

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

О. А. Скугаревский, В. Г. Объедков,
Е. А. Хмельницкая

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СОВРЕМЕННЫХ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Учебно-методическое пособие



Минск 2006

УДК 616.89–008–085.214.3 (075.8)
ББК 56.14 я 73
С 46

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 26.04. 2006 г., протокол № 6

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии и наркологии Белорусской медицинской академии последипломного образования Е. В. Ласый; зав. каф. общей и клинической психологии Белорусского государственного университета, д-р мед. наук В. А. Доморацкий

Скугаревский, О. А.

С 46 Фармакологические механизмы современных психотропных препаратов : учеб.-метод. пособие / О. А. Скугаревский, В. Г. Обьедков, Е. А. Хмельницкая. – Минск: БГМУ, 2006. – 60 с.

ISBN 985–462–617–2.

Издание содержит данные о структурно-функциональной организации головного мозга, механизмах действия психотропных препаратов и терапии ряда психических и поведенческих расстройств. Описаны молекулярные механизмы нейротрансмиссии, психотропного эффекта лекарств, соотношение их эффективности и побочных реакций. В издании нашла отражение прикладная информация еще недавно чисто научных достижений в области наук о мозге.

Предназначено для студентов лечебного и педиатрического факультетов.

УДК 616.89–008–085.214.3 (075.8)
ББК 56.14 я 73

ISBN 985–462–617–2

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2006

Введение

Применение в последнее десятилетие новых методов исследования головного мозга показало, что психические и поведенческие расстройства имеют нейробиологическую природу. Это нашло отражение в биопсихосоциальной модели психических и поведенческих расстройств, в которой психические расстройства с разной причинной обусловленностью определяются как имеющее определенную структурно-функциональную основу. Три составляющих биопсихосоциальной модели сложным образом интегрированы в патологии психики. В современной психиатрии, фундаментально опирающейся на социологию и психологию, одновременно все более применяются терминологический словарь и концептуальный аппарат из нейропсихологии, психофизиологии, психоанатомии, нейробиохимии и молекулярной генетики. Многие из ключевых нейробиологических понятий, теорий и представлений уже нашли применение в образовательной программе обучения психиатрии, однако в учебной литературе они освещены еще не в полном объеме. Данное учебно-методическое пособие предполагает частично восполнить этот пробел.

Недостаточный интерес психиатрии к нейробиологии в прошлом можно объяснить тем, что раньше представления о психическом формировались в некотором отрыве от биологии мозга. Длительное время преобладала ошибочная точка зрения Karl Lashley о том, что кора головного мозга эквипотенциальна, т. е. психические функции диффузно представлены на всем протяжении коры и высшие психические функции нельзя локализовать в определенных областях мозга. Психофизиология и нейропсихология по определению ряда исследователей рассматривались как научные дисциплины о локальных повреждениях мозга, что содействовало разделению психиатрии и неврологии. Между тем, необходимость обсуждения ряда ключевых понятий из нейробиологии при преподавании психиатрии становится все более очевидной. Нейробиологические процессы уже сегодня являются мишенью для лекарственной терапии, разработаны мероприятия по коррекции нейрокогнитивных нарушений при многих психических и поведенческих расстройствах. Цель настоящего учебно-методического пособия заключается в освещении ключевых понятий нейробиологии, востребованных в современной психиатрии в аспекте лечения психических и поведенческих расстройств.

1. Микроструктурная организация головного мозга

Человеческий мозг представляет собой самую сложноорганизованную материю (рис. 1). В мозгу человека содержится более 10^{11} , то есть 50 млрд нервных клеток (рис. 2). Из всех органов тела головной мозг — самый активный потребитель энергии, что отражается в его обильном кровоснабжении и интенсивном потреблении кислорода. Мозг настолько интенсивно использует кислород (50 мл в минуту), что, составляя всего 2 % общего веса тела, поглощает примерно 20 % поступающего в организм кислорода. Такое огромное потребление энергии объясняется необходимостью поддерживать ионные градиенты по обе стороны нейронной мембраны, от чего зависит проведение импульсов в миллиардах нейронов мозга. Нервные клетки взаимодействуют друг с другом с помощью специальных контактных зон — синапсов. В мозге человека их приблизительно 10^{14} .

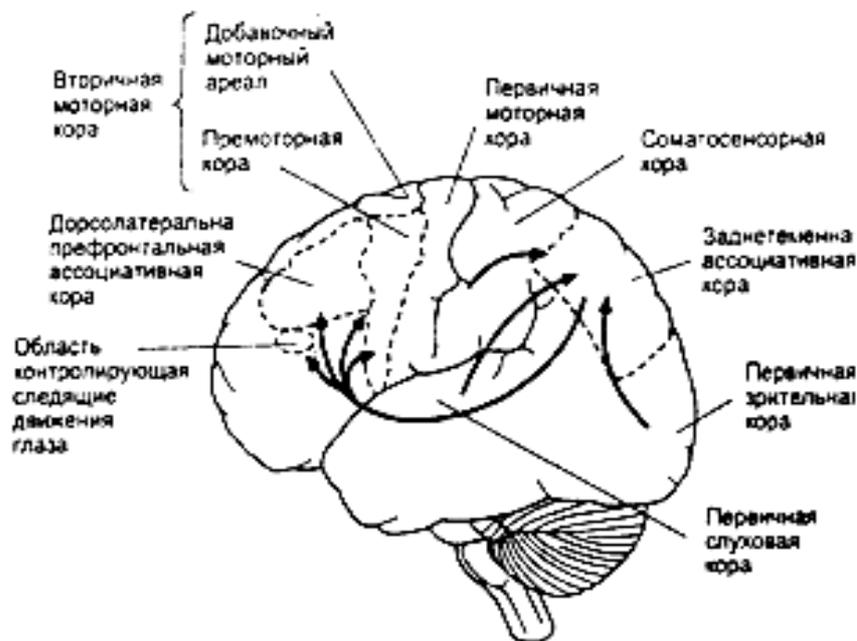


Рис. 1. Общий вид головного мозга

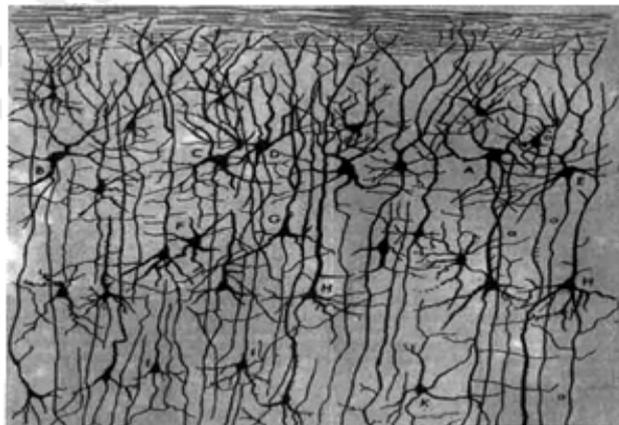


Рис. 2. Колонки нейронов

Нейроны образуют от нескольких до 10 000 синапсов с другими нервными клетками. Синапсы, где нейрон формирует постсинаптическую мембрану, находятся на теле и дендритах конкретной нервной клетки. Через эти «входные» синапсы информация поступает в нервную клетку, изменяя функциональное состояние нейрона через его метаболические процессы (рис. 3). Метаболические процессы в нейроне трансформируются непосредственно в результате приема информации и опосредовано в результате экспрессии генетического аппарата под влиянием принятого сигнала. Синапс, в котором этот же нейрон образует пресинаптическую мембрану при помощи концевой пластинки своего аксона, является «выходным».

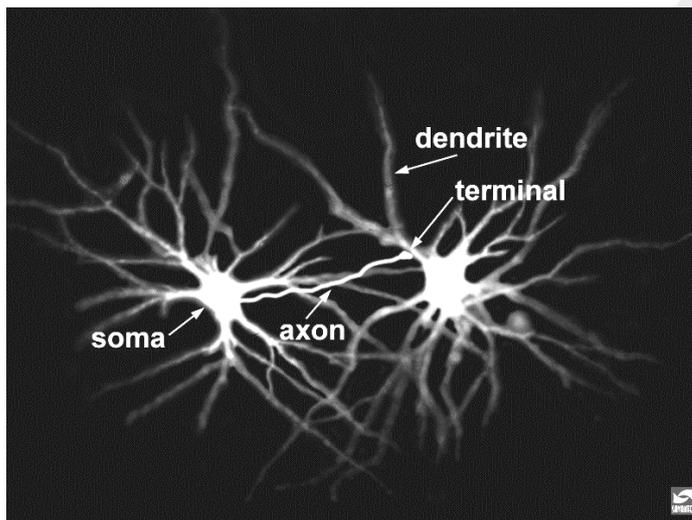


Рис. 3. Синаптический контакт

Процесс передачи информации в головном мозге через места контактов между нейронами называется *синаптической передачей*. При передаче информации клетка, посылающая сигнал (пресинаптическая), выделяет определенное вещество на рецепторную поверхность воспринимающего (постсинаптического) нейрона. Это вещество, называемое нейромедиатором, служит молекулярным посредником для передачи информации от передающей клетки к воспринимающей. Нейромедиатор осуществляет химическую передачу информации через синаптическую щель — структурный разрыв между передающей и воспринимающей клетками в месте синапса.

Важно отметить:

1. Один нейрон принимает информацию от нескольких других нейронов, но передает собственную непосредственно только одной нервной клетке. Именно этим определяется упорядоченное направление передачи информации в ЦНС.

2. Все химические синапсы функционируют по принципу клапана: информация в нём может передаваться только от пресинаптической клетки к постсинаптической и никогда — наоборот. Синапсы способны усиливать или ослаблять передаваемые сигналы. Эффективность синаптической пе-

передачи изменяется в связи с увеличением или уменьшением тока ионов (кальция, хлора), что сопровождается увеличением или уменьшением количества выделяющегося медиатора.

3. Деятельность синапса может изменяться в связи с меняющейся чувствительностью постсинаптической мембраны, которая способна уменьшать или увеличивать количество и эффективность функционирования своих рецепторов. Благодаря этому проявляется пластичность межклеточных соединений, на основе которой синапсы участвуют в процессе обучения и формировании следов памяти.

4. Химический синапс представляет собой область действия многих биологически активных веществ, лекарств или иных химических соединений, по разным причинам поступивших в организм (токсины, яды, наркотики). Одни вещества, имея сходную с медиатором молекулу, конкурируют за право связываться с рецепторами, другие — не позволяют медиаторам своевременно разрушаться, третьи — стимулируют или угнетают выделение медиаторов из пресинаптических окончаний, четвёртые — усиливают или ослабляют действие тормозных медиаторов. Результатом изменений синаптической передачи в тех или иных химических синапсах может стать появление новых форм поведения.

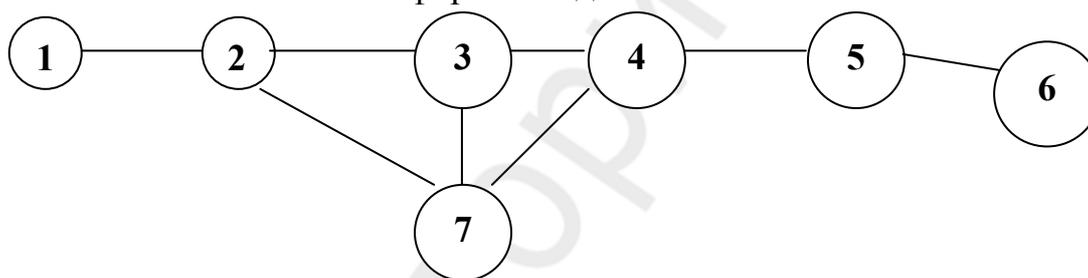


Рис. 4. Нейрональные сети: нейроны 1, 2, 3, 4, 5, 6 образуют иерархическую систему, а связь 7 с 2, 3, 4 — дивергентную сеть

Микроструктурная организация головного мозга имеет генетически детерминированную специфичность. Генетически детерминированы размер и форма нейрона, используемый для передачи информации нейромедиатор, молекулярная структура синаптических рецепторов и общий диапазон связей с другими нейронами. Альянсы нейронов, объединенные в одну генетически детерминированную сообщество, называются нервными сетями. Выделяют три типа нервных сетей: иерархические, локальные и дивергентные с одним входом. Иерархические системы обеспечивают передачу информации между уровнями в сенсорных и двигательных системах головного мозга. Локальные сети распределяют потоки информации в пределах одного уровня. Дивергентные сети с одним входом образуются скоплениями нейронов, создающих обширные выходные связи с большим числом других клеток. Такие системы выступают в роли мозговых субстратов психических процессов (рис. 4).

С нарушением метаболизма в нервных сетях этого типа связывают патогенез многих психических расстройств. На рецепторы дивергентных сетей с одним входом нацелено действие психофармакологических препаратов. Этим объясняется важность знания структуры и функции данных сетей для освоения основ психофармакологии.

2. Структурно-функциональная организация головного мозга

Современная нейронаука доказала, что психические процессы динамически локализованы в головном мозге.

Кора лобных отделов головного мозга. Эта зона интеллекта в человеческом мозгу сформировалась филогенетически позже других отделов мозга. В ней разрабатываются планы достижения сознательно поставленных целей. Она выбирает способы общения, которые принесут наибольшую выгоду в долговременном плане. Она извлекает данные из долговременной памяти и использует их для формирования образов сходных данных, которые могут стать полезными в будущем. Именно тут сосредоточен характер человека — множество согласованных реакций, включая социальную надежность и ответственность. Именно этот отдел мозга отвечает за самосознание — способность вспоминать прошлое, размышлять, а также не только действовать, но и осознавать свои действия, оценивать возможные сценарии и перспективы. Например, выбирать пассивное поведение: представлять, как изменился бы мир, если бы мы не совершали никаких действий или нас вообще не было бы на свете. С этой способностью к нам приходят свобода от рутины повседневности, философские раздумья о загадке жизни и смерти, чувство красоты, религия, короче говоря, все интересы, которые связаны с прошлым, с будущим, с нашим «Я». Передние доли также являются вместилищем наиболее хрупких составляющих нашей личности качеств, требующих максимума сознательных усилий и опыта, таких, как логика, планирование, оценка собственного поведения и достижение желаемых целей. В процессе превращения в ответственное социальное существо мы в начале жизни учимся смягчать импульсы, поступающие из глубинных отделов мозга. Именно конфликты между этими двумя различными системами — между эмоциями и рациональностью, либидо и интеллектом, вспышкой и самоконтролем — определяют наше существование и даже судьбу. В лобных долях реализуются предчувствие, интуиция и предвидение. Это место консолидации отдельных психических процессов в психическое «Я».

Ощущение «Я» происходит благодаря:

1) способности видеть себя во времени в настоящем между прошлым и будущим;

2) способности разграничивать мысли на те, которыми можно поделиться и те, которые нельзя раскрыть другим никогда и ни при каких условиях;

3) метасознанию — осознанию того, что «Я» могу осознавать.

У людей с поврежденными лобными долями мозга отсутствуют желания, они не способны планировать и сопротивляться низменным страстям. Особая роль в предвидении, исполнительных функциях и контроле поведения принадлежит префронтальной дорсолатеральной коре. Функция префронтальной коры состоит в общем контроле и планировании, позволяющим индивидууму формировать поведение самого высокого иерархического уровня и компенсировать отсутствие непрерывности в его структуре. Считается, что исполнительная функция служит своего рода маркером функции лобных долей.

Префронтальная кора отвечает за принятие решения о способе действия и выделении когнитивных и моторных ресурсов, необходимых для его осуществления, для чего важны:

- планирование и контроль;
- организация и временная координация поведения;
- решение проблем и социальные намерения;
- автономность или независимость источника, которой является внутренним контролером, установкой, мотивом и планом;
- чувства. Мы начинаем осознавать наши импульсы, и позволяем им влиять на наше поведение благодаря процессам, протекающим во фронтальной коре. Дисфункция проявляется в уплощении эмоциональной сферы, апатии и бедности эмоций.

Таблица 1

Функциональная межполушарная асимметрия.

Полушария	
Левое	Правое
Это «зона счастья». Низкая активность в этой области = депрессия	Отрицательные эмоции: гнев, отвращение, страх. Высокая активность в этой области = тревога, страх
Речь (вербальная функция), счет, письмо, чтение	Небольшой словарный запас слов как у 10-летнего ребенка. Оно понимает речь, но само сказать не может (немое)
Логические рассуждения. Законы формальной логики. Планирование. Прогнозирование. Извлекает из памяти информацию, отправленную на долговременное хранение. Конструирование новых образов (воображения, фантазии)	Образное, чувственное восприятие, формирование целостного образа и музыки. Абстрактные понятия, переносный смысл. Пространственная ориентировка. Ощущение времени, снабжение событий временными метками. Извлекает из памяти оперативную информацию. Воспроизведение в памяти картин прошлого. Интуиция. Различает тончайшие оттенки интонации и цветов. Распознавание лиц. Осознание «Я»

Лимбическая система включает несколько связанных друг с другом образований (рис. 5, 6).

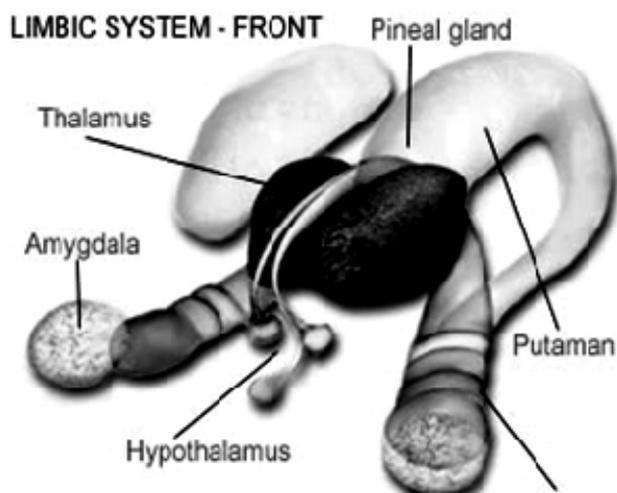


Рис. 5. Структуры лимбической системы и базальные ганглии (вид спереди)

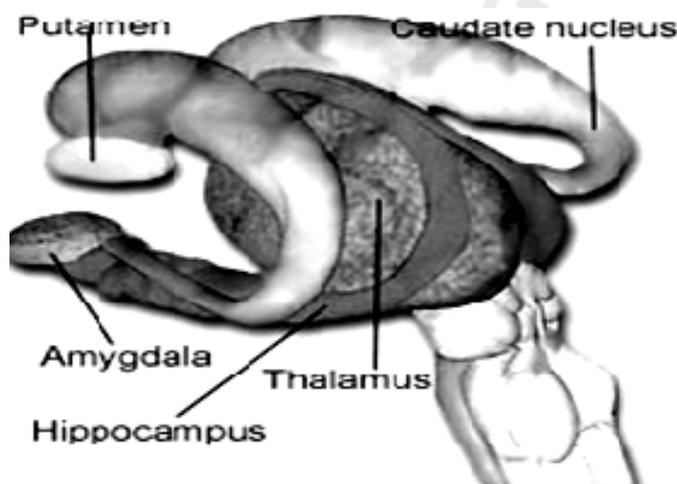


Рис. 6. Структуры лимбической системы и базальные ганглии (вид сзади)

К ней относятся некоторые ядра передней области **таламуса**, а также расположенный ниже небольшой, но важный участок мозга — **гипоталамус**. Нейроны, специфически влияющие на активность вегетативной нервной системы (и тем самым — на ритм сердца, дыхания и т. д.), сосредоточены в определенных областях гипоталамуса, а именно эти области контролируют большинство физиологических изменений, сопровождающих сильные эмоции. Глубоко в боковой части среднего мозга лежит **миндалина** (миндалевидное ядро) — клеточное скопление величиной с орех. Она ответственна за агрессивное поведение и реакцию страха. Миндалина специализируется на распознавании эмоции на лицах других людей. Если человек не может распознать эмоций на лицах, то он и не в состоянии определить их намерения. Миндалина содержит и накапливает информацию об угрожающих событиях. При необходимости принимает на себя руково-

дство действиями в угрожающих ситуациях, когда нельзя позволить себе долго думать. По соседству с миндалиной находится **гиппокамп**. Он играет важную роль в интеграции различных форм сенсорной информации. Повреждение гиппокампа приводит к нарушению памяти и к неспособности запоминать новую информацию. Гиппокамп и другие структуры лимбической системы окружает **поясная извилина**. Около нее расположен **свод** — система волокон, идущих в обоих направлениях; он повторяет изгиб поясной извилины и соединяет гиппокамп с гипоталамусом. Еще одна структура — **перегородка** — получает входные сигналы через свод от гиппокампа и посылает выходные сигналы в гипоталамус.

Проследив ход нервных путей мозга, несложно заметить, почему все наши взаимодействия с окружающей средой имеют ту или иную эмоциональную окраску. Нервные сигналы, поступающие от всех органов чувств, направляясь по нервным путям ствола мозга в кору, проходят через одну или несколько лимбических структур: миндалину, гиппокамп или часть гипоталамуса. Сигналы, исходящие от коры, тоже проходят через эти структуры.

Система базальных ганглиев. К базальным ганглиям (рис. 5–7) относятся ядра нео- и палеостриатума. Неостриатум образован хвостатым ядром (*nucleus caudatus*) и скорлупой (*putamen*), которые объединены в полосатое тело (*striatum*). Палеостриатум образован бледным шаром (*globus pallidus*), черной субстанцией (*substantia nigra*), красным ядром (*nucleus ruber*). Бледный шар имеет наружный и внутренний сегменты, а черная субстанция — компактную и ретикулярную части. Кроме того, выделяют вентральную покрывку, которая принадлежит компактной части черной субстанции и вентральную часть стриатума, именуемую добавочным ядром (*nucleus accumbens*).

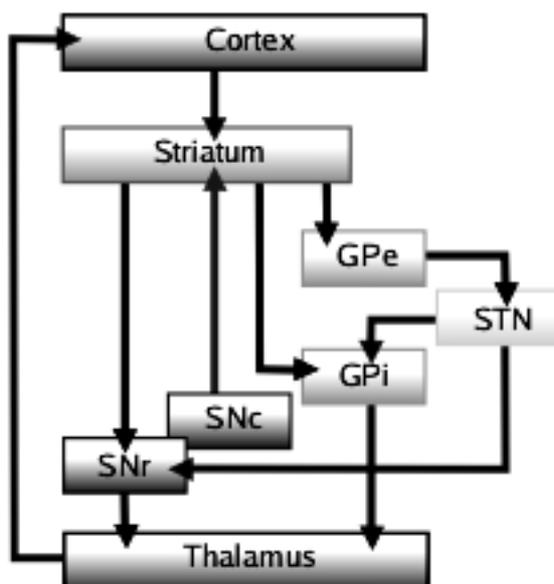


Рис. 7. Кортикоподкорковые связи

Взаимодействие этих ядер осуществляется через нейромедиаторы (вещества, о которых речь пойдет ниже). Характер такого взаимодействия и его влияние на моторику изучают в курсе неврологии. В данном издании важно подчеркнуть, что базальные ганглии со структурами лимбической системы осуществляют, так называемое, сенсорное стробирование: отбор наиболее значимой информации для обработки в префронтальной коре. Знание этого механизма важно для понимания природы шизофрении, когда данный механизм нарушается и информационные ресурсы лобной коры оказываются переполненными. Схема обработки сенсорной информации при поступлении ее из задних отделов мозга в префронтальную кору через систему базальных ганглиев обозначена на рисунке 7 (STN — субталамическое ядро, SNr и SNc — компактная и ретикулярная части черной субстанции, GPe и Gpi — наружный и внутренний сегменты бледного шара). Данная схема важна при обсуждении биохимических механизмов коркоподкорковых взаимодействий, что принципиально важно для понимания фармакодинамических аспектов психотропной терапии.

3. Нейротрансмиссивные механизмы головного мозга

3.1. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ

Существует ряд критериев, в соответствии с которыми химическая субстанция определяется как нейромедиатор: синтез этого вещества происходит в нервных клетках; синтезированные вещества накапливаются в пресинаптических окончаниях; после выделения оттуда субстанция оказывает специфическое действие на постсинаптический нейрон; при искусственном введении этого вещества обнаруживается такой же эффект, как и после выделения его естественным способом; существует специфический механизм удаления медиатора с места его действия; существует возможность блокады эффекта вещества специально подобранными фармакологическими веществами. В зависимости от химической структуры различают низкомолекулярные и пептидные нейротрансммиттеры. К низкомолекулярным медиаторам относятся: ацетилхолин, биогенные амины, гистамин, аминокислоты и их производные. Нейромедиаторы белковой природы включают в себя свыше 50 коротких пептидов. Нейроны, выделяющие определённый медиатор, а также синапсы, в которых он используется, и постсинаптические рецепторы для него называются эргическими, где вместо многоточия ставится название конкретного медиатора: например, ГАМК-ергические нейроны, адренергические синапсы, холинергические, пептидергические структуры.

3.2. РЕЦЕПТОРЫ И СИНТЕЗ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ

Для каждого нейротрансмиттера существуют свои механизмы синтеза. Ацетилхолин образуется с помощью фермента ацетилтрансферазы из ацетилкоэнзима А, встречающегося только в нервных клетках, и холина, захваченного нейроном из крови. Ацетилхолиновые рецепторы (никотиновый и мускариновый) — это лиганд-активируемые ионные каналы, которые открываются для прохождения ионов Na^+ и K^+ . Никотиновые рецепторы (быстрые) локализованы главным образом в месте контакта аксонов со скелетными мышцами. Мускариновые рецепторы (медленные) локализованы в головном мозге, секреторных клетках, гладких и сердечных мышцах. Биогенные амины синтезируются из аминокислоты тирозина в следующем порядке: тирозин \Rightarrow L-ДОФА (диоксифенилаланин) \Rightarrow дофамин \Rightarrow норадреналин \Rightarrow адреналин, причём каждое преобразование обеспечивается специфическим ферментом. Серотонин получается при ферментативном окислении и декарбоксилировании аминокислоты триптофана. ГАМК появляется при декарбоксилировании глутаминовой кислоты. Глицин и глутамат представляют собой две из двадцати имеющихся в организме аминокислот. Пептидные нейротрансмиттеры образуются из молекул белка-предшественника. Многие нейропептиды раньше были известны как гормоны, действующие вне мозга (гастрин, секретин, ангиотензин, вазопрессин).

Рецепторы нейронов — это белковые структуры, расположенные на внешней поверхности мембраны клеток. Они способны «распознавать» и связывать биологически активные вещества — нейротрансмиттеры, различные эндогенные вещества, а также экзогенные соединения, в том числе психофармакологические средства. Соединения, которые могут связывать рецепторы, называются лигандами. Лиганды бывают эндогенными и экзогенными. Распознавание лиганда рецептором обеспечивается специальными структурными элементами, или сайтами. Специфичность связывания лиганда происходит благодаря структурному соответствию молекул лиганда и рецептора, когда они подходят друг к другу по типу «ключ к замку». Реакция связывания является моментом запуска каскада внутриклеточных реакций, приводящих к изменению функционального состояния нейрона. В зависимости от силы и прочности связывания лиганда с рецептором употребляют понятие аффинности (средства) лиганда по отношению к рецептору. При связывании рецептора с лигандом может происходить как активация, так и блокада рецептора. В связи с этим говорят об агонистах и антагонистах рецепторов, а также о частичных агонистах. Максимальную эффективность в отношении активации рецептора имеет полный агонист, минимальную (практически нулевую) — антагонист. Между ними находятся вещества, называемые частичными агонистами. Последние действуют значительно мягче, чем полные агонисты. Частичные агонисты, занимая определенное пространственное положение в молекуле

рецептора, могут предотвращать избыточное действие полного агониста, т. е. действуют частично как антагонисты. В этом случае употребляют понятие агонист/антагонист. Высокой аффинностью могут обладать как агонисты, так и антагонисты рецептора. Агонист активирует рецептор, вызывая соответствующий физиологический эффект, в то время как антагонист, связываясь с рецептором, блокирует его и предотвращает развитие физиологического эффекта, выявляемого агонистами. Примером антагонистов могут служить нейролептики, которые предотвращают эффекты дофамина на уровне дофаминового рецептора. При связывании лиганда с рецептором происходит изменение конфигурации рецептора. Многие вещества, как эндогенные, так и экзогенные, реагируют не с одним, а с несколькими типами рецепторов— их «семейством», которое подразделяется на отдельные типы. Примером могут служить многие нейротрансмиттеры, реагирующие с несколькими типами специфических рецепторов (например, D₁–D₅-типы дофаминовых рецепторов). Существование нескольких рецепторов к одному лиганду носит название гетерогенности рецепторов. Представление о функции рецепторов было бы неполным, если не представить внутриклеточные процессы, развивающиеся после связывания рецептора соответствующим веществом, и механизмы, обеспечивающие трансформацию внешнего сигнала в процессы, приводящие к появлению нервного импульса. Связывание лиганда с рецептором может приводить либо непосредственно к открытию (или закрытию) соответствующих ионных каналов, либо к активации вторичных мессенджерных систем (в качестве первичного мессенджера рассматривается вещество, реагирующее с рецептором). Сейчас выделяют среди них 3 класса вторичных мессенджеров.: 1) циклические нуклеотиды (цАМФ, циклический гуанозинмонофосфат — цГМФ); 2) ионы кальция; 3) метаболиты фосфолипидов — инозитол-1,4,5-трифосфат, диглицерин (ДАГ), арахидоновую кислоту. В отличие от других вторичных мессенджеров Ca²⁺ транспортируется в нейрон из внутриклеточного пространства. Мембраны нейрона содержат специализированные трансмембранные белки, которые формируют ионные каналы не только для Ca²⁺, но и для других ионов, концентрация которых по обе стороны мембраны влияет на изменение мембранного потенциала. Происходят поляризация и деполяризация мембраны, т. е. изменение трансмембранного потенциала. Наибольшее значение в этих процессах имеют ионные каналы для натрия, калия, хлора и кальция.

3.3. ВОЗДЕЙСТВИЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ НА ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ

Нейромедиатор выделяется в синаптическую щель в результате тока ионов кальция во время деполяризации мембраны. Роль кальция заключается в преобразовании электрической энергии (деполяризация мембраны нейрона) в химическую (выделение медиатора). Постсинаптические рецеп-

торы представляют собой трансмембранные белки, у которых наружная часть «узнаёт» и связывает молекулы медиатора. Есть два принципиально отличающихся способа управления каналами: ионотропный и метаботропный. При ионотропном управлении рецептор и канал представляют собой единую макромолекулу, в структуре которой присутствует так называемый G-белок. Если к рецептору присоединяется медиатор, то конформация всей молекулы изменяется так, что в центре канала образуется пора и через неё проходят ионы. При метаботропном управлении схема переноса сигнала включает участие вторичных посредников и выглядит следующим образом: нейротрансмиттер связывает рецепторы G-белков постсинаптической мембраны. Активированный G-белок действует на вторичный посредник (чаще всего, интегральный белок клеточной мембраны — аденилатциклаза). Активированная аденилатциклаза стимулирует превращение молекул АТФ в энергетически насыщенные молекулы циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). цАМФ через цАМФ-зависимые ферменты изменяют метаболизм клетки напрямую или через изменение экспрессии генетического аппарата.

Таким образом, ионотропное управление является непосредственным: лишь только медиатор присоединится к рецептору — открывается ионный канал, причём всё происходит очень быстро, в течение тысячных долей секунды. При метаботропном управлении ответ на присоединение медиатора не прямой, он требует участия преобразующих белков и включает активацию вторичных посредников, а поэтому и появляется значительно позже, чем ионотропный: спустя секунды, а иногда и минуты. Зато при метаботропном управлении изменения, обусловленные действием медиатора, сохраняются дольше, чем при ионотропном управлении. Ионотропным управлением чаще пользуются низкомолекулярные медиаторы, а нейропептиды чаще активируют системы вторичных посредников. К ионотропным рецепторам относятся Н-холинорецепторы, один тип рецепторов для ГАМК, два типа рецепторов для глутамата, рецепторы глицина и серотонина. К метаботропным принадлежат рецепторы нейропептидов, М-холинорецепторы, α - и β -адренорецепторы, по одному типу рецепторов для ГАМК, глутамата и серотонина.

Нейролептики и антидепрессанты действуют через «медленные» механизмы, а бензодиазепины — через «быстрые». Поэтому эффект от лечения нейролептиками и антидепрессантами следует оценивать через несколько недель терапии, бензодиазепины начинают действовать уже через несколько минут. Неинформированные пациенты чаще всего самостоятельно прекращают прием лекарств через несколько дней, не ощутив улучшения состояния и столкнувшись с побочными эффектами, которые возникают значительно раньше терапевтического действия.

3.4. ВОЗДЕЙСТВИЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ НА ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ

Ещё один вид рецепторов находится на пресинаптической мембране — это ауторецепторы. Они связаны с G-белком пресинаптической мембраны. Их функция состоит в регуляции количества молекул медиатора в синаптической щели. Одни ауторецепторы связываются с медиатором, если его концентрация становится чрезмерной, другие — если недостаточной. После этого меняется интенсивность выделения медиатора из пресинаптического окончания: уменьшается в первом случае и увеличивается — во втором. Ауторецепторы — важное звено обратной связи, с помощью которой регулируется стабильность синаптической передачи.

3.5. УДАЛЕНИЕ МЕДИАТОРОВ ИЗ СИНАПТИЧЕСКОЙ ЩЕЛИ

Существует несколько механизмов для устранения использованных медиаторов: диффузия, ферментативное расщепление и повторное использование. Путём диффузии из синаптической щели всегда уходит какая-то часть молекул медиатора, а в некоторых синапсах данный механизм является основным. Ферментативное расщепление представляет собой главный способ удаления ацетилхолина: этим занимается холинэстераза, прикреплённая по краям складок концевой пластинки. Образующиеся при этом ацетат и холин специальным механизмом захвата возвращаются в пресинаптическое окончание. Два фермента расщепляют биогенные амины: моноаминоксидаза (МАО) внутри клетки и катехол-о-метилтрансфераза (КОМТ) в синаптическом пространстве. Расщепление нейротрансмиттеров белковой природы происходит под действием внеклеточных пептидаз. Повторное использование медиаторов основано на специфических для разных нейротрансмиттеров механизмах захвата их молекул как самими нейронами, так и клетками глии. В этом процессе участвуют особые транспортные молекулы. Специфические механизмы повторного использования известны для норадреналина, дофамина, серотонина, глутамата, ГАМК, глицина и холина (но не ацетилхолина). Некоторые психофармакологические вещества блокируют повторное использование медиатора (например, биогенных аминов или ГАМК) и, тем самым, продлевают их действие.

Установлено, что при шизофрении имеет место генетически детерминированный дефект активности катехол-о-метилтрансферазы (КОМТ), что является одной из причин нарушения обмена дофамина при этом заболевании.

4. Отдельные медиаторные системы мозга

4.1. АЦЕТИЛХОЛИН

M-холинорецепторы обнаружены во всех отделах мозга (кора, структуры лимбической системы, таламус, ствол), их особенно много в ретику-

лярной формации. С помощью холинергических волокон средний мозг связан с другими нейронами верхних отделов ствола, зрительными буграми и корой. Ацетилхолин в качестве нейротрансмиттера используют пирамидные клетки коры, действующие на базальные ганглии. В хвостатом ядре выделяется примерно 40 % от общего количества образующегося в мозге ацетилхолина, с помощью которого миндалины мозга возбуждают клетки коры больших полушарий, что обязательно для перехода ото сна к бодрствованию. Холинергические системы мозга (рис. 8) крайне необходимы для осуществления его интеллектуальной деятельности и для обеспечения информационного компонента эмоций. Ацетилхолин стимулирует двигательные, эмоциональные и когнитивные центры. Влияние ацетилхолина в чистом виде лучше всего определяется ночью. Дело в том, что адренергическая система мозга ночью полностью отключена, а холинергическая — неритмично продолжает работать, «выстреливая пачки импульсов из ствола мозга в различные его регионы» (полностью не спит). Стимуляция моторных центров ацетилхолином недостаточна для того, чтобы человек во сне начал двигаться (для этого нужна адренергическая стимуляция), но достаточна для быстрого движения глазами. Таким образом, возникает фаза быстрого сна: БДГ – сон. Стимуляция в это время эмоциональных центров приводит к возникновению необычных эмоций. Но самое любопытное — результат ночной стимуляции ацетилхолином когнитивных центров. Ночью мы начинаем нестандартно соображать. Мышление становится свободным от логики и ассоциаций. Приходят нестандартные мысли и даже озарения, а некоторые люди во сне совершают открытия.

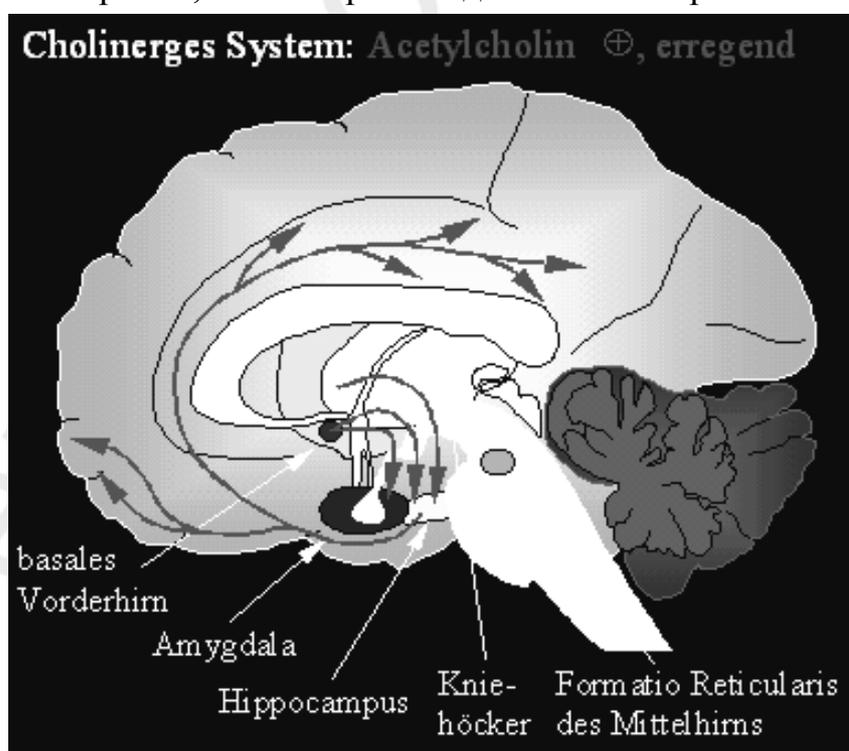


Рис. 8. Холинергическая система

Психические расстройства, обусловленные нарушением нейротрансмиссии ацетилхолина. При болезни Альцгеймера выявлено снижение активности ацетилтрансферазы в нейронах ядер Мейнерта, расположенных в базальном отделе переднего мозга под полосатым телом и угнетение в целом нейротрансмиссии ацетилхолина. В связи с этим нарушается холинергическая передача, что рассматривается как важное звено в развитии старческого слабоумия. При шизофрении наблюдается избыток холинергических нейронов, что, отчасти, может объяснить возникновение при этом психическом заболевании галлюцинаций.

Фармакологические аспекты. Антагонисты ацетилхолина снижают эффективность умственной деятельности. Ингибиторы холинэстеразы приводят к накоплению ацетилхолина, что сопровождается улучшением кратковременной памяти и лучшим сохранением ее следов.

4.2. БИОГЕННЫЕ АМИНЫ

Дофамин, норадреналин и адреналин (катехоламины) управляют метаботропными адренорецепторами, которые подразделяются на α -1 и α -2, β -1 и β -2. Соотношение разных рецепторов неодинаково у разных клеток-эффекторов. Есть сведения и об использовании адреналина некоторыми клетками мозга в качестве медиатора. Норадреналин выделяют постганглионарные нейроны симпатического отдела вегетативной нервной системы, а в центральной нервной системе — отдельные нейроны спинного мозга, мозжечка и коры больших полушарий. Самое большое скопление норадренергических нейронов представляют собой голубое пятно Воролиева моста. Считается, что с его активностью связано наступление фазы парадоксального сна. Ростральнее голубых пятен также есть скопления норадренергических нейронов. Норадреналиновые нейроны причастны к поддержанию бодрствования, к системе поощрения (центр удовольствия), к сновидениям и к регуляции настроения. Нейроны-продуценты адреналина ответственны за сознание. Ночью они «не работают», из-за чего во сне мы фактически лишаемся сознания. Нейроны, содержащие моноамин дофамин, сосредоточены в областях среднего мозга, известных под названиями «черной субстанции» и «вентральной покрышки». Существует несколько дофаминергических систем. Это *нигростриатная система*, представленная нейронами чёрной субстанции среднего мозга, аксоны которых заканчиваются в хвостатых ядрах и скорлупе. Здесь дофамин играет решающую роль в регуляции сложных движений. *Мезолимбическая система*, сформированная нейронами вентральной покрышки, их аксоны иннервируют перегородку, миндалины, часть лобной коры, т. е. структуры лимбической системы мозга. Это система регуляции эмоций. И, наконец, *мезокортикальная система*, нейроны которой находятся в среднем мозгу, а их аксоны оканчиваются в передней части поясной извилины, глубоких слоях фронтальной коры, энторинальной и пириформной (грушевидной)

коре. Наивысшая концентрация дофамина обнаружена в лобной коре. Дофаминергические структуры играют здесь основную роль в формировании мотиваций и эмоций, в механизмах удержания внимания и отборе наиболее значимых сигналов, поступающих в центральную нервную систему с периферии. Мезокортикальная система связана с обеспечением подкрепления и переживанием удовольствия. Обмен дофамина обеспечивает внимание, мышление, метасознание, осознание себя во времени. Дофаминергические рецепторы расположены так же в сетчаточной и тубероинфундибулярной системах мозга. Строение норадреналовой системы мозга показано на рисунке 9.

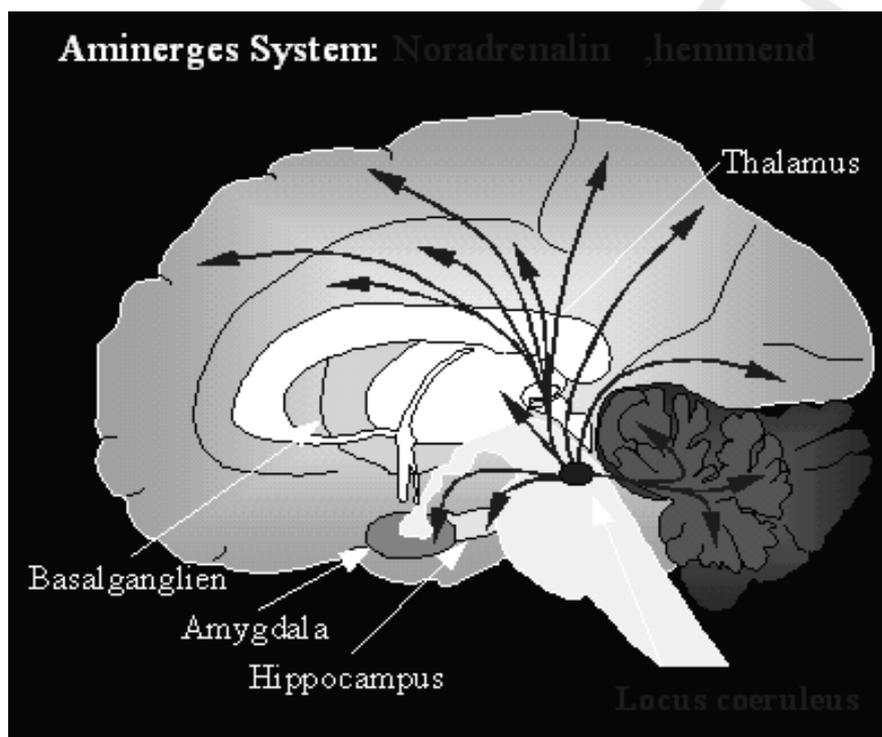


Рис. 9. Норадреналовая система

Психические расстройства, обусловленные нарушением нейротрансмиссии катехоламинов. Чрезмерная активность норадренергической системы играет ведущую роль в развитии синдрома паники, сопровождающегося чувством непреодолимого ужаса.

Дегенерация нейронов чёрной субстанции приводит к утрате контроля над своим телом, ригидности мышц и тремору (болезни Паркинсона). При шизофрении обнаруживается нарушение кругооборота дофамина: повышенная активность мезолимбической и недостаточность мезокортикальной систем.

Фармакологические аспекты. Для лечения болезни Паркинсона используют предшественник дофамина — L-ДОФА, способный, в отличие от самого дофамина, преодолевать гематоэнцефалический барьер.

При депрессии применяют средства, повышающие концентрацию катехоламинов в синапсах центральной нервной системы.

Для лечения шизофрении используют средства, подавляющие избыточную дофаминергическую активность в среднем мозге и усиливающие кругооборот дофамина в лобных отделах. Блокада дофаминовых рецепторов стриарной системы купирует тики и помогает упорядочить поведение при тиковых расстройствах.

4.3. СЕРОТОНИН

Центры моноаминового медиатора серотонина сосредоточены в области ствола мозга. Это, так называемые, «ядра шва». Нейроны этого центра проецируются в гипоталамус, таламус и многие другие области мозга. Серотонин участвует в терморегуляции, сенсорном восприятии и засыпании. Серотониновая система (рис. 10) гарантирует контроль над эмоциями и импульсивными побуждениями, а также планомерное выполнение работы. Этот медиатор регулирует процесс засыпания. Кроме того, серотонин принимает участие в обучении с положительным подкреплением. Он обеспечивает такие черты характера, как незлопамятность и доброжелательность. Серотонин играет важную роль в переработке информации, обдумывании будущих действий, контроле над эмоциями и планомерности, продуманности работы. Он участвует в подавлении поведения, поэтому люди с дефицитом серотонина склонны к бурным эмоциям и импульсивности в поведении. У агрессивных людей имеет место недостаток серотонина в мозге.

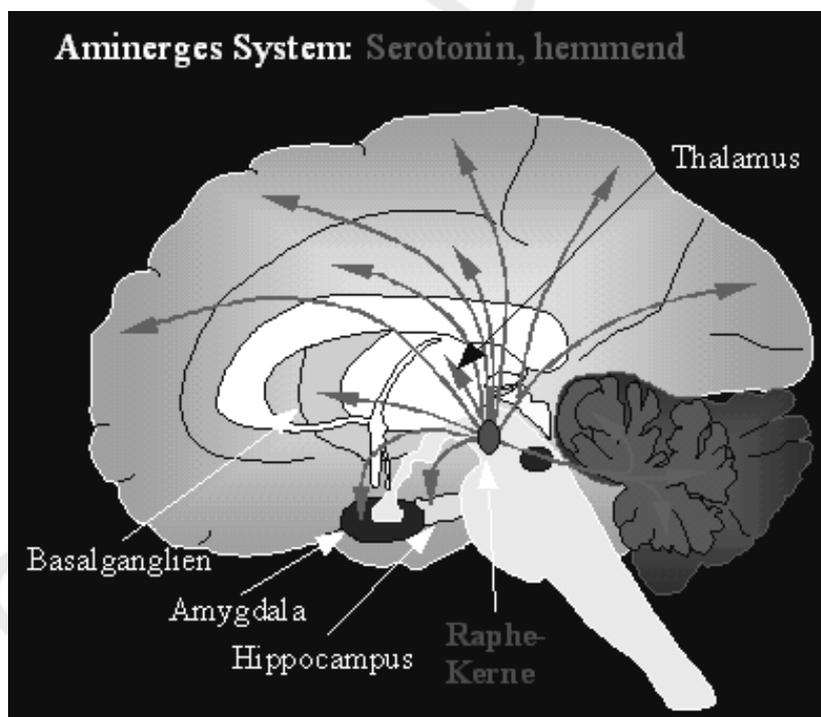


Рис. 10. Серотониновая система

Психические расстройства, обусловленные нарушением нейротрансмиссии серотонина. Нарушения в обмене серотонина приводят к тревож-

ности и агрессивности. Они служат важным биологическим звеном в развитии депрессии.

Взаимодействие моноаминов и влияние этих процессов на поведение. У людей с нарушениями поведения выявляется выраженный дефицит импульсного контроля. Биологические нарушения, относящиеся к функционированию стрессовой и серотониновой систем связаны с этими нарушениями и участвуют в возникновении агрессивного и/или антисоциального поведения. У агрессивных людей, по сравнению с неагрессивными, уровни стрессовых гормонов ниже, реже пульс и ниже показатели кожной проводимости (потоотделение). Существуют две противоположные системы, определяющие поведение: система угнетения поведения (СУП) и система активации поведения (САП).

СУП, регулируемая септогиппокампальными и префронтальными системами мозга, сдерживает поведение под влиянием стимулов, свидетельствующих о наказании или вознаграждении. СУП регулируется серотонином. Люди с гипоактивной СУП нечувствительны к отрицательным последствиям, к наказанию и боли. Вследствие этого они плохо поддаются формированию условно-рефлекторных реакций. И, наоборот, люди с гиперактивной СУП застенчивы и тревожны. Они больше осознают отрицательные последствия поведения, чем положительные, и поэтому почти не осмеливаются ничего предпринимать.

САП или, так называемая, система «вознаграждения» регулируется дофамином и отвечает за «поведение сближения». САП активируется сигналами вознаграждения. Люди с гиперактивной САП импульсивны и продолжают поиски новых вызывающих ситуаций, которые дают им какое-либо преимущество или сулят выгоду. Невинное проявление гиперактивной САП — так называемые «искатели острых ощущений». В более серьезной форме это может быть наркотическая зависимость или антисоциальное и делинквентное поведение.

4.4. ГИСТАМИН

Это вещество из группы биогенных аминов используется как нейротрансмиттер в гипоталамусе, где участвует в регуляции эндокринных функций.

4.5. ГЛУТАМАТ

Наиболее распространённый возбуждающий нейротрансмиттер головного мозга. Он выделяется аксонами большинства чувствительных нейронов, пирамидными клетками зрительной коры, нейронами ассоциативной коры, образующими проекции на полосатое тело. Ионотропные рецепторы глутамата разделяются на два типа, в зависимости от своих агонистов и антагонистов: НМДА (N-метил-D-аспартат) и не-НМДА. НМДА-рецепторы связаны с катионными каналами, через которые возможен ток

ионов натрия, калия и кальция, а каналы не-НМДА-рецепторы не пропускают ионы кальция. Входящий через каналы НМДА-рецепторы кальций активирует каскад реакций кальцийзависимых вторичных посредников. Этот механизм играет очень важную роль для формирования следов памяти. Связанные с рецепторами НМДА-каналы открываются медленно и только при наличии глицина: они блокируются ионами магния и наркотическим галлюциногеном фенциклидином.

С активацией НМДА-рецепторов в гиппокампе связано возникновение долговременной памяти.

Психические расстройства, обусловленные нарушением нейротрансмиссии глутамата. Чрезмерно высокая концентрация глутамата токсична для нейронов. Избыток глутамата увеличивает судорожную активность мозга. Усиление нейротрансмиссии глутамата имеет место при эпилепсии, нейроинфекциях и некоторых дегенеративных заболеваниях (например, хорея Гентингтона).

Фармакологические аспекты. Для уменьшения судорожной активности применяются медикаментозные средства, стимулирующие превращение глутамата в нетоксичную глутаминовую кислоту.

4.6. ГАМК и глицин

Аминокислотные нейротрансмиттеры ГАМК и глицин — важнейшие тормозные медиаторы. Глицин тормозит деятельность интернейронов и мотонейронов спинного мозга. ГАМК много в сером веществе коры мозга, особенно в лобных долях и в подкорковых ядрах (хвостатое ядро и бледный шар), в таламусе, гипоталамусе, ретикулярной формации, гиппокампе. В качестве тормозного медиатора ГАМК используют нейроны спинного мозга, обонятельного тракта, сетчатки глаза, мозжечка.

ГАМК и глицин стимулируют созревание структур мозга и образование стойких связей между популяциями нейронов, что способствует формированию памяти. Это послужило поводом к использованию производных ГАМК и глицина в клинической практике для ускорения восстановительных процессов после различных поражений мозга.

Психотропная активность ГАМК определяется её избирательным влиянием на интегративные функции мозга, в оптимизации баланса активности взаимодействующих структур мозга.

Фармакологические аспекты. При состояниях тревоги, страха, бессоннице назначают анксиолитические препараты — бензодиазепины, действие которых состоит в повышении чувствительности ГАМК-ергических рецепторов.

Для хореи Гентингтона — наследственного неврологического синдрома — характерен специфический дефицит ГАМК в мозгу. Возникающие при этой болезни непроизвольные движения связаны с наступающим в среднем возрасте постепенным разрушением полосатого тела.

4.7. НЕЙРОПЕПТИДЫ

Главные семейства нейроактивных пептидов:

1. Опиатные пептиды: лейцин-энкефалин, метионин-энкефалин, альфа-эндорфин, гамма-эндорфин, бета-эндорфин, дайнорфин, альфа-нео-эндорфин.
2. Пептиды нейрогипофиза: вазопрессин, окситоцин, нейрофизин.
3. Тахикинины: вещество P, бомбезин, физалемин.
4. Секретины: секретин, глюкагон, ВИП (вазоактивный интестинальный пептид), рилизинг-фактор соматотропина.
5. Инсулины: инсулин, инсулиноподобные ростковые факторы I и II.
6. Соматостатины: соматостатин, полипептид поджелудочной железы.
7. Гастрины: гастрин, холецистокинин.

4.7.1. Опиатные пептиды. Все опиатные пептиды иногда называют эндорфинами. Они связываются с опиатными рецепторами лучше, чем морфин, и действуют в 20–700 раз сильнее его. Описано пять функциональных типов опиатных рецепторов. Присоединение пептида к рецептору приводит к образованию вторичных посредников, относящихся к системе цАМФ. Самое высокое содержание опиоидных пептидов обнаружено в гипофизе, однако синтезируются они преимущественно в гипоталамусе. Значительное количество бета-эндорфина встречается в лимбической системе мозга, обнаруживается он и в крови. Концентрация энкефалинов особенно высока в задних рогах спинного мозга, где происходит передача сигналов от болевых окончаний: там энкефалины уменьшают выделение вещества P — медиатора передачи информации о боли. Уровень опиатных пептидов повышается в ликворе и при обезболивании с помощью акупунктуры, и при эффекте плацебо. Помимо анальгезирующего эффекта, опиоидные пептиды влияют на образование долговременной памяти, процесс научения, регулируют аппетит, половые функции и сексуальное поведение. Они являются важным звеном стресс-реакции и процесса адаптации, обеспечивают связь между нервной, эндокринной и иммунной системами (опиатные рецепторы обнаружены у лимфоцитов и моноцитов крови).

4.7.2. Механизмы действия наркотических средств. Наркотические средства действуют на рецепторном уровне, проявляя себя здесь как агонисты, либо как антагонисты нейротрансмиттеров. Амфетамины освобождают избыточное количество дофамина области базальных ганглиев. LSD действует как агонист серотонина на ГАМК-ергических нейронах коры и стриатума, фенциклидин (PSP) как — антагонист НМДА (N-метил-D-аспаратат)-рецепторов на глутаматергических нейронах коры и ГАМК-ергических нейронах стриатума.

5. Общие представления о механизмах действия психотропных лекарственных препаратов

Некоторые психотропные лекарственные препараты действуют, усиливая, либо ослабляя высвобождение данного медиатора из аксонных окончаний. Многие из них действуют на уровне постсинаптических рецепторов, имитируя естественные медиаторы. Ряд препаратов действуют через пресинаптические рецепторы, а есть и такие, механизм действия которых сопряжен с системой вторичных посредников. Они специфически ингибируют фермент фосфодиэстеразу, который разрушает цАМФ, и, таким образом, увеличивают количество цАМФ, образующегося в ответ на действие медиатора. В результате эти препараты оказывают на головной мозг общее мягкое стимулирующее действие. Наконец, некоторые препараты потенцируют действие медиатора, блокируя его разрушение в синапсе.

6. Нейролептики

6.1. КРАТКАЯ ИСТОРИЯ

Антипсихотические препараты (нейролептики) — это лекарственные средства, применяемые для лечения психотических расстройств, протекающих с явлениями ажитации, бреда, галлюцинаций. Первый антипсихотический препарат хлорпромазин (аминазин) был синтезирован в 1950 г. как антигистаминный, затем его стали использовать для анестезии в хирургической практике. В 1952 г. J. Delay и P. Deniker впервые применили аминазин для лечения шизофрении. В последующие годы были синтезированы антипсихотические препараты различных химических групп. Все они обладали сходными эффектами: антипсихотическое действие сочеталось с характерными неврологическими нарушениями (экстрапирамидной симптоматикой). Основываясь на этих эффектах нового класса медикаментов, J. Delay и P. Deniker ввели для их обозначения термин «нейролептики» (буквально — «берущий нервную систему»). Согласно определению J. Delay и P. Deniker, характерными психофармакологическими свойствами всех нейролептиков являются:

- психолептическое действие без снотворного влияния (психомоторная заторможенность, безразличие, нейтральность эмоциональных реакций без выраженного изменения уровня сознания и интеллектуальных функций);
- тормозящее действие в отношении возбуждения, ажитации, агрессивности, редукция маниакальных состояний;
- редуцирующее действие в отношении ряда острых и хронических психозов;
- характерные психомоторные, неврологические и вегетативные нарушения;
- преимущественное воздействие на подкорковые структуры мозга.

В конце 80-х – начале 90-х гг. прошлого века были синтезированы препараты второго поколения, обладающие активностью в отношении психотической симптоматики, но практически не имеющие характерных нейролептических (т. е. двигательных неврологических) эффектов. Эти препараты получили название «атипичные нейролептики». Учитывая, что нейролептические проявления не являются обязательной составляющей антипсихотического действия, в настоящее время часто употребляется термин «антипсихотики» вместо термина «нейролептики».

6.2. СОВРЕМЕННАЯ ХИМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИПСИХОТИКОВ

Существует несколько подходов к систематике нейролептиков. Наиболее современная химическая классификация антипсихотиков основана на их разделении по аффинитету к рецепторам разного типа.

1. **Селективные блокаторы D₂-, D₄-рецепторов** — бензамиды и бутирофеноны. В небольших дозах они за счет блокады пресинаптических D₄-рецепторов активируют дофаминергическую передачу и оказывают стимулирующее (дезингибирующее) действие. В больших дозах эти нейролептики сильно блокируют D₂-рецепторы во всех областях мозга, что в клинике проявляется мощным антипсихотическим эффектом в отношении продуктивной симптоматики, выраженными экстрапирамидными и эндокринными побочными явлениями.

2. **Обратимые блокаторы D₂-рецепторов, умеренно взаимодействующие с 5-HT_{2a}-рецепторами** — пиперазиновые тиоксантены и пиперидиновые фенотиазины. При применении в малых дозах они выявляют активирующие свойства. Достоинством пиперазиновых тиоксантенов является их отчетливый дозозависимый эффект и возможность длительного приема с поддерживающей целью в связи с обратимым типом взаимодействия с дофаминовыми рецепторами и благоприятным профилем побочных эффектов. Пиперидиновые фенотиазины не рекомендуются к приему в связи с кардиотоксичностью.

3. **Поливалентные седативные нейролептики**, недифференцированно блокирующие большинство нейрорецепторов и обладающие наряду с отчетливым дофаминблокирующим действием сильными адренолитическими и холинолитическими свойствами. Эта группа объединяет: алифатические и пиперазиновые фенотиазины, а также близкие к ним по химической структуре алифатические тиоксантены. Вызывают слабые или умеренно выраженные экстрапирамидные реакции; умеренно выражены нейроэндокринные побочные эффекты. Вследствие блокады α1-адренорецепторов вызывают ортостатическую гипотензию и другие вегетативные реакции.

4. **Нейролептики, сбалансированно блокирующие D₂- и 5-HT_{2a}-рецепторы** и в умеренной степени адренорецепторы при отсутствии холи-

нолитических влияний. К этой группе относят производные дибензодиазепина, бензисоксазола и тиенобензодиазепины.

6.3. КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ

Клинические эффекты антипсихотических препаратов реализуются через их способность связываться с рядом рецепторов в ЦНС.

В основе *антипсихотического* действия нейролептиков лежит их способность блокировать дофаминовые рецепторы 2-го подтипа, локализуемые в мезолимбическом проводящем пути. Для достижения этого эффекта необходима блокада 65–70 % рецепторов. В зависимости от дофаминоблокирующей активности нейролептики делят на высокопотенцированные, с сильным антипсихотическим действием и низкопотенцированные, обладающие слабым антипсихотическим и сильным седативным действием (см. п. 6.2). Чем выше антипсихотическая активность препарата, тем меньше доза, необходимая для купирования бреда, галлюцинаций и других проявлений психоза (см. Хлорпромазиновый эквивалент). Кроме мезолимбического проводящего пути D₂-рецепторы находятся также в других областях головного мозга (см. табл. 2). С их блокадой связано развитие ряда побочных эффектов. Снижение метаболизма дофамина в мезокортикальной системе приводит к усугублению негативных симптомов шизофрении и ухудшению когнитивных функций. Блокада D₂-рецепторов в нигростриарной области ведет к относительному преобладанию холинергической стимуляции над дофаминергической и развитию экстрапирамидной симптоматики. При блокаде D₂-рецепторов в тубероинфундибулярном (гипоталамо-гипофизарном) пути развивается *гиперпролактинемия* (см. Побочные эффекты и осложнения). Эти эффекты наиболее выражены у сильных антипсихотических препаратов (за исключением атипичных нейролептиков, которые имеют несколько иной механизм действия).

Таблица 2

Эффекты блокады дофаминовых рецепторов нейролептиками

	Префронтальная кора	Угнетение когнитивных функций
D ₁	Нигростриатная система	Толерантность
D ₂	Нигростриатная система	Экстрапирамидные эффекты Анальгезирующее действие
D ₂	Мезолимбическая система	Антипсихотическое действие Седативный эффект
D ₂	Тубероинфундибулярная зона	Нейроэндокринный эффект
D ₄	Мезокортикальная система Мезолимбическая система Нигростриатная система	Стимулирующее действие

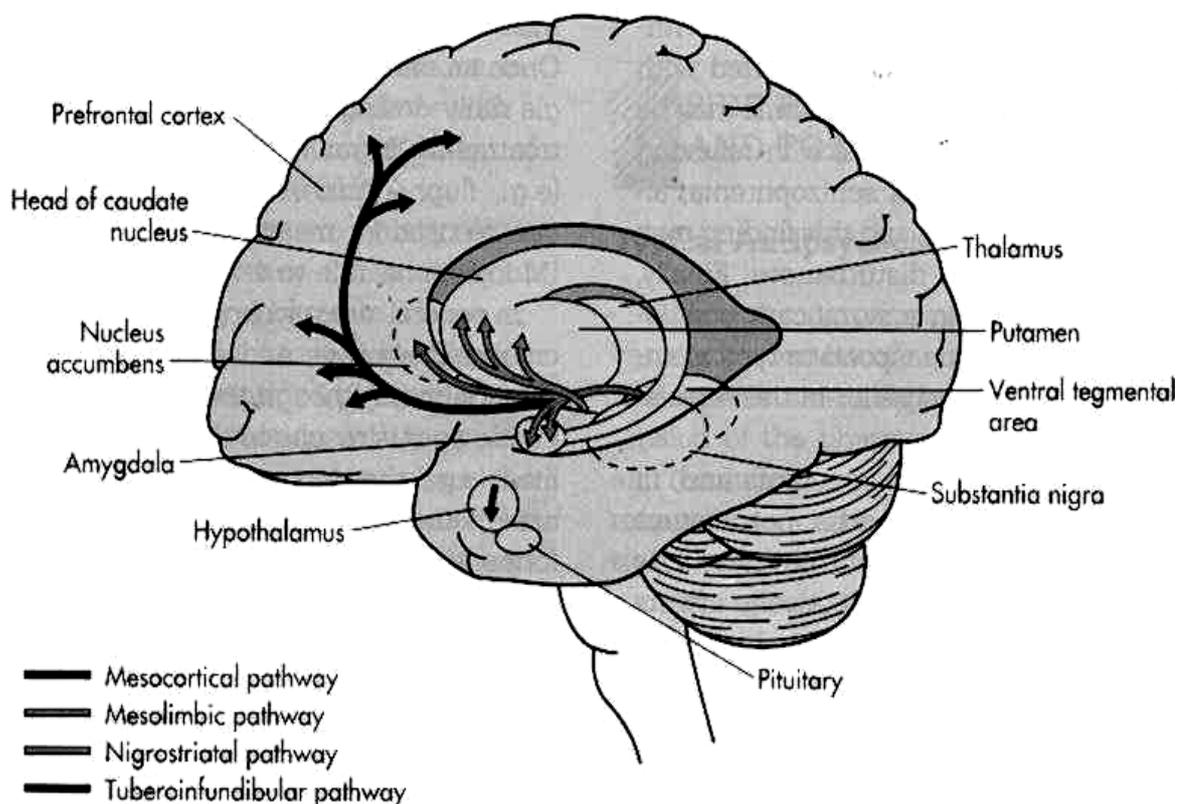


Рис. 11. Дофаминергические проводящие пути головного мозга

Психофармакологический профиль нейролептиков определяется также блокадой D-рецепторов других типов (см. табл. 2). Среди серотониновых рецепторов основное значение в механизме действия антипсихотических препаратов имеют 5HT_{2a}- и 5HT_{2c}-подтипы. 5HT_{2a}-рецепторы модулируют обмен дофамина, который усиливается при их блокаде. Увеличение дофаминовой передачи в мезокортикальных структурах ведет к уменьшению негативных симптомов шизофрении и улучшению когнитивных функций. При усилении обмена дофамина в нигростриарной системе восстанавливается нарушенный баланс между дофаминергической и холинергической стимуляцией, это предотвращает развитие экстрапирамидных проявлений. При усилении передачи дофамина в гипоталамо-гипофизарной области подавляется гиперпролактинемия. Кроме этих эффектов блокада 5HT_{2a}-рецепторов вызывает ослабление симптомов депрессии, уменьшение агрессивности, улучшение сна, уменьшение мигренозных головных болей, нарушение эякуляции. С блокадой 5HT_{2c}-рецепторов связан анксиолитический эффект, снижение выброса пролактина, усиление аппетита. Типичные нейролептики незначительно связываются с указанными рецепторами. В механизме действия атипичных препаратов блокада 5HT_{2a}-рецепторов играет основную роль, обуславливая наличие соответствующих клинических эффектов. При этом D₂-блокада выражена в доста-

точной степени для проявления антипсихотического действия. Таким образом, атипичные нейролептики имеют следующие особенности:

- 1) блокируют 5HT_{2a}-рецепторы в большей степени, чем D₂-рецепторы;
- 2) не менее активны в отношении психотической симптоматики, чем типичные препараты;
- 3) в отличие от типичных нейролептиков эффективны в отношении негативных симптомов;
- 4) существенно реже вызывают экстрапирамидную симптоматику и гиперпролактинемия, чем традиционные препараты.

Ацетилхолин. М-холиноблокирующая активность выражена у алифатических и пиперидиновых производных фенотиазина (аминазин, тизерцин, сонапакс), алифатических производных тиоксантена (хлорпротиксен), в меньшей степени — у пиперазиновых фенотиазинов (трифтазин, флуфеназин, мажептил). Среди атипичных нейролептиков холинолитические свойства значительно представлены у клозапина (азалептина) и препаратов, близких к нему по структуре (оланзапин, кветиапин, зотепин). Клинически блокада М-холинорецепторов проявляется развитием периферического и центрального холинолитического синдромов.

Гистамин. Блокада гистаминовых H₁-рецепторов выражена у алифатических фенотиазинов, оланзапина и клозапина, в меньшей степени — у алифатических тиоксантенов, пиперидиновых фенотиазинов. С блокадой этих рецепторов связано седативное действие и увеличение массы тела.

Адреналин. Выраженной способностью блокировать α₁- и α₂-адренорецепторы обладают алифатические препараты и клозапин, что во многом обуславливает их способность вызывать гипотензию и рефлекторную тахикардию. В меньшей степени эти эффекты присущи пиперазиновым и пиперидиновым производным, бутирофенонам, рисперидону.

6.4. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Расстройства шизофренического спектра (шизофрения, шизотипическое расстройство, острые транзиторные психотические расстройства, хроническое и острое бредовое расстройство, шизоаффективное расстройство). Шизофрения и близкие к ней расстройства являются основным показанием к применению антипсихотических препаратов. Нейролептическая терапия применяется как в остром периоде для купирования психоза, так и в качестве поддерживающей терапии для предотвращения новых обострений. При лечении шизоаффективного расстройства нейролептики сочетаются с нормотимиками, либо применяются атипичные нейролептики, которые в ряде исследований продемонстрировали нормотимическую активность.

Антипсихотическая активность. Показано, что у больных шизофренией отмечается снижение плотности 5-НТ_{2a}-рецепторов в различных зо-

нах коры. Важно подчеркнуть, что эти изменения являются первичными и, следовательно, отражают повышение функциональной активности серотонинергических процессов. Предполагается, что 5-HT_{2a}-рецепторы на уровне кортикальных пирамидальных нейронов могут играть решающую роль в возникновении психозов за счет их модулирующего действия на интракортикальную и кортико-субкортикальную глутаматергическую нейротрансмиссию. Показана способность антагонистов 5-HT_{2a}-рецепторов снижать галлюциногенные эффекты фенциклидина и кетамина у приматов и уменьшать усиление позитивной симптоматики у больных шизофренией, провоцируемой кетамином. Вместе с тем, как показали клинические исследования эффективности селективных блокаторов 5-HT_{2a}-рецепторов при моно- и комбинированной терапии шизофрении для реализации полноценного эффекта в отношении продуктивной симптоматики, тем не менее, необходим определенный уровень блокады и D₂-рецепторов.

Влияние на негативную симптоматику. Клинически значимая роль блокады 5-HT_{2a}-рецепторов в уменьшении первичных негативных симптомов обусловлена взаимодействием серотонинергической и дофаминергической систем на уровне префронтальной коры. Снижение функциональной активности данного звена серотонинергической системы уменьшает вызываемое серотонином угнетение дофаминергических нейронов, что приводит к активации дофаминергической передачи, в частности, за счет усиления высвобождения дофамина из пресинаптических окончаний в префронтальном кортексе.

Влияние на когнитивные функции. Значение блокады 5-HT₂-рецепторов в улучшении когнитивных функций требует дальнейшего изучения. Однако предполагается, что это обусловлено увеличением высвобождения дофамина и ацетилхолина в структурах префронтальной коры. Допускается также, что в условиях стресса блокада 5-HT_{2a}-рецепторов предупреждает негативное влияние стрессового воздействия на когнитивные процессы в гиппокампе.

Снижение риска развития экстрапирамидных нарушений. Считается, что взаимодействие серотонинергических и дофаминергических нейронов на уровне стриатума в обычных условиях угнетает активность дофаминергической передачи. Поэтому блокада 5-HT_{2a}-рецепторов уменьшает вызываемое серотонином подавление активности дофаминергических нейронов и повышает их функциональную активность, снижая риск возникновения экстрапирамидных нарушений.

Аффективные расстройства (мании, психотические депрессии). При лечении аффективных расстройств нейрорептики необходимо сочетать с антидепрессантами (в случае депрессивного эпизода с психотической симптоматикой) или нормотимиками (в случае маниакального). Флюанксол и сульпирид обладают некоторым антидепрессивным действием, клопиксол —

антиманиакальным. Атипичные нейролептики также обладают нормотимической активностью. Этим препаратам следует отдавать предпочтение.

Органические психотические расстройства. Лечение органического галлюциноза, органического шизофреноподобного расстройства нейролептиками необходимо проводить на фоне лечения органического поражения ЦНС (церебропротекторы, ноотропы, препараты, улучшающие мозговую гемодинамику). Необходимо учитывать, что пациенты с органически неполноценной почвой особенно чувствительны к развитию экстрапирамидной симптоматики.

При лечении делирия, развившегося в результате органического поражения ЦНС (в том числе, на фоне деменции), нейролептики лучше не применять. При необходимости их назначения нужно выбирать препараты, не обладающие холинолитическими и адренолитическими эффектами, которые не вызывают экстрапирамидной симптоматики. Препараты назначают в минимальных эффективных дозах.

Психические расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ. Могут кратковременно назначаться при состояниях интоксикации с выраженной психотической симптоматикой (например, интоксикация психостимуляторами), возбуждением или агрессивным поведением. Нельзя использовать нейролептики, обладающие холинолитической активностью, для купирования возбуждения, которое вызвано галлюциногенами, фенциклидином. Антипсихотики редко применяют для лечения делирия, возникающего в результате отмены алкоголя (назначения нейролептиков в этой ситуации лучше избегать). Применяют антипсихотики также при хронических психотических расстройствах, связанных с употреблением алкоголя (алкогольный галлюциноз, алкогольный параноид).

Нарушения поведения при умственной отсталости. Применяют пиперидиновые фенотиазины, обладающие способностью корригировать нарушения поведения. При выраженной агрессии кратковременно назначают нейролептики с седативным действием.

Невротические расстройства, сопровождающиеся тревогой. Возможно применение нейролептиков с мягким седативным действием и невыраженными побочными эффектами (сонапакс, хлорпротиксен).

Синдром Туретта. Чаще всего применяют галоперидол. Лечение позволяет уменьшить частоту и выраженность гиперкинезов.

6.5. ХЛОПРОМАЗИНОВЫЙ ЭКВИВАЛЕНТ

Для купирования психотической симптоматики необходима блокада 65–70 % D₂-рецепторов. Считается, что достигнуть этого можно с помощью любых антипсихотических препаратов в адекватной дозе, поэтому выбор препарата должен основываться, в основном, на его профиле побочных эффектов. Для сопоставления доз нейролептиков применяется условная единица — «хлорпромазиновый эквивалент». Этот эквивалент пред-

ставляет собой дозу препарата, равную по антипсихотической активности (а, следовательно, и по D₂-блокирующей активности) 100 мг хлорпромазина.

6.6. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

Острые экстрапирамидные симптомы связаны с блокадой ДА-рецепторов в нигростриарном пути. Развиваются у 40–70 % пациентов, получающих традиционные антипсихотики. Чаще возникают в ответ на высокопотенцированные препараты: галоперидол, трифлуперазин, флуфеназин, реже — в ответ на низкопотенцированные: тиоридазин, хлорпромазин, хлорпротиксен. Редко вызывают экстрапирамидную симптоматику атипичные нейролептики: клозапин, оланзапин, сертиндол, рисперидон.

1. Паркинсонический синдром: акинезия (двигательная заторможенность), тремор в состоянии покоя, мышечная ригидность, маскообразное лицо, шаркающая походка, притупление эмоций. Нередко, паркинсонический синдром принимают за негативную симптоматику.

Лечение: антихолинергические препараты (циклодол, тригексифенидил, бензтропин). Мышечная ригидность и акинезия купируются амантадином.

2. Острая дистония: кривошея, запрокидывание головы, спазм глазодвигательных мышц (окулогирный криз), ларингоспазм, опистотонус. Могут приниматься за манерность, судорожные приступы.

Лечение: кофеин, бензодиазепины, барбитураты, бензтропин, тригексифенидил (циклодол), проциклидин, дифенингидрамин (димедрол).

3. Акатизия: состояние двигательного беспокойства, желание находиться в движении. Принимается за ажитацию.

Лечение: бета-блокаторы (пропранолол), бензодиазепины, антихолинергические препараты.

4. Поздняя (тардивная) дискинезия. Предполагается, что развитие поздней дискинезии связано с гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов и увеличением их количества после длительного применения нейролептиков. Это осложнение нейролептической терапии развивается примерно у 50 % пациентов, получавших лечение более 10 лет. Факторы риска: женский пол, пожилой возраст, развитие выраженной острой экстрапирамидной симптоматики при назначении невысоких доз нейролептиков. Тардивная дискинезия развивается не менее, чем через 2 года терапии нейролептиками, часто связана с резкой отменой антипсихотических препаратов. При приеме атипичных нейролептиков развивается редко.

Поздняя дискинезия проявляется комплексом насильственных патологических движений челюстно-лицевой мускулатуры (чмоканье и сосание губами, жевательные движения челюстей, боковые движения челюстей, хореоатетоидные движения языка), хореоатетоидные движения конечно-

стей и туловища. Симптоматика усиливается при волнении, ослабевает во сне и в состоянии покоя.

Лечение: атипичные антипсихотики (особенно клозапин), холинергические препараты (физостигмин), резерпин. Антихолинергические препараты при поздней дискинезии неэффективны и даже могут усиливать ее проявления.

5. Судорожные припадки. Большинство нейролептиков понижают судорожный порог у животных, но редко вызывают припадки у людей. Самый большой риск возникает от клозапина, аминазина.

6. Седативный эффект чаще вызывают низкопотенцированные препараты. Избежать излишней седации можно путем подбора соответствующей дозы.

7. Злокачественный нейролептический синдром. Возникает в разные сроки от начала лечения у 0,2–2,4 % пациентов вне зависимости от дозы. Представляет собой опасное для жизни осложнение (смертность 21 %). Проявляется мышечной ригидностью (вплоть до кататонии), выраженной гипертермией, нарушением сознания, нарушением вегетативных функций (потливость, тремор, нарушения мочеиспускания, нарушения сердечно-сосудистой деятельности). Сопровождается лейкоцитозом, повышением СОЭ.

Лечение: немедленная отмена нейролептиков, интенсивная инфузионная терапия, агонисты D₂-рецепторов (бромокриптин), миорелаксанты.

8. Антихолинергические симптомы. Обычно выражены незначительно. Существенно выше риск у пожилых и соматически ослабленных пациентов. При развитии центрального холинолитического синдрома — отмена нейролептиков, назначение физостигмина. При периферическом холинолитическом синдроме тактика зависит от степени его выраженности (снижение дозы или отмена препарата).

9. Гиперсаливация развивается у 30 % пациентов, получающих клозапин.

10. Ортостатическая гипотензия. Больше характерна для низкопотенцированных нейролептиков (клозапин, хлорпромазин, левомепромазин). Пациентов следует предупреждать о необходимости избегать резких подъемов. Рекомендуются постепенно повышать дозу препаратов.

11. Нарушение сердечного ритма. Проявляется удлинением интервала Q-T (аминазин, рисперидон, сертиндол) и инверсией T-волны (сонапакс и иные пиперидиновые фенотиазины, клозапин). При лечении этими препаратами необходим контроль ЭКГ. В целом, более кардиотоксичны антипсихотики с низкой активностью.

12. Фотосенситивность и пигментация. Напоминает тяжелый солнечный ожог. Наиболее часто встречаются при лечении аминазином. Для предупреждения этих эффектов необходимо избегать воздействия прямых солнечных лучей. Могут развиваться аллергические дерматиты.

13. Ретинопатия. Сонапакс в дозе более 800 мг/сут вызывает необратимую пигментацию сетчатки, которая может приводить к слепоте. Пигментация сетчатки может возникать при применении аминазина.

14. Повышение уровня пролактина. Проявляется нарушениями менструального цикла, импотенцией, снижением либидо, галактореей, гинекомастией. Реже возникает при лечении атипичными антипсихотиками.

15. Увеличение массы тела. Увеличивает риск сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний. Наибольший риск связан с применением «слабых» нейролептиков, а также клозапина и оланзапина. Предикторами прироста веса служат повышенный аппетит, низкий индекс массы тела, исходно увеличенный вес.

16. Желтуха. Встречается редко, обычно связана с применением аминазина. Предположительно имеет аллергическую природу. Может сопровождаться гриппоподобной симптоматикой и нарушениями функций печени.

17. Гематологические осложнения. Нарушения формулы крови могут отмечаться в виде лейкопении (Л менее 3500 на мм³) и гранулоцитопении (Гр менее 1500 на мм³) у 5–15 % больных, получающих антипсихотики. При лечении клозапином, иногда при лечении фенотиазинами, отмечались случаи агранулоцитоза (Гр менее 500 на мм³). Смертность при данном осложнении составляет 30 %. При лечении клозапином необходим контроль лейкоцитарной формулы 1 раз в неделю. При снижении Л ниже 3500 на мм³ или Гр менее 1500 на мм³ необходима отмена лечения. При лечении аминазином может развиваться гипохромная анемия.

6.7. ПРЕПАРАТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Пролонгированные формы нейролептиков создают в организме депо препарата, из которого действующее вещество постепенно высвобождается, поддерживая постоянную концентрацию в крови. В нашей стране в настоящее время имеются модитен-депо, галоперидола деканоат, флюанксол-депо, клопиксол-депо, клопиксол-акуфаз, а также единственный пролонгированный атипичный антипсихотик конста (дюрантная форма рисперидона). Все эти препараты (кроме консты) являются соединениями карбоновых кислот (клопиксол-акуфаз — ацетат, остальные препараты — деканоаты), вводятся внутримышечно в виде масляных растворов. Конста представляет собой дисперсный раствор рисперидона в специфическом полимере, депонированный в микросферы, циркулирующие в крови.

Пролонгированные формы имеют ряд преимуществ, они позволяют:

- поддерживать в крови стабильную концентрацию препараты без резких колебаний;
- обеспечить надежный контроль за приемом нейролептика, что ведет к уменьшению частоты обострений;
- уменьшить суммарную дозу нейролептика и выраженность побочных эффектов.

Недостатками пролонгированных препаратов является длительное достижение равновесной концентрации (для деканоатов этот срок составляет несколько месяцев), невозможность снизить концентрацию в крови введенного препарата (например, при развитии тяжелых побочных эффектов). Применяются депо-препараты для поддерживающего лечения шизофрении и других хронических психозов.

Показания: несоблюдение пациентом лекарственного режима, желание пациента принимать пролонгированный препарат, индивидуальные особенности фармакокинетики пациента, приводящие к неэффективности пероральной терапии.

7. ЭСТ (электросудорожная терапия)

Электросудорожная терапия зарекомендовала себя как эффективный и безопасный способ лечения прежде всего аффективных (депрессивных) расстройств, превосходящий по своей эффективности назначение антидепрессивных средств.

Клинический (в том числе антидепрессивный) эффект ЭСТ опосредован развитием большого судорожного припадка. Среди теорий, признанных в качестве возможных механизмов действия ЭСТ при аффективной и психотической симптоматике, на сегодняшний день принято учитывать:

- нейротрансмиттерные теории (ЭСТ нормализует нарушенный характер взаимодействий в системе «нейромедиатор – рецептор – мембрана нейрона» посредством влияния на серотонинергические, адренергические, ГАМК-ергические, холинергические, дофаминергические нейроны, опиатные рецепторы; причем изменения, вызванные ЭСТ, подобны таковым при фармакотерапии антидепрессантами: увеличение количества нейромедиаторов в синапсе, изменение чувствительности постсинаптических рецепторов и др.);

- нейроэндокринную теорию (ЭСТ посредством влияния на диэнцефальную и мезотемпоральную области мозга нормализует состояние витальных функций, нивелирует болезненную аффективную и поведенческую симптоматику посредством вмешательства в обмен нейропептидов, вегетативную и эндокринную регуляцию, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера);

- нейрофизиологические теории, которые связывают эффект ЭСТ с увеличением мозгового кровотока, уровня метаболизма головного мозга, нормализацией параметров ЭЭГ с восстановлением обычного ритма альфа-волн, нормализацией характеристик межполушарных взаимодействий, изменениями в физиологической структуре сна. Уместно отметить «противосудорожную гипотезу» механизма действия ЭСТ, согласно которой, после курса ЭСТ отмечается увеличение порога возникновения судорожных приступов эпилептического характера, укорочение общей продолжительности

приступа, уменьшение выраженности метаболической реакции в ответ на судорожный приступ, уменьшение выраженности киндлинг-эффекта.

7.1. ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Показаниями следует считать:

- 1) лечение больного с высоким риском суицидального поведения;
- 2) депрессивные состояния с бредовой (или психотической) симптоматикой, депрессивный ступор;
- 3) маниакальные расстройства;
- 4) расстройства шизофренического спектра (особенно с продуктивной психопатологической симптоматикой в своей структуре);
- 5) кататонические расстройства при шизофрении, аффективных (в том числе органических) расстройствах);
- 6) послеродовые психозы, особенно при наличии в клинической картине обнубиляции, спутанности, выраженных аффективных колебаниях;
- 7) лечение больных с быстро прогрессирующим ухудшением соматического и/или психического состояния;
- 8) лечение больных с ранее отмеченной положительной реакцией на ЭСТ или недостаточной ответной реакцией на фармакотерапию;
- 9) лечение пациентов, предпочитающих ЭСТ длительному и порой безуспешному подбору медикаментозного лечения.

Среди других расстройств, при которых может применяться ЭСТ, следует указать:

- 1) органические психические расстройства;
- 2) судорожные пароксизмы, трудно поддающиеся лечению;
- 3) болезнь Паркинсона;
- 4) гипопитуитаризм;
- 5) злокачественный нейрорептический синдром.

Относительными противопоказаниями для проведения ЭСТ (при практическом отсутствии абсолютных) принято считать:

- 1) обширные супратенториальные повреждения головного мозга;
- 2) недавно перенесенный инфаркт миокарда (менее 3 месяцев назад), сердечные аритмии;
- 3) недавние внутричерепные кровоизлияния;
- 4) повышенное внутричерепное давление и опухоль головного мозга;
- 5) кровотечения, неустойчивая аневризма или пороки развития артериовенозной системы;
- 6) отслойка сетчатки;
- 7) феохромоцитомы;
- 8) 4-й и 5-й уровни риска анестезиологической классификации.

7.2. ОСЛОЖНЕНИЯ И МЕТОДЫ ИХ КУПИРОВАНИЯ

А. Со стороны познавательной сферы осложнения включают переходящие мнестические расстройства, которые бывают более выраженными

при проведении билатеральной методики ЭСТ, а также кратковременные состояния спутанности, которые длятся около получаса. Такого рода нарушения, как правило, редко влияют на социальное функционирование пациента. Осложнения обычно характеризуются антеро- и ретроградной амнезией. При этом тяжесть ретроградной амнезии соразмерна отдаленности забываемых событий от времени начала ЭСТ. Выпадения памяти на события двухлетней и большей давности обычно не наблюдается. Восстановление памяти происходит в обратном порядке и способность воспроизводить события, непосредственно предшествующие ЭСТ, возвращается в первую очередь. Возможными причинами расстройств памяти могут быть как сами судорожные приступы, так и используемая анестезия, сам характер психопатологических расстройств, в связи с которыми человек получает лечение ЭСТ (например, депрессия). В качестве профилактики осложнений такого рода может быть рекомендовано увеличение временных промежутков между сеансами ЭСТ, перевод с би- на монолатеральное наложение электродов, дополнительное назначение высокопотентных антипсихотиков в малых дозах (галоперидол 1–2 мг/сут, рисперидон 0,5–1 мг/сут).

Б. Со стороны сердечно-сосудистой системы осложнения касаются аритмий, остановки сердца (редко), транзиторного повышения артериального давления и частоты сердечных сокращений.

В. Другие побочные явления могут проявляться в виде затянувшихся (более 2–3 мин) судорожных приступов, продолжительного апноэ, головных и мышечных болей, тошноты. Некоторые из указанных осложнений могут потребовать проведения оксигенации, управляемого дыхания, в/венного введения диазепама. При недостаточном использовании (или не использовании) анестезиологического пособия (введение миорелаксанта) изредка могут наблюдаться вывихи и переломы костей.

7.3. ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ ЭСТ

Стандартный протокол предшествующих ЭСТ процедур включает:

- комплексное обследование соматического и неврологического статуса;
- общий и биохимический анализы крови;
- ЭКГ;
- стандартизированную оценку познавательных функций;
- рентгенографию грудной клетки (по необходимости);
- информированное согласие больного (родственников) на проведение ЭСТ.

Обычно процедуру ЭСТ выполняют утром, натощак. Перед сеансом проводят премедикацию атропином для устранения секреции в бронхах и слюнных железах, для предупреждения чрезмерно выраженной брадикардии. В мировой практике принято назначать анестетики кратковременного действия и миорелаксант для модификации судорожного припадка. После

вентиляции легких кислородом (для уменьшения антероградной амнезии) на поверхность головы накладывают смоченные (для эффективного контакта с кожей) электроды: при билатеральной ЭСТ — на височные области, а при унилатеральной — один на теменную, другой — на височную области недоминантного полушария. Средняя частота сеансов составляет 2 раза в неделю с промежутком в 2 дня до тех пор, пока не будет получен удовлетворительный клинический эффект (обычно от 6 до 8 сеансов).

Современные подходы к выполнению процедуры ЭСТ повысили ее эффективность и снизили вероятность наиболее серьезных побочных явлений. Эти подходы включают в себя:

- усовершенствование методик используемой анестезии (применение миорелаксантов, барбитуратов, холинолитических средств);
- избирательное (например, унилатеральное вместо билатерального) наложение электродов;
- изменение характера электростимуляции с синусоидального на короткоимпульсный постоянный ток малой мощности;
- усовершенствование способа оценки адекватности вызванной судорожной активности.

После проведения курса ЭСТ и купирования острого состояния требуется назначение поддерживающей терапии. Она может включать в себя: применение антидепрессантов на которые в прошлом был отмечен терапевтический ответ; назначение препаратов лития; назначение антипсихотического препарата изолированное или совместное с антидепрессантами; противосудорожные средства; поддерживающее лечение ЭСТ.

8. Антидепрессанты

Антидепрессанты (тимоаналептические средства) — препараты, которые преимущественно воздействуют на *патологически сниженное настроение* (депрессивный аффект), а также расстройства, механизм которых во многом опосредован *соматизацией аффекта* (психосоматические и невротические расстройства, обсессивно-фобические расстройства, нарушения пищевого поведения, гиперкинетические расстройства у детей и др.).

8.1. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Основывается на модификации межсинаптических взаимодействий посредством:

- блокады обратного захвата нейромедиаторов пресинаптической мембраной (реаптейк);
- блокады путей нейрометаболического разрушения нейромедиаторов.

Следствием такого рода воздействий является повышение концентрации свободных нейромедиаторов в межсинаптической щели и, соответст-

венно, увеличение интенсивности продолжительности возбуждающего воздействия на постсинаптическую мембрану.

Основное тимоаналептическое действие антидепрессантов связано с потенцированием серотонинергических структур мозга. Серотонин также участвует в организации контроля над импульсивными влечениями, пищевым поведением, сексуальной активностью, агрессивностью поведения, циклами «сна-бодрствования», болевой чувствительностью и др. Стимулирование норадренергических нейронов приводит к общему активирующему действию, поддержанию уровня бодрствования и способствует формированию когнитивных адаптационных реакций. Прямое влияние антидепрессантов на дофаминергическую систему связано с регуляцией моторной сферы и формированием поведенческих реакций.

Механизм формирования клинического эффекта антидепрессантов связан во многом с изменением рецепторной чувствительности нейронов. Этим, в частности, объясняется отсроченность их клинического эффекта на 2–3 недели. Так, например, трициклические антидепрессанты вызывают гиперчувствительность α -1 адренергических рецепторов (увеличение плотности) и снижают чувствительность (уменьшение плотности и функциональной активности) β -адренергических, ГАМК-ергических (типа Б), α -2 адренергических и серотониновых (типа C_2) рецепторов на постсинаптической мембране в кортикальных структурах мозга, а также снижают функциональную активность дофаминовых ауторецепторов, увеличивают плотность, но снижают активность лимбических серотониновых (типа C_{1A}) рецепторов. Близкие изменения (за исключением увеличения чувствительности C_2 -серотониновых рецепторов) вызывает курсовое применение ЭСТ.

8.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Реализуются посредством влияния на рецепторные системы.

Блокада обратного захвата норадреналина нервными окончаниями:

- ослабление депрессивной симптоматики (психомоторной заторможенности, пониженного настроения и др.);
- уменьшение тревожно-фобических расстройств (панических атак, агорафобии);
- тремор;
- тахикардия;
- нарушение половой функции у мужчин;
- снижение антигипертензивного эффекта симпатолитиков гуанетидинового ряда (октадин, изобарин, санотензин, эмизил, гилорел);
- усиление прессорных эффектов симпатомиметиков.

Блокада обратного захвата серотонина нервными окончаниями:

- ослабление депрессивной симптоматики (ангедонии, циркадно-витальных проявлений, пониженного настроения);

- ослабление обсессивно-фобической симптоматики;
- усиление контроля за импульсивно-компульсивными действиями;
- подавление агрессивного и аутоагрессивного (суицидального) поведения;
- ослабление токсикоманической зависимости (влечение к алкоголю, табаку и т. д.);
- ослабление болевого синдрома (антиноциптивное действие);
- нарушение половой функции у мужчин;
- усиление или ослабление тревоги (дозазависимый эффект);
- тошнота, рвота, бурление в животе, диарея и другие диспептические жалобы;
- головные боли;
- анорексия (снижение аппетита);
- неврологический «серотониновый» синдром — экстрапирамидная симптоматика (неусидчивость, тремор, дизартрия, гипертонус), миоклонические мышечные подергивания, гиперрефлексия, диафорез и др. (например, при сочетании флуоксетина и ингибиторов МАО);
- взаимодействие (потенцирование) с L-триптофаном, ингибиторами МАО и фенфлураминем.

Блокада обратного захвата дофамина (ДА) нервными окончаниями:

- психомоторная активация (ажитация);
- антипаркинсоническое действие;
- усиление психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики;
- снижение эффективности нейролептиков.

Блокада гистаминовых H₁-рецепторов:

- усиление эффекта центральных депрессантов (алкоголь, барбитураты, нейролептики, бензодиазепины);
- седация, сонливость, спутанность;
- увеличение веса тела (усиление аппетита);
- гипотензия;
- потенцирование эффектов антигистаминных средств.

Блокада мускариновых рецепторов (холинолитическое действие):

- двоение в глазах (диплопия), нечеткость зрения;
- сухость во рту;
- синусовая тахикардия;
- запоры;
- задержка мочи;
- нарушение памяти;
- спутанность или холинолитический делирий у пожилых больных;
- потенцирование эффектов антихолинергических препаратов.

Блокада α₁-адренорецепторов:

- усиление антигипертензивного действия адrenoблокатора празозина (пратисол, минипресс) и теразозина (гитрин);

- ортостатическая гипотензия, головокружения;
- рефлекторная тахикардия;
- сонливость, седация.

Блокада α_2 -адренорецепторов:

- снижение антигипертензивного действия клофелина (гемитон, катапрессан, клонидин), метилдофы (альдомет, допегит), гуанабенза (витензин) и гуанфацина (тенекс);
- приапизм.

Блокада D_2 -дофаминовых рецепторов:

- антипсихотическое действие (редукция галлюцинаторно-бредовой симптоматики);
- экстрапирамидные двигательные расстройства;
- нарушение половой функции у мужчин;
- нарушение эндокринной функции (усиление выработки пролактина).

Блокада S_2 -серотониновых рецепторов:

- анксиолитическое действие (ослабление тревоги);
- антидефицитарное и частично антипсихотическое действие у больных шизофренией;
- ослабление депрессивной симптоматики;
- улучшение сна без выраженного гипнотического эффекта;
- уменьшение агрессивности;
- повышение аппетита (увеличение веса тела);
- ослабление мигренозных головных болей;
- гипотензия;
- нарушение эякуляции.

Блокада S_3 -серотониновых рецепторов:

- анксиолитическое действие (ослабление тревоги);
- антиэметические свойства (уменьшение тошноты, рвоты);
- антипсихотические свойства;
- ослабление когнитивных расстройств при деменциях.

8.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ

Современный уровень знаний о роли нейромедиаторов в реализации аффективного состояния и поведенческих проявлений человека позволяет классифицировать антидепрессанты по следующим группам с учетом механизма развития их клинического эффекта:

А. Блокаторы пресинаптического захвата моноаминов (ингибиторы мембранного насоса) — препараты с преимущественно норадренергическим (мапротилин, дезипрамин, амоксапин), серотонинергическим (ципралекс, сертралин, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин) или дофаминергическим влиянием (например, бупропион), а также препараты, оказывающие смешанное действие на норадренергическую и серотонинергическую системы (кломипрамин, амитриптилин, венлафаксин).

Б. Блокаторы путей метаболического разрушения моноаминов (ингибиторы моноаминоксидазы) — обратимого и необратимого действия, неизбирательного действия или избирательно блокирующие МАО А или МАО Б. Среди препаратов данной группы наиболее распространены в практике те, которые избирательно и обратимо ингибируют МАО А, оказывая тимоаналептический эффект (моклобемид, брофаромин).

В. Препараты, стимулирующие рецепторы постсинаптической мембраны (норадренергические, серотонинергические, дофаминергические и ГАМК-ергические). Большинство препаратов этой группы не относится к антидепрессантам, но способны существенно потенцировать их терапевтический эффект или обнаруживают собственный тимоаналептический эффект, либо обладают психостимулирующими свойствами у части депрессивных больных. Одни препараты данной группы являются предшественниками нейромедиаторов (L-триптофан, L-тирозин, фенилаланин, препараты L-дофы), таким образом, напрямую увеличивая их содержание в межсинаптической щели. Другие, напрямую воздействуют на отдельные подтипы постсинаптических рецепторов.

Г. Препараты с недостаточно известным механизмом действия (например, тразодон, амоксапин, миансерин).

Эффект препаратов на синдромальном уровне принято оценивать по удельному весу седативного и активирующего компонента действия в структуре общего тимоаналептического эффекта. Так, принято выделять:

А. Антидепрессанты с отчетливым седативным компонентом действия (амитриптилин, доксепин, тримипрамин, амоксапин, флувоксамин, тразодон, миансерин и др.).

Б. Антидепрессанты со стимулирующим (активирующим) компонентом действия (ингибиторы МАО, имипрамин, флуоксетин, дезипрамин, нортриптилин, бупропион и др.).

В. Антидепрессанты со сбалансированным спектром действия (эсциталопрам, кломипрамин, сертралин, тианептин, мапротилин, триптофан, венлафаксин и др.).

Основные области применения определяются состояниями, сопровождающимися патологически измененным депрессивным аффектом. При этом тактика терапии определяется как синдромальными особенностями состояния (например, тревожная, тоскливая или апатическая депрессия), так и самим характером расстройства, в структуре которого отмечается сама депрессия либо ее соматические эквиваленты (например, «эндогенные» депрессии в структуре шизофрении, биполярного аффективного расстройства, органические аффективные расстройства, невротические и связанные со стрессом расстройства и др.).

Принципы назначений в лечении депрессии. При целостном подходе к лечению депрессии как к хроническому рекуррентному заболеванию можно выделить 3 основных стадии или этапа терапии (рис. 12):



Рис. 12. Длительность лечения антидепрессантами

1) **купирующая терапия** — направлена на быстрое купирование симптоматики (начинается от момента начала лечения депрессивной фазы и заканчивается установлением клинической ремиссии, т. е. существенной или полной редукции основной депрессивной симптоматики); при адекватной тимоаналептической терапии ее продолжительность может составлять от 6 до 12 недель (для достижения полного терапевтического контроля за состоянием обычно требуется около 9 недель);

2) **долечивающая или стабилизирующая терапия** — заключается в продолжении приема эффективного антидепрессанта с момента достижения клинической (терапевтической) ремиссии до предполагаемого спонтанного окончания фазы. Продолжительность этой стадии широко варьирует и зависит от эндогенно запрограммированных характеристик течения заболевания (при униполярном течении она обычно составляет 5–9 месяцев, а при биполярном — 3–4 месяца), т. к. возрастает риск инверсии фазы и развития неблагоприятного быстроциклического течения. Данный этап включает в себя также долечивание резидуальной депрессивной или дистимической симптоматики, борьбу с аффективной неустойчивостью, а также с прецидивными или ранними рецидивными расстройствами, включая их быстрое выявление и своевременное усиление тимоаналептической терапии;

3) **профилактическая (поддерживающая) терапия** — направлена на предотвращение развития новых эпизодов болезни фазового характера. Этот этап терапии целиком зависит от особенностей спонтанного течения и определяется частотой фазообразования и полярностью эпизодов. При уни-

полярной депрессии обычно применяют небольшие дозы антидепрессантов или карбамазепин (финлепсин, тегретол), при биполярном течении — соли лития, карбамазепин или соли вальпроевой кислоты (конвулекс, депакин, конвульсофин и т. д.). Профилактическую терапию можно проводить неопределенно долго, но не менее 1 года, чтобы можно было оценить ее эффективность.

8.4. ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ И МЕТОДЫ ИХ КУПИРОВАНИЯ

Таблица 3

Побочные эффекты и осложнения	Методы купирования	Преимущественные группы препаратов, ответственных за развитие симптоматики
Холинолитические (сухость во рту, запоры, нарушение аккомодации, задержка мочеиспускания, угнетение перистальтики кишечника, эякуляции, делирий)	Снижение дозы, прозерин или галантамин (1–4 мг/сут п/к, пилокарпин (1–2 %-ные глазные капли)	ТЦА, ингибиторы MAO
Сердечно-сосудистые (тахикардия, ортостатическая гипотензия, изменения на ЭКГ и др.)	Снижение дозы, кордиамин 2 %-ный — 1 мл в/м, отмена терапии	ТЦА, ингибиторы MAO, СИОЗС
Желудочно-кишечные (тошнота, рвота, нарушение перистальтики кишечника, диспептические явления, гепатотоксическое действие и др.)	Дробное введение препаратов, постепенное наращивание дозы, снижение дозы, отмена препаратов	ТЦА, ингибиторы MAO, СИОЗС
Гематологические (лейкоцитоз, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения)	Отмена препарата	ТЦА
Центральные (седация, сонливость, вялость, слабость, усталость, головокружение, нистагм, атаксия, дизартрия, снижение судорожного порога и пароксизмальные проявления, экстрапирамидная симптоматика, маниакальное состояние)	Снижение дозы, отмена терапии, снижение дозы + β -блокаторы; отмена терапии + соли лития, нейролептики	ТЦА
Возбуждение, раздражительность, неусидчивость, атаксия, тремор, сонливость днем, бессонница, маниакальное состояние	Снижение дозы, отмена терапии + соли лития, нейролептики	Ингибиторы MAO
Тремор, дизартрия, акатизия, гиперрефлексия, гиперактивность, усиление ажитации, нарушения сна и др.; в тяжелых случаях — «серотониновый синдром» — симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в животе и др.), гипертермия, неврологические симптомы (тремор, дизартрия, гиперрефлексия, миоклонические подергивания, маниакальноподобные состояния и пр.), кома	Снижение дозы, отмена препарата + ципрогептадин (перитол) 16–32 мг/сут; дезинтоксикационная терапия, отмена + соли лития, нейролептики	СИОЗС

Побочные эффекты и осложнения	Методы купирования	Преимущественные группы препаратов, ответственных за развитие симптоматики
Гипертонический криз при взаимодействии с некоторыми лекарственными препаратами или тирамином в составе пищевых продуктов	Фентоламин (2,5–3 мг в/м через каждые 4–6 ч), тропафен, ганглиоблокаторы, пирроксан 10–15 мг в/м каждые 3–4 ч	Ингибиторы МАО
Аллергические реакции	Отмена терапии	ТЦА, СИОЗС

9. Бензодиазепины

9.1. КРАТКАЯ ИСТОРИЯ

В начале 1950-х гг. ученые из лабораторий Роше синтезировали новую группу соединений, названную бензодиазепинами. Тесты с этими препаратами на животных показали успокаивающие и расслабляющие эффекты, похожие на эффекты от барбитуратов. Дополнительной чертой данной группы соединений явился эффект «укрощения», наблюдавшийся у обезьян. Кроме того была замечена низкая токсичность препаратов: смертельная доза настолько велика, что ее трудно достигнуть. Первый из бензодиазепинов — хлордiazепоксид (Librium) — изобрели в 1960 г. Затем в 1963 г. последовало открытие более сильного его препарата — дизепама (Valium). Эти два препарата быстро заняли лидирующее место на рынке лекарств от беспокойства и бессонницы. В 1975 г. на бензодиазепины было выписано более 100 млн рецептов. Сегодня, по причине контроля за их потреблением из-за беспокойства, связанного с распространением зависимости от данных препаратов, применение бензодиазепинов снизилось.

9.2. ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА, КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ

Бензодиазепины принадлежат одной из трех химических групп: 2-кето, 3-гидрокси- и триазолодiazепины.

Они оказывают следующие эффекты:

1. Анксиолитический (устраняющий тревогу).
2. Гипнотический (снотворный).
3. Противосудорожный.
4. Миорелаксирующий.
5. Обезболивающий.
6. Эйфоризирующий.

В медицинской практике бензодиазепины используют в связи с их анксиолитическим, гипнотическим, противосудорожным и редко миорелаксирующим действием. Их не применяют как обезболивающие, а эйфоризи-

рующий эффект является крайне нежелательным, так как приводит к привыканию и синдрому зависимости от этих препаратов.

Препараты данной группы могут быть разделены на те, у которых все клинические эффекты выражены приблизительно в одинаковой степени (неизбирательного действия) и те, у которых один из эффектов выражен существенно больше (избирательного действия). 2-кето и 3-гидроксибензодиазепины проявляют меньшую избирательность (имеются все клинические эффекты), а триазолодiazепины — большую (действуют избирательно). Правда, необходимо помнить, что клинический эффект от лечения бензодиазепинами зависит и от генетических особенностей потребителей этих лекарств. В больших дозах и у некоторых пациентов бензодиазепины вызывают гипотензивный и холинолитический эффекты.

Бензодиазепины используются при лечении тревожных расстройств, нарушений сна, диссоциативных и соматоформных расстройств, в купировании состояний отмены при алкоголизме, для лечения алкогольного делирия, состояний психомоторного возбуждения, для купирования эпилептического статуса. В клинике внутренних болезней бензодиазепины используют при стенокардии и инфаркте миокарда, язвенной болезни и бронхиальной астме. В неврологии широко используется спазмолитический эффект бензодиазепинов. Их так же широко применяют для премедикации в хирургии.

Некоторые из транквилизаторов имеют действие, специфически отличное от других. Феназепам с успехом используют при эпилепсии для лечения отдельных форм абсансов, вегетативных и диэнцефальных пароксизмов, для купирования сенестопатий, сенесто-ипохондрических расстройств. Лоразепам и лексотан, у которых миорелаксирующий и гипнотический эффекты не выражены, применяют при гипертензионных кризах, стенокардии, астме, расстройствах сердечного ритма; элениум — при вегетативных нарушениях и психосоматических расстройствах. Реланиум эффективен при навязчивостях, диссоциативных и ипохондрических реакциях, состояниях дисфории различного происхождения. Он является дополнительным средством при лечении депрессий, беспокойств, возбуждениях, в том числе, проявляющихся у алкоголиков в период абстиненции, мышечных спазмов центрального происхождения. Ксанакс применяют при ипохондрии с паническими расстройствами и агорафобией, соматоформных расстройствах, хроническом соматоформном болевом расстройстве. Транксен предпочтителен при лечении депрессивных состояний с тревожным синдромом, при суицидальном поведении, для профилактики делирия у больных зависимых от алкоголя.

9.3. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Все бензодиазепины всасываются неизменными из желудочно-кишечного тракта (за исключением клоразепата). Метаболизм происходит в пе-

чени, где они преобразуются в глюкурониды, которые выводятся почками. Бензодиазепины могут быть разделены на быстро- и медленновыводящиеся из организма. Последние создают в организме промежуточные активные метаболиты. Нелипофильные метаболиты бензодиазепинов имеют свойство соединяться с белками крови, что создает предпосылки для их кумуляции (накопления). Знать о возможности кумуляции очень важно из-за того, что нарушения схемы лечения и недоучет состояния печени (например, гепатит, цирроз) или возраста, могут привести к накоплению у пациентов «пиковых концентраций» активных метаболитов бензодиазепинов. Это является причиной внезапных изменений состояния (коллапс, эйфория, холинолитические эффекты) и одним из механизмов привыкания к бензодиазепинам. По скорости выведения из организма бензодиазепины делятся на быстродействующие (до 2 ч), среднедействующие (от 2 до 4 ч) и медленнодействующие (более 4 ч).

9.4. ФАРМАКОДИНАМИКА

Все эффекты бензодиазепинов опосредованы через ГАМК-ергическую систему (рис. 13). ГАМК-ергические рецепторы широко представлены в коре головного мозга, лимбической системе и ретикулярной формации. Фармакологические эффекты бензодиазепинов обусловлены их воздействием на ГАМК-ергические рецепторы нейронов различного типа: ГАМК-, дофамин-, серотонин-, ацетилхолинергических.

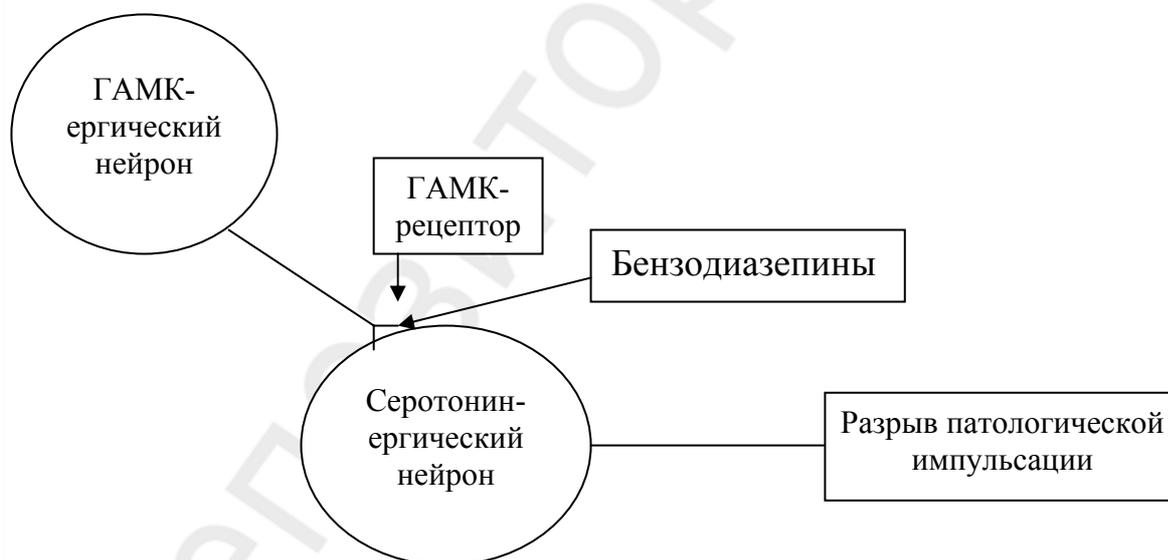


Рис. 13. Механизм действия бензодиазепинов (бензодиазепины усиливают чувствительность ГАМК-рецепторов к ГАМК на нейронах различного типа)

Структурно бензодиазепиновые рецепторы представляют собой комплекс на мембране нейронов из рецептора к ГАМК и канала для ионов хлора. Возбуждение под влиянием ГАМК-рецепторов приводит к повыше-

нию вхождения ионов хлора внутрь нейрона. При этом возникает гиперполяризация мембраны и угнетение функций нейрона. Бензодиазепины повышают чувствительность бензодиазепиновых рецепторов к гамма-аминомасляной кислоте и тем самым способствуют более легкому и частому открытию хлоридных каналов.

Тревога обусловлена патологической серотонинергической активностью между корой и лимбической системой (Паппезов круг), страх — избыточной норадренергической активностью между корой и ретикулярной формацией (Вилизиев круг). Бензодиазепины, являясь рецепторными агонистами ГАМК, прерывают патологическую активность в указанных выше структурах мозга.

Таблица 4

Зависимость клинического эффекта бензодиазепинов от региона действия и нейромедиатора

Клинический эффект	Регион действия	Нейромедиатор
Анксиолитический	Ретикулярная формация	Норадреналин
	Лимбическая система	Серотонин
Гипнотический Вегетостабилизирующий	Ретикулярная формация	Норадреналин Дофамин
Противосудорожный	Кора и лимбическая система	Ацетилхолин
Миорелаксирующий	Мозжечек	Ацетилхолин
Обезболивающий Эйфоризирующий	Кора	Эндорфины и энкефалины

Второй механизм противотревожного действия бензодиазепинов обусловлен их воздействием на ГАМК-рецепторы гипоталамо-гипофизарной системы. Результатом этого воздействия является блокада синтеза гормонов, стимулируемых стрессом (АКТГ, ТТГ, пролактина, кортизола).

9.5. ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ БЕНЗОДИАЗЕПИНАМИ И МЕТОДЫ ИХ КУПИРОВАНИЯ

Осложнения при терапии возникают чаще при применении бензодиазепинов с большим периодом полувыведения; при неоправданно длительном лечении; у лиц, нарушающих схему лечения и самовольно манипулирующих дозами; у лиц, применяющих психоактивные вещества, пожилых пациентов, людей с заболеваниями почек и печени.

1. Бензодиазепины вызывают эйфорию и зависимость, поэтому лечение должно продолжаться минимально необходимое время. Проведение терапии бензодиазепинами более месяца является ошибочным. Терапия триазолодiazепинами ввиду их высокого аддиктивного потенциала не должна продолжаться более двух недель.

2. Чрезмерную седацию, замедление умственной деятельности, ухудшение способности к концентрации внимания, утомляемость, сонливость, слабость. Бензодиазепины не нужно назначать лицам, профессио-

нальная деятельность которых требует концентрации внимания и быстрой реакции.

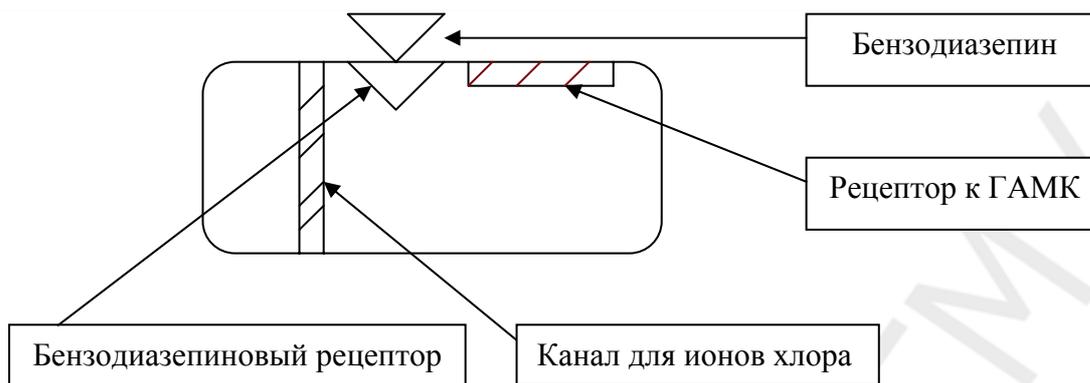


Рис. 14. Супрамолекулярные структуры на поверхности нейронов с бензодиазепиновыми рецепторами, ГАМК-распознающим местом и каналами для хлора

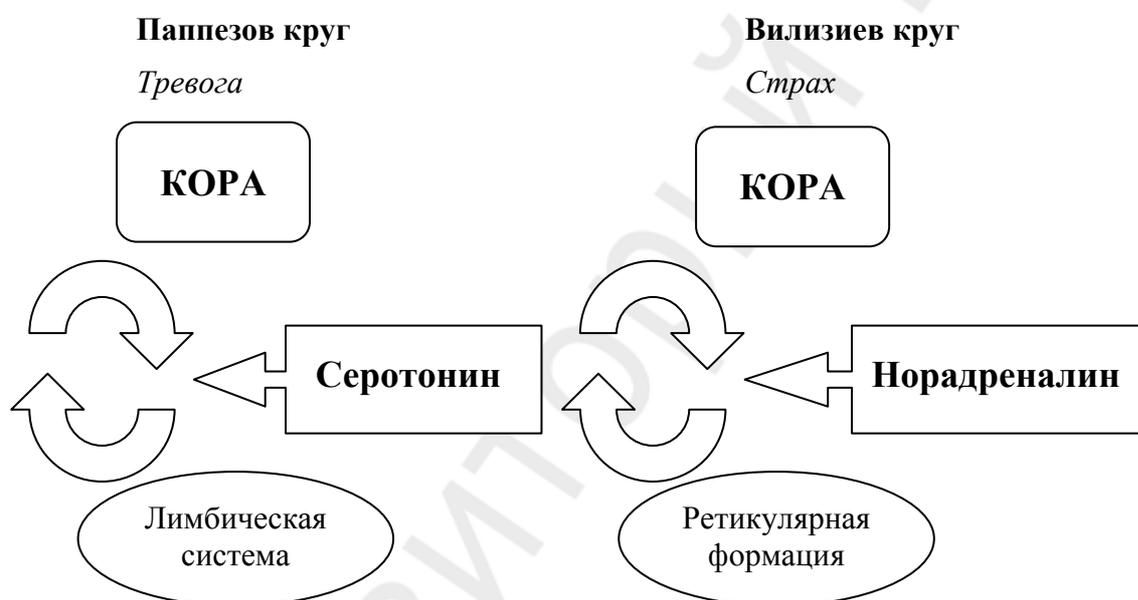


Рис. 15. Круги патологической активности, «разрываемые» бензодиазепинами

3. Ухудшение памяти до состояния антероградной амнезии (триазолам, флунитразепам) и снижение других когнитивных функций (способность к пониманию, счету и обучению) до уровня, соответствующего нарушению критики к происходящему. Эти осложнения наиболее характерны при лечении бензодиазепинами для лиц пожилого и старческого возраста.

4. У 0,5–0,7 % возможны парадоксальные реакции: усиление тревоги, страха и даже агрессивное поведение. Эти эффекты наиболее часто встречаются у лиц, принимающих психоактивные вещества, и у детей.

5. Тремор, нистагм и атаксия: пожилые люди могут даже упасть в обморок в результате приема бензодиазепинов.

6. Угнетение дыхательного центра. Это осложнение наиболее часто возникает после внутривенного введения данной группы препаратов.

7. Холинолитический эффект (следует помнить о противопоказаниях при простатите и глаукоме).

8. Бензодиазепины оказывают тератогенное действие и не рекомендуются беременным.

9. При лактации бензодиазепины активно выделяются с молоком и поэтому не рекомендуются в период лактации.

Весьма важная особенность терапии бензодиазепинами — необходимость учета неблагоприятных последствий внезапного прекращения лечения. При резкой отмене бензодиазепинов возможна следующая триада симптомов:

1. Рецидив болезни. Симптомы рецидива тождественны симптомам болезни.

2. Синдром рикошета. Вслед за отменой бензодиазепинов возникают интенсивные чувство страха и бессонница. Наиболее часто возникает после отмены триазолама.

3. Синдром отмены. Симптомы тождественны генерализованной тревоге с приступами паники, которые сопровождаются обманами восприятия: иллюзиями, галлюцинациями, дереализацией. Синдром отмены проявляется через 3–4 недели после прекращения приема длительнодействующих бензодиазепинов и через несколько часов после отмены препаратов с коротким периодом действия.

Способом предупреждения рецидива болезни, синдрома рикошета и синдрома отмены является постепенное уменьшение суточной дозы. Лечение при этих осложнениях проводится в стационарных условиях и заключается в назначении диазепама до устранения симптомов (по 15–20 мг через 1,5–2 ч), при этом суточная доза диазепама уменьшается в течении 6–7 недель.

10. Нормотимики

Нормотимики (стабилизаторы настроения) — это препараты, которые способны устранять явления как патологически повышенной, так и патологически сниженной аффективной деятельности, а также предотвращать их развитие. Нормотимики применяются для лечения маниакальных состояний и для профилактики смены фаз при биполярном аффективном расстройстве.

К нормотимикам относятся:

- 1) препараты лития (карбонат, цитрат, оксидбутират);
- 2) некоторые антиконвульсанты (вальпроаты, карбамазепин).

10.1. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Механизмы действия *лития* разнообразны:

- серотонинергическое действие (повышение чувствительности постсинаптических серотониновых рецепторов);
- подавление выброса норадреналина из пресинаптических окончаний;
- повышение синтеза и высвобождение ацетилхолина в коре больших полушарий;
- действие на системы вторичных мессенджеров (замедление обмена фосфоинозитола, ингибирование аденилатциклазы);
- блокада поступления кальция внутрь клетки, что приводит к торможению электрической активности в нейронах и стабилизации их мембран;
- угнетение циркадианных ритмов.

Вальпроаты и *карбамазепин* также повышают концентрацию ГАМК в ЦНС, что приводит к ингибированию основных нейротрансмиттерных систем.

Литий — препарат выбора при лечении острого неосложненного маниакального эпизода с повышенным настроением и идеями величия. Хуже поддается терапии литием гневливая или дисфорическая мания, смешанные состояния, эпизоды с быстрой цикличностью. Действие лития проявляется обычно через 7–10 дней. Начальная дозировка составляет 600 мг в сутки, затем ее увеличивают за 3–4 дня до 1200–1500 мг в сутки. Подбирая дозировку необходимо ориентироваться на концентрацию лития в крови. Терапевтическая концентрация составляет 0,8–1,6 ммоль/л, измерять ее можно через 5–6 дней приема постоянной дозировки. Терапевтическая дозировка колеблется от 600 до 1800 мг в сутки. По мере купирования маниакальной симптоматики дозировка препарата постепенно снижается до уровня концентрации в крови 0,6–0,8 ммоль/л. Если планируется поддерживающая терапия другими нормотимиками, то доза лития постепенно снижается до полной отмены.

Побочные эффекты: со стороны мочевыводящей системы отмечается синдром полиурии-полидипсии, лечение которого состоит в восполнении объема жидкости, уменьшении дозировки лития, снижении его концентрации с помощью тиазидных диуретиков. Нефротический синдром развивается редко, требует отмены терапии литием. У 5 % больных, получающих литий в течение длительного времени, может развиваться гипотиреоз, что требует дополнительного назначения гормонов щитовидной железы.

Со стороны сердечно-сосудистой системы описаны такие побочные явления, как инверсия Т-волны и задержки проведения, которые выражены обычно незначительно.

Со стороны ЖКТ наиболее часто отмечается тошнота, во избежание ее рекомендуется принимать литий во время приема пищи. Вследствие токсического действия на мозжечок могут появляться тремор и нарушения координации движений. Прибавка в весе отмечается у 75 % пациентов, более выражена при совместном назначении лития с антидепрессантами и антипсихотиками. У ряда пациентов возникают снижение концентрации внимания, памяти, утомляемость, снижение полового влечения, чувство безразличия. Эти явления обычно купируются изменением дозировок лития или проходят самостоятельно. Превышение терапевтической концентрации, особенно в сочетании с высокими дозами нейролептиков, может приводить к развитию токсического действия, которое проявляется тяжелыми неврологическими нарушениями и расстройствами сознания. При этом необходима немедленная отмена препарата и проведение симптоматической терапии. Прием лития в период беременности и лактации должен быть прекращен.

Вальпроаты — препараты вальпроевой кислоты применяются как для купирования маниакальных эпизодов, так и для поддерживающего лечения. Более эффективны, чем литий при смешанных приступах, гневливой мании, быстрой цикличности. Начальная терапевтическая дозировка — 600 мг в сутки, средняя доза — 750–2000 мг в сутки, максимальная — 4000 мг. Минимальная сывороточная концентрация — 50–100 мкг/мл. Действие начинает проявляться через 5–10 дней.

Побочные эффекты: наиболее часты побочные явления со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, анорексия), незначительно выраженные неврологические нарушения (тремор, атаксия). Может отмечаться отечность под глазами, сонливость, прибавка в весе. Были описаны случаи печеночной недостаточности у пациентов моложе 10 лет, которые получали комбинацию вальпроата с другими антиконвульсантами, у взрослых это осложнение не отмечено. Вальпроаты не назначают при беременности и лактации.

Карбамазепин применяют как антимианиакальное и профилактическое средство; назначается при отсутствии эффекта от лития и вальпроатов, при быстрой цикличности. Начальная дозировка — 400–600 мг в сутки, повышается на 200 мг в день через 1–2 дня до появления терапевтического эффекта или побочных явлений, после чего дозировка несколько снижается. Дозировка карбамазепина колеблется в пределах 400–1600 мг, терапевтическая сывороточная концентрация — 4–12 мкг/мл. Начало клинического эффекта может наблюдаться через 3 дня.

Побочные эффекты: общее недомогание, слабость, головная боль, головокружение, желудочно-кишечные расстройства, дерматиты. Карбамазепин гепатотоксичен, повторная оценка функций печени должна проводиться каждые 6–12 месяцев. Наиболее опасное осложнение связано с гематотоксичностью карбамазепина, что может проявляться развитием

апластической анемии и агранулоцитоза. Часто отмечается незначительно выраженная лейкопения без существенных клинических проявлений, не требующая лечения.

Карбамазепин — индуктор цитохром Р450, что приводит к увеличению интенсивности метаболизма ряда препаратов и снижению их концентрации (антипсихотиков, антидепрессантов, ряда антиконвульсантов). Это необходимо учитывать при совместном назначении препаратов.

10.2. ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЮЩИЕСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАНИАКАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Типичные нейролептики (зуклопентиксол, галоперидол, хлорпромазин и др.). Антиманиакальное действие этих препаратов связано, в основном, с антипсихотической активностью и седативным действием. Обычно они назначаются при выраженном психомоторном возбуждении, психотической симптоматике, недостаточной терапевтической реакции или резистентности к стабилизаторам настроения. Применяются в сочетании с нормотимиками; монотерапия нейролептиками неэффективна. Длительная терапия аффективных расстройств традиционными нейролептиками нецелесообразна из-за отсутствия у них нормотимических свойств, способности провоцировать развитие депрессивных состояний, выраженных экстрапирамидных явлений.

Атипичные нейролептики (клозапин, оланзапин, рисперидон) обладают способностью ослаблять симптомы как мании, так и депрессии, что объясняется их свойством блокировать пресинаптические 5НТ_{2а}-рецепторы. Учитывая их нормотимическое действие, а также лучшую переносимость, атипичные нейролептики более предпочтительны для лечения аффективных расстройств с психотической симптоматикой, чем традиционные антипсихотические препараты. Они являются препаратами выбора при лечении шизоаффективного расстройства (чаще в виде монотерапии), могут применяться также при быстрой смене фаз, дисфоричной или гневливой мании (могут сочетаться с нормотимиками).

Бензодиазепины могут назначаться на короткий срок в сочетании с нормотимиками для усиления седации, при наличии тревожной симптоматики, нарушениях сна. Их назначение в ряде случаев позволяет снизить дозы других препаратов. Чаще всего используются диазепам, лоразепам, клоназепам.

11. Ноотропы (нейрометаболические стимуляторы)

11.1. КРАТКАЯ ИСТОРИЯ

Ноотропы (греч. «*noos*» — мышление, разум; «*tropos*» — направление) — средства, оказывающие специфическое позитивное влияние на высшие интегративные функции мозга. Улучшают умственную деятельность; стимулируют познавательные функции, обучение и память; повышают устойчивость мозга к различным повреждающим факторам, в т. ч. к экстремальным нагрузкам и гипоксии. Кроме этого, нейрометаболические стимуляторы обладают способностью снижать неврологический дефицит и улучшать кортикально-субкортикальные связи. Концепция ноотропных средств возникла в 1963 г., когда бельгийскими фармакологами С. Giurgea и V. Skondia был синтезирован и внедрен первый препарат этой группы — пирацетам. Последующие исследования показали, что пирацетам облегчает процессы обучения и улучшает память. Подобно психостимуляторам, препарат повышал умственную работоспособность, но не оказывал присущих психостимуляторам побочных эффектов. В 1972 г. К. Giurgea был предложен термин «ноотропы» для обозначения класса препаратов, положительно воздействующих на высшие интегративные функции мозга. После успешного внедрения в лечебную практику пирацетама было синтезировано более 10 оригинальных ноотропных препаратов пирролидинового ряда, в настоящее время находящихся в фазе III клинических испытаний или уже зарегистрированных в ряде стран: оксирацетам, анирацетам, этирацетам, прамирацетам, дупрацетам, ролзирацетам, цебрацетам, нефирацетам, изацетам, детирацетам и др. Эти ноотропные препараты, исходя из их химического строения, получили название «рацетамамы». Вслед за ними стали формироваться и другие семейства ноотропных препаратов, включающие холинергические, ГАМК-ергические, глутаматергические, пептидергические и другие вещества; кроме того, была идентифицирована ноотропная активность у некоторых ранее известных веществ. В настоящее время единая классификация ноотропов отсутствует, что обусловлено разнородностью данной группы веществ как по химическому строению, так и по механизму действия. Ноотропный эффект лекарственного средства может быть как первичным (непосредственное воздействие на нервную клетку), так и вторичным, обусловленным улучшением мозгового кровотока и микроциркуляции, антиагрегантным, антигипоксическим, противоотечным действием и т. п. В этом случае более корректно говорить о «ноотропном эффекте», а не о «ноотропном действии» препаратов.

Ряд веществ, относящихся к группе ноотропных средств, обладает широким спектром фармакологической активности, включающим противогипоксический, анксиолитический, седативный, противосудорожный, миорелаксантный и другие эффекты, при этом собственно ноотропный эффект иногда не является доминирующим. В связи с чем выделяют группу «истинных» ноотропных препаратов, для которых способность улучшать мнестические функции является основным, а иногда и единственным эффектом, и группу ноотропных препаратов смешанного действия (нейро-

протекторы), у которых мнестический эффект дополняется, а, нередко, и перекрывается другими, не менее значимыми проявлениями действия.

Для обозначения веществ этой группы существует ряд синонимов: нейродинамические, нейрорегуляторные, нейроанаболические или эутофические средства. В последние годы предлагается термин «нейрометаболические церебропротекторы». Эти термины отражают общее свойство препаратов — способность стимулировать обменные процессы в нервной ткани, особенно при различных нарушениях (аноксии, ишемии, интоксикациях, травме и т. д.), возвращая их к нормальному уровню.

11.2. КЛАССИФИКАЦИЯ НООТРОПОВ (НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ СТИМУЛЯТОРОВ)

1. Производные пирролидина (рацетамы): пирацетам, этирацетам, анирацетам, оксирацетам, прамирацетам, дупрацетам, ролзирацетам и др.

2. Производные диметиламиноэтанола (предшественники ацетилхолина): деанола ацеглумат, меклофеноксат.

3. Производные пиридоксина: пиритинол, Биотредин.

4. Производные и аналоги ГАМК: гамма-аминомасляная кислота (Аминалон), никотиноил-ГАМК (Пикамилон), гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид (Фенибут), гопантенная кислота, пантогам, кальция гамма-гидроксипутират (Нейробутал).

5. Цереброваскулярные средства: гинкго Билоба.

6. Нейропептиды и их аналоги: Семакс.

7. Аминокислоты и вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот: глицин, Биотредин.

8. Производные 2-меркантобензимидазола: этилтиобензимидазола гидробромид (Бемитил).

9. Витаминоподобные средства: идебенон.

10. Полипептиды и органические композиты: Кортексин, Церебролизин, Церебрамин.

11. Вещества других фармакологических групп с компонентом ноотропного действия:

– корректоры нарушений мозгового кровообращения: ницерголин, винпоцетин, ксантинола никотинат, винкамин, нафтидрофурил, циннаризин;

– общетонизирующие средства и адаптогены: ацетиламиноянтарная кислота, Женьшень экстракт, мелатонин, лецитин;

– психостимуляторы: сальбутиамин;

– антигипоксанты и антиоксиданты: оксиметилэтилпиридина сукцинат (Мексидол);

– признаки ноотропной активности присутствуют в фармакодинамике глутаминовой кислоты, мемантина и левокарнитина;

– показано ноотропное действие ряда нейропептидов и их синтетических аналогов (АКТГ и его фрагменты, соматостатин, вазопрессин, ок-

ситоцин, тиролиберин, меланостатин, холецистокинин, нейропептид Y, субстанция P, ангиотензин II, холецистокинин-8, пептидные аналоги пир-ацетама и др.).

11.3. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

В настоящее время механизмами действия ноотропных средств считают влияние на метаболические и биоэнергетические процессы в нервной клетке и взаимодействие с нейромедиаторными системами мозга. Нейрометаболические стимуляторы улучшают проникновение через ГЭБ и утилизацию глюкозы (особенно в коре головного мозга, подкорковых ганглиях, гипоталамусе и мозжечке), улучшают обмен нуклеиновых кислот, активируют синтез АТФ, белка и РНК. Эффект ряда ноотропных средств опосредуется через нейромедиаторные системы головного мозга, среди которых наибольшее значение имеют: моноаминергическая (пирацетам вызывает увеличение содержания в мозге дофамина и норадреналина, некоторые другие ноотропы — серотонина), холинергическая (пирацетам и меклофеноксат увеличивают содержание ацетилхолина в синаптических окончаниях и плотность холинергических рецепторов, холина альфосцерат, производные пиридоксина и пирролидина улучшают церебральную холинергическую проводимость), глутаматергическая (мемантин и глицин воздействуют через N-метил-D-аспартат (NMDA) подтип рецепторов). В результате клинических исследований и экспериментов на животных выделен также целый ряд дополнительных механизмов, вносящих свой вклад в ноотропную активность нейрометаболических стимуляторов. Ноотропы оказывают мембраностабилизирующее (регуляция синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках, стабилизация и нормализация структуры клеточных мембран), антиоксидантное (ингибирование образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов клеточных мембран), антигипоксическое (снижение потребности нейронов в кислороде в условиях гипоксии) и нейропротективное действие (повышение устойчивости нервных клеток к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза). Значительную роль играет улучшение микроциркуляции в головном мозге за счет оптимизации пассажа эритроцитов через сосуды микроциркуляторного русла и ингибирования агрегации тромбоцитов. Результатом комплексного воздействия ноотропных средств является улучшение биоэлектрической активности и интегративной деятельности мозга, что проявляется характерными изменениями электрофизиологических паттернов (облегчение прохождения информации между полушариями, увеличение уровня бодрствования, усиление абсолютной и относительной мощности спектра ЭЭГ коры и гиппокампа, увеличение доминирующего пика). Повышение кортико-субкортикального контроля, улучшение информационного обмена

в мозге, позитивное воздействие на формирование и воспроизведение памятного следа приводят к улучшению памяти, восприятия, внимания, мышления, повышению способности к обучению, активации интеллектуальных функций. Способность улучшать познавательные (когнитивные) функции дала основание обозначать препараты ноотропного ряда как «стимуляторы познания».

11.4. КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

В спектре клинической активности ноотропов (нейрометаболических стимуляторов) выделяют следующие основные эффекты:

1. Ноотропное действие (влияние на нарушенные высшие корковые функции, уровень суждений и критических возможностей, улучшение кортикального контроля субкортикальной активности, мышления, внимания, речи).

2. Мнемотропное действие (влияние на память, обучаемость).

3. Повышение уровня бодрствования, ясности сознания (влияние на состояние угнетенного и помраченного сознания).

4. Адаптогенное действие (влияние на толерантность к различным экзогенным факторам, в том числе медикаментам, повышение общей устойчивости организма к действию экстремальных факторов).

5. Антиастеническое действие (влияние на слабость, вялость, истощаемость, явления психической и физической астении).

6. Психостимулирующее действие (влияние на апатию, гипобулию, апатичность, бедность побуждений, психическую инертность, психомоторную заторможенность).

7. Антидепрессивное действие.

8. Седативное (транквилизирующее) действие, уменьшение раздражительности и эмоциональной возбудимости.

9. Вегетативное действие (влияние на головную боль, головокружение, церебрастенический синдром).

10. Антикинетическое действие.

11. Противопаркинсоническое действие.

12. Противозипелитическое действие, влияние на эпилептическую пароксизмальную активность.

Из вышеперечисленных фармакодинамических свойств одни присущи всем ноотропным препаратам, другие — избирательны. В клинических условиях каждый препарат реализует весь спектр присущих ему свойств и изолированно оценить каждое из них зачастую не представляется возможным. Стимулирующее влияние ноотропов на психическую деятельность не сопровождается речевым и двигательным возбуждением, истощением функциональных возможностей организма, развитием привыкания и пристрастия, хотя в некоторых случаях они могут вызывать беспокойство и расстройство сна. Положительным свойством ноотропов является их малая

токсичность, хорошая сочетаемость с препаратами других фармакологических групп и практическое отсутствие побочных действий и осложнений. Следует, однако, отметить, что фармакологическая активность большинства средств этой группы невысока, эффекты развиваются постепенно (как правило, после нескольких недель приема), что обуславливает необходимость назначения их в больших дозах и в течение длительного времени. Первоначально ноотропы использовались, в основном, при лечении нарушений функций головного мозга у пожилых пациентов с органическим мозговым синдромом. В последние годы их стали широко применять в разных областях медицины, в том числе в гериатрической, акушерской и педиатрической практике, неврологии, психиатрии и наркологии. Ноотропные средства применяют при деменции различного генеза (сосудистой, сенильной, при болезни Альцгеймера), хронической цереброваскулярной недостаточности, психоорганическом синдроме, последствиях нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы, интоксикации, нейроинфекции, интеллектуально-мнестических расстройствах (нарушение памяти, концентрации внимания, мышления), астеническом, астено-депрессивном и депрессивном синдроме, невротическом и невротоподобном расстройстве, вегетососудистой дистонии, хроническом алкоголизме (энцефалопатия, психоорганический синдром, абстиненция), для улучшения умственной работоспособности. В детской практике показаниями к назначению ноотропов являются задержка психического и речевого развития, умственная отсталость, последствия перинатального поражения ЦНС, детский церебральный паралич, синдром дефицита внимания. При острых состояниях в неврологической клинике (острый ишемический инсульт, черепно-мозговая травма) показана эффективность пирацетама, холина альфосцерата, глицина, церебролизина. Некоторые ноотропы используют для коррекции нейролептического синдрома (деанола ацеглумат, пиритинол, пантогам, гопантенная кислота), заикания (фенибут, пантогам), гиперкинезов (фенибут, гопантенная кислота, мемантин), расстройств мочеиспускания (никотиноил-ГАМК, пантогам), нарушений сна (глицин, фенибут, кальция гамма-гидроксипутират), мигрени (никотиноил-ГАМК, пиритинол, семакс), головокружения (пирацетам, Фенибут, гинкго Билоба), для профилактики укачивания (фенибут, ГАМК). В офтальмологии (в составе комплексной терапии) применяют никотиноил-ГАМК (открытоугольная глаукома, сосудистые заболевания сетчатки и желтого пятна), гинкго Билоба (старческая дегенерация желтого пятна, диабетическая ретинопатия).

Литература

1. *Travis, M. J.* Pharmacological treatment of the newly diagnosed patients with schizophrenia / M. J. Travis, R. W. Kerwin // *Advanced in psychiatric treatment*. 1997. Vol. 3. P. 331–338.
2. *Searle, G.* Optimising neuroleptic treatment for psychiatric illness / G. Searle // *Psychiatric Bulletin*. 1998. Vol. 22. P. 548–551.
3. *Morriso, D. P.* Management of treatment refractory schizophrenia / D. P. Morriso // *British Journal of Psychiatry*. 1996. Vol. 169. P. 15–20.
4. *Levinson, D. F.* Treatment of Schizoaffective Disorder and Schizophrenia with Mood Symptoms / D. F. Levinson, C. Umaphy, M. Musthaq // *American Journal of Psychiatry*. 1999. Vol. 156. P. 1138–1148.
5. *Campbell, M.* The use of atypical antipsychotics in the management of schizophrenia / M. Campbell, P. I. Young, D. V. Bateman // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999. Vol. 47. P. 13–22.
6. *Гелдер, М.* Оксфордское руководство по психиатрии / М. Гелдер, Д. Гэт, Р. Мейо. Киев: Сфера, 1999. Т. 1. С. 230–237.
7. *Wright, P.* Acute patient: new treatment options / P. Wright. *Clinical Update in Schizophrenia Treatment*. WPA, 2001. М. 18–32.
8. *Каплан, Г. И.* Клиническая психиатрия / Г. И. Каплан, Б. Дж. Сэдок. М.: Медицина, 1994. С. 264–272.
9. *Gupta, S.* Topiramate in Bipolar and Schizoaffective Disorder: mood-stabilizing properties in treatment refractory patient / S. Gupta, P. Masand, B. Frank. 12 CINP Congress, 2000.
10. *Stephen, M.* Stahl *Psychopharmacology of Antipsychotics* / M. Stephen. Martin Dunitz, 2000. P. 16–36, 43–52.
11. *Яничак, Ф. Дж.* Принципы и практика психофармакотерапии / Ф. Дж. Яничак, Д. М. Дэвис. Киев: Ника-Центр, 1999. С. 142–191.

Оглавление

Введение (<i>Е. И. Скугаревская</i>)	3
1. Микроструктурная организация головного мозга (<i>В. Г. Обьедков</i>).....	4
2. Структурно-функциональная организация головного мозга (<i>В. Г. Обьедков</i>).....	7
3. Нейротрансмиссивные механизмы головного мозга (<i>В. Г. Обьедков</i>)	11
3.1. Химическая природа нейротрансмиттеров	11
3.2. Рецепторы и синтез нейромедиаторов	12
3.3. Воздействие нейротрансмиттеров на постсинаптические рецепторы.....	13
3.4. Воздействие нейротрансмиттеров на пресинаптические рецепторы	15
3.5. Удаление медиаторов из синаптической щели.....	15
4. Отдельные медиаторные системы мозга (<i>В. Г. Обьедков</i>).....	15
4.1. Ацетилхолин.....	15
4.2. Биогенные амины.....	17
4.3. Серотонин	19
4.4. Гистамин	20
4.5. Глутамат.....	20
4.6. ГАМК и глицин	21
4.7. Нейропептиды	22
5. Общие представления о механизмах действия психотропных лекарственных препаратов (<i>Е. А. Хмельницкая</i>).....	23
6. Нейролептики (<i>Е. А. Хмельницкая</i>)	23
6.1. Краткая история	23
6.2. Современная химическая классификация антипсихотиков	24
6.3. Клинические эффекты и медицинские показания.....	25
6.4. Показания к применению.....	27
6.5. Хлорпромазиновый эквивалент.....	29
6.6. Побочные эффекты и осложнения терапии нейролептиками	30
6.7. Препараты пролонгированного действия.....	32
7. ЭСТ (электросудорожная терапия) (<i>О. А. Скугаревский</i>).....	33
7.1. Показания и противопоказания	34
7.2. Осложнения и методы их купирования	34
7.3. Принципы назначения ЭСТ	35
8. Антидепрессанты (<i>О. А. Скугаревский</i>).....	36
8.1. Механизм действия антидепрессантов	36
8.2. Клинические эффекты антидепрессантов	37
8.3. Классификация препаратов.....	39

8.4. Осложнения терапии антидепрессантами и методы их купирования.....	42
9. Бензодиазепины (<i>В. Г. Обьедков</i>)	43
9.1. Краткая история	43
9.2. Химическая структура, клинические эффекты и медицинские показания.....	43
9.3. Фармакокинетика.....	44
9.4. Фармакодинамика.....	45
9.5. Осложнения терапии бензодиазепинами и методы их купирования.....	46
10. Нормотимики (<i>О. А. Скугаревский</i>)	48
10.1. Механизм действия.....	49
10.2. Другие препараты, применяющиеся для лечения маниакальных состояний.....	51
11. Ноотропы (нейрометаболические стимуляторы) (<i>В. Г. Обьедков</i>)	51
11.1. Краткая история	51
11.2. Классификация ноотропов (нейрометаболических стимуляторов).....	53
11.3. Механизм действия.....	54
11.4. Клинические эффекты.....	55
Литература.....	57

Учебное издание

Скугаревский Олег Алексеевич
Объедков Виктор Георгиевич
Хмельницкая Екатерина Александровна

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
СОВРЕМЕННЫХ ПСИХОТРОПНЫХ
ПРЕПАРАТОВ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск В. Г. Объедков
Редактор Н. А. Лебедко
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать _____. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. _____. Уч.-изд. л. _____. Тираж ____ экз. Заказ _____.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет.

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

220030, г. Минск, Ленинградская, 6.