

Schatzberg's  
MANUAL OF  
**Clinical**  
Psychopharmacology

NINTH EDITION

Alan F. Schatzberg, M.D.

Kenneth T. Norris, Jr., Professor  
Director, Stanford Mood Disorders Center  
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences  
Stanford University School of Medicine, Stanford, California

Charles DeBattista, D.M.H., M.D.

Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences  
Co-Director, Depression Research Clinic and Research Program  
Director, Medical Student Education in Psychiatry  
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences  
Stanford University School of Medicine, Stanford, California

AMERICAN  
**PSYCHIATRIC**  
ASSOCIATION  

---

**PUBLISHING**



**Алан Ф. Шацберг  
Чарлз ДеБаттиста**

**Руководство  
по клинической  
психофармакологии  
Шацберга**

*Перевод с английского*

*Под общей редакцией  
академика РАН **А.Б.Смулевича**,  
проф. **С.В.Иванова***

*Четвертое издание,  
переработанное и дополненное*



Москва  
«МЕДпресс-информ»  
2020

УДК 615.03:616.89

ББК 52.81:88.4

Ш32

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

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

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

Permission for use of any material in the translated work must be authorized in writing by MEDpress Inform Publishers. (Согласие на использование какого-либо материала в переводной работе должно быть получено в письменной форме от издательства «МЕДпресс-информ».)

The American Psychiatric Association played no role in the translation of this publication from English to the Russian language and is not responsible for any errors, omissions, or other possible defects in the translation of the publication. (Американская психиатрическая ассоциация не принимала никакого участия в переводе с английского языка на русский и не несет ответственности за возможные ошибки, пропуски и другие подобные недочеты в данном издании.)

*Перевод с английского: М.Гантман, В.Ю.Халатов.*

### **Шацберг, Алан Ф.**

Ш32

Руководство по клинической психофармакологии Шацберга / Алан Ф. Шацберг, Чарлз ДеБаттиста ; пер. с англ. ; под общ. ред. акад. РАН А.Б.Смулевича, проф. С.В.Иванова. — 4-е изд., перераб. и доп. — М. : МЕДпресс-информ, 2020. — 672 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-827-1

В руководстве приводятся подробные сведения о применении лекарственных средств в психиатрии. Информация о фармакологических свойствах, показаниях к применению, дозировках, побочных эффектах и лекарственных взаимодействиях психотропных препаратов сгруппирована по фармакологическим классам. В отдельных главах представлены психофармакотерапевтические стратегии при urgentных состояниях в психиатрии, особенности лекарственной терапии психических заболеваний у детей и пожилых, при беременности, лечение психосоматических расстройств и состояний, вызванных применением психоактивных веществ. Книга предназначена для врачей-психиатров.

УДК 615.03:616.89

ББК 52.81:88.4

ISBN 978-1-61537-230-0

First Published in the United States by the American Psychiatric Association, Washington DC, USA. Copyright © 2019. All rights reserved.

First Published in Russia, by MEDpress Inform Publishers in Russian. MEDpress Inform Publishers is the exclusive publisher of Schatzberg's Manual of Clinical Psychopharmacology, Ninth Edition, (Copyright © 2019) authored by Alan F.Schatzberg, MD & Charles DeBattista, DMH, MD in Russian for distribution Worldwide

ISBN 978-5-00030-827-1

© Издание на русском языке, перевод на русский язык, оформление, оригинал-макет. Издательство «МЕДпресс-информ», 2020

# Оглавление

<b>Конфликт интересов</b> .....	<b>13</b>
<b>От издательства</b> .....	<b>14</b>
От автора .....	14
<b>Предисловие</b> .....	<b>15</b>
<b>Список сокращений</b> .....	<b>17</b>
<b>1 Общие принципы психофармакотерапии</b> .....	<b>19</b>
Общие советы .....	21
Практические рекомендации .....	21
Юридические, этические и экономические вопросы .....	22
Уровень технологического развития и психофармакология .....	30
Литература .....	31
<b>2 Диагностика и классификация</b> .....	<b>33</b>
Общая структура DSM-5 .....	35
Расстройства психического развития .....	36
Расстройства шизофренического спектра и другие психотические состояния .....	37
Аффективные расстройства .....	38
Биполярные и связанные с ними расстройства .....	39
Депрессивные расстройства .....	41
Тревожные расстройства .....	44
Обсессивно-компульсивные и связанные с ними расстройства .....	47
Расстройства, связанные с психическими травмами и стрессами .....	49
Психические расстройства с преобладанием соматических симптомов и родственные им расстройства .....	50
Расстройства личности .....	51
Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ .....	52
Расстройства питания и приема пищи .....	53
Одобрение FDA стратегий по устранению симптомов .....	54
DSM-5 и генетика .....	54
Заключение .....	55
Литература .....	55

<b>3 Антидепрессанты</b> .....	<b>59</b>
История .....	62
Общие принципы применения антидепрессантов .....	64
Выбор антидепрессанта .....	64
Дозы и способы введения .....	69
Продолжительность лечения .....	69
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина .....	71
Фармакологические эффекты .....	74
Показания .....	75
Побочные эффекты .....	80
Передозировка .....	86
Лекарственные взаимодействия .....	87
Дозы и способы введения .....	89
Отмена .....	92
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин, левомилнаципран и милнаципран) .....	94
Фармакологические эффекты .....	96
Показания .....	96
Побочные эффекты .....	100
Передозировка .....	101
Лекарственные взаимодействия .....	102
Дозы и способы введения .....	103
Отмена .....	105
Антагонисты 5-НТ <sub>2</sub> -рецепторов (тразодон и нефазодон) .....	105
Фармакологические эффекты .....	106
Показания .....	107
Побочные эффекты .....	108
Передозировка .....	111
Лекарственные взаимодействия .....	111
Дозы и способы введения .....	112
Отмена .....	113
Комбинированные норадренергические-дофаминергические антидепрессанты (бупропион) .....	113
Фармакологические эффекты .....	114
Показания .....	114
Побочные эффекты .....	116
Передозировка .....	117
Лекарственные взаимодействия .....	117
Дозы и способы введения .....	118
Миртазапин .....	118
Фармакологические эффекты .....	118
Показания .....	119
Побочные эффекты .....	121
Передозировка .....	123

Лекарственные взаимодействия . . . . .	123
Дозы и способы введения . . . . .	123
Вилазодон . . . . .	123
Вортиоксетин . . . . .	125
Трициклические и тетрациклические антидепрессанты . . . . .	127
Химическая структура . . . . .	127
Фармакологические эффекты . . . . .	127
Показания . . . . .	132
Концентрация препарата в крови . . . . .	134
Побочные эффекты . . . . .	137
Передозировка . . . . .	140
Дозы и способы введения . . . . .	140
Отмена . . . . .	142
Ингибиторы моноаминоксидазы . . . . .	142
Фармакологические эффекты . . . . .	142
Показания . . . . .	144
Побочные эффекты . . . . .	145
Передозировка . . . . .	148
Лекарственные взаимодействия . . . . .	148
Дозы и способы введения . . . . .	150
Отмена . . . . .	151
Селективные и обратимые ингибиторы моноаминоксидазы . . . . .	151
Антидепрессанты: новые препараты и препараты	
на стадии разработки . . . . .	155
Кетамин и эскетамин . . . . .	155
Аллопрегнанолон . . . . .	159
Бупренорфин и опиаты . . . . .	160
Другие антидепрессанты: новые препараты и препараты будущего . . . . .	162
Литература . . . . .	165
<b>4 Антипсихотики . . . . .</b>	<b>183</b>
Общие принципы применения антипсихотиков . . . . .	186
Препараты . . . . .	186
Эффективность . . . . .	194
Купирующая антипсихотическая терапия . . . . .	197
Раннее лечение при первом эпизоде психоза . . . . .	200
Лечение в стационаре . . . . .	201
Поддерживающая фармакотерапия . . . . .	204
Применение при других психических расстройствах . . . . .	208
Антипсихотики второго поколения (атипичные) . . . . .	216
Клозапин . . . . .	216
Рisperидон . . . . .	224
Палиперидон . . . . .	227
Илоперидон . . . . .	228
Оланзапин . . . . .	230
Кветиапин . . . . .	234

## 8 Оглавление

---

Зипрасидон . . . . .	236
Арипипразол . . . . .	238
Брексипразол . . . . .	241
Луразидон . . . . .	242
Азенапин . . . . .	244
Карипразин . . . . .	246
Пимавансерин . . . . .	248
Антипсихотики первого поколения (типичные) . . . . .	249
Побочные эффекты . . . . .	251
Инъекционные антипсихотические препараты продолжительного действия . . . . .	267
Вспомогательная терапия негативных и когнитивных симптомов . . . . .	270
Альтернативы терапии антипсихотиками . . . . .	273
Антипсихотики: новейшие препараты и препараты, находящиеся на стадии разработки . . . . .	275
Литература . . . . .	277
<b>5 Нормотимики . . . . .</b>	<b>293</b>
Общие принципы лечения . . . . .	295
Острая мания . . . . .	295
Острая депрессия при биполярном расстройстве . . . . .	298
Поддерживающая терапия . . . . .	300
Биполярное расстройство с быстрой цикличностью . . . . .	302
Смешанные состояния . . . . .	303
Соли лития . . . . .	305
История и показания . . . . .	305
Фармакологические эффекты . . . . .	306
Показания . . . . .	307
Побочные эффекты . . . . .	313
Препараты лития . . . . .	320
Дозы и способы введения . . . . .	321
Применение при беременности . . . . .	323
Антиконвульсанты . . . . .	324
Вальпроат . . . . .	326
Карбамазепин . . . . .	337
Ламотриджин . . . . .	343
Другие антиконвульсанты . . . . .	348
Антипсихотики . . . . .	360
Бензодиазепины . . . . .	362
Блокаторы кальциевых каналов . . . . .	363
Омега-3-жирные кислоты . . . . .	364
Литература . . . . .	366
<b>6 Противотревожные препараты . . . . .</b>	<b>381</b>
Бензодиазепины . . . . .	384
Показания . . . . .	384

Фармакологические эффекты .....	386
Деление на подклассы .....	387
Дозы и способы введения .....	393
Отмена .....	397
Побочные эффекты .....	399
Передозировка .....	400
Антидепрессанты .....	400
Агорафобия и панические атаки .....	401
Генерализованное тревожное расстройство .....	402
Социальное тревожное расстройство .....	402
Посттравматическое стрессовое расстройство .....	404
Обсессивно-компульсивное расстройство .....	408
Антиконвульсанты .....	411
Антипсихотики .....	413
Норадренергические препараты .....	414
Показания .....	414
Дозы и способы введения .....	416
Побочные эффекты .....	417
Антигистаминные препараты .....	417
Буспирон .....	418
Новые анксиолитики .....	420
Литература .....	422
<b>7 Снотворные .....</b>	<b>429</b>
Инсомния .....	429
Методы поведенческой терапии .....	435
Фармакологические подходы .....	436
Бензодиазепиновые снотворные .....	438
Небензодиазепиновые снотворные .....	443
Агонисты мелатониновых рецепторов: рамелтеон и тасимелтеон .....	445
Седативные антигистаминные и другие небензодиазепиновые психотропные препараты со снотворными свойствами .....	447
Другие снотворные .....	449
Двойные антагонисты орексиновых рецепторов .....	451
Общие выводы .....	452
Литература .....	454
<b>8 Психостимуляторы и другие быстродействующие     препараты .....</b>	<b>459</b>
Злоупотребление амфетаминами .....	465
Применение психостимуляторов .....	466
Синдром дефицита внимания с гиперактивностью .....	466
Депрессия .....	469
Синдром приобретенного иммунодефицита .....	473
Компульсивное переедание .....	474
Другие соматические состояния .....	474



Сочетания препаратов	474
Психоз	475
Психостимуляторы: употребление или злоупотребление	476
Атомoksetин	477
Гуанфацин	477
Другие быстродействующие препараты	479
Литература	481
<b>9 Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях</b>	<b>485</b>
Стратегии усиления терапии при депрессии	487
Сочетание солей лития с антидепрессантами	487
Сочетание тиреоидных добавок с антидепрессантами	489
Сочетание с антидепрессантами эстрогенов, дегидроэпиандростерона и тестостерона	492
Сочетание агонистов дофамина с антидепрессантами	494
Сочетание предшественников моноаминов с антидепрессантами	496
Сочетания бупропиона и миртазапина с другими антидепрессантами	496
Другие схемы аугментационной терапии антидепрессантами	498
Сочетание антипсихотиков с антидепрессантами	502
Новые препараты, используемые для аугментации терапии	504
Стратегии усиления терапии при биполярном аффективном расстройстве	505
Сочетание двух и более нормотимиков	505
Сочетание нормотимиков с антипсихотиками	507
Сочетание нормотимиков с антидепрессантами	509
Стабилизаторы настроения и тиреоидные гормоны	510
Нормотимики и омега-3-жирные кислоты	511
Стратегии усиления терапии при шизофрении	512
Сочетание двух антипсихотиков	512
Сочетание антидепрессантов с антипсихотиками	514
Сочетание нормотимиков с антипсихотиками	516
Другие стратегии усиления терапии	517
Литература	520
<b>10 Терапия в отделениях неотложной помощи</b>	<b>533</b>
Возбуждение и агрессивное поведение	534
Депрессия и суицидальное поведение	538
Острые психотические реакции	544
Смешанные психотические реакции	544
Шизофренические, шизофреноформные и маниакальные психозы	545
Делирий	547
Выраженная тревога	548
Ступор и кататония	549
Направление в отделение неотложной помощи	550
Литература	551

---

<b>11 Фармакотерапия расстройств, связанных с приемом психоактивных веществ</b> . . . . .	<b>555</b>
Тесты на содержание психоактивных веществ в организме . . . . .	557
Психостимуляторы . . . . .	558
Опиаты . . . . .	560
Детоксикация . . . . .	560
Поддерживающая терапия . . . . .	562
Седативные и снотворные препараты . . . . .	566
Детоксикация . . . . .	566
Бензодиазепины . . . . .	567
Алкоголь . . . . .	569
Детоксикация . . . . .	569
Поддерживающая терапия . . . . .	572
Никотин . . . . .	576
Каннабис . . . . .	577
Галлюциногены . . . . .	578
Фенциклидин . . . . .	578
Литература . . . . .	579
<b>12 Фармакотерапия в особых ситуациях</b> . . . . .	<b>585</b>
Беременность . . . . .	585
Педиатрическая психофармакология . . . . .	595
Психостимуляторы . . . . .	595
Антипсихотики . . . . .	599
Антидепрессанты . . . . .	602
Нормотимики . . . . .	606
Противотревожные препараты . . . . .	608
Гериатрическая психофармакология . . . . .	609
Антидепрессанты . . . . .	610
Снотворные и анксиолитики . . . . .	612
Нормотимики . . . . .	614
Антипсихотики . . . . .	615
Препараты против деменции . . . . .	617
Препараты против возбуждения . . . . .	621
Умственная отсталость . . . . .	624
Соматические заболевания . . . . .	626
Психические расстройства, вызванные соматическими заболеваниями . . . . .	626
Психические расстройства, связанные с непсихотропными препаратами . . . . .	629
Психические расстройства, осложненные соматическими заболеваниями . . . . .	630
Выводы . . . . .	639
Литература . . . . .	640

<b>13 Фармакотерапия под контролем лабораторных анализов . . . . .</b>	<b>655</b>
Фармакогеномное тестирование . . . . .	656
Нейрокогнитивное тестирование . . . . .	661
Количественная электроэнцефалография . . . . .	664
Нейровизуализация . . . . .	666
Литература . . . . .	667
<b>Приложение: Рекомендуемая литература . . . . .</b>	<b>669</b>

## От издательства

*Люди платят врачу за доставленное беспокойство, но остаются в долгу за его доброту.*

*Сенека (4 г. до н.э. – 65 г. н.э.)*

**М**ы еще долго будем оставаться в долгу у Alan Schatzberg за многие годы, которые он посвятил клиническому изучению психотропных препаратов. Желая оплатить хотя бы малую толику этого долга, мы переименовали девятое издание написанного им руководства в его честь.

Квалифицированный уход за пациентами с психиатрическими заболеваниями требует знания новых препаратов, их взаимодействия, побочных эффектов и режимов дозирования. «Руководство по клинической психофармакологии Шацберга», на которое многие уже ссылаются, оказалось важным ресурсом для психиатров в последние три десятилетия. Книга предоставляет читателям практическую информацию для выбора и назначения психотропных препаратов, позволяет воспользоваться изложенным в ней клиническим опытом и источниками литературы.

Руководство снискало репутацию классического труда в области психофармакологии, и мы остаемся в долгу перед Alan за это и за его доброту.

Laura Weiss Roberts, M.D., главный редактор  
John McDuffie, M.A., издатель  
Издательство American Psychiatric Association Publishing

## От автора

Для меня, право, большая честь – переименование этого руководства. Но эта книга не имела бы успеха без существенного вклада моего последнего наставника и соавтора Jonathan Cole, M.D., а также соавтора и бывшего подопечного Charles DeBattista, D.M.H., M.D.

Alan Schatzberg, M.D.

# Предисловие

Это девятое издание «Руководства по клинической психофармакологии», первое издание которого было выпущено в 1986 г. Как и при написании первого издания, нашей целью было составить легкое для чтения современное руководство по психофармакологии. Судя по реакции читателей, мы достигли поставленной цели. Тем не менее возрастающее число лекарственных препаратов и расширение показаний вынуждают выпускать следующие издания руководства. В последних изданиях мы сократили или вовсе убрали разделы, в которых описывались препараты, утратившие былую популярность, что дало нам возможность представить информацию о целом ряде новых препаратов, одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) для клинического применения (например, ингибиторах везикулярного транспорта моноаминов 2-го типа, применяемых для лечения поздней дискинезии, новых антипсихотиках пимавансерине и карипразине) или ознакомления в рамках программы последних месяцев обучения студентов (например, новых антидепрессантов, таких как брексанолон, эскетамин, бупренорфин/самидорфан). Кроме того, мы добавили главу по фармакогенетическому тестированию и другим коммерчески доступным тестам, призванным помочь клиницисту правильно выбрать препарат для лечения больного. Мы старались придерживаться коллегиальности и сохранить простоту изложения, характерную для всех предыдущих изданий данной книги. Поэтому мы по-прежнему приводим обобщающие таблицы с наиболее существенной справочной информацией о рассматриваемых классах психотропных препаратов.

В руководстве отражены последние данные о современных препаратах – эффективности, дозировании, побочных эффектах и т.д. Материал основан на доказательной базе в сочетании с нашим личным опытом. Этот опыт представлен как руководство для собственной практики читателя. Мы советуем читателям проверять рекомендации (особенно дозы) по другим источникам информации и руководствам, в первую очередь – по последнему изданию справочника *Physician's Desk Reference*.

Мы должны поблагодарить за создание этой книги множество людей. Наши семьи были терпеливы и с пониманием относились к необходимости посвящать время этому проекту. В 2009 г., когда было выпущено седьмое издание этой книги, не стало Jonathan Cole. Мы потеряли одного из пионеров

психофармакологии, специалиста с необыкновенным дарованием и высокими человеческими качествами.

Robert Chew внес множество издательских предложений, которые были крайне полезны. Благодарим сотрудников издательства American Psychiatric Association Publishing (APAP) – Erika Parker, Greg Kuny, Tammy Cordova и Judy Castagna – за поддержку, критические замечания, технические знания и опыт. Руководству APAP – Laura Roberts и John McDuffie – мы крайне признательны за непоколебимую уверенность в нас как авторах. Мы также благодарим наших коллег и учителей из Стэнфордского университета. Их проницательность углубила наши познания. И наконец, мы благодарны множеству пациентов, которых лечили за последние десятилетия. Они научили нас многому в фармакотерапии.

Мы надеемся, что читатели найдут девятое издание руководства еще более информативным и полезным, чем первые восемь, и очень ждем ваших отзывов, так как не собираемся останавливаться на этом издании.

Alan F. Schatzberg, M.D.  
Charles DeBattista, D.M.H., M.D.

*Сентябрь 2018 г.*

## Общие принципы психотерапии

**В** течение двух десятилетий, начиная в основном с 1970-х годов, методы лечения в психиатрии претерпели значительные изменения. Смена преимущественно психоаналитической ориентации на более биологическую радикально изменила не только базовый подход к пациенту, но и профессиональную принадлежность психиатра. Психиатрам старшего поколения перемены 1980-х и 1990-х годов дались нелегко. Прежде всего, освоение огромного потока информации о биологических теориях, новых лабораторных анализах, компьютеризации, новых препаратах и новых показаниях для старых препаратов само по себе может быть большой нагрузкой, оставляя немного времени и сил для внедрения этой информации в практику. Более того, распространение биологической и психофармакологической информации происходит настолько быстро, что задача интегрировать биологические и психотерапевтические подходы становится еще более сложной. Тем не менее в настоящее время переход уже завершен, и за последние 20–30 лет появились психиатры, хорошо подготовленные в сфере психофармакологии.

Для многих ученых и врачей биологический и психофармакологический подход стал сутью психиатрии, тогда как в течение многих лет утверждалось, что препараты лишь слегка маскируют заболевания, лежащие в основе состояния, и не позволяют разрешиться конфликтам, препятствуют излечению и т.п. В процессе этого перехода большинство врачей выработали более сбалансированный и практический подход, сочетая элементы психотерапии и психофармакологии. Академическая психиатрия, которая, напротив, склонна к гипертрофированным и поляризованным подходам, отстает от клинической практики, хотя должна идти с ней в ногу. На самом деле интуитивно мы осознаем, что психиатрия как медицинская специальность включает элементы

психосоциальных, психобиологических и психофармакологических теорий, формирующих принципиально новую психиатрию, хотя опыт обучения врачей в ординатуре не может сделать их подготовку оптимальной, так как это обучение длится совсем недолго и излишне опирается на критерии DSM.

Основная причина необходимости смешанного подхода заключается в том, что, хотя психотропные препараты оказывают глубокий положительный эффект на сознание, настроение и поведение, они часто не влияют на лежащий в основе заболевания процесс, который бывает чувствителен к интрапсихическим, межперсональным и психосоциальным стрессам. Как правило, благоприятный исход может быть достигнут только через одновременное уменьшение выраженности симптомов и улучшение способности человека адаптироваться к новым требованиям жизни. Неожиданно, но некоторые врачи-интернисты используют психосоциальные принципы в лечении таких заболеваний, как артериальная гипертензия, ревматоидный артрит и сахарный диабет 1-го типа. Сходным образом, психиатры, которые считают психофармакологию «всею и всею», возможно, окажутся в таком же положении, как интернисты, которые считают, что назначение тиазидных диуретиков – простое решение проблемы гипертонической болезни. Наряду с этим, психоаналитики и другие психотерапевты не должны рассчитывать на то, что им удастся значительно уменьшить или устранить вегетативные симптомы при эндогенной депрессии. Вместо этого они должны понимать потенциальные преимущества альтернативных методов лечения, особенно психотропных препаратов.

Для недостаточно опытных врачей переход к фармакологически ориентированному лечению будет нелегким. Улучшение клинических исходов после назначения психотропных препаратов укрепляет уверенность в психофармакологических подходах. В частности, поскольку положительный эффект психофармакологического подхода проявляется раньше, чем психотерапевтического, доверие к психофармакологии может быть достигнуто раньше. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) при легкости применения и широком спектре эффектов помогли врачам научиться эффективно применять фармакологический подход.

Эта книга – прежде всего руководство по психофармакологии, однако у читателя не должно создаваться впечатление, что понимание того, как выбрать и назначить психотропный препарат, заменяет главную задачу – тщательно оценить состояние психически больного. Наша основная цель – обеспечить читателя-врача базовой практической информацией о разных классах психотропных препаратов. Эта книга написана как практическое и доступное клиническое руководство по выбору и назначению оптимальной лекарственной терапии для конкретного пациента на основании научной литературы и собственного клинического опыта. Это не сборник обзоров и статей, поэтому не у всех утверждений в тексте имеются ссылки. Но для ключевых утверждений ссылки даны, и каждая глава оканчивается списком избранных статей и книг для читателей, которые хотят получить информацию помимо представленной в книге. Мы полагаем, что это облегчит чтение книги. В каждое следующее издание мы вносили изменения, учитывая



замечания рецензентов и просьбы читателей, и мы надеемся, что читатель найдет настоящее издание не менее полезным, чем предыдущие.

## Общие советы

Сегодня молодые психиатры обычно проходят более основательную подготовку по психофармакологии, чем проходили многие из их старших коллег. В целом мы советуем врачу сосредоточиться на одном или двух препаратах из класса и ознакомиться с их применением. Хотя сегодня это является разумным советом, вызывает все большую озабоченность тот факт, что фармацевтические компании урезают финансирование образовательных программ, а в академических учреждениях все больше отходят от детализации в преподавании; в результате врачи не получают достаточной информации о новых препаратах, которая позволила бы им уверенно назначать их. Это тем более печально, что многим больным эти препараты могут спасти жизнь. Остается надеяться, что со временем подход к данной проблеме станет более рациональным и взвешенным. Что должны предпринимать врачи, чтобы не отставать от жизни? Очевидно, нужно следить за литературой и участвовать в программах по непрерывному образованию, которые, однако, не могут своевременно предоставлять информацию о новых препаратах. Можно, например, пользоваться информационными бюллетенями по фармакологии, а также получить доступ к таким основополагающим источникам, как учебники психофармакологии и справочник *Physician's Desk Reference (PDR)* (некоторые полезные ссылки приведены в Приложении). Тем, кто особенно предпочитает пользоваться современными достижениями техники, можно посоветовать установить в свой компьютер или смартфон очень удобный программный продукт *Epocrates*, который по сути дает возможность пользоваться электронным справочником PDR.

Помимо этого, врач должен ознакомиться с рядом книг, предназначенных для широкой аудитории, которые помогут предоставить информацию для пациентов (см. Приложение).

Хорошая практика – поддерживать связь с консультантами по психофармакологии, которые могут при необходимости служить экспертами, например, при отсутствии эффекта или при тяжелых побочных эффектах.

## Практические рекомендации

С начала 1990-х годов профессиональные сообщества и ассоциации врачей-психиатров, ведущие специалисты в области психиатрии при участии медицинских страховых компаний стали разрабатывать практические руководства по психофармакологии. Эти руководства могут быть полезны, поскольку они в основном основаны на доказательствах в литературе. К сожалению, чрезмерная надежда на такие источники накладывает некоторые ограничения. Во-первых, руководство быстро устаревает по мере публикации новых данных, или новых показаний к применению, или новых методов и схем тера-

## Диагностика и классификация

С конца 1970-х годов в психиатрии уделяли пристальное внимание точной диагностике и классификации, что подтверждается публикацией в 1980 г. прогрессивной классификации DSM-III (American Psychiatric Association, 1980). В отличие от более ранних редакций, в DSM-III были приведены подробные критерии диагностики и описательные диагнозы. В последующих редакциях, включая DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987), DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) (версия с пересмотренным текстом, DSM-IV-TR, была опубликована в 2000 г.; American Psychiatric Association, 2000) и последнее издание – DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), усовершенствовали диагностические критерии. В них были внесены изменения главным образом на основании новых эмпирических данных и результатов исследований в этой области. Со временем значительный интерес к наиболее тяжелым заболеваниям был стимулирован достижениями в изучении природы различных психических заболеваний и в их лечении, и установление точного диагноза стало более важным. Например, эффект карбоната лития у многих пациентов с биполярным (маниакально-депрессивным) расстройством дал основание для уточнения дифференциации между маниакально-депрессивным психозом и шизофренией, что привело у многих пациентов к изменению диагноза и смене лечения. Однако повышение точности диагностики не всегда приводит к очевидному усилению эффективности лечения.

Подход к психофармакологическому лечению часто основан на попытке соотнести определенные препараты или сочетания препаратов с определенным заболеванием. Несмотря на то что этот подход представляется идеальным, он эффективен приблизительно у 60% пациентов, поскольку:

- У многих пациентов расстройство нелегко отнести к одному определенному синдрому.

- У многих пациентов имеются сопутствующие заболевания.
- Некоторые пациенты с, казалось бы, классическими формами заболеваний не отвечают на традиционные препараты.
- Различные препараты (например, антиконвульсанты) со временем обнаруживают более широкий спектр активности, который выходит за рамки, подразумеваемые названием класса препаратов. (После первых сообщений об успешном применении при БАР антиконвульсанты не были одобрены для лечения данного заболевания. Впоследствии положительные результаты контролируемых клинических исследований стали основанием для того, что FDA одобрило вальпроат, ламотриджин, карбамазепин и окскарбамазепин для лечения БАР.) В настоящее время, за исключением клозапина, для лечения острой мании разрешены АВП, при этом некоторые из этих препаратов (в частности, оланзапин, арипипразол и кветиапин) можно назначать в качестве средства поддерживающей терапии при биполярном расстройстве.

Таким образом, в течение многих лет врачи были вынуждены сочетать «идеальную» парадигму с более гибким подходом и, в частности, пытаться подобрать лечение для различных кластеров симптомов, а не для общего синдрома. Тем не менее опасность такого подхода состоит в том, что он в своем крайнем выражении может привести к излишне инновационному лечению или неоправданной полипрагмазии. Очевидно, что врач должен стараться выработать общую стратегию для соотнесения широкого спектра препаратов и определенного диагноза или симптомов. Лучше сделать это следующим образом:

1. Убедитесь в том, что пациент соответствует симптоматическим критериям расстройства (например, большой депрессии с меланхолией или без нее);
2. Определите класс препаратов (например, ТЦА или СИОЗС) или лечение, которое считается эффективным при данном расстройстве; и Назначьте классический представитель данного класса препаратов (например, имипрамин или циталопрам); за этим может последовать смена терапии на менее традиционные препараты или их сочетание, если исходное лечение не дало эффекта.

Это общий подход; тем не менее врач должен понимать, что диагностические классификации имеют неизбежные ограничения, которые могут делать диагноз неинформативным. Так, раньше у многих пациентов, которым в соответствии с DSM-III был поставлен диагноз большого депрессивного расстройства, терапия антидепрессантами была неэффективна, и им часто необходима была та или иная форма психотерапии (например, межличностная психотерапия или когнитивная терапия). Отчасти это связано с ограниченным числом симптомов и их типов, необходимых, чтобы расстройство было диагностировано как большая депрессия. На самом деле, несмотря на то что большая депрессия обычно ошибочно считается признаком эндогенного типа депрессивного расстройства, с исторической и практической точки зрения, эндогенная депрессия, которая классически отвечает на ТЦА, –

только подтип большой депрессии. Критерии DSM-III-R и DSM-IV (а также DSM-IV-TR) для большой депрессии более узкие, чем они были в DSM-III, – изменение, которое в какой-то мере устраняет эту проблему.

Отсутствие эффекта от препарата может быть связано также с тем, что у пациента имеются специфические симптомы, которые плохо поддаются коррекции, например тревога, являющаяся предиктором слабого ответа на медикаментозную терапию (Fava M. et al., 2008). В таком случае необходимо придерживаться альтернативной стратегии, например назначения комбинированной терапии антидепрессантами и анксиолитиками.

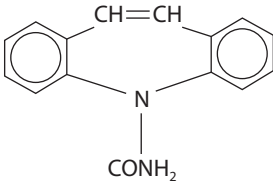
В DSM-5 в дополнение к диагностическим категориям введены размерности и меры для их количественной оценки (dimensional measures), например тревоги и депрессии, призванные более корректно описывать психические расстройства. Насколько это целесообразно при напряженном графике работы и дефиците времени практического врача, пока сказать трудно.

Несмотря на то что исчерпывающее обсуждение вопросов психиатрической классификации выходит за рамки данного руководства, полезно рассмотреть действующую в настоящее время систему DSM-5 и частоту основных заболеваний у взрослых, а также указать, какие классы психофармакологических препаратов считаются наиболее эффективными при каждом из расстройств. Данные о распространенности заболеваний в этой главе в основном взяты из сообщений об исследованиях Epidemiologic Catchment Area (ECA) и National Comorbidity Survey (NCS).

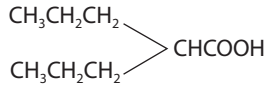
## Общая структура DSM-5

Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (DSM) было переделано таким образом, что в DSM-5 разделы расположены более формально; отчасти это сделано, чтобы учесть общность признаков (табл. 2–1). Например, первый раздел включает нарушения психического развития (в частности, расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания с гиперактивностью [СДВГ]), и сразу за ними следуют психотические расстройства (например, шизофрения). После психотических расстройств идут биполярные и связанные с ними расстройства, имеющие общие симптомы с шизофренией, а далее помещены депрессивные расстройства, с учетом общности некоторых симптомов с эпизодом большой депрессии. Раздел «Тревожные расстройства», приведенный в DSM-IV, расчленен и выделены два самостоятельных раздела: «Обсессивно-компульсивные и связанные с ними расстройства» и «Расстройства, связанные с психическими травмами и стрессами». В структуре главы имеются помимо прочего разделы по расстройствам ритма «сон–бодрствование» и нейрокогнитивным расстройствам (см. табл. 2–1).

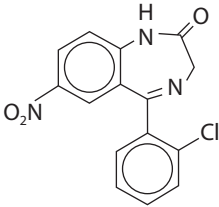
Несмотря на то что в DSM-5 нет коренных отличий от DSM-IV, следует отметить ряд изменений, касающихся медикаментозной терапии. Одно из этих изменений состоит в том, что заболевания у детей, распределены по 22 другим диагностическим категориям. Например, новая детская нозо-



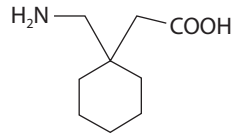
Карбамазепин



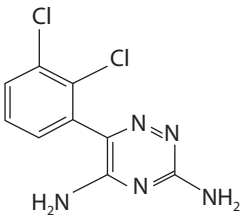
Вальпроевая кислота



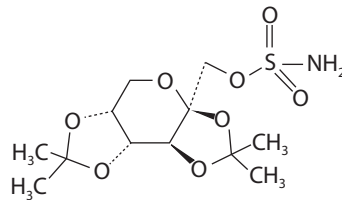
Клоназепам



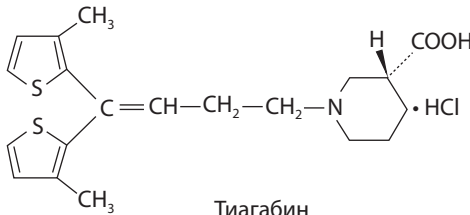
Габапентин



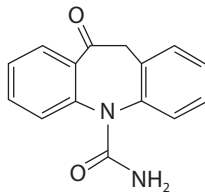
Ламотриджин



Топирамат



Тиагабин



Оскарбазепин

Рис. 5-1. Химическая структура тимолептических антиконвульсантов.

Вследствие этого появилось несколько сообщений о том, что другие противосудорожные препараты (например, карбамазепин и вальпроевая кислота), которые преимущественно действуют на височную долю и лимбическую систему, эффективны при БАР, особенно при острой мании. Львиную долю внимания получили три вещества: вальпроевая кислота, карбамазепин и ламотриджин (химическая структура тимолептических антиконвульсантов показана на рисунке 5–1), однако при аффективных расстройствах могут оказаться эффективными некоторые из доступных на сегодняшний день антиконвульсантов.

### **Вальпроат**

В отличие от практически всех других препаратов, применяемых в психиатрии, вальпроевая кислота не содержит циклов. (Карбамазепин – трициклическое соединение; можно сказать, что вальпроевая кислота – ациклическое соединение.) В США этот препарат выпускается в следующих формах: вальпроевая кислота немедленного высвобождения (Депакин), вальпроат натрия (Депакин сироп); дивальпроекс натрия отсроченного высвобождения (Депакот и Депакот Sprinkle), содержащий в равном мольном соотношении вальпроевую кислоту и вальпроат натрия; форма замедленного высвобождения дивальпроекса (Депакот ER), одобренная для лечения мигрени и мании при БАР, а также инъекционная форма (Депакон). В Европе применяется амид вальпроевой кислоты (вальпромид [Депамид]). В плазме крови все эти препараты переходят в форму вальпроевой кислоты.

*Вальпроат* – возможно, наиболее удобный общий термин для обозначения всех этих форм выпуска. Вальпроат одобрен FDA для лечения эпилепсии при простых и сложных абсансах, парциальных судорогах, а также для профилактики мигрени. Вальпроат получил одобрение для лечения острой мании в 1994 г., затем в 2005 г. был одобрен Депакот ER. Вальпроат до сих пор относится к наиболее часто применяемым препаратам для лечения БАР в американской психиатрии. Кроме того, вальпроат продолжает применяться для лечения различных симптомов, в том числе агрессии, возбуждения и импульсивности при различных психических расстройствах.

### **Клинические показания**

В ранней работе P.A. Lambert в конце 1960-х годов во Франции показано, что вальпроат эффективен при различных синдромах мании и шизоаффективной мании при его добавлении ко многим другим препаратам. В исследовании группы Lambert более чем у половины из 100 пациентов преимущественно с резистентной манией при шизоаффективном расстройстве (подробные характеристики авторами не указаны) отмечено умеренное улучшение. В группе из 14 пациентов с острой манией без предшествующей лекарственной терапии улучшение наблюдалось в 10 случаях. Эти результаты согласуются с данными исследования вальпроата, выполненного H.G. Jr Pore

Терапия вальпроатом: обзор	
Эффективность	Острая мания (одобрено FDA) Профилактика при БАР (может быть эффективным) Смешанные состояния, быстрые биполярные циклы Судорожные расстройства (одобрено FDA)
Побочные эффекты	Повышение массы тела Седация Желудочно-кишечные расстройства
Безопасность при передозировке	Тяжелые расстройства проявляются в основном при 20-кратном превышении стандартной концентрации в плазме. Симптомы передозировки – тошнота, рвота, угнетение ЦНС и судороги. Лечение: промывание желудка, стимуляция рвоты и вспомогательная вентиляция легких
Дозы и способы введения	Начинают с дробного введения дозы 15 мг/кг/сут. (препарат в форме немедленного высвобождения) и 25 мг/кг/сут. (препарат в форме замедленного высвобождения), можно повышать дозу до максимальной – 60 мг/кг. Достигают концентрации в сыворотке 50–100 мкг/мл
Отмена	Быстрая отмена повышает риск быстрого рецидива при БАР. В других случаях симптомы отмены не характерны
Лекарственные взаимодействия	Препараты, которые ↑ концентрацию вальпроата в сыворотке: циметидин эритромицин фенотиазины аспирин ибупрофен Препараты, которые ↓ концентрацию вальпроата в сыворотке: рифампин карбамазепин фенобарбитал этосуксимид

и соавт. (1991) в McLean Hospital, а также с опытом его применения в других клиниках. В исследовании H.G. Jr Pore улучшение по стандартной шкале оценки мании составляло в группе вальпроата 54% против только 5% в группе плацебо. Интересно, что антимианкальные эффекты вальпроата часто проявлялись уже в первые несколько дней лечения.

После работы H.G. Jr Pore было выполнено несколько двойных слепых исследований эффективности вальпроата при острой мании. В наиболее крупном из них плацебо-контролируемом исследовании с участием 179 пациентов показано, что литий и вальпроат эквивалентны по эффективности при острой мании и в 2 раза эффективнее плацебо (Bowden C.L., McElroy S.L., 1995). Кроме того, получены доказательства того, что при использовании стратегии нагрузочной дозы, в рамках которой обычно назначается 20 мг/кг/сут. вальпроата, начало действия препарата возможно в пределах 5 дней (Keck P.E. et al., 1993a; McElroy S.L. et al., 1993). Также предлагается стартовая доза

**Таблица 5–4.** Лекарственные взаимодействия нормотимиков и антиконвульсантов

Антиконвульсант	Препараты, которые могут ↑ концентрацию антиконвульсанта	Препараты, которые могут ↓ концентрацию антиконвульсанта	Препараты, концентрация которых ↓ при сочетании с антиконвульсантом
Вальпроат	Аспирин Циметидин Кларитромицин Эритромицин Флувоксамин Флуоксетин Ибупрофен Фенотиазины Топирамат Тролеандомицин	Карбамазепин Этосуксимид Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин Примидон Рифампин	Зонисамид Клинически значимой индукции метаболизма других препаратов под влиянием вальпроата не обнаружено
Карбамазепин	Циметидин Ципрофлоксацин Кларитромицин Дилтиазем Доксициклин Эритромицин Флуконазол Флуоксетин Флувоксамин Грейпфрутовый сок Изониазид Итраконазол Кетоконазол Нефазодон Норфлоксацин Преднизолон Пропоксифен Ингибиторы протеаз (например, ритонавир, индинавир) ТЦА Тролеандомицин Вальпроат Верапамил Варфарин	Фелбамат Фенобарбитал Рифампин	Атипичные антипсихотики Бензодиазепины Доксициклин Этосуксимид Фентанил Глюкокортикоиды Метадон Типичные антипсихотики Гормональные контрацептивы для перорального приема Фенитоин Ингибиторы протеаз ТЦА (?) Теofilлин



**Таблица 5–4** (окончание)

Антикон- вульсант	Препараты, которые могут ↑ концентрацию антиконвульсанта	Препараты, которые могут ↓ концентрацию антиконвульсанта	Препараты, концен- трация которых ↓ при сочетании с антикон- вульсантом
Ламо- триджин	Вальпроат	Карбамазепин Этосуксимид Гормональные контрацептивы для перорального приема Оскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин Примидон	Вальпроат
Оскарба- зепин			Этинилэстрадиол Левоноргестрел
Топирамат			Гормональные контра- цептивы для перораль- ного приема

фалопатией или без нее, что не обязательно сопровождается нарушением показателей функции печени. Одновременный прием топирамата и вальпроата может повысить риск таких осложнений. В инструкцию вальпроата внесено предупреждение о риске гипераммониемии при сочетанном назначении топирамата. Более того, вальпроат противопоказан при расстройствах цикла метаболизма мочевины (например, дефицит транскарбамилазы орнитина).

### **Применение при беременности**

Если вальпроат применять в течение I триместра беременности, возможны дефекты развития нервной трубки (например, *spina bifida*, анэнцефалия). Поэтому вальпроат следует отменить перед планируемой беременностью. Тем не менее если продолжать прием вальпроата из-за значительного риска тяжелого рецидива БАР во время беременности, следует дополнительно назначить фолат 1 мг/сут. на ранних сроках беременности, а на сроке 18–20 нед. необходимо провести ультразвуковое исследование для диагностики аномалий развития плода. В последние 6 недель беременности также следует назначить витамин К, чтобы снизить риск массивного кровотечения. При риске рецидива БАР в послеродовом периоде следует возобновить применение вальпроата после родов.

Продолжающиеся появляться сообщения о низком коэффициенте интеллекта (IQ) у детей, подвергавшихся воздействию вальпроата во внутриутробном периоде (Meador K.J. et al., 2009, 2013; Vinten J. et al., 2005), вызывают сильную обеспокоенность, и в настоящее время мы рекомендуем женщинам,

которые планируют беременность или вынашивают ее, избегать применения этого препарата. В недавно опубликованной статье о вальпроате имеется полезный обзор этой проблемы (Andrade C., 2018).

### **Карбамазепин**

Карбамазепин был синтезирован в 1957 г. и поступил в продажу в Европе в начале 1960-х годов как средство для лечения эпилепсии, особенно с вовлеченностью височной доли. Впоследствии он широко применялся при tic douloureux (невралгии тройничного нерва). При БАР его начали применять с начала 1970-х годов, когда японские исследователи сообщили о его эффективности у многих пациентов с маниакально-депрессивными расстройствами, в том числе резистентными к солям лития. В 1980 г. J.C. Ballenger и R.M. Post сообщили об эффективности карбамазепина в двойном слепом перекрестном исследовании при остром БАР. С этого времени во многих контролируемых исследованиях подтверждена эффективность препарата при острой мании. В исследовании A. Kishimoto и соавт. (1983) показано, что препарат также эффективен в поддерживающей терапии, что впоследствии было подтверждено в ряде контролируемых исследований. Тем не менее карбамазепин не получал разрешения FDA для применения в терапии БАР до 2005 г., когда форма с длительным высвобождением (ER) – Экветро была одобрена для лечения острой мании. Мы считаем карбамазепин менее подходящим для начальной терапии при БАР, чем вальпроат, соли лития или атипичные антипсихотики, из-за того, что карбамазепин вступает в многочисленные фармакокинетические взаимодействия.

Карбамазепин обладает неблагоприятным профилем лекарственных взаимодействий и побочных эффектов, что затрудняет его клиническое применение, и, несмотря на многочисленные исследования, он изучен меньше, чем соли лития или вальпроат. Тем не менее многие пациенты, резистентные к солям лития или вальпроату, отвечают на карбамазепин. Карбамазепин также часто успешно применяется в комбинации с другими нормотимиками или атипичными антипсихотиками.

### ***Клинические показания***

На сегодня выполнено множество контролируемых исследований карбамазепина в купирующей терапии острой мании, а также профилактической терапии БАР. Одобрение FDA Экветро для лечения острой мании и смешанных аффективных состояний было основано на результатах 3 контролируемых исследований (Owen R. T., 2006; Weisler R. H. et al., 2006). Во многих ранних исследованиях результаты были сомнительны из-за сочетанного применения карбамазепина с антипсихотиками или другими препаратами. Получены достаточные убедительные данные для обоснования использования карбамазепина при БАР. Отчетливый эффект карбамазепина можно прогнозировать примерно у 50% пациентов. Тем не менее у некоторых пациентов улучшение бывает неполным и сохраняются резидуальные симптомы. При острой мании

Терапия карбамазепином: обзор	
Эффективность	Острая мания (одобрен FDA только Экветро) Смешанные аффективные состояния, быстрые циклы при БАР (не одобрено FDA) Судорожные расстройства (одобрено FDA)
Побочные эффекты	Седация Головокружение Слабость и тошнота Атаксия
Безопасность при передозировке	Тяжелые симптомы могут проявиться при концентрации в сыворотке в 10–20 раз выше нормы. Симптомы: тошнота, рвота, угнетение ЦНС, угнетение дыхания и судороги. Лечение: промывание желудка, принудительная рвота, вспомогательная вентиляция легких
Дозы и способы введения	Для формы длительного высвобождения (XR): 200 мг 2 раза в день до терапевтического диапазона 800–1200 мг/сут. Придерживаются концентрации в плазме до 6–10 мкг/мл
Отмена	Карбамазепин не вызывает синдрома отмены при резкой отмене. Тем не менее, как и в случае других нормотимиков, быстрая отмена повышает риск быстрого рецидива. При БАР дозу снижают в течение 6 мес. При других расстройствах дозу можно снижать на 25% каждые 3 дня
Лекарственные взаимодействия	Препараты, которые могут ↑ концентрацию карбамазепина: циметидин, ципрофлоксацин, дилтиазем, флуоксетин, флувоксамин, доксициклин, флуконазол, изониазид, кетоконазол, макролиды (эритромицин, кларитромицин, тролеандомицин), нефазодон, норфлоксацин, преднизолон, пропоксифен, ингибиторы протеаз (например, ритонавир), ТЦА, вальпроат, верапамил и варфарин, грейпфрутовый сок Препараты, концентрация которых ↓ при сочетании с карбамазепином: атипичные антипсихотики, бензодиазепины, доксициклин, этосуксимид, фентанил, глюкокортикоиды, галоперидол, метадон, гормональные контрацептивы для перорального применения, феноптиазины, фенитоин, сертралин, ТЦА и теofilлин

препарат может действовать быстрее, чем соли лития, однако медленнее, чем антипсихотики.

У некоторых пациентов, которые отвечают на карбамазепин, состояние улучшается или стабилизируется на фоне монотерапии, другим требуется сочетание карбамазепина с другими нормотимиками или антипсихотиками (см. гл. 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях»). Основная проблема оценки клинического значения препаратов, подобных карбамазепину, которые применяются при тяжелых резистентных к стандартной терапии психических расстройствах, состоит в том, что перед назначением карбамазепина редко отменяют другие препараты. Позже, если

- Schubiner H, Tzelepis A, Isaacson JH, et al: The dual diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse: case reports and literature review. *J Clin Psychiatry* 56(4):146–150, 1995 7713853
- Shekim WO, Asarnow RF, Hess E, et al: A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder, residual state. *Compr Psychiatry* 31(5):416–425, 1990 2225800
- Spencer T, Wilens T, Biederman J, et al: A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 52(6):434–443, 1995 7771913
- Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al: Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 155(5):693–695, 1998 9585725
- Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al: A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57(5):456–463, 2005 15737659
- Stoll A, Pillay S, Diamond L, et al: Methylphenidate augmentation of SSRIs: a case series. *J Clin Psychopharmacol* 57:72–76, 1996
- Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, et al: Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents: assessment of adverse events in nonrandomised studies. *Cochrane Database Syst Rev* May 9;5:CD012069, 2018 29744873
- Trivedi MH, Cutler AJ, Richards C, et al: A randomized controlled trial of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate as augmentation therapy in adults with residual symptoms of major depressive disorder after treatment with escitalopram. *J Clin Psychiatry* 74(8):802–809, 2013 24021497
- Tsang HW, Leung AY, Chung RC: Review on vocational predictors: a systematic review of predictors of vocational outcomes among individuals with schizophrenia: an update since 1998. *Aust N Z J Psychiatry* 44(6):495–504, 2010 20482409
- Volkow ND, Swanson JM: Clinical practice: Adult attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 369(20):1935–1344, 2013 24224626
- Volkow ND, Fowler JS, Logan J, et al: Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *JAMA* 301(11):1148–1154, 2009 19293415
- Wallace AE, Kofied LL, West AN: Double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate in older, depressed, medically ill patients. *Am J Psychiatry* 152(6):929–931, 1995 7755127
- Wender PH, Reimherr FW, Wood D, Ward M: A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *Am J Psychiatry* 142(5):547–552, 1985 3885760
- Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE: Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 33(12):1453–1460, 1976 793563
- Wuo-Silva R, Fukushiro DF, Borçoi AR, et al: Addictive potential of modafinil and cross-sensitization with cocaine: a pre-clinical study. *Addict Biol* 16(4):565–579, 2011 21790900
- Young CM, Findling RL: Pemoline and hepatotoxicity. *Int Drug Ther News* 33(9):46–47, 1998

## Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях

Основная надежда всех врачей состоит в том, что пациент ответит на один препарат. Тем не менее такой ответ – скорее исключение, чем правило. Несмотря на то что долгое время существовали обоснованные опасения полипрагмазии (назначения избыточного числа различных препаратов), многие пациенты действительно требуют одновременного лечения препаратами различных классов, чтобы добиться достаточного эффекта. Существует несколько причин для комбинированного применения препаратов, например добавление лития к антидепрессанту для усиления или проявления эффекта антидепрессанта или сочетание двух нормотимиков для уменьшения выраженности мании. Вторая частая причина для сочетания препаратов состоит в том, что эти препараты устраняют разные проявления заболевания. Например, снотворное, добавленное к антидепрессанту, улучшает сон, а психостимулятор помогает справиться с остаточной усталостью. Препараты также часто сочетают, чтобы уменьшить побочные эффекты лекарственной терапии; например, противопаркинсонические препараты добавляют к антипсихотикам.

К сожалению, исследований комбинированной терапии значительно меньше, чем монотерапии. В течение многих лет ни фармацевтическая промышленность, ни NIMH не были ориентированы на изучение эффектов сочетанного применения препаратов, за исключением побочных эффектов. Тем не менее в последнее время фармацевтические компании добиваются одобрения для комбинаций препаратов. NIMH провел несколько крупных исследований эффективности, например STAR\*D и STEP-BD, в которых получена важная информация по оптимальным стратегиям сочетания препаратов. Тем не менее выводы, которые можно сделать из этих исследований,

ограниченны из-за отсутствия плацебо-контроля и свойственной открытым (часто нерандомизированным) сравнительным исследованиям неспособности верификации различий между группами. Кроме того, в этих исследованиях не проводилось тщательного клинического обследования. Скорее, в них случайным образом распределяли пациентов по группам с различными стратегиями усиления независимо от профиля симптомов и других заболеваний в анамнезе. Пока не будут лучше изучены биохимические свойства различных расстройств и круг фармакологических эффектов современных и будущих препаратов, у врачей всегда будет необходимость использовать более чем один препарат, чтобы получить положительный эффект у отдельных пациентов.

Очевидно, что количество возможных сочетаний огромно, и обсуждение всех возможных вариантов выходит за рамки тематики данной главы. Вместо этого мы сосредоточимся на сочетаниях препаратов, которые применяются для усиления эффекта (табл. 9–1) (препараты, применяемые для устранения побочных эффектов, обсуждались в предыдущих главах). Мы рекомендуем

**Таблица 9–1.** Потенциальные стратегии усиления действия антидепрессантов

<b>Антидепрессант</b>	<b>Усиливающий препарат</b>
Трициклические/тетрациклические	Соли лития Тиреоидные добавки Амфетамины СИОЗС Предшественники моноаминов ИМАО
СИОЗС/ИОЗСН	Соли лития Тиреоидные добавки ТЦА Тразодон Бупирон Пиндолол Модафинил Психостимуляторы Атомоксетин АВП Метилфолаты Прамипексол/ропинирол Миртазапин Бупропион Ламотриджин D-циклосерин
ИМАО	Соли лития АВП Тиреоидные добавки ТЦА Модафинил/армодафинил

врачам ознакомиться с некоторыми часто применяемыми сочетаниями препаратов или схемами комбинированной терапии, о которых сообщалось в последние годы как об особенно эффективных в определенных клинических ситуациях. Помимо этого, врачи должны знать сочетания, которые могут быть неблагоприятными из-за лекарственных взаимодействий или аддитивных побочных эффектов.

## Стратегии усиления терапии при депрессии

### Сочетание солей лития с антидепрессантами

До одобрения АВП в качестве дополнительных препаратов для лечения большого депрессивного расстройства соли лития считались наиболее изученным средством для аугментации антидепрессантов у пациентов с резистентной к лечению депрессией. Хотя исследований эффективности солей лития при лечении резистентной формы депрессии проведено много, общее количество больных, которые были включены в эти исследования, по-видимому, не равно числу больных, вошедших в регистрационные исследования эффективности АВП при резистентной депрессии. И когда мы говорим, что соли лития – наиболее хорошо изученные усиливающие препараты, это не означает, что они являются лучшими усиливающими препаратами, которые следует использовать до того, как опробованы другие средства. Применение солей лития может быть затруднено, так как они требуют тщательного титрования дозы и мониторинга концентрации в крови, а также могут быть смертельны при передозировке. Число стратегий усиления неуклонно возрастает, однако соли лития остаются важным методом терапии резистентной депрессии.

Соли лития хорошо изучены в качестве антидепрессантов. В целом литий эффективен в 50% случаев, при этом считается, что его лучше применять у мужчин с депрессией в рамках БАР (см. гл. 3 «Антидепрессанты» и гл. 5 «Нормотимики»). С. de Montigny и соавт. (1981) сообщают, что добавление солей лития к ТЦА обеспечивает клинический эффект в течение 72 ч у пациентов, резистентных к ТЦА. До 1986 г. в исследованиях (в основном открытых) по усилению терапии солями лития показано, что частота ответа на усиление ТЦА солями лития достигала 75%. Позднее в большинстве плацебо-контролируемых исследований не подтвердилось ни столь быстрое клиническое улучшение, ни столь высокая частота эффекта. Тем не менее было показано, что добавление солей лития эффективнее плацебо. Несмотря на то что приблизительно 1 из 4 пациентов отвечал на усиление терапии солями лития в течение 1 нед., наиболее выраженные результаты были получены через 3 нед. терапии и более. Эффект часто развивается на фоне низких доз (600–1200 мг/сут.) и при относительно низкой концентрации лития в крови. Согласно полученным данным, концентрации лития в диапазоне от 0,5 до 0,8 мэкв/л эффективны для усиления терапии антидепрессантами (Bauer M., Dorfner S., 1999). Предполагаемый механизм такого действия – потенцирование серотонинергической активности за счет усиления биосинтеза или адаптации рецепторов. Наш опыт

# Приложение

## Рекомендуемая литература

### Для врачей

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013
- Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC (eds): Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition. New York, McGraw-Hill Education/Medical, 2017
- DeBattista C, Glick IR: The Medical Management of Depression, 4th Edition. Dallas, TX, Essential Medical Information Systems, 2003
- Goodwin FK, Jamison KR: Manic-Depressive Illness, 2nd Edition. New York, Oxford University Press, 2007
- Ketter TA (ed): Handbook of Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorders. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2009
- Nestler EJ, Hyman SE, Holzman DM, Malenka RC: Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neurosciences, 3rd Edition. New York, McGraw-Hill, 2015
- Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds): The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology, 5th Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Publishing, 2017
- Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds): Essentials of Clinical Psychopharmacology, 3rd Edition. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2013
- Stahl SM: Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, 4th Edition. New York, Cambridge University Press, 2013

### Для пациентов и их родственников

- Allen JG: Coping With Depression: From Catch 22 to Hope. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2006
- Burns DD: The Feeling Good Handbook (1999). New York, HarperCollins, 2012
- Cahalan S: Brain on Fire: My Month of Madness. New York, Simon & Schuster, 2013
- Charney DS, Nemeroff CB: The Peace of Mind Prescription. Boston, MA, Houghton-Mifflin, 2004
- Duke P, Hochman G: A Brilliant Madness: Living With Manic-Depressive Illness. New York, Bantam Books, 1992
- Fawcett J, Golden B, Rosenfeld N, et al: New Hope for People With Bipolar Disorder. New York, Crown/Random House, 2000
- Gilson M, Freeman A: Overcoming Depression: A Cognitive Approach to Taming the Depression Beast. San Antonio, TX, Harcourt Press/Psychological Corporation, 2000
- Graves BB: Bulimia: Perspectives on Mental Illness. Mankato, MN, Lifematters Books/Capstone Press, 2000
- Healy D: The Antidepressant Era. Boston, MA, Harvard University Press, 1998
- Jamison KR: An Unquiet Mind. New York, Alfred A Knopf, 1995