и могут применяться при его отравлении
	Натрия хлорид	Увеличение потребления натрия хлорида ведет к снижению концентрации лития в крови, и наоборот уменьшение потребления натрия хлорида приводит к повышению содержания лития в крови с развитием токсических явлений. Натрий хлорид применяется при интоксикации литием
	Ортофен	Уменьшение под влиянием ортофена выделения лития и увеличение его побочного действия
	Теofilлин, эуфиллин	Ускорение выделения лития и уменьшение его клинических эффектов
	Тетрациклины	Уменьшение выделения лития под влиянием тетрациклинов и повышение его концентрации в крови с возможным развитием токсических явлений
Фармакодинамика	Бета-адреноблокаторы	Ослабление нежелательных эффектов лития под влиянием бета-адреноблокаторов. Могут применяться при гипертензии у больных, принимающих соли лития
	Адреномиметики	Снижение прессорной реакции на введение норадrenalина

Верапамил	Возможно появление кардиотоксических и других побочных эффектов у больных с неопластическими процессами, осложненными сердечно-сосудистыми заболеваниями
Трициклические антидепрессанты	Потенцирование действия трициклических антидепрессантов под влиянием солей лития
Антидепрессанты избирательно ингибирующие обратный захват серотонина	Усиление серотонинергических побочных эффектов антидепрессантов. Усиление побочных эффектов солей лития, возможно изменение их концентрации в крови
Нейролептики	Возможно развитие нейротоксических реакций при наличии предрасполагающих факторов (высокие дозы препаратов, органическая патология ЦНС, наличие инфекции, лихорадка, дегидратация)
Дифенин	Усиление под влиянием дифенина нежелательных эффектов лития
Препараты иода	Сочетать не рекомендуется из-за выраженного побочного влияния на функцию щитовидной железы (гипотиреоидное и струмогенное действие)
Карбамазепин	Сочетание возможно, однако следует иметь в виду усиление побочного действия лития без изменения его концентрации в крови
Леводопа	Сочетание не рационально из-за возможности развития дискинезий и галлюцинаций у больных паркинсонизмом
Метилдофа	Возможно увеличение токсического действия лития без изменения его концентрации в крови
Миорелаксанты	Усиление эффекта миорелаксантов
Сердечные гликозиды	Использование не рационально. Возможно усиление нежелательных эффектов лития и развитие сердечных аритмий
Ингаляционные анестетики	Следует отменять препарат лития за 1-2 дня до операции
Диазепам	Имеются сообщения о развитии гипотермии при сочетании этих препаратов.
Фенамин	Под влиянием лития возможно уменьшение психостимулирующего и анорексигенного действия фенамина
Гормоны щитовидной железы	Литий карбонат обладает антитиреоидной активностью и тормозит выделение тиреоидного гормона. В связи с этим, возможно его применение при лечении больных диффузным токсическим зобом. В случае развития зоба (под влиянием препаратов лития) назначаются гормоны щитовидной железы
Карбамазепин	

Метаболизм	Оральные контрацептивы	Усиление метаболизма оральных контрацептивов и ослабление их действия
	Антикоагулянты непрямого действия	Усиление метаболизма непрямых антикоагулянтов и ослабление их действия
	Барбитураты	Ускорение метаболизма карбамазепина под влиянием барбитуратов
	Верапамил	Торможение метаболизма карбамазепина и повышение его концентрации в крови
	Антидепрессанты избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты	Усиление метаболизма антидепрессантов, снижение их концентрации в крови. Замедление метаболизма карбамазепина и повышение его содержания в крови
	Нейролептики (галоперидол и другие бутирофеноны)	Усиление метаболизма галоперидола, снижение его концентрации в крови с ослаблением действия
	Гексамидин Дифенин Вальпроевая кислота	Ускорение метаболизма противосудорожных препаратов, под влиянием карбамазепина и понижение их концентрации в крови. Одновременно снижается содержание в крови карбамазепина. Возможно повышение концентрации в крови вальпроевой кислоты и дифенина с развитием токсических явлений
	Мышечные релаксанты	Усиление действия мышечных релаксантов
	Диуретики	Возможно развитие гипергидропексического синдрома
	Клоназепам	Не оказывает влияния на уровень карбамазепина в крови
	Теofilлин	Ускорение метаболизма теofilлина и снижение его эффекта.
	Эритромицин Циметидин Изониазид	Замедление метаболизма карбамазепина, повышение его концентрации в крови с возможным развитием токсических эффектов
	Тетрациклины	Ослабление терапевтического эффекта карбамазепина
Фармакодинамика	Антидепрессанты необратимые ингибиторы MAO	Сочетать нельзя из-за возможности развития тяжелых побочных эффектов
	Трициклические антидепрессанты	Потенцирование основного действия и побочных эффектов антидепрессантов
	Сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы	Возможно усиление брадикардии, а также угнетение атриовентрикулярной проводимости
	Алкоголь	Усиление угнетающего влияние на ЦНС

	Фуразолидон Изониазид	Сочетать нельзя из-за возможности появления токсических эффектов. Усиление токсического действия изониазида на печень
Вальпроевая кислота		
Метаболизм	Карбамазепин	Сочетание возможно, однако, из-за нарушения метаболизма обоих препаратов могут отмечаться токсические эффекты
	Бензодиазепины	Угнетение метаболизма бензодиазепинов и повышение их концентрации в крови с усилением основного и побочного действия препаратов
	Пароксетин (паксил)	Повышение содержания пароксетина в крови
Фармакодинамика	Нейролептики, антидепрессанты, противосудорожные препараты, алкоголь	Усиление действия нейролептиков, антидепрессантов, противосудорожных препаратов и алкоголя под влиянием вальпроевой кислоты
Верапамил		
Метаболизм	Рифампицин	Рифампицин ускоряет метаболизм верапамила, снижает его концентрацию в крови и уменьшает терапевтическое действие
Выделение	Сердечные гликозиды	Уменьшение выделения сердечных гликозидов, повышение их концентрации в крови с развитием токсических эффектов
Фармакодинамика	Бета-адреноблокаторы, антиаритмические препараты, ингаляционные анестетики	Возможно появление нежелательных эффектов в виде брадикардии, гипотензии, атриовентрикулярной блокады и сердечной недостаточности
	Бета-адреномиметики	Уменьшение побочного действия бета-адреномиметиков
	Трициклические антидепрессанты	Возможно нарушение сердечной проводимости
	Диуретики	Комбинация рациональна. Действие диуретиков усиливается
	Антидепрессанты ингибиторы MAO	Сочетать нельзя
	Препараты кальция	Устраняют гипотензивный эффект верапамила, но не влияют на его антиаритмическое действие
	Гипотензивные средства	Возможна синусовая брадикардия
	М-холиноблокаторы	Уменьшение брадикардии, вызываемой верапамилем
Нифедипин		
Метаболизм	Хинидина сульфат	Значительное снижение концентрации хинидина сульфата в крови



	Циметидин	Значительное повышение концентрации нифедипина в крови под влиянием циметидина
Выделение	Сердечные гликозиды	Уменьшение выделения сердечных гликозидов и повышение их концентрации в крови с возможным развитием токсических эффектов
Фармакодинамика	Бета-адреноблокаторы	Усиливается антиангинозное и антигипертензивное действие. Комбинированное применение безопасно
	Диуретики	Усиление действия диуретиков, сочетание рационально
	Гипотензивные препараты	Усиление действия гипотензивных средств, сочетание рационально
	Алкоголь, ингаляционные анестетики, нитраты	Усиление гипотензии
	Препараты кальция	Антагонизм, уменьшение терапевтического действия нифедипина

## 5.4. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НОРМОТИМИКОВ

### 5.4.1. Побочные эффекты и осложнения при лечении солями лития

Принято различать ранние побочные эффекты, возникающие в период адаптации к препарату (первые 7-14 дней лечения), и побочные явления на поздних этапах терапии. Отдельно выделяют побочные эффекты, связанные с интоксикацией солями лития [Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988; Мосолов С.Н., 1983; 1996]

**Ранние побочные эффекты.** Ранние побочные эффекты возникают почти у трети больных, получающих соли лития. Наиболее часто отмечаются желудочно-кишечные расстройства: сухость, неприятный солоноватый привкус во рту, извращение вкуса, потеря или наоборот повышение аппетита, тошнота, боли в эпигастриальной области. Может появляться жидкий стул, крайне редко рвота. Нарушения водного обмена проявляются повышенной жаждой, полиурией. Неврологические побочные эффекты в основном характеризуются появлением тремора пальцев рук, который усиливается при активных движениях. Тремор выявляется у 45-53% больных на ранних этапах терапии солями лития [Vestergaard P. et al., 1980]. В редких случаях тремор может распространяться на мышцы нижних конечностей и сопровождаться атаксией, дизартрией, миоклонусом. Нарушения в психической сфере часто проявляются в виде жалоб на отсутствие

бодрости, вялость, усталость, ощущение сонливости, снижение полового влечения.

Все описанные выше явления безопасны и исчезают в течение первых недель лечения и, как правило, не требуют терапевтической коррекции. Для их уменьшения бывает достаточно разделить суточную дозу препарата на большее число приемов, временно снизить дозу или перейти на пролонгированную форму препарата (миколит). Все эти мероприятия позволяют создать равномерную концентрацию лития в крови и избежать абсорбционные пики концентрации препарата, приводящие к побочным эффектам.

Развитие тремора и других неврологических побочных явлений связано с повышением чувствительности лимбической, ретикулярной и экстрапирамидной систем мозга к дофамину и изменением активности некоторых нейромедиаторов (серотонина и норадреналина) в ЦНС [Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С., 1988]. Уменьшения тремора можно добиться назначением бета-адреноблокаторов – анаприлина 30-80 мг/сут, тразикора 40-80 мг/сут, а в некоторых случаях дозы препаратов могут быть увеличены до 120-140 мг/сут.

**Поздние побочные эффекты.** Поздние побочные эффекты и осложнения возникают на 2-3-м месяце терапии солями лития и проявляются нарушениями в соматической, неврологической и психической сфере. Некоторые из описанных ранних побочных эффектов могут сохраняться при последующем лечении и становиться затяжными.

**Неврологические нарушения.** Практически у половины больных сохраняется тремор в виде неритмического, медленного крупноразмашистого дрожания пальцев рук, языка, век, а также нарушение почерка. В тяжелых случаях отмечаются тасикинезия, мышечные подергивания, расстройства речи. Тремор является одной из наиболее частых причин, вызывающей самовольное прекращение лечения солями лития [Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988].

Развитие гиперкинезов в редких случаях может наблюдаться через 1-2 года после начала лечения литием [Peselow E. et al., 1981]. Тяжелые осложнения в виде судорожных припадков наблюдаются редко и в основном связаны с передозировкой препарата.

**Соматические нарушения.** Из соматических нарушений наиболее частым является функциональные почечные расстройства, сопровождающиеся жаждой, полиурией, никтурией. Жажда может достигать большой выраженности, когда больные выпивают до 5-10 л жидкости в сутки. Это может сопровождаться появлением

отеков голени, стоп, лица. Синдром несахарного диабета, развивающийся при лечении солями лития, связывают со снижением чувствительности почек к действию антидиуретического гормона [Forrest J., 1979]. Вызванная приемом лития полиурия является обратимой и проходит после прекращения лечения солями лития или самостоятельно в процессе дальнейшей терапии. В некоторых случаях литиевая терапия может приводить к необратимым морфологическим изменениям в почках, в этих случаях полиурия может оставаться стабильной и сохраняться в течение длительного времени после прекращения терапии. Наиболее опасным, но крайне редким осложнением является развитие хронической почечной недостаточности с нефротическим синдромом [Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С., 1988]. Назначение диуретиков – гипотиазида, лизикаса, может давать парадоксальное уменьшение полиурии, одновременно увеличивая риск интоксикации литием [Forrest J., 1979]. Развитие почечной патологии является абсолютным показанием к отмене терапии литием.

В ряде случаев, лечение солями лития может сопровождаться диареей, наличие которой требует более пристального контроля за концентрацией лития в крови [Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988].

Увеличение массы (по данным разных авторов) наблюдается в 16-20% случаев при длительной терапии солями лития. Прибавка может достигать 10 кг и выше. Увеличение массы тела связывают с усилением аппетита и обильным употреблением высококалорийной жидкости [Vestergaard P. et al., 1980]. Профилактикой подобных нарушений является переход на малокалорийную диету.

Расстройства со стороны деятельности сердечно-сосудистой системы в основном характеризуются умеренным урежением пульса. В редких случаях могут возникать нарушения возбудимости миокарда и появление экстрасистолии. В тоже время оксидат лития, применяемый у больных ишемической болезнью сердца проявляет антиаритмическое действие [Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С., 1988]. По данным этих авторов, изменение на ЭКГ у больных в процессе терапии солями лития могут проявляться уменьшением амплитуды зубца Т, его двухфазностью или переходом в отрицательную фазу. Эти изменения выявляются у 20-30% больных, носят обратимый характер и исчезают после уменьшения уровня дозировок солей лития. Предрасполагающим фактором является предшествующая патология сердечно-сосудистой системы. Появление изменений на ЭКГ не требует немедленной отмены терапии. В этих случаях

необходим лишь тщательный контроль за соматическим состоянием больного со стороны терапевта, проведение повторных ЭКГ-исследований и более пристальное внимание за содержанием лития в крови.

Влияние на кровь (при лечении карбонатом лития) проявляется наиболее часто в возникновении нейтрофильного лейкоцитоза. Лейкоцитоз может выявляться у 2/3 больных в процессе терапии карбонатом лития. Зависимости выраженности лейкоцитоза от дозы препарата и его содержания в крови не обнаружено. Описаны единичные случаи миеломной реакции на литиевую терапию с высоким лейкоцитозом и появлением миелобластов [Witz F. et al., 1983].

Наряду с лейкоцитозом, отмечаются относительная лимфопения и уменьшение количества В-лимфоцитов. При прекращении терапии через 7-10 дней показатели крови восстанавливаются. При умеренном литиевом лейкоцитозе терапия может быть продолжена. При развитии тяжелых нарушений и миелобластной реакции необходимо прекращение лечения и срочная консультация гематолога.

Нарушения функции щитовидной железы как скрытые, клинически не выявляемые, так и протекающие с клиническими симптомами, могут обнаруживаться в 10-24% случаев по данным различных авторов. При лечении препаратами лития происходит его накопление в щитовидной железе, в связи с чем концентрация препарата в щитовидной железе в 2,5-5 раз превышает концентрацию в плазме крови. Это может служить одной из причин возникающих нарушений функции щитовидной железы, проявляющихся в некоторых случаях развитием гипотиреозного зоба. Наряду с гипотиреозом, могут встречаться случаи и с явлением гипертиреоза, а также с дистиреозом, когда в клинической картине присутствуют симптомы как повышения, так и понижения функции щитовидной железы. По данным Л. И. Спивака, В. А. Райского, Б. С. Виленского, (1988) случаи с дистиреозом наблюдаются чаще при лечении карбонатом лития в сочетании с трициклическими антидепрессантами.

Во время лечения солями лития необходим контроль за функцией щитовидной железы. В первую очередь следует обращать внимание на ее форму и размеры как до начала литиевой терапии, так и в процессе ее проведения. При выявлении нарушений необходимо прекратить терапию солями лития.

При лечении солями лития могут возникать кожные реакции в виде пятнисто-папулезной сыпи, дерматита, фолликулита и других проявлений. Описаны случаи выпадения волос в процессе лечения препаратами лития.

**Психические побочные эффекты.** Психические побочные явления при лечении препаратами солей лития проявляются у некоторых больных в появлении индифферентности, равнодушия к окружающему — феномен «автоматичности существования» [Arnold O., 1974]. По мере адаптации к препарату эти явления могут уменьшаться. В ряде случаев выявляются жалобы на замедление мышления, снижение памяти и работоспособности [Schou M., 1991]. В редких случаях, при больших концентрациях лития в крови, может возникать резкая двигательная заторможенность, доходящая до ступора.

Побочные эффекты со стороны психического статуса, также как и большинство соматических и неврологических побочных эффектов, обратимы и быстро исчезают после отмены терапии.

**Интоксикация солями лития.** Интоксикация солями лития возникает при повышении его концентрации в плазме крови выше 1,6 ммоль/л (токсическая концентрация препарата 2,0 ммоль/л) и может быть связана с передозировкой препарата или нарушением его выведения при почечной патологии. У некоторых больных симптомы интоксикации могут появляться и при терапевтических концентрациях лития в крови, так как развитие токсических явлений зависит не столько от концентрации препарата в плазме, сколько от его содержания в клетках мозга, о которой можно судить по содержанию лития в эритроцитах. Симптомы литиевой интоксикации развиваются постепенно. Сначала усиливается тремор и появляются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота). В дальнейшем развивается мышечная слабость, миоклонические подергивания, моторная заторможенность, атаксия, сонливость с явлениями брадипсихизма. При нарастании токсических явлений появляется спутанность сознания, возбуждение, ограниченное пределами постели, «обирания». Облик больных становится токсическим — губы запекшиеся, лихорадочный румянец на щеках, блеск глаз, снижение тургора кожи, тикообразные подергивания мимических мышц. Появляются очаговые неврологические нарушения — повышение и неравномерность сухожильных рефлексов, нарушения функции тазовых органов, кожной чувствительности, аккомодации, патологические кистевые и стопные рефлексы, менингеальные знаки.

Литиевая полиурия сменяется олигоурией. Возможна острая задержка мочи с анурией. Возникают нарушения сердечной деятельности с расстройством гемодинамики. При нарастании интоксикации развиваются тяжелые нарушения сознания — сопор, кома.

Смерть может наступить из-за развития отека мозга и от сопутствующих соматических осложнений.

Лечение. При появлении симптомов интоксикации терапия литием немедленно прекращается. Назначается обильное питье и увеличение потребления поваренной соли, так как натрий является клеточным антагонистом лития. При тяжелых состояниях назначается интенсивная инфузионная и симптоматическая терапия, направленная на восстановление параметров гомеостаза и поддержание функций жизненно важных органов. Рекомендуется внутривенное капельное введение 10% раствора хлорида натрия до 300 мл/сут, 5% раствора гидрокарбоната натрия до 300 мл. В тяжелых случаях 4% раствор гидрокарбоната натрия может вводиться до 1500-2000 мл/сут [Чазов Е.И., 1988]. Также назначаются осмотические диуретики (маннитол 60 мг/сут) с добавлением эуфиллина 10-20 мл 2,4% раствора. При падении сердечной деятельности назначаются 2 мл кордиамина, 1 мл 0,05% раствора строфантина, 2 мл 20% раствора кофеина. При развитии отека мозга помимо осмотических диуретиков назначаются глюкокортикоиды. Фуросемид и тиазидовые диуретики противопоказаны, так как они повышают концентрацию лития в крови. Эффективность терапии повышается при добавлении пирацетама, витаминов группы В [Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988]. Интенсивная терапия проводится под контролем основных параметров гомеостаза, гемодинамики и функции жизненно важных органов. В тяжелых случаях показано применение гемодиализа.

#### **5.4.2. Побочные эффекты при лечении антиконвульсантами**

При лечении **карбамазепином** тяжелые побочные эффекты, требующие прекращения терапии, встречаются в 2 раза реже, чем при лечении солями лития [Fawcett J. et al., 1985].

Наиболее часто при лечении карбамазепином наблюдаются нарушения аккомодации, тошнота, тремор, атаксия, головная боль, сухость во рту, сонливость, брадикардия, крайне редко – рвота, атриовентрикулярная блокада, спутанность сознания. Обычно эти явления возникают при применении высоких доз препарата и у пожилых больных и исчезают при уменьшении дозировки. В процессе лечения карбамазепином могут наблюдаться реакции со стороны крови – лейкопения, тромбоцитопения, снижение гемоглобина, которые носят обратимый характер. J. Fawcett и соавт. (1985), обнаружили уменьшение числа белых клеток крови на начальном этапе

терапии карбамазепином, однако, в процессе пролонгированной терапии их число возвращалось к нормальному уровню.

По данным Г.И. Каплан, Б.Д. Седок (1994) тяжелые случаи апластической анемии выявляются с частотой 1:50000 и в 50% случаев приводят к летальному исходу. В связи с этим лечение карбамазепином необходимо проводить под контролем формулы крови. Рекомендуется клинический анализ крови производить еженедельно в течение первого месяца терапии, в последующем 1-2 раза в мес. При развитии стойких изменений формулы крови лечение карбамазепином следует прекратить.

При повышенной чувствительности к препарату возможно появление кожных аллергических реакций [Roberts D., Marks I., 1981]. Описаны случаи желтухи и холестатического гепатита. Возможны также эндокринные нарушения в виде расстройств менструального цикла у женщин, галактореи и геникомастии у мужчин, снижение либидо. Отмечен антидиуретический эффект карбамазепина и его влияние на щитовидную железу со снижением ее функции. Большинство из описанных выше побочных эффектов являются дозозависимыми и исчезают при снижении дозы карбамазепина. В случае тяжелых побочных эффектов необходима отмена препарата.

При применении **вальпроата натрия** наиболее часто отмечают жалобы на потерю аппетита, тошноту, искажение вкуса, горечь во рту, могут наблюдаться атаксия, тремор, кожные аллергические реакции. Крайне редко отмечают нарушение функции печени и поджелудочной железы, повышение уровня трансаминаз и креатинина в плазме крови, а также обменно-эндокринные нарушения (нарушения менструального цикла, увеличение массы тела, алоpecia) и изменения формулы крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Большинство из описанных выше побочных эффектов возникают на начальных этапах терапии и исчезают после снижения дозы препарата.

#### **5.4.3. Побочные эффекты при применении блокаторов кальциевых каналов**

Блокаторы кальциевых каналов – верапамил (изоптин) и нифедипин (коринфар) обычно переносятся хорошо. При лечении верапамилом возможны тошнота, рвота, головокружение, повышенная усталость, кожные аллергические реакции. Относительно часто возникают запоры атонического характера. Большие дозы могут вызвать снижение АД, атриовентрикулярную блокаду.

При лечении нифедипином относительно часто наблюдается покраснение лица и кожи верхней части туловища, головная боль, связанная со снижением тонуса церебральных сосудов. Возможны сердцебиение, тошнота, головокружение, снижение АД, сонливость, отек нижних конечностей [Машковский М.Д., 1993]. Наличие тяжелых побочных эффектов служит основанием для прекращения терапии препаратом.

## *Глава 6.*

# **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ НООТРОПОВ**

---

## **6.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Ноотропы или нейрометаболические стимуляторы занимают особое место в ряду психотропных средств. Препараты этого класса обладают позитивным нейрометаболическим действием, улучшают энергетические процессы и кровоснабжение клеток мозга, повышают их устойчивость к неблагоприятным повреждающим факторам, включая и гипоксию. Термин «ноотропы» был впервые предложен К. Giurgea (1972) для обозначения клинического эффекта первого препарата этого класса – ноотропила (пирацетама), оказывающего специфическое активирующее влияние на интегративные функции мозга, стимулирующего память и умственную деятельность, снижающего неврологические дефициты и повышающего устойчивость мозга к агрессивным воздействиям.

**Нейрохимические механизмы** действия ноотропных препаратов остаются до конца не изученными. Предполагается, что их действие связано с влиянием на ГАМК-ергическую систему и другие нейромедиаторные системы мозга, обмен аминокислот. Установлено, что пирацетам усиливает синтез дофамина, понижает уровень норадреналина в головном мозге, увеличивает плотность холинергических рецепторов и содержание в них ацетилхолина. Обнаружено влияние некоторых препаратов и на обмен серотонина в ЦНС. Под воздействием ноотропов происходит активация синтеза белка и РНК в нервной клетке, улучшение утилизации глюкозы, усиление синтеза аденозинтрифосфата.

К ноотропным средствам принято относить следующие препараты: аминалон (гаммалон), ацефен, натрия оксипутират (ГОМК), пантогам, пикамилон, пирацетам (ноотропил), пири-



дитол (энцефабол), фенибут [Машковский М.Д., 1993]. Бемитил обладает одновременно психостимулирующими и ноотропными свойствами. Сходный по химическому строению с фенибутом препарат баклофен, наряду с ноотропным, оказывает антиспастическое и миорелаксирующее действие. Положительное нейрометаболическое влияние могут оказывать и другие препараты – церебролизин, циннаризин (стугерон), кавинтон (винпоцетин), антиоксиданты (эмоксапин, мексидол), ряд витаминов, аминокислот, нейропептиды и другие биологически активные вещества. Ноотропные свойства были обнаружены у транквилизатора мебикара.

Ноотропные препараты обладают широким спектром терапевтической активности. Выделяют собственно ноотропное, психостимулирующее, антиастеническое, транквилизирующее, вазовегетативное, адаптогенное и другие действия [Нисс А.И., 1994].

**Ноотропное действие** оказывает влияние на высшие корковые функции – память, механизмы перцепции, обучаемость, интегративную деятельность мозга. **Психостимулирующее действие** обусловлено влиянием на апатию, гипобулию, аспонтанность, психическую и физическую заторможенность. **Антиастеническое действие** характеризуется слабостью, повышенной истощаемостью, раздражительностью, аффективной лабильностью. Ряд ноотропных препаратов – фенибут, баклофен, пикамилон, пантогам обладают **транквилизирующим действием**, а оксибутират натрия выраженным седативным и снотворным влиянием и применяется в анестезиологической практике для проведения наркоза. Имеются данные об эффективности фенибута и баклофена в лечении тревожных состояний, резистентных к бензодиазепинам [Хаунина Р.А., Лапин И.П., 1989; Крупицкий Е.М. и др., 1994]. **Вазовегетативный эффект** ноотропов характеризуется их способностью улучшать кровообращение мозга, купировать вегетативные нарушения, уменьшать головную боль, головокружение при церебральных состояниях. **Адаптогенное действие** заключается в способности ноотропов повышать устойчивость мозга к патогенным воздействиям, в том числе и к гипоксии. Наиболее сильным адаптогенным действием обладает оксибутират натрия. Важным свойством препаратов нейрометаболического действия является их **способность повышать уровень бодрствования сознания** при состояниях его угнетения (оглушении, сопоре, коме, делирии, аменции) любой этиологии. Это свойство наиболее выражено у пирацетама (ноотропила).

Некоторые препараты, например пирацетам, усиливают действие антидепрессантов, а пиридитол (энцефабол) обладает

непосредственной антидепрессивной активностью [Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988]. Фенибут, баклофен, пантогам. пирацетам обладают **антипаркинсоническим действием**, уменьшают экстрапирамидные побочные эффекты и усиливают действие антипаркинсонических корректоров. Пантогам и натрия оксибутират обладают **противосудорожным действием** и применяются при лечении эпилепсии.

Таблица 6.1.

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НООТРОПОВ

(по данным литературы и собственного опыта применения препаратов)

Препарат	Ноотропное действие	Психостимулирующее действие	Антиастеническое действие	Седативное и транквилизирующее действие	Вазоветативное действие	Адаптогенное и антигипоксическое действие
Аминалон (гаммалон)	++	-	+	-	++	+
Ацефен	++	+	++	-	+	-
Бемитил	+	+++	+++	+	-	++
Натрия оксибутират* (ГОМК)	+	-	-	++++	+	++++
Пантогам**	++		+	++	++	++
Пикамилон	+++	-	++	++	+++	+++
Пирацетам*** (ноотропил)	++++	+	+++	-	+++	+++
Пиридитол**** (энцефабол)	++	++	+++	-	+	++
Фенибут*****	+	-	-	+++	++	-

Примечание:

- \* Натрия оксибутират обладает выраженным антигипоксическим, адаптогенным и седативным действием. Используется в анестезиологической практике для проведения наркоза.
- \*\* Пантогам обладает антипаркинсоническим действием и противосудорожной активностью. применяется при гиперкинезах.
- \*\*\* Пирацетам усиливает действие антидепрессантов и антипаркинсонических корректоров.
- \*\*\*\* Пиридитол обладает антидепрессивной активностью.
- \*\*\*\*\* Фенибут уменьшает экстрапирамидные расстройства и усиливает действие антипаркинсонических корректоров.

Знаком (+) обозначена примерная выраженность эффекта при применении препарата в среднетерапевтических дозах; знаком (-) отсутствие эффекта.

**Показанием для назначения ноотропов** являются астено-динамические, астено-депрессивные состояния различного генеза, энцефалопатические состояния у больных с сосудистым, травма-

тическим и инфекционным поражением мозга, нарушения сознания любой этиологии, абстинентный синдром у больных алкоголизмом и наркоманией, задержка психического развития, инволюционные атрофические процессы. Ноотропы могут использоваться в комплексной терапии больных эндогенными психозами с резидуальной, церебральной, органической недостаточностью с целью уменьшения побочных эффектов нейрорепараторов, антидепрессантов, транквилизаторов и усиления их терапевтического действия. Ноотропил может применяться для уменьшения повреждающего воздействия электрошока при проведении курса ЭСТ.

**Ноотропы обладают широким терапевтическим индексом, практически не имеют неблагоприятных лекарственных взаимодействий и могут сочетаться с другими психотропными препаратами.** При сочетании пирацетама с трициклическими антидепрессантами происходит усиление тимоаналептической активности и уменьшение адрено- и холинолитических побочных эффектов антидепрессантов [Машковский М.Д. и др., 1989]. При сочетании фенибута с нейрорепараторами, антидепрессантами, транквилизаторами происходит потенцирование седативного действия препаратов с развитием эффекта гиперседации.

**Противопоказанием для большинства ноотропов являются острые и хронические заболевания печени и почек, сопровождающиеся тяжелыми нарушениями их функции, а также повышенная чувствительность к препаратам со склонностью к аллергическим реакциям.** Пиридитол (энцефабол) противопоказан больным эпилепсией и повышенной судорожной готовностью, при выраженных изменениях картины периферической крови, повышенной чувствительности к пенициллинам (из-за сходства их химического строения), миастении, системных поражениях соединительной ткани (ревматоидный артрит и др). Ацефен не назначается при инфекционных заболеваниях ЦНС. Оксипутират натрия противопоказан при миастении и гипокалиемии, а бемитил противопоказан при гипокалиемии. Не рекомендуется назначать ноотропные препараты в период беременности и лактации.

## **6.2. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НООТРОПОВ**

Ноотропные препараты, как правило, хорошо переносятся и не вызывают серьезных побочных эффектов и осложнений.

**Психические побочные эффекты ноотропов могут проявляться при передозировке препаратов и характеризуются эффектом**

гиперстимуляции с повышенной раздражительностью, беспокойством, ощущением внутреннего напряжения, повышенной сексуальностью и нарушением сна. При назначении ноотропила явления гиперстимуляции отмечаются у 5% больных. При развитии эффекта гиперстимуляции рекомендуется снижение дозы или отмена препарата. В некоторых случаях возможны парадоксальные реакции – слабость, сонливость. Описанные побочные эффекты исчезают при уменьшении дозы или отмене препаратов. Для профилактики расстройств сна не следует назначать препараты со стимулирующим компонентом действия (пиридитол, пирацетам, бемитил, ацефен) в вечернее время. Кроме того, при применении этих препаратов у больных шизофренией, возможно обострение бредовых и галлюцинаторных расстройств.

**Неврологические побочные эффекты** могут характеризоваться появлением тремора, повышением сухожильных рефлексов, головокружением и, как правило, возникают при передозировке препаратов.

**Соматические побочные эффекты** могут проявляться диспептическими расстройствами, снижением аппетита, нарушением вкусовых ощущений, головной болью. У лиц пожилого возраста возможно усиление коронарной недостаточности и повышение АД. В некоторых случаях возможно появление субфебрилитета, сопровождающегося ознобом. При приеме ноотропов могут возникать аллергические реакции в виде сыпи на коже и слизистых, зуда, явления аллергического гепатита, сопровождающиеся повышенной активностью трансаминаз и холестаза. Развитие аллергических реакций служит основанием для отмены препаратов.

Лечение пиридитолом у больных ревматоидным артритом может приводить к развитию тяжелых осложнений со стороны крови и внутренних органов. Поэтому назначение этого препарата у больных ревматоидным артритом и другими системными заболеваниями соединительной ткани противопоказано [Машковский М.Д., 1993; справочник Видаль 1997].

Ноотропные препараты (за исключением оксibuтирата натрия) не вызывают привыкания и не приводят к формированию психической и физической зависимости. **Оксibuтират натрия** может использоваться токсикоманами для достижения состояния опьянения и получения эйфоризирующего эффекта.

Собственные наблюдения показали, что в целом течение токсикомании при злоупотреблении оксibuтиратом натрия схоже с проявлениями токсикомании при злоупотреблении транквилиза-

торами. Дозы оксibuтирата натрия у токсикоманов могут превышать рекомендуемые среднетерапевтические в несколько раз и составлять при приеме внутрь от 20 до 40 г/сут. Максимальная доза оксibuтирата натрия при приеме внутрь для наркоза составляет 100-200 мг/кг, что при среднем весе в 80 кг будет соответствовать 8-16 г. В большинстве случаев абстинентный синдром развивается в первые 2 сут после отмены препарата и характеризуется стойкой бессонницей, общей слабостью, разбитостью, тревогой, раздражительностью, депрессией. Часто наблюдается спутанность с делириозным расстройством сознания. Со стороны соматического статуса отмечаются тахикардия, нестабильность АД, гипергидроз, парестезии. Тяжесть и длительность течения абстинентного синдрома зависят от дозы и длительности приема оксibuтирата натрия и исходного физического состояния больного.

Лечение при злоупотреблении оксibuтиратом натрия заключается в постепенной, но достаточно быстрой отмене препарата. Наши наблюдения показали, что отмена оксibuтирата натрия может быть произведена в течение первых 2-3 дней с момента поступления больного в стационар. Для купирования абстинентных явлений назначается инфузионная терапия в виде 5-10% растворов глюкозы, изотонического раствора, реополиглюкина. Эффективным является проведение плазмафереза с удалением от 1000 до 1600 мл плазмы и ее замещением плазмозамещающими растворами. Поскольку длительное употребление оксibuтирата натрия приводит к развитию гипокалиемии, которая может являться причиной нарушения сердечного ритма, в схему инфузионной терапии включаются растворы хлорида калия и панангин. Для купирования психомоторного возбуждения и коррекции расстройств сна назначаются нейролептики (аминазин, азалептин, хлорпротиксен, галоперидол), антидепрессанты (амитриптилин, мелипрамин, миансерин) включая и внутривенное капельное введение препаратов. Вместе с тем следует иметь в виду, что назначение антидепрессантов и нейролептиков, обладающих холинолитической активностью может спровоцировать или усилить имеющиеся делириозные расстройства. Поэтому в схему терапии на короткое время могут включаться бензодиазепины (диазепам 20-40 мг/сут, феназепам 2-6 мг/сут, клоназепам 3-6 мг/сут). Эффективность лечения повышается при назначении высоких доз пираретама и витаминов группы В и С.

### **7.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ**

К психостимуляторам относятся лекарственные средства, оказывающие стимулирующее влияние на функции головного мозга, психическую и физическую активность. Психостимуляторы активируют биоэлектрическую активность мозга, изменяют условные рефлексы, повышают выносливость к физической работе, ослабляют и укорачивают сон, вызванный снотворными и наркотиками. К психостимуляторам относятся следующие препараты: кофеин, этимизол, фенамин, меридил, сиднокарб, бемитил. Бемитил, одновременно с психостимулирующим действием, обладает ноотропными свойствами и повышает устойчивость мозга к гипоксии [Машковский М.Д., 1993].

**Нейрохимические механизмы** действия различных психостимуляторов различны. В механизме действия кофеина существенную роль играет угнетение фермента фосфодиэстеразы, что приводит к накоплению внутри нервных клеток циклического аденозинмонофосфата, под влиянием которого усиливаются метаболические процессы в ЦНС. Важное значение в действии кофеина имеет его способность связываться со специфическими аденозиновыми рецепторами мозга, эндогенным лигандом для которых является аденозин. Аденозин уменьшает процессы возбуждения в мозге, замещение его кофеином приводит к стимулирующему эффекту. В механизме действия фенамина, сиднокарба важную роль играет их способность стимулировать центральные норадренергические и, в первую очередь, дофаминергические рецепторы.

**Психостимуляторы в лечении психических заболеваний** находят ограниченное применение. Фенамин из-за возможных побочных явлений, связанных с нарушением высшей нервной деятельности, повышением АД, частыми парадоксальными реакциями в виде сонливости, апатии, снижением работоспособности; а также в связи с высоким риском развития психической и физической зависимости, практически не применяется. Фенамин и меридил включены в список наркотических веществ.

В настоящее время основным психостимулятором, применяемым в клинической практике является оригинальный отечествен-

ный препарат сиднокарб. В отличие от фенамина сиднокарб менее токсичен, не обладает периферической симпатомиметической активностью и практически не вызывает повышения АД и тахикардии. Психостимулирующий эффект сиднокарба развивается более плавно и не сопровождается эйфорией и двигательным возбуждением, что значительно уменьшает риск злоупотребления препаратом и развития психической зависимости.

Применяют сиднокарб при астено-динамических, апато-абулических и ступорозных состояниях у больных с травматическим, сосудистым и инфекционным поражением ЦНС, при неврозах и эндогенных психозах, у больных хроническим алкоголизмом в состоянии абстиненции. Сиднокарб может использоваться в качестве корректора для купирования побочных эффектов, связанных с астенией и гиперседацией, при применении нейролептиков. Для уменьшения побочных эффектов транквилизаторов бензодиазепинового ряда (сонливости, миорелаксации) рекомендуется одновременное назначение транквилизатора (например, феназепама) и сиднокарба. Соотношение доз диазепама и сиднокарба составляет 1:1,25 или 1:2,5 [Машковский М.Д., 1993].

Сиднокарб может применяться у детей с задержкой психического развития, при адинамии, вялости, астении и заторможенности. Имеются данные об эффективности сиднокарба у детей с гипердинамическим синдромом [Красов В.А., 1988]. Сиднокарб назначается при лечении ночного энуреза у детей. Имеются указания о применении сиднокарба в лечении анестетических депрессий [Смулевич А.Б., Наджаров Р.А., 1983].

Кофеин в основном применяется для купирования побочных эффектов, связанных с передозировкой психотропных средств, для уменьшения сонливости и явлений ортостатической гипотонии.

При проведении амитал-кофеинового растормаживания, у больных со ступорозными состояниями, кофеин вводят подкожно 4 мл 20% раствора, через 5-10 минут внутривенно медленно со скоростью 1 мл/мин вводится 10% раствор барбамила до появления растормаживающего эффекта. Максимальная разовая доза барбамила 10 мл 10% раствора.

**Психостимуляторы противопоказаны** при повышенной возбудимости, бессоннице, выраженной артериальной гипертензии и церебральном атеросклерозе, тяжелых заболеваниях печени и почек, заболеваниях сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, у больных склонных к зависимости к психостимуляторам и при повышенной чувствительности к препаратам.

## 7.2. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ

**Психические побочные эффекты** обычно возникают при передозировке препаратов и характеризуются эффектом гиперстимуляции с беспокойством, повышенной раздражительностью, нарушением сна. У больных шизофренией с бредовой и галлюцинаторной симптоматикой возможно обострение продуктивных расстройств. В некоторых случаях психостимуляторы (сиднокарб) применяются специально для искусственного обострения шизофренического процесса с целью преодоления резистентности к психофармакотерапии [Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988].

При появлении повышенной раздражительности и эффекта гиперстимуляции, рекомендуется уменьшить дозу или отменить препарат. С целью профилактики нарушений ночного сна, не следует принимать психостимуляторы в вечерние часы. Во избежание развития привыкания к психостимуляторам, лечение этими препаратами должно проводиться строго по показаниям, короткими курсами.

Внезапное прекращение приема психостимуляторов (после их длительного применения) может сопровождаться синдромом отмены. Проявления **синдрома отмены** обычно характеризуются вялостью, повышенной сонливостью, эмоциональной лабильностью.

Психостимуляторы, также как и транквилизаторы, могут приводить к формированию **психической и физической зависимости**. Злоупотребление психостимуляторами наблюдается особенно часто у психопатических личностей с гипостеническими чертами характера, жалующихся на повышенную утомляемость, сонливость, пониженное настроение, склонных к постоянным сомнениям [Смулевич А.Б., 1983]. У больных, злоупотребляющих психостимуляторами, их отмена приводит к развитию абстинентного синдрома. Проявления абстиненции при злоупотреблении психостимуляторами сопровождаются аффективной неустойчивостью, повышенной сонливостью или двигательным беспокойством со стойкой бессонницей, дисфорией, иногда тяжелой депрессией с идеями самообвинения и суицидальными тенденциями. Отмена психостимуляторов может приводить к нарушению сознания по типу делириозного со зрительными галлюцинациями, мутизмом и каталепсией.

Лечение при злоупотреблении психостимуляторами начинается с их одномоментной отмены. Для купирования абстинентных явлений назначается общеукрепляющая и дезинтоксикационная терапия, аналептики (кордиамин, сульфокамфокаин и др.), ноотропы. При психомоторном возбуждении и бессоннице показаны



транквилизаторы (феназепам, реланиум, альпразолам и др.), седативные нейролептики. При депрессии (с выраженной апатией и астенией) назначаются антидепрессанты с преимущественно стимулирующим или сбалансированным компонентом действия (мелипрамин, дезипрамин, анафранил).

**Неврологические побочные эффекты** могут проявляться тремором конечностей, сужением зрачка, повышением сухожильных рефлексов.

**Соматические побочные эффекты.** При лечении психостимуляторами за счет периферического адреномиметического действия возможно повышение АД и появление тахикардии. Эти явления могут купироваться назначением бета-адреноблокаторов (тразико-ра, анаприлина) в дозе от 20 до 80 мг/сут [Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С., 1988].

## *Глава 8.*

# **ОТРАВЛЕНИЯ ПСИХОТРОПНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОКАЗАНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ**

---

Острые отравления представляют собой «химическую травму», развивающуюся вследствие попадания в организм человека химических веществ в токсической дозе, вызывающей нарушение жизненно важных функций с угрозой для жизни больных.

Возникновение острых отравлений часто связано с использованием лекарственных средств для самолечения и с суицидальной целью. Среди лекарственных отравлений наибольшее число приходится на психотропные средства. По данным Е. А. Лужникова (1994) отравления психотропными средствами составляют более 3/4 всех бытовых отравлений. В последние годы увеличился удельный вес отравлений такими препаратами как трициклические антидепрессанты, лепонекс, карбамазепин, бензодиазепины. Чаще отравления имеют смешанный характер как результат случайного приема внутрь (или с суицидальной целью) сразу нескольких видов психотропных препаратов. Вследствие этого клинические особенности отравления, характерные для каждого из вызвавших его препаратов нивелируются, что создает трудности в диагностике и терапии. По данным различных авторов, от 25 до 40% случаев отравления психотропными препаратами наблюдаются у больных с психической патологией

[Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С., 1988]. Особую опасность представляют детские отравления, когда дети, привлеченные внешним видом лекарств или их упаковкой, глотают ярко окрашенные таблетки.

Избирательное токсическое действие психотропных средств обусловлено прежде всего их нейротропным влиянием, приводящим к угнетению функции ЦНС с быстро развивающимся нарушением сознания и расстройством жизненно важных функций (дыхания и кровообращения).

### **Общие принципы диагностики отравлений**

Диагностика отравления направлена на установление химической этиологии заболевания, т.е. вещества, вызвавшего развитие отравления, и складывается из трех видов мероприятий [Лужников Е.А., 1994].

1. Клиническая диагностика, основанная на данных анамнеза, результатах осмотра места происшествия и изучения клинической картины заболевания для выявления специфических симптомов отравления. Клиническая симптоматика отравлений различными психотропными средствами представлена в табл. 8.1.

2. Лабораторная токсикологическая диагностика, направленная на качественное и количественное определение токсических веществ в биологических жидкостях организма (кровь, моча и пр.), которая проводится в специальных лабораториях.

3. Патоморфологическая диагностика, направленная на обнаружение специфических посмертных признаков отравления токсическим веществом, которая проводится судебно-медицинскими экспертами.

### **Общие принципы оказания неотложной помощи**

Особенность оказания неотложной помощи при острых отравлениях заключается в необходимости сочетанного проведения трех основных мероприятий (цит. по Чазову Е.И., 1988).

1. Ускоренного выделения токсического вещества из организма с применением методов активной детоксикации.

2. Срочного применения специфической (антидотной) терапии, благоприятно изменяющей метаболизм токсического вещества в организме или уменьшающей его токсичность.

3. Симптоматическая терапия, направленная на защиту и поддержание жизненно важных функций организма.

К методам активной детоксикации относятся: промывание желудка через зонд, форсированный диурез (методы естественной детоксикации), а также гемодиализ, перитонеальный диализ,

гемосорбция, плазмаферез, замещение крови и др. (методы искусственной детоксикации).

Обязательным и экстренным мероприятием при отравлении психотропными средствами является промывание желудка через зонд. У больных в сопорозно-коматозном состоянии (с целью предотвращения аспирации) промывание желудка проводится только после предварительной интубации трахеи. Через зонд в желудок вводится вода температурой 38°C, порциями по 300-400 мг до тех пор, пока промывная жидкость не станет прозрачной. После окончания промывания желудка (обычно через зонд) рекомендуется ввести слабительное средство (100-150 мл 30% раствора сульфата натрия или 1-2 столовые ложки вазелинового масла, а также активированный уголь 50-80 мг, разведенный с водой в виде кашицы, для адсорбции находящихся в желудочно-кишечном тракте токсических веществ. При тяжелых формах отравлений промывание желудка проводится повторно до 2-3 раз в 1-2-е сут после отравления. При оказании первой помощи больным с непомраченным сознанием, эффективным и доступным мероприятием является вызывание рвоты путем раздражения корня языка и задней стенки глотки.

**Форсированный диурез**, как метод активной детоксикации, основан на применении осмотических диуретиков (мочевина, маннитол) или салуретиков (лазикс, фуросемид). Форсированный диурез позволяет в 5-10 раз увеличить выделение токсических веществ из организма. Метод форсированного диуреза включает три последовательных этапа: предварительная водная нагрузка, внутривенное введение диуретиков и заместительная инфузия растворов электролитов [Лужников Е. А., 1994]. На первом этапе проводят коррекцию гиповолемии путем внутривенного введения плазмозамещающих растворов (полиглюкин, гемодез, 5% раствор глюкозы в объеме 1,0-1,5 л). Затем внутривенно струйно в течение 10-15 мин из расчета 1-1,5 г сухого препарата на 1 кг массы тела больного вводят 30% раствор мочевины или 15% раствор маннитола. Лазикс (фуросемид) назначается в дозе 80-100 мг (8-10 мл 1% раствора). После введения диуретиков начинают инфузии раствора электролитов с глюкозой (4-5 г хлорида калия, 6 г хлорида натрия и 10 г глюкозы в 1 л воды) со скоростью равной объемной скорости диуреза достигающей 800-1200 мл/ч (цит. по Чазову Е. И., 1988). В процессе лечения методом форсированного диуреза необходим контроль за содержанием основных электролитов в крови. При необходимости форсированный диурез может быть повторен через 5 ч.

Метод форсированного диуреза противопоказан при отравлениях, осложненных острой сосудистой недостаточностью (стойкий коллапс), при наличии хронической недостаточности кровообращения (II-III стадия), а также при нарушении функции почек (олигурия, азотемия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови выше 5 мг %). Эффективность метода форсированного диуреза снижена у больных старше 50 лет.

**Специфическая антидотная терапия** благоприятно изменяет метаболизм токсического вещества в организме или уменьшает его токсичность и обычно сохраняет свою эффективность в ранней «токсикогенной» фазе острых отравлений.

Активированный уголь является неспецифическим антидотом (сорбентом) медикаментозных средств (снотворных препаратов, алколоидов и др.), растительных ядов, солей тяжелых металлов и прочих токсических веществ. Физостигмин является антидотом при отравлении амитриптилином, атропином, димедролом, циклодолом и другими препаратами с центральной холинолитической активностью.

Специфическим антидотом при отравлении препаратами опиия (морфин, промедол, кофеин, героин) является налорфин, при отравлениями барбитуратами и бензодиазепинами — бемеград, 10% раствор хлорида натрия и 5% раствор гидрокарбоната натрия являются антагонистами лития и применяются при его передозировке и отравлении. В последнее время появились сообщения о новом препарате флумазениле, который является специфическим антагонистом бензодиазепинов [Вабищев А. В. и др., 1997]. При отравлении и передозировке серотонинергическими антидепрессантами и развитии «серотонинового синдрома» рекомендуется назначение антагонистов серотониновых рецепторов — метисергида, ципрогептадина [Lane R., Fischler B., 1995].

**Симптоматическая терапия** основывается на современных принципах реаниматологии и трансфузиологии и направлена на восстановление параметров гомеостаза, гемодинамики, поддержание функции жизненно важных органов, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, профилактику возможных осложнений. Общие принципы интенсивной терапии и уход за больными, находящимися в критическом состоянии описаны в главе, посвященной лечению злокачественного нейрорептического синдрома (см. раздел 2.6.5).

**СИМПТОМАТИКА ОТРАВЛЕНИЙ НЕКОТОРЫМИ ПСИХОТРОПНЫМИ СРЕДСТВАМИ И  
НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ НИХ**  
(по данным литературы)

Название психотропного препарата и его характеристика	Симптомы отравления	Неотложная помощь
<p>I. Нейролептики производные фенотиазина (аминазин, пропразин, левомепромазин, метеразин, френолон, трифтазин, неулептил, мажептил и др.) Токсическая доза - более 500 мг. Смертельная доза - 5-10 г. Токсическая концентрации в крови - 1-2 мг/л, смертельная - 3-12 мг/л. Психотропное и нейротоксическое действие, обусловленное угнетением ретикулярной формации мозга, ганглиолитические, холинолитические и адренолитические свойства</p>	<p>Резкая слабость, головокружение, сухость во рту, тошнота. Возможно появление судорог, потеря сознания. Состояние поверхностной комы, сухожильные рефлексы повышены, зрачки сужены. Учащение пульса, снижение АД без цианоза. Кожные аллергические реакции. По выходе из комы возможно проявление паркинсонизма. При разжевывании драже аминазина возникают гиперемия и отек слизистой оболочки рта, у детей отмечается выраженное раздражающее действие на слизистую оболочку пищеварительного тракта. При отравлении алифатическими производными фенотиазина быстро развивается гипотермия. При отравлении другими нейролептиками чаще наблюдается гипертермия</p>	<p>1. Промывание желудка, солевое слабительное. Форсированный диурез без ощелачивания плазмы. Перитонеальный диализ, детоксикационная гемосорбция. 2. При гипотонии: 10% раствор кофеина - 1-3 мл или 5% раствор эфедрина - 2 мл подкожно (адреналин и норадреналин могут приводить к парадоксальному эффекту и усиливать гипотонию); раствор витамина В<sub>1</sub> 6% - 4 мл внутримышечно. При синдроме паркинсонизма - внутрь депакин, циклодол в среднетерапевтических дозах [Лужников Е.А., 1994]</p>
<p>Нейролептики производные бутирофенона (галоперидол, триседил), лепонекс и др.</p>	<p>Симптомы отравления сходны с симптомами при отравлении фенотиазинами. При отравлении лепонексом возможно выраженное слюнотечение</p>	<p>Лечение то же, что и при отравлении фенотиазинами</p>

<p>II. Антидепрессанты трициклические (амитриптилин, мелипрамин и др.). Токсическая доза - 500 мг, смертельная - 1200 мг. Токсическая концентрация в крови - 400 мг/л, смертельная -10-20 мг/л. Психотропное, нейро- и кардиотоксическое действие, которое обусловлено стимуляцией адренергических процессов в мозге, блокированием холинорецепторов, прямым токсическим влиянием на проводящие пути сердца и миокард.</p>	<p>В легких случаях - сухость во рту, нарушение зрения, психомоторное возбуждение, ослабление перистальтики кишечника, задержка мочи. Мышечные подергивания и гиперкинезы. При тяжелых отравлениях - спутанность сознания вплоть до глубокой комы, приступы клонико-тонических судорог по типу эпилептиформных. Расстройства сердечной деятельности: бради- и тахикардия, внутрисердечная блокада, фибриляция желудочков. Острая сердечнососудистая недостаточность (коллапс). Возможно развитие токсической дистрофии печени, гипергликемии, пареза кишечника.</p>	<p>1. Промывание желудка, форсированный диурез. В тяжелых случаях применяют детоксикационную гемосорбцию, перитонеальный диализ. 2. При тахикардии вводят 1 мл 0,05 % раствора прозерина внутримышечно, 1 мл 0,1 % раствора физостигмина или галантамина 1 мл 1 % подкожно или внутримышечно повторно через 1 ч. До урежения пульса (60-70 в мин), 400 мл 5-10 % раствора лактата натрия, 100 мг лидокаин, 1-5 мл 0,1 % индерала внутривенно. При брадикардии назначают 1 мл 0,1 % раствора атропина подкожно или внутривенно повторно через 1 ч. При судорогах и возбуждении - 5-10 мг диазепама внутривенно или внутримышечно.</p>
<p>Тетрациклические антидепрессанты (людиомил, миансерин).</p>	<p>Симптомы отравления сходны с симптомами при отравлении трициклическими антидепрессантами. При отравлении миансерином наблюдается повышение АД.</p>	<p>Лечение то же, что и при отравлении трициклическими антидепрессантами.</p>
<p>Серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам).</p>	<p>На начальном этапе тошнота, рвота, психомоторное возбуждение, сменяющееся сонливостью, расширение зрачка, синусовая тахикардия, повышение рефлексов, судороги, мышечная ригидность. При утяжелении состояния наблюдаются гипертермия, нарушение сознания, угнетение дыхания и сердечной деятельности.</p>	<p>1. Промывание желудка, активированный уголь. 2. На начальном этапе назначают антагонисты серотониновых рецепторов: метисергид, ципрогептадин, анаприлин в терапевтических дозах, для снижения мышечного тонуса дантролен 100 мг/сут, при судорогах диазепам внутривенно медленно [Lane R., Fischler B., 1995). В тяжелых случаях проводится интенсивная терапия, направленная на поддержание гомеостаза и функции жизненно важных органов.</p>

<p>Антидепрессанты необратимые ингибиторы МАО (фенелзин, транлизипромин, ниаламид).</p>	<p>При отравлении ингибиторами МАО кома развивается через 10-12 ч после приема токсической дозы. Вслед за кратковременным периодом возбуждения, головной боли развивается нарушение сознания и кома, для которой характерны нистагм, повышение нервномышечной возбудимости, мышечный спазм, судороги, гипертермия, тахикардия, повышение АД (что может привести к развитию инсульта и инфаркта миокарда)</p>	<p>Лечение начинается с промывания желудка. Вводят плазмозамещающие растворы, фентанилин (1 мл 0,5% раствора) или 2 мл 2% раствора тропифена парентерально, а также анаприлин, ганглиоблокаторы (2 мл 5% раствора пентамина). При появлении судорог назначается седуксен внутримышечно, сульфат магния внутривенно и внутримышечно. В тяжелых случаях показан гемодиализ</p>
<p>III. Бензодиазепины (диазепам, хлордиазепоксид, феназепам, тазепам и др.). Смертельная доза - 1-2 г. (большие индивидуальные различия). Токсическая концентрация в крови - 5-20 мг/л, смертельная более 50 мг/л. Психотропное, нейротоксическое действие, обусловленное торможением ЦНС, ослабление процессов возбуждения подкорковых образований, торможение вставочных нейронов спинного мозга и таламуса (центральная миорелаксация)</p>	<p>При отравлениях бензодиазепинами и барбитуратами наблюдаются 4 клинические стадии интоксикации. Стадия I - засыпания: сонливость, апатичность, контакт с больными возможен, умеренный миоз с живой реакцией на свет, брадикардия, гиперсаливация. Стадия II - поверхностной комы (а - неосложненной, б - осложненной): полная потеря сознания, сохраненная реакция на болевые раздражители, ослабление зрачковых и корнеальных рефлексов. Непостоянная неврологическая симптоматика: снижение или повышение рефлексов, мышечная гипотония или гипертония, патологические рефлексы Бабинского, Россолимо, носящие преходящий характер. Нарушения дыхания, вследствие гиперсаливации, бронхореи, западения языка, аспирации рвотных масс. Выраженных нарушений гемодинамики нет. Стадия III - глубокой комы (а - неосложненной, б - осложненной): резкое снижение и отсутствие глазных и сухожильных рефлексов, отсутствие реакций на болевые раздражители. Зрачки узкие. Дыхание редкое, поверхностное, пульс слабый, цианоз. Диурез уменьшен. В случае продолжительной комы (свыше 12 ч) возможно развитие бронхопневмонии, коллапса, глубоких пролежней и септических осложнений, отмечаются нарушения функции печени и почек</p>	<p>1. Промывание желудка (у больных в коматозном состоянии - после предварительной интубации) повторно через 3-4 ч до восстановления сознания. Форсированный диурез без ощелачивания крови, перитонеальный диализ, детоксикационная гемосорбция. В IV стадии - водно-электролитная нагрузка, диуретики. 2. В стадии осложненной комы применение бемигрида противопоказано. Вводят 20 % раствор камфоры, кофеина 10 % раствор, эфедрина 5 % раствор, кордиамин по 2-3 мл подкожно через 3-4 ч. 3. Интенсивная инфузионная терапия. Плазмозаменители (полиглюкин, гемодез). Антибиотики. Внутримышечно: витамины В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> 3% и 5 % растворы - 6-8 мл, В<sub>12</sub> - 500 мг (витамин группы В не вводят одновременно), аскорбиновая кислота 5 % раствор - 5-10 мл, АТФ 1 % раствор - 6 м/сут. При низком АД - 0,2 % раствор норадреналина в сочетании с 0,5 % раствором допамина по 1 мл внутривенно капельно в 400 мл полиглюкина. Сердечные гликозиды</p>

<p>Барбитураты (фенобарбитал, этаминал натрия, порошок Серейского, реладорм и др.). Смертельная доза - около 10 лечебных доз с большими различиями. Патогенез токсического действия связан с угнетением всех основных функций ЦНС</p>	<p>Стадия IV - посткомагозный период: постоянная неврологическая симптоматика (птоз, шаткая походка и пр.), эмоциональная лабильность, депрессия, тромбозмболические осложнения</p>	<p>При отравлении барбитуратами рекомендуется форсированный диурез с ощелачиванием крови. Во IIб и III стадии - раннее применение гемодиализа при отравлении барбитуратами длительного действия, детоксикационной гемосорбции - при отравлении барбитуратами короткого действия или при смешанных отравлениях [Чазов Е.И.,1998]</p>
<p>IV. Литий карбонат Смертельная доза - 20 г. Токсическая концентрация в крови - 13,9 мг/л, смертельная - 34,7 мг/л. Психотропное, нейротоксическое, кардиотоксическое действие</p>	<p>Тошнота, рвота, боль в животе, диарея, мышечная слабость, тремор конечностей, адинамия, атаксия, сонливость, сопорозное состояние, кома. Нарушение ритма сердца, брадиаритмия, снижение АД, острая сердечнососудистая недостаточность (коллапс). На 3-4-е сутки - появление токсической нефропатии. Характерно волнообразное течение интоксикации</p>	<p>1. Промывание желудка через зонд. Форсированный диурез. В тяжелых случаях - ранний гемодиализ. 2. В вену - гидрокарбонат натрия - 1500-2000 мл 4 % раствора, хлорид натрия 20-30 мл 10 % раствора через 6-8 ч. в течение 1-2 сут. 3. При снижении АД - 0,2 % раствор норадреналина внутривенно капельно до получения клинического эффекта. Витамины группы В, АТФ - 2 мл 1 % раствора внутримышечно 2-3 раза в сут. Лечение токсической нефропатии</p>
<p>V. Циклодол Препарат оказывает сильное центральное Н-холинолитическое и М-холинолитическое действие. При передозировке и отравлении возникают нарушения функций ЦНС, свойственные действию больших доз холинолитических препаратов. При злоупотреблении циклодолом толерантность доходит до 15-30 таблеток в день</p>	<p>При передозировке и отравлении циклодолом развивается картина холинолитического делирия с возбуждением, зрительными и слуховыми галлюцинациями, дезориентировкой. Отмечаются тахикардия, сухость во рту и глотке, расстройство речи, аккомодации, одышка, сердцебиение. В тяжелых случаях судороги, нарастание оглушения, развитие комы</p>	<p>1. Промывание желудка через зонд, форсированный диурез. 2. Антиаритмические препараты (хинидин, обзидан) в терапевтических дозах, внутривенно вводится пирроксан или бутироксан - капельным методом - до 5-10 мл 1 % раствора 4 раза в день - до исчезновения психотической симптоматики. Эффективным является введение галантамина по 1 мл 1 % раствора подкожно 1-2 раза в день или физостигмина - 2 мл 0,1 % раствора по 2 мл каждые 30 минут до прояснения сознания (цит. по Г.М.Энтину, Е.Н Крылову, 1994). При возбуждении назначается диазепам 10-20 мг в/м</p>



## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

---

- Аведисова А.С.* Мелипрамин при терапии панических тревожных расстройств//Социальная и клиническая психиатрия.— 1997. —№2. — С. 69-73.
- Авруцкий Г.Я.* Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. — М.: Медицина, 1964. — 304 с.
- Авруцкий Г.Я.* Некоторые общие закономерности лекарственного патоморфоза шизофрении//Вопросы психофармокологии. — 1976. — С. 5-17.
- Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В.* Фармакотерапия психических заболеваний. — М.: Медицина, 1974. — 470 с.
- Авруцкий Г.Я., Малин Д.И.* Сравнительное изучение эффективности применения антипаркинсонического корректора акинетона (биперидина) в лечении экстрапирамидных нейролептических расстройств//Социальная и клиническая психиатрия. — 1994. — №2. — С. 70-75.
- Авруцкий Г.Я., Недува А.А.* Лечение психически больных.— М.: Медицина, 1988. — 528 с.
- Авруцкий Г.Я., Цыганков Б.Д., Райский В.А., Еникеев И.Д. и др.* Клиника, ранняя диагностика и терапия приступов фебрильной шизофрении//Методические рекомендации.— М., 1987.—22 с.
- Александровский Ю.А.* Клиническая фармакология транквилизаторов. М.: Медицина, 1973. — 335 с.
- Александровский Ю.А.* Пограничные психические расстройства. — М., 1997. — 576 с.
- Балткайс Я.Я., Фатеев В.А.* Взаимодействие лекарственных веществ. — М.: Медицина, 1991. — 304 с.
- Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М., 1997. — 530 с.
- Вабищев А.В., Буятин А.А., Стамов В.И., Кочнева З.В.* Опыт использования антагониста бензодиазепинов — флумазенила//Анестезиология и реаниматология. — 1997. — №5. — С. 95-98.
- Вовин Р.Я.* О клинических эффектах нейролептиков.//Журн. невропатологии и психиатрии. — 1984. — №3. — С. 413-418.
- Выборных Д.Э.* Психотропные препараты при беременности и лактации //Социальная и клиническая психиатрия. — 1996. — №1. — С. 136-143.
- Гурович И.Я.* Побочные эффекты и осложнения при нейролептической терапии//Дисс. докт. мед. наук. — М., 1971.— 443 с.
- Гурович И.Я., Флейс Э.П.* Хронический экстрапирамидный синдром как осложнение нейролептической терапии//Журн. невропатологии и психиатрии. — 1969. — №12. — С. 1862-1868.
- Дробижев М.Ю., Лебедева О.П., Добровольский А.В.* Опыт применения тианептина в лечении тревожных депрессий у больных ишемической болезнью сердца//В кн.: Тревога и obsессии. —М., 1998. — С. 269-278.
- Калинин В.В., Максимова М.А.* Клинико-психопатологические характеристики больных с паническим расстройством и эффективность терапии кломипрамином//Журн. невропатологии и психиатрии. — 1993. — №6. — С. 46-49.
- Кан Р.С., Ван Прааг Х.М.* Дофамин, и серотонин и их взаимодействие при шизофрении//Социальная и клиническая психиатрия. — 1996. — №1. — С. 123-135.

♦ *Каплан Г.И., Седок Б.Д.* Клиническая психиатрия. В 2Т. — М.: Медицина, 1994. — 672. — 528 с.

*Кекелидзе З.И., Чехонин В.П.* Критические состояния в психиатрии. — М., 1997. — 362 с.

*Корнетов Н.А.* Психогенные депрессии. — Томск, 1993. — 237 с.

*Коляскина Г.И., Секирина Т.П.* Иммунология шизофрении. Современные проблемы и перспективы (Обзор)//Медицинский реферативный журнал. — М., 1990. — №3. — С. 6-9.

*Лужников Е.А.* Клиническая токсикология. — М.: Медицина, 1994. — 256 с.

*Мак Глинн Т. Дж., Меткалфа Г.Л.* Диагностика и лечение тревожных расстройств (Copyright 1989 by American Psychiatric Press, Inc). — 119 с.

*Малин Д.И.* Плазмаферез в психиатрии и наркологии. — М.: Спутник, 1997. — 143 с.

*Малин Д.И., Козырев В.Н., Недува А.А., Равилов Р.С.* Злокачественный нейролептический синдром: критерии диагностики и принципы терапии// Социальная и клиническая психиатрия. — 1997. — 1. — С. 76-80.

*Малин Д.И., Костицын Н.В.* Клиника и терапия эндогенных психозов, осложненных злокачественным нейролептическим синдромом. — М.: Спутник, 1996. — 166 с.

♣ *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. Ч.1 — М.: Медицина, 1993. — 736 с.

• *Мосолов С.Н.* Клиническое применение современных антидепрессантов. — Санкт-Петербург, 1995. — 568 с.

*Мосолов С.Н.* Основы психофармакотерапии. — М., Восток, 1996. — 288 с.

*Нисс А.И.* Место нейрометаболических стимуляторов (церебротекторов) в современной системе психотропных средств и основные виды их клинической активности//Журн. невропатологии и психиатрии. — 1984. — №8. — С. 136-138.

*Равкин И.Г., Голодец Р.Г., Самтер Н.Ф., Соколова-Левкович А.П.* Опасные для жизни осложнения, наблюдающиеся у больных шизофренией при лечении нейролептическими препаратами//Вопросы психофармакологии. — М., 1967. — С. 47-61.

*Райский В.А.* Психотропные средства в клинике внутренних болезней. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.

♣ *Смулевич А.Б.* Терапия психических заболеваний//Руководство по психиатрии под ред. А.В.Снежневского. — М.: Медицина, 1983. — Т.1. — С. 235-256.

♦ *Смулевич А.Б., Головань Л.И., Соколова Е.Д.* и соавт.//Общее и избирательное действие психолептиков при терапии шизофрении. В кн.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. — Л., 1964. — С. 107-109.

*Смулевич А.Б.* Лекарственные препараты (психотропные средства и корректоры)//Справочник по психиатрии под ред. А.В.Снежневского. — М.: Медицина, 1985. — С. 328-384.

*Смулевич А.Б., Наджаров Р.А.* Лечение больных различными формами шизофрении//Руководство по психиатрии под ред. А.В. Снежневского. — М.: Медицина, 1983. — Т.1. — С. 328-384.

*Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С.* Осложнения психофармакотерапии. — Л.: Медицина, 1988. — 168 с.

Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». — М.: Астра Фарм Сервис, 1995. — 1166 с.

*Тиганов А.С.* Фебрильная шизофрения: клиника, патогенез, лечение. — М.: Медицина, 1982. — 128 с.

*Харкевич Д.А.* Фармакология. — М.: Медицина, 1980. — 416 с.

*Холодов Л.Е., Яковлев В.П.* Клиническая фармакокинетика. — М.: Медицина, 1985 — 295 с.

*Цыганков Б.Д.* Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии. — М., 1997. — 232 с.

*Чазов Е.Н.* Неотложные состояния и экстренная медицинская помощь — М.: Медицина, 1988. — 640 с.

*Энтин Г.М., Крылов Е.Н.* Клиника и терапия алкогольных заболеваний. — Т.2. — М., 1994. — 171 с.

*Alexander P.E., Alexander D.D.*//J.Clin Psychiatry. — 1986. — Vol.47. — p. 301-304.

*Amez D., Wirhing W.C.*//JAMA. —1993. — Vol.267. — p. 869.

*Andreasen N.C.* Negative syndrome in schizophrenia/Strategies for Longterm management in Chronic treatment in Neuropsychiatry. — Ketnali D.,Racagni G. Eds. — Raven Press. — New York, 1985. — p. 1-7.

*Baastrop P.C., Schou M.*//Arch Gen. Psychiatry. — 1967. — Vol.16. — p. 161-172.

*Ballenger J.C.*//J. of Clinical Psychiatry. — 1988. — Vol.49. — №4 (Suppl.). — p. 13-19.

*Bisserbt J.C. et al.*//Clinical Psychiatry. —1988. —Vol.17. — (Suppl.). — p. 588-594.

*Brosen K.*//Nord.J. Psychiat. — 1993. — Vol.47(Suppl.). — p. 21-26.

*Brunello N., Perez J., Tinelli D., et al.* Biochemical hypotheses on antidepressant drugs as guide to treatment//Problems of psychiatry in general practice. (Ed. Gastpar M. and Kielholz P.)/Hogrefe and Huber Publishers. — 1991. — p. 92-96.

*Busse E.* Therapy of Mental Illness in Late Life. — In: American Handbook of Psychiatry. — Vol. VII. — №V. — 1981. — p. 505-536.

*Carlsson A., Lindquist M.*//Act. Pharmacol. — 1963. — Vol.20. — p. 140-144.

*Caroff S.N.*//J. Clin. Psychiatry. — 1980. — Vol.41. — №3. — p. 79-83.

*Carson S.W.*//Psychopharmacology Bulletin. — 1996. — Vol.32. — №4. — p. 555-568.

*Cassano G.B., Henze G., Loo H. et al.*//Europ. Psychiatry. — 1996. — №11. — p. 1-7.

*Cassem N.*//J. Clin. Psychiatry. — 1982. — Vol.43. — №11. — p. 22-28.

*Charney D.S., Woods S.W., Goodman W.K. et al.*//J. Clin. Psychiatry. — 1986. — Vol.47. — p. 580-586.

*Choov C.*//Lancet. — 1993. — Vol.341. — p. 642.

*Ciraulo D.A., Shader R.I., Greenblatt P.J.* Drug interactions in psychopharmacology.//Manual of Psychiatric therapeutic (ed. Shader R.I.). — Little Brown and Comp.(Inc.). — 1994. — p. 193-198.

- Crow T.J.*//Schizophr. Bull. — 1985. — Vol.11. — p. 471.
- Davis J.M.* Antipsychotic drugs in Comprehensive Textbook of Psychiatry. — IV. — Kaplan H.I., Sadock B.E.(Eds. Williams and Wilkins). — Baltimore. — 1985. — p. 1481-1513.
- Davis K.L., Kahn R.S., Davidson M.*//Am. J. Psychiat. — 1991. — Vol.148. — p. 1474-1486.
- Delay J. Deniker P.* Drug-induced extrapyramidal syndromes//Handbook of clinical neurology. — New York. — 1968. — Vol.6. — p. 248-266.
- Delay J. Deniker P.* Methodes Chimiothrapeutiques en Psy-chiatrie. — Paris. — Masson. — 1961. — 469 p. .
- Deniker P., Ginestet D.*//Confront. Psychiat. — 1975. — Vol.13. — p. 135-153.
- Du Pont R.L.* Benzodiazepines: The Social Issue. — Rockville. —Md, Institute for Behavior and Health. — 1986.
- Emrich H.M., Von Zerssen D., Kisslind W. et al.*//Arch. Psychiat. Nervenkr. — 1980. — Vol.229. — p. 1-16.
- Fabre L.F.*//J. Clin. Psychiat. — 1990. — Vol.51(Suppl.). — p. 55-61.
- Fawcett J., Edwards J.H., Kravitz H.M. et al.*// Intemational Clinical Psychopharmacology. — 1987. — Vol.7. — №5. — p. 295-310.
- Fawcett J., Kravitz H.M.*//J. Clinical Psychiatry. — 1985. — Vol.46. —№2. — p. 58-60.
- Fineberg N.*//Intemational Clinical Psychopharmacology. — 1996. — Vol.II (Suppl.5). — p. 1-16.
- Friis T., Gerlach J.*//Acta psychiatr. Scand. — 1983. — Vol.67. — p. 178-187.
- Goldberg H.L., Nissim R.*//Int. J. Psychiat. — Med. — 1994. — Vol.24. — p. 129-149.
- Gommans H.J., Edwards R.A.*//N.Z. Med. J. — 1990. — Vol.103. — p.885.
- Greenblatt D.J., Shader R.I., Abernethy D.R.*//N. Engl. J. Med. — 1983. — Vol.309. — p. 354-358, 410-416.
- Greil W., Haag H., Rossnagl G., Ruther E.*//Brit. J. Psychiat. — 1984. — Vol.145. — p. 304-310.
- Guelfi J.D., Dulcre G., Le Moine P., Tafani A.*//Neuro-psychobiol. — 1992. — Vol.25. — p. 140-148.
- Gurland B.J.*//J. Gerontol. — 1996. —Vol.31. — p. 283-292.
- Helmchen H.* Therapy resistance in depression//Problems of psychiatry in general practice. (Ed. Gastpar M. and Kielholz P.)/Hogrefe and Huber Publishers. —1991. — p. 97-106.
- Heninger G.R., Charney D.S.* Mechanism of action of antidepressant treatments: implication for the etiology and treatment of depressive disorders//In: Meltzer H.Y. (ed.)/Psychopharmacology: The third Generation of Progress. — New york. — Raven Press. — 1987. — p. 535-544.
- Keck P.E., Pope H.G., Mc.Elroy S.V.*//Amer. J. Psychiat. — 1991. — Vol.148. — №7. — p. 880-882.
- Kielholz P.* Psychiatrische Pharmakotherspie in Klinik und Praxis. — Bern, Stuttgart. — 1965. — 2935 p.
- Lane R.M.*//Intemational Clinical Psychopharmacology. — 1996. — Vol.11 (Suppl.5). — p. 31-61.

- Lane R., Fishler B.*//J. of Serotonin Research. — 1995. — .№3. — p. 171-180.
- Levenson J.L.* Amer. J. Psychiat. — 1985. —№3. — p. 171-180.
- Levin R.P., Liebowitz M.P.*//Drugs. — 1987. — Vol.34. — p. 504-514.
- Lipinski J.F. et al*//J. Clin. Psychiatry. — 1989. — vol.50. — p. 339-392.
- Marder S.R., Meibach R.C.*// Amer. J. Psychiat. — 1994. — Vol.151. — №6. — p. 213.
- Marks I.* Fears, Phobias and Rituals. — New York. — Oxford University Press. — 1987.
- Meltzer H.Y.*//Psychopharmacol. — 1989. — Vol.99. — p. 518-527.
- Montgomery S.A.*// International Clinical Psychopharmacology. — 1996. — Vol.11(Suppl.5). — p.23-29.
- Nicholson A., Marks J.* Insomnia. — MTP PRESS Limited. — Boston. — 1983. — 124p.
- Okuma T., Kichimoto A., Inoue K. et al*//Folia Psychiatr. Neurol. Jpn. — 1973. — Vol.27. — p. 283-297.
- Okuma T.* The use of antiepileptics for treatment of mood disorders//Problems of Psychiatry in General Practice. Ed. Gastpar M. and Kielholz P. Hogrefe and Huber Publishers. — 1991. — p. 115-126.
- Ottevanger F.*//Neuropsychopharmacol. — 1994. — Vol.10. (Suppl.3). — p. 104.
- Rickels K., Case W.G., Downing R.W. et al.*//JAMA. — 1983. — Vol.250. — p. 767-771.
- Saller C.F., Czupryna M.J., Salama A.T.*//J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1990. — Vol.253. — p. 1162.
- Segal D.S., Kuckrenski R., Mandell A.J.*//Biol. Psychiat. — 1974 .— Vol.9. — p. 135-247.
- Schildkraut J.J.*//Amer. J. Psychiat. — 1965. — Vol.122. — p. 509-522.
- Schou M., Juel-Nielsen N., Stromgren E.*//Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 1954. -Vol.17. — p. 250.
- Sheehan D.V., Coleman J.H., Greenblaat D.J. et al*//J. Clin. Psychopharmacol. — 1984. — Vol.4. — p. 66-75.
- Stauder K.H.*//Arch. Psychiat. Nervenkr — 1934. — Bd.102. —S. 614-634.
- Sternbach H.*//Amer. J. Psyhiat. — 1991. — Vol.148. — p. 705-713.
- Tollefson G.D., Beasley C.M., Tamura R.N. et al.*//Am. J. Psychiatry. — 7. — Vol.154. — №9. — p.1248-1254.
- Versiani M., Nardi A.E., Mundim F.d. et al.*//Brit. J. Psyhiat. — 1992. — .161. — p. 353-360.
- Wagner W., Zaborny B.H., Gray T.*//International Clinical Psychopharmacology. — 1994. — Vol.9. — p. 222-226.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

---

Введение .....	3
Глава 1. Общие вопросы. ....	5
1.1. Психотропные препараты и их классификация .....	5
1.2. Общие принципы психофармакотерапии .....	8
1.2.1. Выбор препарата и длительность терапии .....	8
1.2.2. Подбор дозы психотропных препаратов .....	12
1.2.3. Методика соматического обследования и общие противопоказания к назначению психотропных препаратов .....	16
1.3. Основное и побочное действие психотропных препаратов. ....	
Классификация побочных эффектов психотропных средств и осложнений психофармакотерапии .....	18
1.4. Психотропные препараты при беременности и лактации .....	23
1.5. Психотропные препараты и алкоголь .....	26
1.6. Особенности применения психотропных препаратов в пожилом возрасте .....	27
1.7. Лекарственные взаимодействия психотропных средств .....	30
Глава 2. Побочное действие нейролептиков .....	38
2.1. Общая характеристика нейролептиков .....	38
2.2. Лекарственные взаимодействия нейролептиков .....	48
2.3. Неврологические побочные эффекты нейролептиков .....	53
2.4. Психические побочные эффекты нейролептиков .....	63
2.5. Соматические побочные эффекты нейролептиков .....	67
2.6. Злокачественный нейролептический синдром .....	73
2.6.1. Факторы риска и ранняя диагностика злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) .....	73
2.6.2. Клиническая картина развернутого периода ЗНС .....	77
2.6.3. Диагностика и дифференциальная диагностика ЗНС. Злокачественный нейролептический синдром и фебрильная шизофрения .....	83
2.6.4. Патогенез ЗНС .....	86
2.6.5. Общие принципы интенсивной терапии больных эндогенными психозами, осложненными ЗНС .....	87
2.6.6. Место электросудорожной терапии в лечении больных ЗНС .....	97
2.6.7. Применение плазмафереза в лечении ЗНС .....	98
2.6.8. Клиника и терапия эндогенных психозов после купирования ЗНС .....	102
Глава 3. Побочное действие транквилизаторов .....	108
3.1. Общая характеристика транквилизаторов .....	108
3.2. Фармакокинетическая характеристика транквилизаторов .....	114

3.3. Лекарственные взаимодействия транквилизаторов .....	118
3.4. Побочные эффекты при применении транквилизаторов .....	121
3.5. Современные транквилизаторы и проблема лекарственной зависимости .....	124
Глава 4. Побочное действие антидепрессантов .....	129
4.1. Общая характеристика антидепрессантов .....	129
4.1.1. Механизм действия и классификация антидепрессантов .....	129
4.1.2. Клиническое применение антидепрессантов .....	133
4.2. Лекарственные взаимодействия антидепрессантов .....	137
4.3. Побочные эффекты при лечении трициклическими и тетрациклическими антидепрессантами .....	151
4.4. Побочные эффекты при лечении антидепрессантами других групп .....	157
Глава 5. Побочное действие нормотимиков .....	164
5.1. Общая характеристика нормотимиков .....	164
5.2. Методика терапии нормотимиками .....	166
5.3. Лекарственные взаимодействия нормотимиков .....	171
5.4. Побочные эффекты нормотимиков .....	177
5.4.1. Побочные эффекты и осложнения при лечении солями лития .....	177
5.4.2. Побочные эффекты при лечении антиконвульсантами .....	182
5.4.3. Побочные эффекты при применении блокаторов кальциевых каналов .....	183
Глава 6. Побочное действие ноотропов .....	184
6.1. Общая характеристика ноотропных препаратов .....	184
6.2. Побочные эффекты ноотропов .....	187
Глава 7. Побочное действие психостимуляторов .....	190
7.1. Общая характеристика психостимуляторов .....	190
7.2. Побочные эффекты психостимуляторов .....	192
Глава 8. Отравления психотропными средствами и общие принципы оказания неотложной помощи .....	193
Список литературы .....	201

Дмитрий Иванович МАЛИН  
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Редактор Т. Н. Арманова  
Компьютерная верстка: П. С. Корсунская

---

Лицензия на издательскую деятельность ЛП № 07/370 от 30.12.1996 г.  
Сдано в набор 17.06.99. Подписано в печать 12.11.99.  
Печать офсетная. Формат 84x108/32.  
Печ.л. 13 Тираж 1000

---

Издательство «Вузовская книга»  
125971, Москва, Волоколамское шоссе, д. 4  
Т/ф 158-02-35  
E-mail vbook @ mail.ru